



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Abordagem clínica da Falência Reprodutiva Precoce: a realidade portuguesa

Carlota Fernandes de Lima Saraiva

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Doutora Maria de Fátima Carvalho Serrano
Coorientador: Prof. Doutor José Martinez de Oliveira

Covilhã, maio de 2014

Dedicatória

Aos meus pais.

À minha irmã.

Agradecimentos

À Doutora Maria de Fátima Carvalho Serrano, pela orientação exemplar, motivação, dedicação e disponibilidade sempre presentes ao longo da realização deste projeto.

Ao Professor Doutor José Martinez de Oliveira, pelo apoio, acessibilidade e oportunidade em realizar este trabalho.

Ao Professor Paulo Duarte, pela colaboração, disponibilidade em aplicar questionários e acompanhamento em toda a análise estatística do projeto.

Aos meus amigos, pela amizade sempre demonstrada e apoio incondicional.

Á Flávia, pelos seis anos fantásticos que vivemos juntas e pela presença constante em todos os momentos, bons e maus, que vivi na Covilhã.

Ao Pedro, pela paciência e companheirismo ao longo da elaboração do trabalho.

Aos meus avós, pelo apoio e orgulho que demonstram por mim.

Aos meus pais, irmã e Fernando, por me ajudarem a realizar os meus sonhos e ensinarem a ter vontade e força para vencer.

Resumo

Introdução: O Aborto Recorrente (AR) é uma entidade heterogénea e multifatorial, ocorrendo em 1 a 2% dos casais. No sentido de promover a qualidade dos cuidados prestados aos casais que sofrem de AR, protocolos têm sido desenvolvidos por sociedades científicas de diferentes países. Embora todas recomendem uma prática clínica baseada na evidência, a adesão a estas orientações clínicas é pequena e a prática médica é muito diversa. Portanto, há necessidade de conhecer a realidade portuguesa na abordagem clínica das situações de AR e definir linhas de orientação atualizadas. São objetivos deste trabalho conhecer a abordagem diagnóstica e terapêutica adotadas pelos Serviços de Ginecologia e Obstetrícia em Portugal e identificar eventuais diferenças e similitudes nas suas práticas clínicas.

Materiais e Métodos: Estudo transversal e descritivo, baseado na aplicação de um questionário *online*, elaborado especificamente para o efeito, cujo o acesso foi enviado por correio eletrónico aos Diretores de Serviço de 36 serviços de Ginecologia e Obstetrícia do país. Para testar a associação entre variáveis categóricas foi utilizado o teste do Qui-quadrado (χ^2). A comparação entre variáveis contínuas foi efetuada através do teste de Mann-Whitney para amostras independentes. A análise estatística foi efetuada no *Microsoft Office Excel 2010* e no programa *Statistical Package for the Social Sciences versão 21*.

Resultados: Dos 36 Serviços abordados, 20 colaboraram no estudo. Metade integram hospitais de Apoio Perinatal (HAP) e 45% (n=9) hospitais de Apoio Perinatal Diferenciado (HAPD). Setenta por cento disponibiliza uma consulta especializada em situações de AR. A definição de AR tem sido sede de controvérsia e, com este estudo, verifica-se que em Portugal a definição também não é uniforme entre os Serviços. Os fatores médicos associados ao AR mais frequentemente diagnosticados são a Síndrome dos Anticorpos Antifosfolípidos e as anomalias cromossómicas embriofetais. A ecografia vaginal 2D, a pesquisa de anticorpos antifosfolípidos e o cariotipo de sangue periférico do casal, são os únicos exames realizados sistematicamente na investigação dos fatores associados ao AR.

Conclusão: Globalmente, a prática clínica dos Serviços portugueses não difere muito do que está preconizado na literatura e nas orientações normativas desenvolvidas noutros países. Contudo, verificam-se diferenças quer na definição adotada de AR, quer na abordagem diagnóstica e terapêutica destas situações entre os Serviços. Este estudo reforça a importância de uniformizar a definição de AR, da existência de uma consulta dedicada ao estudo destas situações e enfatiza a necessidade da implementação de linhas de orientação atualizadas e a adesão às mesmas.

Palavras-Chave

Aborto Recorrente, abordagem diagnóstica e terapêutica.

Abstract

Introduction: Recurrent miscarriage is an heterogeneous and multifactorial entity, occurring in 1% to 2% of the couples. With the aim of promoting the quality RM couples' care, protocols have been developed by scientific societies of different countries. Although all of them recommend a medical practice based on evidence, the adherence to these guidelines is small and the medical practice is very diverse. So, there is a need to know the Portuguese reality of the clinical approach in RM situations and define new guidelines. The aims of this work are to know the diagnostic approach and the therapeutic adopted by Gynecology and Obstetrics Services in Portugal and to identify possible dissemblance and resemblance in their clinical practice.

Materials and Methods: Transversal descriptive study, based on an online questionnaire, specifically designed for this purpose, which the access was sent by e-mail to the Service Directors of the 36 Gynecology and Obstetrics services of the country. To test the association between categorical variables was used the Chi-squared (χ^2) test. The comparison between continuous variables was made by a Mann-Whitney test for independent samples. The statistical analysis was made in Microsoft Office Excel 2010 with the Statistical Package for the Social Sciences version 21 program.

Results: Of the 36 services addressed, 20 cooperated with the study. Half of the them are parte of Perinatal Support hospitals and 45% (n=9) Differential Perinatal Support Hospital. Seventy percent of them offers a specialized consult in MR situations. The definition of MR have been a focus of controversy and, with this study, it appears that in Portugal this definition is not uniform between the services. The medical factors associated to RM most frequently diagnosed are Antiphospholipids Antibodies Syndrome and embryofetal chromosomal anomaly. The 2D vaginal ultrasound, antiphospholipids antidodies research and the couple's peripheral blood karyotype are the only tests that systematically can be made in the investigation of RM associated factors.

Conclusion: Globally, the clinical practice of the Portuguese services does not differ too much in what is recommended in the literature and in the guidelines developed in other countries. However, there are differences both in the adopted RM definition and in the diagnostic approach and therapeutic of these situations between the services. This study reinforce the importance of standardize of the MR definition, the existence of a consult dedicated to this situations emphasizes the need of new guidelines implementation and there adherence.

Keywords

Recurrent miscarriage, diagnostic and therapeutic approach.

Índice

Dedicatória.....	iii
Agradecimentos	iv
Resumo	v
Abstract.....	vi
Índice	vii
Lista de Gráficos	ix
Lista de Tabelas.....	x
Lista de Acrónimos.....	xii
1. Introdução	1
2. Material e Métodos	3
2.1. Descrição do Estudo	3
2.2. Amostra	3
2.3. Método de recolha de dados	3
2.4. Instrumento de Investigação	3
2.5. Metodologia Estatística	4
3. Resultados	5
3.1. Caraterização da amostra	5
3.1.1. Tipo de hospital em estudo.....	5
3.1.2. Consulta especializada	6
3.1.3. Definição de Aborto Recorrente	6
3.1.4. Grupo etário materno	7

3.1.5. Partos anteriores	7
3.1.6. Idade gestacional das perdas anteriores	8
3.1.7. Idade gestacional nas situações de Aborto Recorrente Embrionário	8
3.1.8. Dados da história clínica	9
3.2. Fatores médicos associados ao Aborto Recorrente	10
3.3. Abordagem diagnóstica e terapêutica nas situações de AR	11
3.3.1. Fatores anatómicos	11
3.3.2. Fatores cromossómicos	12
3.3.3. Trombofilia materna	13
3.3.4. Fatores endócrinos	15
3.3.5. Fatores imunológicos	16
3.3.6. Fatores infecciosos	17
3.3.7. Aborto Recorrente inexplicado	18
4. Discussão	19
5. Conclusões e perspectivas futuras	25
6. Referências bibliográficas.....	27
7. Anexos	29

Lista de Gráficos

Gráfico 1 - Tipo de hospital	5
Gráfico 2 - Distritos onde os hospitais se localizam	5
Gráfico 3 - Distribuição dos casos de AR por grupo etário.....	7
Gráfico 4 - Estudo citogenético dos produtos de concepção de acordo com o tipo de consulta	13

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Definição de Aborto Recorrente adotada pelos diferentes Serviços	6
Tabela 2 - Distribuição dos casos de AR de acordo com a paridade da mulher	7
Tabela 3 - Distribuição dos casos de AR por idade gestacional	8
Tabela 4 - Distribuição dos casos de AR Embrionário de acordo com a idade gestacional	8
Tabela 5 - Dados da história clínica considerados mais importantes na avaliação das situações de AR	9
Tabela 6 - Distribuição, por grau de frequência, dos fatores médicos associados ao AR	10
Tabela 7 - Distribuição, por grau de frequência, dos ECD requisitados para despiste de anomalias anatómicas	11
Tabela 8 - Abordagem terapêutica nos casos de AR associado a anomalias anatómicas	12
Tabela 9 - Distribuição, por grau de frequência, dos ECD requisitados para o estudo de fatores citogenéticos	12
Tabela 10 - Distribuição, por grau de frequência, dos Anticorpos antifosfolípidos requisitados para o estudo do AR	13
Tabela 11 - Distribuição, por grau de frequência, de outros ECD efetuados para a pesquisa de trombofilia	14
no AR	14
Tabela 12 - Abordagem terapêutica nos casos de AR associado à Síndrome dos Anticorpos Antifosfolípidos, sem antecedentes de trombose materna	14
Tabela 13 - Abordagem terapêutica nos casos de AR associado a outras trombofilias, sem antecedentes de trombose materna	15
Tabela 14 - Distribuição, por grau de frequência, dos ECD requisitados para a investigação de disfunções endócrinas	15
Tabela 15 - Abordagem terapêutica nos casos de AR associado a disfunções endócrinas	16
Tabela 16 - Distribuição, por grau de frequência, dos ECD requisitados para o estudo dos fatores imunológicos maternos	16
Tabela 17 - Abordagem terapêutica nos casos de AR associado a fatores imunológicos maternos	17
Tabela 18 - Distribuição, por grau de frequência, dos exames requisitados para o estudo de fatores infecciosos	17

Tabela 19 - Abordagem terapêutica nos casos de AR inexplicado	18
---	----

Lista de Acrónimos

AAS - Ácido Acetilsalicílico

Ac - Anticorpo

AR - Aborto Recorrente

ASRM - American Society for Reproductive Medicine

ECD - Exames complementares de diagnóstico

GnRH - Gonadotropin-releasing hormone

HAPD - Hospital de Apoio Perinatal Diferenciado

HAP - Hospital de Apoio Perinatal

HBPM - Heparina de baixo peso molecular

MTHFR - Metileno Tetrahydrofolato Redutase

HLA - Antígenos de Histocompatibilidade

SAAF - Síndrome dos Anticorpos Antifosfolípidos

TSH - Thyroid-stimulating hormone

1. Introdução

Aborto espontâneo é definido como perda da gravidez antes do feto se tornar viável, o que inclui todas as interrupções, desde a concepção até às 24 semanas de gestação.^{1,2} Por sua vez, Aborto Recorrente (AR) caracteriza-se, classicamente, pela existência de três ou mais abortos espontâneos consecutivos, antes da 22ª semana de gestação.¹ Enquanto o aborto espontâneo ocorre em, aproximadamente, 15% das gravidezes diagnosticadas clinicamente em mulheres em idade reprodutiva, o AR tem uma incidência de 1% a 2%, na mesma população.^{2,3}

Atualmente, a definição de AR tem sido sede de controvérsia. As diferenças entre as várias terminologias usadas são relativas ao número e idade gestacional das perdas, à ocorrência, ou não, de abortos consecutivos e à inclusão de perdas pré-clínicas.^{4,5} Recentemente, a American Society for Reproductive Medicine (ASRM), redefiniu o AR como a existência de 2 ou mais perdas gestacionais consecutivas, documentadas por ecografia ou exame histopatológico.³ Os abortos podem ainda ser classificados consoante a idade gestacional em que ocorrem. Oitenta por cento dos abortos clínicos ocorre antes da 12ª semana de gestação e apenas 20% após esta.⁶

A idade materna e o número de perdas anteriores são dois fatores de risco independentes para uma perda futura,^{1,7,8} sendo, o primeiro, o determinante mais importante para o aborto esporádico em geral e, também, para o AR.^{4,7} Assim, enquanto a incidência de AR em mulheres com idade inferior a 25 anos é de aproximadamente 1,2%, já em mulheres com 45 anos ou mais pode ultrapassar os 50%.⁴ A história reprodutiva materna é também preditor independente de uma perda futura.^{1,7,8} O risco de aborto aumenta a cada perda sucessiva de gravidez, podendo atingir 40% após três perdas consecutivas.¹

Na literatura são múltiplos os estudos que associam o AR a fatores com diferentes graus de evidência. Entre estes encontram-se os cromossómicos, anatómicos, imunológicos, endócrinos, infecciosos.^{1,3,7,8,9} No entanto, em mais de 50% dos casos nenhum fator é identificado sendo estas situações classificadas como AR inexplicado.^{2,4} Nestes casos, não existe nenhum tratamento médico efetivo.² Estas mulheres têm um bom prognóstico em gestações subsequentes apenas com terapia de suporte, sem necessidade de intervenção farmacológica ou cirúrgica.⁴ É importante referir que o AR é uma entidade heterogénea e que mais do que um fator pode estar subjacente às perdas de gravidez. A presença de mais do que um fator aumenta dramaticamente o risco de perda futura.⁹

A avaliação de uma mulher saudável, após um primeiro aborto, não é recomendada porque se trata de um evento esporádico e, portanto, nenhuma medida diagnóstica ou terapêutica é justificável.³ Recentemente, tem sido sugerido que o risco de aborto, após 2 perdas sucessivas, é similar ao risco existente após 3.¹⁰ Assim, é razoável iniciar uma investigação

depois de 2 ou mais abortos espontâneos sucessivos, especialmente quando o casal tem dificuldade em conceber.³

A avaliação de um casal com AR deve incluir uma história clínica orientada, com documentação de gestações anteriores, exames anátomo-patológicos realizados em abortos prévios, evidência de doença aguda ou crónica, história familiar de perda de gravidez e cirurgia ginecológica ou complicações da mesma.³ Na literatura, tal como em relação aos fatores etiológicos, vários exames e tratamentos têm vindo a ser preconizados para o estudo e a terapêutica do AR, alguns dos quais sem evidência científica.^{3,9} Dentro das investigações mais frequentemente realizadas encontram-se o cariótipo do sangue periférico dos progenitores, exames para estudo da morfologia da cavidade uterina (ecografia transvaginal, histerossonografia, histerossalpingografia ou histeroscopia) e a pesquisa de anticorpos antifosfolípidos.^{3,9}

O tratamento do AR deve ser direcionado à causa subjacente, contudo, na maior parte das situações, o prognóstico, mesmo sem tratamento, é bom.³

No sentido de promover a qualidade dos cuidados prestados, protocolos de atuação têm sido desenvolvidos por sociedades científicas de diferentes países.^{1,2,11,12,13} Embora todos recomendem uma prática clínica baseada na evidência, com avaliações de resultados através de estudos randomizados e controlados, o fato é que a adesão a estas normas de conduta é pequena e a prática clínica é muito heterogénea, pautando-se frequentemente pela realização de numerosos e dispendiosos testes de diagnóstico e por intervenções terapêuticas empíricas e ineficazes.^{14,15}

De forma a divulgar e implementar linhas de orientação atualizadas, reduzindo a discrepância da prática entre profissionais e otimizando os cuidados a estes casais, pretendeu-se conhecer a realidade portuguesa na abordagem clínica das situações de Aborto Recorrente.

1.1. Objetivo Geral

Foi objetivo do presente estudo, conhecer a abordagem diagnóstica e terapêutica das situações de Aborto Recorrente adotada pelos Serviços de Ginecologia e Obstetrícia em Portugal.

1.1.1. Objetivos específicos

- Averiguar eventuais diferenças e similitudes na prática clínica entre os diferentes Serviços, nomeadamente no que respeita à existência ou não de consulta especializada.

2. Material e Métodos

2.1. Descrição do Estudo

Estudo transversal descritivo, baseado na aplicação de um questionário *online*, que compreende questões abertas e fechadas. (Anexo 1)

2.2. Amostra

O universo do estudo foram os 36 Serviços de Ginecologia e Obstetrícia do país. Obtiveram-se respostas de 20 deles, que constituíram a amostra. Todos os questionários foram incluídos na análise, mesmo os que não tivessem todas as perguntas respondidas por completo.

2.3. Método de recolha de dados

Com o intuito de expor o âmbito e objetivos do estudo, dar a conhecer o questionário e solicitar a autorização e colaboração no preenchimento do mesmo, foi estabelecido um contato, por correio eletrónico, com os Diretores e Conselhos de Administração de todos os Serviços de Ginecologia e Obstetrícia existentes em Portugal. A confidencialidade das respostas foi devidamente garantida, sendo a identificação do hospital facultativa.

Pretendia-se que o questionário fosse respondido pelos Diretores de Serviço ou por alguém que especificamente atendesse em consulta ou espaço próprio, este tipo de situações.

A recolha de dados foi efetuada através do questionário *online*, entre os dias 12 e 20 de janeiro de 2014. Após duas semanas, os hospitais que não tinham respondido, foram contactados por telefone solicitando-se a resposta. Os dados recolhidos foram tratados conjuntamente e de forma anónima em relação à sua origem.

O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior.

2.4. Instrumento de Investigação

Como principal instrumento de investigação foi elaborado, por mim e pelos meus orientadores, um questionário *online* constituído por 4 partes.

Na primeira parte, com o objetivo de caraterizar o Serviço participante, averiguaram-se: dados relativos ao hospital, o seu perfil (Apoio Perinatal Diferenciado, Apoio Perinatal, outro hospital Público ou hospital Privado), região do país onde se localiza, existência ou não de consulta dedicada ao estudo das situações de AR, critérios utilizados na definição de AR e número de novos casos observados anualmente; o questionário incluía ainda questões sobre alguns dados epidemiológicos: grupo etário e paridade maternas mais frequentes em situações de AR, idade gestacional das perdas mais frequente, e por último, dados da história clínica consideradas mais importantes na avaliação de casais com AR.

Na segunda parte, com o objetivo de caracterizar a abordagem diagnóstica adotada em cada Serviço, questionou-se sobre os exames complementares de diagnóstico requisitados aquando do estudo do AR.

A terceira parte possibilitou conhecer os fatores médicos mais frequentemente associados ao AR encontrados em cada Serviço.

Na quarta e última parte, inquiriu-se sobre as orientações terapêuticas dadas às situações de AR.

2.5. Metodologia Estatística

Os resultados foram apresentados como frequências e percentagens. Para testar a associação entre variáveis categóricas foi utilizado o teste do Qui-quadrado (χ^2). A comparação entre variáveis contínuas foi efetuada através do teste de Mann-Whitney para amostras independentes. A análise estatística foi efetuada no *Microsoft Office Excel 2010* e no programa *Statistical Package for the Social Sciences versão 21* (Inc., Chicago, IL), considerando-se um nível de significância de 5%.

3. Resultados

Obtiveram-se respostas de 20 dos 36 Serviços de Ginecologia e Obstetrícia convidados. Nem todos responderam ao questionário na sua totalidade, pelo que o número de respostas é variável em cada pergunta.

3.1. Caraterização da amostra

3.1.1. Tipo de hospital em estudo

Metade dos serviços participantes (n=10) integram hospitais de Apoio Perinatal e 45% (n=9) hospitais de Apoio Perinatal Diferenciado. (Gráfico 1). Nove localizam-se na região Centro, 5 na região Norte, 4 na região Sul e 2 nas ilhas. (Gráfico 2).

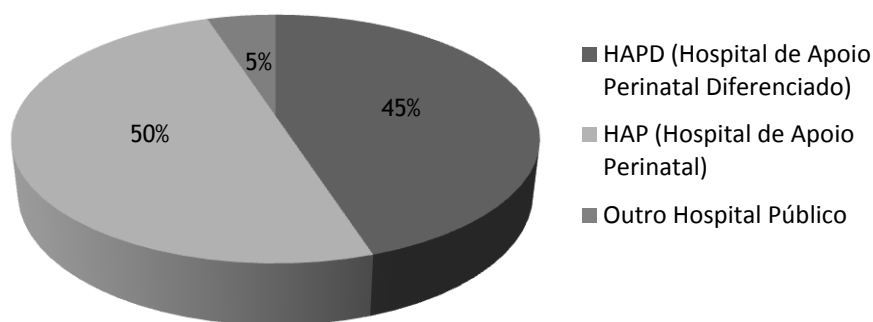


Gráfico 1 - Tipo de hospital

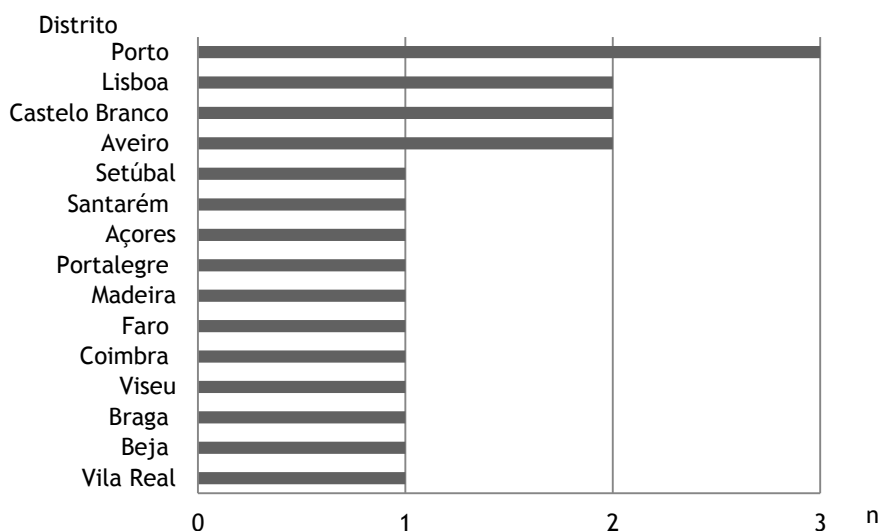


Gráfico 2 - Distritos onde os hospitais se localizam

3.1.2. Consulta especializada

A maioria dos hospitais (14/20), referiu ter uma consulta dedicada às situações de aborto recorrente, sendo que todos os HAPD (9/9) a têm, mas somente metade dos HAP (5/10) disponibiliza este tipo de serviço específico.

Apenas nove serviços apresentaram dados relativos ao número estimado de primeiras consultas realizadas anualmente a casais com AR (variando entre um mínimo 10 e um máximo 70). Destes, oito tinham consultas dedicadas a este tipo de situações.

3.1.3. Definição de Aborto Recorrente

A maior parte dos Serviços é concordante quanto ao número de perdas incluídas na definição de AR e 70% (14/20) define-o como a existência de três abortos espontâneos consecutivos. Relativamente à idade gestacional em que ocorrem as perdas, verificou-se uma discrepância nos critérios adotados pelas diferentes instituições. Assim, enquanto três Serviços englobam na definição todas as perdas abaixo das 24 semanas, sete incluem apenas perdas com menos de 22 semanas e quatro perdas com menos de 20 semanas de gestação. Trinta por cento dos Serviços (6/20), adota a definição da ASRM e define o AR como a existência de 2 ou mais abortos espontâneos consecutivos, se documentados por ecografia ou exame histológico. (Tabela 1) Esta última definição é adotada por 35,7% (n=5) dos Serviços que têm uma consulta especializada e apenas por um (16,7%) dos restantes; esta diferença não é, contudo, significativa ($p>0,05$).

Tabela 1 - Definição de Aborto Recorrente adotada pelos diferentes Serviços (20 Serviços)

Definição de Aborto Recorrente	n	n/N%
Três ou mais perdas gestacionais consecutivas antes da 24ª semana	3	15%
Três ou mais abortos espontâneos consecutivos antes da 22ª semana	7	35%
Três ou mais abortos espontâneos consecutivos antes da 20ª semana	4	20%
Dois ou mais abortos espontâneos consecutivos, se documentados por ecografia ou exame histopatológico	6	30%

A maioria dos Serviços (80%; n=16), utilizou sempre a mesma definição e 20% (n=4) modificou-a nos últimos cinco anos.

3.1.4. Grupo etário materno

Apenas dezasseis centros indicaram os grupos etários maternos que, na sua população, mais frequentemente se associam ao AR. Globalmente, todos apontaram como mais frequentes idades maternas mais tardias. (Gráfico 3)

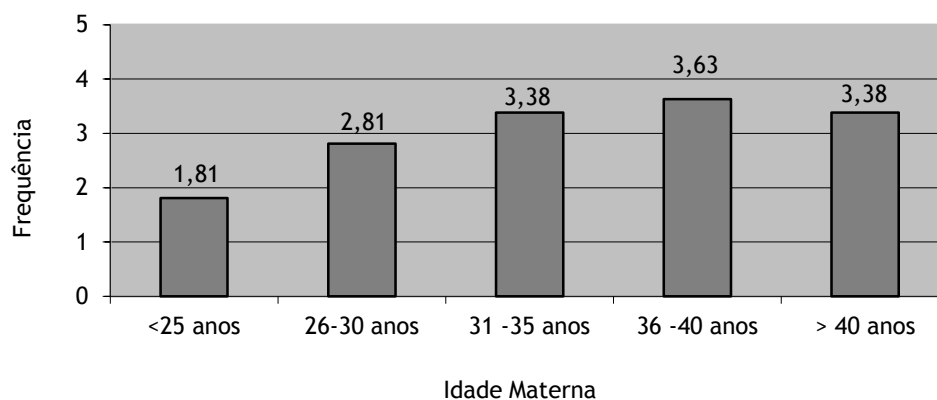


Gráfico 3 - Distribuição dos casos de AR por grupo etário

3.1.5. Partos anteriores

Dos Serviços que responderam a esta questão, a maior parte (78,6%) refere que o AR é mais frequente em nulíparas e menos frequente em mulheres com mais do que um filho vivo. (Tabela 2)

Tabela 2 - Distribuição dos casos de AR de acordo com a paridade da mulher

Paridade	Grau de Frequência*			Total de Serviços
	1 n (n/N%)	2 n (n/N%)	3 n (n/N%)	
Nulípara	11 (78,6)	1 (7,1)	2 (14,3)	14
Primípara (um filho vivo)	1 (8,3)	10 (83,3)	1 (8,3)	12
Mais do que um filho vivo	2 (20)	1 (10)	7 (70)	10

* A classificação 1 considera-se mais frequente e classificação 3 menos frequente

3.1.6. Idade gestacional das perdas anteriores

Relativamente à idade gestacional em que ocorrem as perdas, a maioria dos Serviços referiu que, na sua população, são mais frequentes antes da 10^a semana de gestação e menos frequentes depois da 16^a semana de gestação. (Tabela 3)

Tabela 3 - Distribuição dos casos de AR por idade gestacional

Idade gestacional das perdas	Grau de Frequência*				Total de Serviços
	1 n (n/N%)	2 n (n/N%)	3 n (n/N%)	4 n (n/N%)	
Antes da 10 ^a semana	12 (80)	1 (6,7)	-	2 (13,3)	15
Entre a 10 ^a e a 12 ^a semana	1 (8,3)	9 (75)	2 (16,7)	-	12
Entre a 12 ^a e a 16 ^a semana	-	2 (18,2)	9 (81,8)	-	11
Depois da 16 ^a semana	2 (18,2)	-	-	9 (81,8)	11

* A classificação 1 considera-se mais frequente e classificação 4 menos frequente

3.1.7. Idade gestacional nas situações de Aborto Recorrente Embrionário

Dos Serviços que responderam a esta questão, a maior parte considera que, na sua população, as perdas embrionárias são mais comuns entre a 6^a semana e 8^a semana de gestação. (Tabela 4)

Tabela 4 - Distribuição dos casos de AR Embrionário de acordo com a idade gestacional

Idade gestacional (AR < 10/0 semanas)	Grau de Frequência*			Total de Serviços
	1 n (n/N%)	2 n (n/N%)	3 n (n/N%)	
Até à 6 ^a semana	2 (25)	4 (50)	2 (25)	8
Entre a 6 ^a e a 8 ^a semana	11 (78,6)	2 (14,3)	1 (7,1)	14
A partir da 8 ^a semana (≥ 8/0 semanas)	2 (18,2)	4 (36,3)	5 (45,5)	11

* A classificação 1 considera-se mais frequente e classificação 3 menos frequente

3.1.8. Dados da história clínica

Os dados da história clínica apontados pelos como os de maior importância na avaliação de casais que consultam por AR foram: a idade materna, a história obstétrica anterior, a existência de doença autoimune, diabetes e disfunção tiroideia maternas. Por outro lado, a idade paterna e a etnia materna são menos valorizados. No entanto, o grau de importância atribuído por cada Serviço é variável. (Tabela 5)

Tabela 5 - Dados da história clínica considerados mais importantes na avaliação das situações de AR

Dados da História Clínica	Muito importante n (n/N%)	Importante n (n/N%)	Pouco importante n (n/N%)	Sem importância n (n/N%)	Total de Serviços
Idade materna	19 (95)	1 (5)	-	-	20
Antecedentes obstétricos	15 (75)	5 (25)	-	-	20
Doença autoimune materna	16 (84,2)	3 (15,8)	-	-	19
Diabetes materna	10 (52,6)	8 (42,1)	1 (5,3)	-	19
Disfunção tiroideia materna	8 (42,1)	11 (57,9)	-	-	19
Antecedentes pessoais e familiares	9 (45)	9 (45)	2 (10)	-	20
Índice de massa corporal (IMC) materno	8 (40)	10 (50)	2 (10)	-	20
Hábitos tabágicos maternos	7 (35)	8 (40)	5 (25)	-	20
Exposição a tóxicos e fatores ambientais	6 (35,3)	7 (41,2)	4 (23,5)	-	17
Outras co-morbilidades maternas	4 (26,7)	9 (60)	2 (13,3)	-	15
Idade paterna	1 (5,3)	13 (68,4)	4 (21)	1 (5,3)	19
Etnia materna	3 (15)	3 (15)	9 (45)	5 (25)	20

3.2. Fatores médicos associados ao Aborto Recorrente

Os fatores associados ao AR referidos como mais frequentemente diagnosticados nos hospitais participantes foram a Síndrome dos Anticorpos Antifosfolípidos materna e as anomalias cromossômicas embriofetais. Entre os menos prevalentes, encontram-se os fatores infecciosos e as anomalias cromossômicas de algum dos progenitores. (Tabela 6)

Tabela 6 - Distribuição, por grau de frequência, dos fatores médicos associados ao AR

Fatores Médicos	Grau de Frequência*					Total de serviços
	1 n (n/N%)	2 n (n/N%)	3 n (n/N%)	4 n (n/N%)	5 n (n/N%)	
Síndrome dos Anticorpos Antifosfolípidos	-	3 (17,7)	4 (23,5)	3 (17,7)	7 (41,2)	17
Anomalias cromossômicas do ovo	2 (14,3)	2 (14,3)	-	6 (42,9)	4 (28,6)	14
Outras Trombofilias	-	4 (26,7)	4 (26,7)	4 (26,7)	3 (20)	15
Disfunções endócrinas	1 (6,2)	7 (43,8)	6 (37,5)	1 (6,2)	1 (6,2)	16
Fatores imunológicos	2 (13,3)	6 (40)	3 (20)	3 (20)	1 (6,7)	15
Anomalias anatómicas uterinas	2 (12,5)	8 (50)	4 (25)	2 (12,5)	-	16
Alterações cromossômicas parentais	3 (17,7)	12 (70,6)	1 (5,9)	-	1 (5,9)	17
Fatores infecciosos	6 (37,5)	4 (25)	4 (25)	2 (12,5)	-	16
Outros fatores	-	1 (33,3)	-	-	2 (66,7)	3

* A classificação 1 considera-se rara e a classificação 5 mais frequente

3.3. Abordagem diagnóstica e terapêutica nas situações de AR

Nos 20 serviços participantes, a ecografia vaginal 2D, a pesquisa de anticorpos antifosfolípidos e o cariotipo de sangue periférico do casal, são os únicos exames realizados sistematicamente na investigação dos fatores associados ao aborto recorrente.

3.3.1. Fatores anatómicos

Na investigação dos fatores anatómicos uterinos, os exames complementares de diagnóstico efetuados com maior frequência são a ecografia transvaginal (2D) e a histeroscopia, realizados pela totalidade dos Serviços que responderam a esta questão. Os exames menos requisitados são a ressonância magnética nuclear pélvica e a ecografia transabdominal (3D). (Tabela 7)

Tabela 7 - Distribuição, por grau de frequência, dos ECD requisitados para despiste de anomalias anatómicas

Exames Complementares de Diagnóstico	Sempre n (n/N%)	Frequentemente n (n/N%)	Raramente n (n/N%)	Nunca n (n/N%)	Total de Serviços
Ecografia transvaginal (2D)	17 (85)	3 (15)	-	-	20
Histeroscopia	6 (33,3)	10 (55,6)	2 (11,1)	-	18
Ecografia transabdominal (2D)	5 (26,3)	2 (10,5)	11 (57,9)	1 (5,3)	19
Histerossalpingografia	2 (11,1)	7 (38,9)	8 (44,4)	1 (5,6)	18
Laparoscopia	-	4 (22,2)	9 (50)	5 (27,8)	18
Ecografia transvaginal (3D)	2 (11,1)	2 (11,1)	4 (22,2)	10 (55,6)	18
Histerossonografia	1 (5,9)	-	9 (52,9)	7 (41,2)	17
Ecografia transabdominal (3D)	1 (5,5)	-	7 (38,9)	10 (55,6)	18
Ressonância magnética nuclear pélvica	-	-	11 (78,6)	3 (21,4)	14

A estratégia terapêutica adotada nos casos de septo uterino é bastante consensual, sendo a cirurgia histeroscópica a realizada por 95% dos Serviços. Nas situações de útero unicórnio, útero bicórnio e útero arcuato geralmente não é efetuado nenhum tratamento. Nas situações de incompetência cérvico-ístmica, a ciclorrafia profilática é a orientação de escolha na maioria dos Serviços. A miomectomia, quer por via abdominal quer por via histeroscópica, é o tratamento preferencial nos casos de fibromiomas. Na Síndrome de Asherman/Sinéquias, também existe consenso na abordagem terapêutica e todos os Serviços optam pela lise histeroscópica. (Tabela 8)

Tabela 8 - Abordagem terapêutica nos casos de AR associado a anomalias anatómicas

Fatores Anatómicos	Abordagem Terapêutica					Total de Serviços
	Sem tratamento n (n/N%)	Cirurgia histeroscópica n (n/N%)	Ciclorrafia profilática n (n/N%)	Miomectomia n (n/N%)	Outro tratamento n (n/N%)	
Septo uterino	1 (5)	19 (95)	-	-	-	20
Útero unicórnio	15 (100)	-	-	-	-	15
Útero bicórnio	14 (93,3)	1 (6,7)	-	-	-	15
Útero arcuato	15 (100)	-	-	-	-	15
Incompetência cérvico-istmica	-	1 (5)	18 (90)	-	1 (5)	20
Fibromiomas	-	4 (21)	-	14 (73,7)	1 (5,3)	19
Síndrome de Asherman/ Sinéquias	-	20 (100)	-	-	-	20

3.3.2. Fatores cromossômicos

O cariotipo dos progenitores e embriofetal são exames solicitados com grande frequência pelos Serviços participantes. (Tabela 9)

Tabela 9 - Distribuição, por grau de frequência, dos ECD requisitados para o estudo de fatores citogenéticos

Exames Complementares de Diagnóstico	Sempre n (n/N%)	Frequentemente n (n/N%)	Raramente n (n/N%)	Total de Serviços
Cariotipo do sangue periférico (casal)	13 (68,4)	6 (31,6)	-	19
Estudo citogenético dos produtos concepção	7 (38,9)	7 (38,9)	4 (22,2)	18

Existem no entanto práticas diferentes entre os hospitais. Assim, enquanto o cariotipo de sangue periférico do casal é pedido por todos, já o estudo citogenético dos produtos de concepção é realizado preferencialmente naqueles que têm uma consulta especializada. (U=8,500; p=0,01) (Gráfico 4)

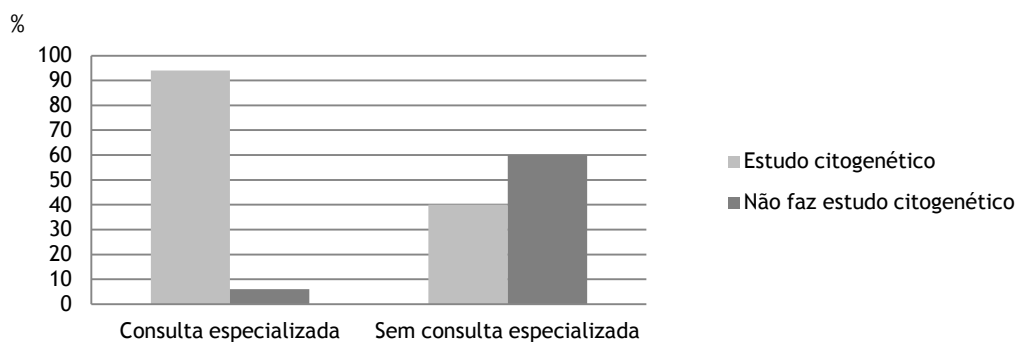


Gráfico 4 - Estudo citogenético dos produtos de concepção de acordo com o tipo de consulta

Quanto à orientação dos casos nos quais são identificadas anomalias cromossômicas ovulares ou dos progenitores, 55,6% (10/18) recomenda apenas aconselhamento enquanto que 44,4% (8/18) propõe a realização de diagnóstico pré-natal pré-implantatário.

3.3.3. Trombofilia materna

A pesquisa dos principais anticorpos antifosfolípidos (anticardiolipina, anti-β2 glicoproteína 1 e anticoagulante lúpico) é realizada por todos os Serviços. Os Anticorpos anti-anexina V são requisitados em seis de catorze Serviços. (Tabela 10)

Tabela 10 - Distribuição, por grau de frequência, dos Anticorpos antifosfolípidos requisitados para o estudo do AR

Anticorpos Antifosfolípidos	Sempre n (n/N%)	Frequentemente n (n/N%)	Raramente n (n/N%)	Nunca n (n/N%)	Total de Serviços
Pesquisa de Ac. Anticardiolipina	11 (57,9)	8 (42,1)	-	-	19
Pesquisa de Ac. Anticoagulante lúpico	11 (57,9)	8 (42,1)	-	-	19
Pesquisa de Ac. Anti-β2 glicoproteína 1	10 (55,6)	8 (44,4)	-	-	18
Pesquisa de Ac. Anti-anexina V	3 (21,4)	1 (7,1)	2 (14,3)	8 (57,1)	14

A pesquisa da trombofilia hereditária é efetuada por mais de 50% dos Serviços. As mutações para o fator V e II e os défices nos anticoagulantes naturais, são os exames mais requisitados. Treze centros realizam ainda o doseamento da homocisteinémia (Tabela 11).

Tabela 11 - Distribuição, por grau de frequência, de outros ECD efetuados para a pesquisa de trombofilia no AR

Outras Trombofilias	Sempre n (n/N%)	Frequentemente n (n/N%)	Raramente n (n/N%)	Nunca n (n/N%)	Total de Serviços
Mutação para o Fator V de Leiden	7 (38,9)	8 (44,4)	2 (11,1)	1 (5,6)	18
Doseamento da Proteína C	8 (47)	7 (41,2)	1 (5,9)	1 (5,9)	17
Doseamento da Proteína S	7 (38,9)	8 (44,4)	1 (5,6)	2 (11,1)	18
Doseamento da Antitrombina	7 (41,2)	8 (47)	1 (5,9)	1 (5,9)	17
Resistência à Proteína C ativada	6 (35,3)	7 (41,2)	2 (11,8)	2 (11,8)	17
Homocisteinémia	6 (35,3)	5 (29,4)	2 (11,8)	4 (23,5)	17
Inibidor do ativador do plasminogénio (PAI-1)	6 (33,3)	4 (22,2)	3 (16,7)	5 (27,8)	18
Mutação para a MTHFR 677CT	5 (31,3)	5 (31,3)	3 (18,7)	3 (18,7)	16
Mutação para a Protrombina G20210A	4 (25)	5 (31,3)	4 (25)	3 (18,7)	16

Dezanove dos 20 Serviços inquiridos reportaram ter, na sua população, situações de AR com critérios laboratoriais de Síndrome dos Anticorpos Antifosfolípidos com ou sem antecedentes de trombose materna. Todos medicam estes casos, sendo a heparina de baixo peso molecular (HBPM) associada ao AAS em baixa dosagem a terapêutica mais frequentemente utilizada. No entanto, enquanto 57,1% (n=8) dos Serviços com consulta especializada utilizam esta terapêutica, apenas 40% (n=2) dos que não a têm, optam por esta combinação. Um Serviço transfere estas situações para um hospital mais habilitado, nenhum Serviço trata estas situações com corticosteroides ou imunoglobulina endovenosa e um não tem casos nesta alínea. (Tabela 12)

Tabela 12 - Abordagem terapêutica nos casos de AR associado à Síndrome dos Anticorpos Antifosfolípidos, sem antecedentes de trombose materna

Abordagem Terapêutica	Total de respostas (19 Serviços)	
	n	n/N%
AAS + HBPM	10	52,6%
Apenas AAS em baixa dosagem	6	31,6%
Apenas heparina de baixo peso molecular (HBPM)	2	10,5%
Outro tratamento ou outra combinação*	1	5,3%

* Pedia-se para especificar

Da mesma forma, em mulheres sem antecedentes de trombose materna, quando é identificada a presença de outras trombofilias, a associação AAS e HBPM é o tratamento mais realizado. Um Serviço transfere estas situações para outro hospital mais habilitado. Três Serviços não têm casos nesta alínea. (Tabela 13)

Tabela 13 - Abordagem terapêutica nos casos de AR associado a outras trombofilias, sem antecedentes de trombose materna

Abordagem Terapêutica	Total de respostas (15 Serviços)	
	n	n/N%
AAS + HBPM	8	53,3%
Apenas heparina de baixo peso molecular (HBPM)	4	26,7%
Apenas AAS em baixa dosagem	2	13,3%
Outro tratamento ou outra combinação*	1	6,7%

* Pedia-se para especificar

3.3.4. Fatores endócrinos

Os exames requeridos com maior frequência no estudo dos fatores endócrinos são os doseamentos da T4 ou T4 livre, TSH, prolactina e progesterona plasmáticas. (Tabela 14)

Tabela 14 - Distribuição, por grau de frequência, dos ECD requisitados para a investigação de disfunções endócrinas

Exames Complementares de Diagnóstico	Sempre n (n/N%)	Frequentemente n (n/N%)	Raramente n (n/N%)	Nunca n (n/N%)	Total de Serviços
Doseamento de T4 ou T4 livre	14 (70)	5 (25)	1 (5)	-	20
Doseamento de TSH	16 (80)	2 (10)	1 (5)	1 (5)	20
Doseamento de prolactina	11 (55)	5 (25)	4 (20)	-	20
Doseamento de progesterona plasmática	11 (55)	4 (20)	4 (20)	1 (5)	20
Doseamento de T3 ou T3 livre	12 (63,1)	3 (15,8)	3 (15,8)	1 (5,3)	19
Glicémia/ Hg glicosilada	9 (50)	6 (33,3)	3 (16,7)	-	18
Doseamento de androgénios	4 (20)	8 (40)	7 (35)	1 (5)	20

Em relação à abordagem terapêutica, a suplementação com progesterona, sistemática ou orientada foi a mais referida pelos 17 Serviços que responderam a esta questão. Nenhum Serviço efetua medicação com análogos de GnRH e um Serviço não tem casos nesta alínea. (Tabela 15)

Tabela 15 - Abordagem terapêutica nos casos de AR associado a disfunções endócrinas

Abordagem Terapêutica	Total de respostas (17 Serviços)	
	n	n/N%
Levotiroxina apenas se identificada carência	6	35,3%
Suplementação sistemática com progesterona	5	29,4%
Suplementação com progesterona apenas se identificada carência	3	17,6%
Metformina se excesso ponderal	1	5,9%
Metformina apenas se identificada deficiência do controle glicémico	1	5,9%
Outro tratamento ou outra combinação*	1	5,9%

* Pedia-se para especificar

3.3.5. Fatores imunológicos

Os exames requisitados com maior frequência são a pesquisa de anticorpos antitiroideos e de anticorpos antinucleares. Por outro lado, o estudo das células *natural killer* (NK), a pesquisa de citocinas quando das perdas gestacionais e a tipagem dos HLA são exames raramente requisitados. (Tabela 16)

Tabela 16 - Distribuição, por grau de frequência, dos ECD requisitados para o estudo dos fatores imunológicos maternos

Exames Complementares de Diagnóstico	Sempre n (n/N%)	Frequentemente n (n/N%)	Raramente n (n/N%)	Nunca n (n/N%)	Total de serviços
Pesquisa de Ac. antitiroideos	9 (47,4)	7 (36,8)	3 (15,8)	-	19
Pesquisa de Ac. antinucleares	5 (27,8)	9 (50)	2 (11,1)	2 (11,1)	18
Estudo dos antígenos de histocompatibilidade (HLA)	1 (6,2)	3 (18,8)	4 (25)	8 (50)	16
Pesquisa de citocinas aquando das perdas gestacionais	-	-	6 (40)	9 (60)	15
Estudo das células <i>natural killer</i> (NK)	-	-	5 (35,7)	9 (64,3)	14

Dos doze Serviços que responderam à questão sobre a abordagem terapêutica nos casos de AR aloimune ou AR associado a doença autoimune materna, nove referem não ter na sua população este tipo de situações. Dois Serviços utilizam corticosteroides, um Serviço refere efetuar imunização materna com leucócitos de origem paterna e outro transfere estas situações para outro hospital mais habilitado. Nenhum Serviço medica com imunoglobulina endovenosa. (Tabela 17)

Tabela 17 - Abordagem terapêutica nos casos de AR associado a fatores imunológicos maternos

Abordagem Terapêutica	Total de respostas (6 Serviços)	
	n	n/N%
Nenhuma	2	13,3%
Corticosteroides	2	13,3%
Imunização materna com leucócitos de origem paterna	1	6,7%
Outro tratamento ou outra combinação*	1	6,7%

* Pedia-se para especificar

3.3.6. Fatores infecciosos

O exame bacteriológico do exsudado vaginal e a pesquisa de micoplasma são realizados por cerca de metade dos respondentes. (Tabela 18)

Tabela 18 - Distribuição, por grau de frequência, dos exames requisitados para o estudo de fatores infecciosos

Exames realizados	Sempre n (n/N%)	Frequentemente n (n/N%)	Raramente n (n/N%)	Nunca n (n/N%)	Total de serviços
Exame bacteriológico do exsudado vaginal	6 (31,6)	7 (36,8)	5 (26,3)	1 (5,3)	19
Pesquisa de Ureaplasma/ Micoplasma	4 (21,1)	7 (36,8)	6 (31,6)	2 (10,5)	19
Serologia para Listeria	3 (16,7)	5 (27,8)	6 (33,3)	4 (22,2)	18

Todos os Serviços tratam as situações identificadas de vaginose bacteriana.

3.3.7. Aborto Recorrente inexplicado

Nas situações de Aborto Recorrente inexplicado, o AAS em baixa dosagem é a terapêutica mais realizada. Um Serviço medica com AAS e progesterona e nenhum medica com corticosteroides ou imunoglobulina endovenosa estes casos. Dois Serviços não têm casos nesta alínea. (Tabela 19)

Tabela 19 - Abordagem terapêutica nos casos de AR inexplicado

Abordagem Terapêutica	Total de respostas (17 Serviços)	
	n	n/N%
AAS em baixa dosagem	9	53%
Suplementação com progesterona	3	17,6%
Heparina de baixo peso molecular (HBPM)	2	11,8%
Outro tratamento ou outra combinação*	1	5,9%
Nenhuma	2	11,8%

* Pedia-se para especificar

4. Discussão

Metade dos Serviços que participaram neste estudo (n=10) integram hospitais de Apoio Perinatal e a maior parte (n=9) localiza-se na região Centro do país. Não é surpreendente que, enquanto todos os HAPD (n=9) têm uma consulta dedicada ao estudo das situações de AR, apenas metade dos HAP (5/10) disponibiliza este tipo de serviço.

A definição de AR tem sido sede de controvérsia^{4,5} e, com este estudo, verifica-se que em Portugal a definição também não é uniforme entre os Serviços. Setenta por cento define o AR classicamente como a existência de pelo menos três ou mais abortos espontâneos consecutivos. Relativamente à idade gestacional em que ocorrem as perdas, classicamente a definição de AR inclui abortos com menos de 22 semanas.¹ Neste estudo, 35% dos Serviços mantém este limite temporal e 15% inclui perdas com menos de 24 semanas. Por outro lado, a definição de AR, recentemente redefinida pela ASRM, é adotada por 6 Serviços participantes (30%). Entre estes, 5 (83,3%) têm uma consulta especializada.

As perdas de gravidez bioquímicas (período desde a concepção até à quarta semana de gestação) e embrionárias (desde a 5ª semana até à 9ª semana de gravidez) são muito mais frequentes do que as perdas fetais (a partir da 10ª semana de gestação).⁷ De acordo, com os dados desta investigação, também a maioria dos Serviços, 80% (12/15), considera as perdas embrionárias mais frequentes e 78,6% (11/14) declara que, dentro destas, são mais comuns entre a 6ª e a 8ª semana de gestação.

A idade materna é o determinante mais importante para o AR⁴ e neste estudo, tal como está descrito na literatura, todos os Serviços apontaram idades maternas mais tardias como as mais associadas à ocorrência de AR. A história reprodutiva materna é, também preditor independente de uma perda futura¹ e 78,6% (11/14) dos Serviços ponderam que o AR é mais frequente nas nulíparas.

Uma história clínica orientada deve fazer parte da avaliação de um casal com AR³ e dados como idade materna, antecedentes obstétricos, doença autoimune, diabetes e disfunção tiroideia maternas são apontados pelos Serviços como os de maior importância. Contudo, o grau de importância atribuído por cada Serviço é variável.

A Síndrome dos Anticorpos Antifosfolípidos e as anomalias cromossómicas embriofetais foram os fatores médicos associados ao AR referidos como mais frequentemente diagnosticados nos Serviços. De facto, na literatura, estes fatores são apontados em 15% e 30-57%, respetivamente, dos casais com AR.¹

É comum a todas as *guidelines*, que a contribuição e prevalência das anomalias congénitas uterinas no AR não está devidamente esclarecida, refletindo provavelmente a

heterogeneidade de critérios e técnicas de diagnóstico utilizadas nos vários estudos.^{1,12,13,16,17} As anomalias müllerianas congénitas potencialmente relevantes incluem o útero unicórnio, bicórnio, arcuato e o septo uterino, sendo este último, a anomalia congénita mais comum associada à perda da gravidez.^{12,13,16,17} O papel dos fibromiomas (submucosos, grandes e múltiplos) e da síndrome de Asherman/sinéquias uterinas nas situações de AR, é especulativo, mas pensa-se que possam afetar a implantação e aumentar o risco de AR.^{12,13,16,17} A incompetência cérvico-ístmica (ICI), congénita ou hereditária, é uma causa reconhecida de AR. O diagnóstico é baseado numa história de perdas gestacionais inexplicadas no 2º trimestre associadas a rotura espontânea das membranas ou a dilatação cervical indolor.^{1,12}

O Royal College of Obstetricians and Gynaecologists¹ propõe que todas as mulheres com aborto recorrente do 1º trimestre e todas as mulheres com um ou mais abortos do 2º trimestre devem realizar um estudo da cavidade uterina, sendo isto concordante com outras *guidelines*. Os métodos atualmente disponíveis são: ecografia pélvica com sonda transvaginal 2D ou 3D e/ou histerossalpingografia, complementadas se necessário com endoscopia (histeroscopia e laparoscopia).^{1,12,13,17} O valor da ressonância magnética nestas situações continua indeterminado.¹ Verifica-se, neste estudo, que existe uma grande heterogeneidade entre os exames utilizados pelos vários Serviços. No entanto, os exames requisitados com maior frequência são a ecografia transvaginal (2D) (85%; 17/20), histeroscopia (33,3%; 6/18) e a ecografia transabdominal (2D) (26,3%; 5/19), prática que não diverge muito do que está preconizado.

Relativamente ao tratamento, a cirurgia histeroscópica para correção do septo uterino deve ser considerada^{12,13,16,17} e, neste estudo, a cirurgia histeroscópica é realizada em 95% (19/20) dos casos de septo uterino. No entanto, o Royal College of Obstetricians and Gynaecologists¹ atesta que a evidência da resseção do septo uterino, nas mulheres com AR, para evitar um aborto, é insuficiente. Também nas pacientes com fibromiomas (submucosos, grandes e múltiplos), não há dados conclusivos de que o tratamento cirúrgico reduza o risco de perda futura da gravidez.¹³ Neste estudo, a miomectomia é o tratamento preferencial em 73,7% (14/19) dos casos de fibromiomas e todos os Serviços (20/20) optam pela cirurgia histeroscópica como abordagem terapêutica de escolha da Síndrome de Asherman/ Sinéquias. A ciclorrafia cervical, embora seja consensual, é defendida pela maior parte das orientações clínicas nas situações de incompetência cérvico-ístmica devidamente documentadas^{1,12} e neste estudo, efetivamente, é realizada em 90% (18/20) dos casos.

Em cerca de 3 a 5% dos casais com AR, um dos progenitores é portador de uma anomalia cromossómica estrutural, sendo as translocações equilibradas (recíprocas e Robertsonianas) as mais frequentes.^{1,12,13,16,17} Estes progenitores são fenoticamente normais, mas têm um risco aumentado de aborto espontâneo e de descendência com malformações congénitas, secundárias a alterações cromossómicas não equilibradas.^{1,12,16,17} O risco de aborto devido a anomalias cromossómicas do embrião aumenta também com o avançar da idade

materna.^{1,13,16} Por outro lado, a aneuploidia é extremamente comum durante a embriogénese, sendo responsável pela maior parte das perdas gestacionais do 1º trimestre. Por esse motivo, as *guidelines* da Sociedade Portuguesa de Obstetrícia e Medicina Materno-Fetal¹² e do Royal College of Obstetricians and Gynaecologists,¹ defendem a realização do estudo citogenético dos produtos de concepção a partir da terceira perda consecutiva. Se existir uma alteração cromossómica não equilibrada, os casais devem efetuar um cariótipo de sangue periférico. Neste estudo, embora os Serviços portugueses solicitem ambos os exames, respetivamente (38,9%; 7/18) e (68,4%; 13/19), existem práticas diferentes entre os mesmos. Assim, enquanto o cariótipo de sangue periférico do casal é pedido por todos, já o estudo citogenético dos produtos de concepção é realizado preferencialmente naqueles que têm uma consulta especializada.

Casais com um achado de cariótipo parental anormal devem ser referenciados para uma consulta de aconselhamento genético.^{1,12,13} As *guidelines* consideram que numa gestação futura seja realizado um estudo citogenético fetal após ponderação de riscos numa consulta de diagnóstico pré-natal.^{1,12,16,17} Na prática, 55,6% (10/18) dos Serviços apenas recomenda aconselhamento do casal mas, por outro lado, 44,4% (8/18) recomenda a realização de diagnóstico pré-natal pré-implantatório.

A Síndrome de Anticorpos Antifosfolípidos (SAAF) é uma causa bem estabelecida AR.^{1,12,13,16} Os anticorpos antifosfolípidos estão presentes em 15% das mulheres com AR, sendo os mais importantes o anticoagulante lúpico, os anticorpos anticardiolipina, e os anticorpos anti-B2glicoproteína 1.^{1,12,13}

O Royal College of Obstetricians and Gynaecologists¹ recomenda a investigação dos anticorpos antifosfolípidos a todas as mulheres com aborto recorrente do 1º trimestre e a todas as mulheres com um ou mais abortos do 2º trimestre, antes de uma futura gravidez. Na realidade, concordando com o que está preconizado na literatura, as pesquisas do anticoagulante lúpico, dos anticorpos anticardiolipina e dos anticorpos anti-B2 glicoproteína 1 são frequentemente requeridas por 57,9% (11/19), 57,9% (11/19) e 55,6% (10/18) dos Serviços, respetivamente.

Para o diagnóstico de SAAF, estes anticorpos devem ser positivos em duas determinações, com pelo menos 12 semanas de intervalo, em títulos moderados ou elevados.^{1,12,13}

Mulheres com SAAF devem ser consideradas para tratamento com aspirina em baixa dosagem associada a heparina de baixo peso molecular.^{1,12,13,16} Contudo, na ausência de antecedentes de trombose materna, apenas 52,6% (10/19) dos Serviços do nosso estudo utiliza AAS em associação com HBPM no tratamento desta síndrome.

Nas últimas duas décadas tem vindo a surgir uma grande controvérsia sobre a eventual associação entre algumas trombofilias hereditárias e adquiridas e a perda recorrente de gravidez. Os polimorfismos para o fator V Leiden e protrombina 20210GA, as deficiências em

anticoagulantes naturais (antitrombina, proteína C, Proteína S), a resistência adquirida à Proteína C ativada e a hiperhomocisteinémia têm sido os mais frequentemente associados.^{1,12,13,17} Apesar da American Society for Reproductive Medicine¹³ não recomendar a pesquisa de trombofilia hereditária em mulheres com AR, a Royal College of Obstetricians and Gynaecologists¹ recomenda essa pesquisa apenas em mulheres com perdas do 2º trimestre. Na prática, a pesquisa da mutação para o Fator V de Leiden, doseamento da proteína C e da proteína S e doseamento da antitrombina são requisitados com a maior frequência por 38,9% (7/18), 47% (8/17), 38,9% (7/18) e 41,2% (7/17) dos Serviços, respetivamente.

Não existe grau de evidência suficiente que avalie o efeito da heparina na gravidez para prevenir o aborto em mulheres com perdas do 1º trimestre associadas a trombofilias hereditárias.¹ No entanto, a terapia com heparina durante a gravidez pode ser benéfica para mulheres com perdas do 2º trimestre associadas a trombofilias hereditárias.¹ Por outro lado, no nosso estudo, 53,3% (8/15) dos Serviços, para além de recomendar a terapia com heparina, associa esta à aspirina.

É geralmente aceite que os distúrbios endócrinos maternos, como a diabetes e disfunção tiroideia, devem ser avaliados e tratados.^{1,12,13,16,17} Diabetes bem controlado não constitui um fator de risco para AR. Contudo, mulheres diabéticas com altos níveis de hemoglobina A_{1c} no 1º trimestre de gravidez, têm um risco aumentado de aborto.^{1,12,13,17} De facto, a glicémia/Hg glicosilada é requisitada por rotina em 50% dos Serviços (9/18). A Royal College of Obstetricians and Gynaecologists¹ considera que o efeito da suplementação de metformina na gravidez para prevenção do AR, é pouco evidente, e na prática, apenas 5,9% (1/17) dos nossos Serviços usa metformina se excesso ponderal e 5,9% (1/17) usa metformina apenas se identificada deficiência do controle glicémico.

Da mesma forma, enquanto os níveis de TSH se encontrarem em níveis considerados normais, o doseamento de T4 ou a pesquisa de anticorpos antitiroideus, não é recomendada.¹³ Por outro lado, o Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français¹⁷ declara que o doseamento da TSH e das hormonas T3 e T4, assim como a pesquisa de anticorpos tiroideus, devem fazer parte da avaliação do AR. Na prática, 80% dos Serviços participantes (16/20) require sempre doseamento de TSH e 70% (14/20) doseamento de T4 ou T4 livres. A levotiroxina é recomendada por 35,3% (6/17) dos mesmos, apenas se identificada carência.

Apesar do papel da hiperprolactinemia no AR não estar bem esclarecido, a American Society for Reproductive Medicine¹³ recomenda a suplementação de bromocriptina a mulheres com 2 ou mais perdas de gravidez e hiperprolactinemia, estando de acordo com o Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français.¹⁷ Na realidade, o doseamento de prolactina é efetuado sempre por 55% (11/20) dos Serviços mas nenhum apontou algum tratamento nestas situações.

A Síndrome dos Ovários Poliquísticos tem sido associada a um aumento do risco de aborto mas o mecanismo exato das perdas continua desconhecido.^{1,12,17} O Royal College of Obstetricians and Gynaecologists¹ refere que não existe benefício comprovado da suplementação com gonadotrofina coriônica humana nem da supressão hipofisária pré-concepcional com análogos GnRH e, de facto, nenhum dos Serviços inquiridos efetua nenhuma dessas abordagens terapêuticas.

A insuficiência do corpo lúteo também tem sido associada ao AR mas a sua avaliação e interpretação é problemática.¹³ A American Society for Reproductive Medicine¹³ e o Royal College of Obstetricians and Gynaecologists¹ apontam que não está comprovado o benefício da suplementação de progesterona nestas situações. Contudo, a American Society for Reproductive Medicine¹³ acrescenta, que em mulheres com 3 ou mais abortos consecutivos, a administração de progesterona pode ter algum benefício. Neste estudo, o doseamento de progesterona plasmática é sempre solicitado por 55% (11/20) dos Serviços deste estudo. Relativamente ao tratamento, apesar de não estar comprovado o benefício, 29,4% (5/17) faz suplementação sistemática com progesterona e 17,6% (3/17) faz suplementação com progesterona apenas se identificada carência.

O estudo dos antígenos de histocompatibilidade (HLA), das células natural killer (NK), bem como a pesquisa de citocinas quando das perdas gestacionais ou outros fatores imunológicos, não são recomendados na investigação de casais com AR.^{1,12,13} No entanto, em Portugal existem Serviços que os requisitam.

Tal como a abordagem diagnóstica, nenhuma imunoterapia deve ser recomendada a casais com AR até que hajam mais investigações que comprovem algum benefício.^{1,12,13} Na realidade, 13,3% (2/6) não recomenda nenhuma terapêutica, 13,3% (2/6) recomenda corticosteroides nestas situações e um Serviço (6,7%) refere efetuar imunização materna com leucócitos de origem paterna.

Não existe uma associação clara entre infeções e AR.^{1,12,13,17} Segundo a Sociedade Portuguesa de Obstetrícia e Medicina Materno-Fetal¹² e o Royal College of Obstetricians and Gynaecologists,¹ a vaginose bacteriana parece ser a única entidade infecciosa fortemente associada ao aborto recorrente do segundo trimestre, embora não se tenha demonstrado a eficácia da terapêutica antibiótica nestas situações.^{1,12,13} No entanto, na prática, apenas 31,6% (6/19) dos Serviços requisita sempre exame bacteriológico do exsudado vaginal e todos tratam as situações identificadas de vaginose bacteriana. Os estudos existentes não suportam a associação entre o AR e outras infeções urogenitais ou sistémicas causadas por ureaplasma/micoplasma, rubéola, sífilis, herpes, toxoplasmose, citomegalovírus ou listeria, e, portanto, não existem indicações de abordagem diagnóstica nem terapêutica nestas situações.^{1,12,13} Contudo, o Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français¹⁷ recomenda, em caso de AR, a pesquisa de micoplasma e clamídia no esfregaço vaginal.

Em mais de 50% dos casais com AR, não é possível identificar um fator para a perda da gravidez.^{1,12,13,16} Contudo, o sucesso de uma gravidez subsequente é de 75% apenas com terapia de suporte, sem nenhuma intervenção farmacológica ou cirúrgica.^{1,12,13,16} Na realidade, apenas 11,8% (2/17) dos Serviços participantes não efetua tratamento. O AAS em baixa dosagem é a terapêutica recomendada em 53% (9/17) dos Serviços.

5. Conclusões e perspetivas futuras

A maioria dos Serviços de Ginecologia e Obstetrícia, que responderam, pertencem a hospitais de Apoio Perinatal e a maioria afirma ter uma consulta dedicada ao estudo das situações de Aborto Recorrente.

A definição de AR tem sido sede de controvérsia e, com este estudo, verifica-se que em Portugal a definição também não é uniforme entre os Serviços. A uniformização do número de perdas é essencial para assegurar uma interpretação consistente dos dados epidemiológicos.

Os fatores médicos associados ao Aborto Recorrente mais frequentemente diagnosticados nos Serviços são a Síndrome dos Anticorpos Antifosfolípidos e as anomalias cromossómicas embriofetais.

Nos 20 Serviços participantes, a ecografia vaginal 2D, a pesquisa de anticorpos antifosfolípidos e o cariotipo de sangue periférico do casal, são os únicos exames realizados sistematicamente na investigação dos fatores associados ao aborto recorrente.

Globalmente, a prática clínica dos Serviços portugueses não difere muito do que está preconizado na literatura e nas orientações normativas desenvolvidas noutros países. Contudo, verificam-se diferenças quer na definição adotada de AR, quer na abordagem diagnóstica e terapêutica destas situações entre os Serviços.

Embora estivessem reunidos todos os cuidados em iniciar o projeto com a devida antecedência, por motivos burocráticos, este iniciou-se depois da data prevista, influenciando a dimensão da amostra. Visando o prazo de entrega do estudo, não foi possível prolongar mais a aplicação do questionário. A adesão dos Serviços ficou aquém do esperado provavelmente devido à complexidade do tema em estudo.

Como linhas futuras de investigação aconselha-se, a continuação deste trabalho de forma a incluir-se um maior número de Serviços; e a implementação de linhas de orientação atualizadas, reduzindo, assim, a discrepância da prática clínica entre os profissionais e otimizando os cuidados aos casais que sofrem de Aborto Recorrente. Para tal, será desejável criar um grupo de trabalho nacional orientado para estas situações que permita a normalização dos protocolos de estudo e terapêutica, ou se não uniformes, a comparação dos seus resultados.

Este estudo salienta a importância de se darem a conhecer os Serviços que se dedicam a esta problemática e definir as condições para a sua correta referência. Evidencia-se também a importância da existência de uma consulta dedicada ao estudo destas situações nos Serviços de Ginecologia e Obstetrícia. Neste sentido, é importante o investimento constante na

formação e atualização dos profissionais de saúde, que atendem estas consultas, sobre os melhores testes diagnósticos disponíveis e as intervenções terapêuticas mais eficazes.

6. Referências bibliográficas

1. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First-trimester and Second-trimester Miscarriage. 2011;(17).
2. Van den Berg MMJ, Vissenberg R, Goddijn M. Recurrent Miscarriage Clinics. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014;41(1):145-155.
3. Brezina PR. Classic and Cutting-Edge Strategies for the Management of Early Pregnancy Loss. *Obstet Gynecol Clin NA.* 2013.
4. Saravelos SH, Regan L. Unexplained Recurrent Pregnancy Loss. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014;41(1):157-166.
5. Christiansen OB. Research Methodology in Recurrent Pregnancy Loss. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014;41(1):19-39.
6. Cunningham F, MacDonald P, Gant N, Leveno K GIL. *Williams Obstetrics*. 19th editi. Appleton & Lange; 1993.
7. Lisboa UNDE, Doutoramento TDE, Medicina EM. Aborto recorrente. 2011.
8. Graça L C. *Medicina Materno Fetal 2.*; 2000:441-48.
9. McNamee KM, Dawood F, Farquharson RG. Mid-Trimester Pregnancy Loss. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014;41(1):87-102.
10. Jaslow CR, Carney JL, Kutteh WH. Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. *Fertil Steril.* 2010;93(4):1234-43.
11. Goddijn M. Recurrent Miscarriage : definition issues Recurrent Miscarriage : definition issues. 2009.
12. Serrano F, Nogueira I LJ. Aborto recorrente. *Sociedade Portuguesa de Obstetrícia e Medicina Materno-Fetal.* 1-5.
13. American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2012;98(5):1103-11.
14. Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet.* 2006;368(9535):601-11.

15. Fransen MTM, Korevaar JC, van der Veen F, Boer K, Leschot NJ, Goddijn M. Management of recurrent miscarriage: evaluating the impact of a guideline. *Hum Reprod.* 2007;22(5):1298-303.
16. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Repeated Miscarriage. 2013.
17. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Extrait des Mises à jour en Gynécologie et obstétrique. 2006.

7. Anexos

Anexo 1: Questionário para conhecer a Abordagem clínica da Falência Reprodutiva Precoce em Portugal

PROJETO DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

“Abordagem clínica da Falência Reprodutiva Precoce: a realidade portuguesa”

Cara(o) Colega

Para que se possa vir a elaborar um texto de análise da realidade portuguesa na abordagem das situações de Aborto Recorrente e eventualmente definir algum tipo de linha de orientação decidimos realizar este inquérito para o qual o SEU CONTRIBUTO é IMPRESCINDÍVEL.

O seu preenchimento não requer mais do que 10 minutos.

Os dados recolhidos serão tratados conjuntamente e de forma anónima em relação à sua origem, que apenas se comparam da mesma forma com os de outros clínicos/serviços, e no seu todo nos permitirão uma melhor compreensão do tema em estudo.

Muito obrigado pela sua colaboração!

Se no seu Serviço existe alguém que especificamente atende em consulta ou espaço próprio este tipo de situações, deverá ser esta(e) Colega a responder.

Carlota Saraiva (Aluna do Mestrado Integrado em Medicina)

Orientadora: Doutora Maria de Fátima Carvalho Serrano

Coorientador: Prof. Doutor José Martinez de Oliveira

QUESTIONÁRIO

1. O seu hospital é:

- ☐ Hospital de Apoio Perinatal Diferenciado
- ☐ Hospital de Apoio Perinatal
- ☐ Outro Hospital Público
- ☐ Hospital Privado

2. Região do País: _____

3. No seu serviço existe uma consulta dedicada ao estudo das situações de **Aborto Recorrente**?

☐

Não

☐

Sim

4. A definição **atualmente** utilizada no **Serviço** em que trabalha de **Aborto Recorrente** é:

- ☐ Existência de pelo menos **3 ou mais** perdas gestacionais consecutivas antes da **24º** semana
- ☐ Existência de pelo menos **3 ou mais** abortos espontâneos consecutivos antes da **22º** semana
- ☐ Existência de pelo menos **3 ou mais** abortos espontâneos consecutivos antes da **20º** semana
- ☐ Existência de **2 ou mais** abortos espontâneos consecutivos, **se documentados por ecografia ou exame histopatológico**

5. Esta definição que usa atualmente:

- ☐ É a mesma que sempre utilizou
- ☐ Foi adotada em substituição de outra anterior a partir do ano ____

6. O número de **novos casos** (primeiras consultas) de abortamento recorrente observados **anualmente** no **Serviço onde trabalha** é:

____ (dados obtidos de acordo com registo)

ou

____ (dados obtidos por estimativa)

7. Indique em termos de frequência os grupos etários maternos em que, no Serviço onde trabalha, é percentualmente mais comum a ocorrência de Aborto Recorrente?

		1	2	3	4	5
(para cada uma delas pontue numa escala de 1 a 5 em que 1 se considera MENOS frequente e 5 MAIS frequente)	≤ 25 anos _____	1	2	3	4	5
	25 ≤ 30 anos _____	1	2	3	4	5
	30 ≤ 35 anos _____	1	2	3	4	5
	35 ≤ 40 anos _____	1	2	3	4	5
	≥ 40 anos _____	1	2	3	4	5

8. Relativamente à paridade da mulher, no Serviço onde trabalha, o Aborto Recorrente é mais frequente na:

(para cada uma indique por ordem de frequência de 1 a 3 em que 1 se considera A MAIS frequente e 3 A MENOS frequente)

<input type="text"/>	Nulípara
<input type="text"/>	Primípara (um filho vivo)
<input type="text"/>	Mais do que um filho vivo

9. No seu Serviço, a idade gestacional em que as perdas são mais frequente é:

(para cada uma indique por ordem de frequência de 1 a 4 em que 1 se considera A MAIS frequente e 4 A MENOS frequente)

<input type="text"/>	depois da 16ª semana (≥ 16 semanas)
<input type="text"/>	entre a 12ª (≥ 12 semanas) e a 16ª semana (até 15 semanas e 6 dias)
<input type="text"/>	entre a 10ª (≥ 10 semanas) e a 12ª semana (até 11 semanas e 6 dias)
<input type="text"/>	antes da 10ª semana

10. Indique a idade gestacional mais frequente dos casos de Aborto Recorrente Embrionário ou Precoce (antes das 10/0 semanas), no Serviço onde trabalha:

(para cada uma indique por ordem de frequência de 1 a 3 em que 1 se considera A MAIS frequente e 3 A MENOS frequente)

<input type="text"/>	até à 6 ^o semana de gestação
<input type="text"/>	Entre a 6 ^o ($\geq 6/0$ semanas) e a 8 ^a (7 semanas e 6 dias) de gestação
<input type="text"/>	a partir da 8 ^o ($\geq 8/0$ semanas) de gestação

11. Quais os dados da história clínica que considera importantes na avaliação de casais que consultam por Aborto Recorrente:

(para cada um deles indique a importância)

	Muito importante	Importante	Pouco importante	Sem importância
Idade paterna				
Idade materna				
Etnia materna				
Antecedentes obstétricos				
Antecedentes pessoais e familiares				
Índice de massa corporal (IMC) materno				
Doença autoimune materna				
Diabetes materna				
Disfunção tiroideia materna				
Outras co-morbilidades maternas*				
Hábitos tabágicos maternos				
Exposição a tóxicos e fatores ambientais**				

*especifique por favor: _____

**especifique por favor: _____

12.

A - Dos exames abaixo listados, com que frequência os requisita aquando do estudo de situações de Aborto Recorrente:

(para cada um deles indique com que frequência os requisita)

	Sempre >90%	Frequentemente 50-90%	Raramente 10-50%	Nunca <10%
Ecografia transvaginal (2D)				
Ecografia transvaginal (3D)				
Ecografia transabdominal (2D)				
Ecografia transabdominal (3D)				
Histerossonografia				
Histerossalpingografia				
Histeroscopia				
Ressonância magnética nuclear pélvica				
Laparoscopia				

B - Dos exames abaixo listados, com que frequência os requisita aquando do estudo de situações de Aborto Recorrente:

(para cada um deles indique com que frequência os requisita)

	Sempre >90%	Frequentemente 50-90%	Raramente 10-50%	Nunca <10%
Doseamento de TSH				
Doseamento de T3 ou T3 livre				
Doseamento de T4 ou T4 livre				
Doseamento de Prolactina				
Doseamento de Progesterona plasmática				
Doseamento de Androgénios (Testosterona livre e total, 17-HPG, SDHEA, Androstenediona)				
Glicémia/ Hg glicosilada				

C - Dos exames abaixo listados, com que frequência os requisita aquando do estudo de situações de Aborto Recorrente:

(para cada um deles indique com que frequência os requisita)

	Sempre >90%	Frequentemente 50-90%	Raramente 10-50%	Nunca <10%
Cariotipo de sangue periférico (casal)				
Estudo citogenético dos produtos de concepção (em futura perda)				

D - Dos exames abaixo listados, com que frequência os requisita aquando do estudo de situações de Aborto Recorrente:

(para cada um deles indique com que frequência os requisita)

	Sempre >90%	Frequentemente 50-90%	Raramente 10-50%	Nunca <10%
Pesquisa de citocinas quando das perdas gestacionais				
Estudo das células <i>natural killer</i> (NK)				
Estudo dos antígenos de histocompatibilidade (HLA)				
Pesquisa de anticorpos antinucleares				
Pesquisa de anticorpos antitiroideos				
Pesquisa Ac. Anticardiolipina				
Pesquisa Ac. Anti- B2 glicoproteína 1				
Pesquisa Ac. Anticoagulante lúpico				
Pesquisa Ac. Anti- anexina V				
Doseamento da Antitrombina				
Doseamento da Proteína C				
Doseamento da Proteína S				
Homocisteinémia				
Resistência à Proteína C activada				
Mutação para o Factor V de Leiden				
Mutação para a Protrombina G20210A				
Mutação para a MTHFR 677CT				
Inibidor do ativador do plasminogénio (PAI-1)				

E - Dos exames abaixo listados, com que frequência os requisita aquando do estudo de situações de Aborto Recorrente:

(para cada um deles indique com que frequência os requisita)

	Sempre >90%	Frequentemente 50-90%	Raramente 10-50%	Nunca <10%
Exame bacteriológico do exsudado vaginal				
Pesquisa Ureaplasma/micoplasma				
VDRL				
Serologia para Listeria				
Serologia Toxoplasmose				
Serologia para Citomegalovirus				

F - Realiza mais algum exame para além dos apontados na investigação etiológica dos casos de Aborto Recorrente?

13. Os fatores médicos associados ao Aborto Recorrente mais prevalentes no seu Serviço são:

(para cada um deles pontue numa escala de 1 a 5 em que 5 se considera muito frequentes e 1 raros)

Anomalias cromossómicas do ovo	1	2	3	4	5
Anomalias cromossómicas de algum dos progenitores	1	2	3	4	5
Anomalias anatómicas uterinas maternas	1	2	3	4	5
Factores imunológicos	1	2	3	4	5
Síndrome Ac Antifosfolípidos	1	2	3	4	5
Outras Trombofilias	1	2	3	4	5
Disfunções endócrinas	1	2	3	4	5
Factores infecciosos	1	2	3	4	5
Outros fatores*	1	2	3	4	5

*especifique por favor:

14. No seu Serviço, orienta os seus casos de Aborto Recorrente com anomalias cromossómicas dos progenitores ou ovulares fazendo:

☐ Apenas aconselhamento ou ☐ Proposta de Diagnóstico Pré-natal pré-implantatório

15. Que orientação dá às situações de Aborto Recorrente associadas a diagnóstico de anomalia da morfologia uterina materna?

	Sem tratamento	Cirurgia histeroscópica	Ciclorrafia profilática	Miomectomia	Outro tratamento*
Septo uterino					
Útero unicórnio					
Útero bicórnio					
Útero arcuato					
Incompetência cérvico-ístmica					
Fibromiomas					
Síndrome de Asherman/ Sinéquias					

*especifique por favor: _____

16. Nas situações de Aborto Recorrente com critérios laboratoriais de **Síndrome de Anticorpos Antifosfolípidos, sem antecedentes de trombose materna**, efetua tratamento?

- ☐ Não tem casos incluídos nesta alínea
- ☐ Nenhum
- ☐ Apenas AAS em baixa dosagem
- ☐ Apenas heparina de baixo peso molecular (HBPM)
- ☐ AAS + HBPM
- ☐ Corticosteroides
- ☐ Imunoglobulina EV
- ☐ Outro tratamento ou outra combinação*

*especifique por favor:_____

17. Nas situações de Aborto Recorrente, quando identifica a presença de **outras trombofilias**, **sem antecedentes de trombose materna**, efetua tratamento?

- | | |
|--------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | Não tem casos incluídos nesta alínea |
| <input type="checkbox"/> | Nenhum |
| <input type="checkbox"/> | <u>Apenas</u> AAS em baixa dosagem |
| <input type="checkbox"/> | <u>Apenas</u> heparina de baixo peso molecular (HBPM) |
| <input type="checkbox"/> | AAS + HBPM |
| <input type="checkbox"/> | Outro tratamento ou outra combinação* |

*especifique por favor:_____

18. Nas situações de Aborto Recorrente com identificação de um **fator imunológico materno**, efetua tratamento?

- | | |
|--------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | Não tem casos incluídos nesta alínea |
| <input type="checkbox"/> | Nenhum |
| <input type="checkbox"/> | Imunização materna com leucócitos de origem paterna |
| <input type="checkbox"/> | Corticosteroides |
| <input type="checkbox"/> | Imunoglobulina EV |
| <input type="checkbox"/> | Outro tratamento ou outra combinação* |

*especifique por favor:_____

19. Nas situações de Aborto Recorrente em relação a **fator(es) endócrino(s) materno(s)**, efetua tratamento?

- | | |
|--------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | Não tem casos incluídos nesta alínea |
| <input type="checkbox"/> | Não faz mesmo se identificado algum défice |
| <input type="checkbox"/> | Suplementação sistemática com progesterona |
| <input type="checkbox"/> | Suplementação com progesterona apenas se identificada carência |
| <input type="checkbox"/> | Supressão hipofisária pré-concepcional com análogos GnRH |
| <input type="checkbox"/> | Metformina por sistema |
| <input type="checkbox"/> | Metformina se com excesso ponderal |
| <input type="checkbox"/> | Metformina apenas se identificada deficiência do controle glicémico |
| <input type="checkbox"/> | Levotiroxina |
| <input type="checkbox"/> | Levotiroxina apenas se identificada carência |
| <input type="checkbox"/> | Outro tratamento ou outra combinação* |

*especifique por favor:_____

20. Nas situações de Aborto Recorrente com identificação de um **fator infeccioso materno**, efetua tratamento?

- | | |
|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | Não tem casos incluídos nesta alínea |
| <input type="checkbox"/> | Não |
| <input type="checkbox"/> | Apenas tratamento da Vaginose bacteriana |
| <input type="checkbox"/> | Outro tratamento ou outra combinação* |

*especifique por favor: _____

21. Nas situações de Aborto Recorrente **inexplicado**, efetua tratamento?

- | | |
|--------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | Não tem casos incluídos nesta alínea |
| <input type="checkbox"/> | Nenhum |
| <input type="checkbox"/> | Suplementação com progesterona |
| <input type="checkbox"/> | AAS em baixa dosagem |
| <input type="checkbox"/> | Heparina de baixo peso molecular (HBPM) |
| <input type="checkbox"/> | Corticosteroides |
| <input type="checkbox"/> | Imunoglobulina EV |
| <input type="checkbox"/> | Outro tratamento ou outra combinação* |

*especifique por favor: _____