



Abortos Recorrentes Revisão de Literatura

Mariana Alexandra Cardoso Ribeiro

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

Orientador: Prof. Doutor José Alberto Fonseca Moutinho

abril de 2021

Agradecimentos

Em primeiro lugar, queria agradecer à minha família, que, desde o momento que entrei em Medicina, têm sido um grande apoio.

Um obrigado aos meus pais, em especial à minha mãe, por serem a minha maior fonte de força e por tudo o que tiveram de lidar comigo ao longo destes 6 anos. E ao meu irmão Pedro, por ter estado sempre ao meu lado e ajudado no que precisei.

Agradeço ao Prof. Doutor José Moutinho, pela paciência e disponibilidade com que orientou a realização desta dissertação.

À Covilhã, por ter sido, desde o início, um porto de abrigo e um lugar de reconforto.

À minha família na Covilhã, agradeço por me terem ajudado a crescer e por terem tornado esta cidade uma casa longe de casa. Obrigada pelo abrigo, pela comida e pelos dias que passei com vocês.

A todos, que de uma, ou de outra forma, me ajudaram a percorrer este caminho.

Por último, queria agradecer ao meu avô Cardoso por me ter ensinado tanto e por ser o homem que era. Por isso, “Carrega-me a espingarda!”.

Resumo

Introdução: Os abortos recorrentes são um problema de saúde reprodutiva, com uma incidência de 2 a 5% nos casais. Esta patologia tem um grande impacto na saúde física e mental da mulher, com várias causas possíveis, apesar de ainda, aproximadamente, 50% dos casos serem idiopáticos.

Objetivo: Com esta dissertação pretende-se reunir o conhecimento existente sobre as várias vertentes desta doença, desde a sua incidência, causas, avaliação clínica, tratamento e prognóstico.

Metodologia: A pesquisa bibliográfica foi realizada na plataforma PubMed entre abril de 2020 e março de 2021.

Resultados e Conclusões: Concluiu-se que é possível que a sua incidência tenha vindo a aumentar e que possa estar associada ao aumento da idade materna e/ou ao aumento de fatores de risco para abortos espontâneos. Os abortos recorrentes têm múltiplas causas possíveis: trombofílicas, fatores metabólicos e endocrinológicos, alterações do cariótipo cromossômico, anatómicas, infeções e fatores ambientais e psicológicos. Algumas destas causas continuam a ser objeto de controvérsia no seu impacto e necessidade de tratamento, sendo necessário uma maior uniformização da informação disponível, com vista a permitir elaborar recomendações mais concretas. É possível verificar uma evolução no conhecimento dos mecanismos existentes por detrás dos abortos recorrentes idiopáticos, sendo importante avançar nos tratamentos que poderão beneficiar estes casais, existindo alguns em estudo. Na avaliação clínica é necessária uma pesquisa detalhada com múltiplos exames e interajuda entre profissionais de várias áreas. As mulheres com abortos recorrentes têm risco mais elevado de complicações nas gravidezes subsequentes e um risco maior de doenças cardiovasculares. Em relação à definição desta patologia seria interessante haver uma maior uniformização para melhorar a qualidade dos resultados dos futuros estudos nesta área.

Palavras-chave

Abortos recorrentes; abortos espontâneos; incidência; causas; avaliação; tratamento; prognóstico

Abstract

Introduction: Recurrent miscarriages are a reproductive health problem, with an incidence of 2 to 5% of couples. This pathology has a major impact on women's physical and mental health and there are several possible causes, although, approximately, 50% of cases are still idiopathic.

Objective: This dissertation had the intention to gather the existing knowledge about the various aspects of this disease, from its incidence, causes, clinical evaluation, treatment and prognosis.

Methodology: The literature search was carried out on the PubMed platform between April 2020 and March 2021.

Discussion and Conclusion: It was concluded that it is possible that its incidence has been increasing and that it may be associated with an increase in maternal age and/or an increase in risk factors for spontaneous abortions. Recurrent abortions have multiple possible causes such as: thrombophilic, metabolic and endocrinological factors, changes in the chromosomal karyotype, anatomical, infections and environmental and psychological factors. Some of these causes are still controversial in terms of their impact and need for treatment, requiring greater standardization of the available information, to allow the elaboration of more concrete recommendations. It is possible to verify that there is an evolution in the knowledge of the mechanisms that exist behind the recurrent idiopathic abortions, being important to advance in the treatments that could benefit these couples, while some are already being carried out. In clinical evaluation, detailed research with multiple exams and mutual help among professionals from various areas is necessary. Women with recurrent miscarriages are at a higher risk of complications in subsequent pregnancies and have an increased risk of cardiovascular disease. Regarding the definition of this pathology, it would be interesting to have a better standardization to improve the quality of the results of future studies in this area.

Keywords

Recurrent miscarriages;spontaneous abortion;incidence;causes;clinical evaluation; treatment;prognosis

Índice

| | |
|--|------|
| Agradecimentos | iii |
| Resumo | v |
| Palavras-Chave | v |
| Abstract | vii |
| Keywords | vii |
| Índice | ix |
| Lista de Figuras | xiii |
| Lista de Acrónimos | xv |
| 1 Introdução | 1 |
| 2 Objetivos | 3 |
| 3 Materiais e Métodos | 5 |
| 4 Resultados e Discussão | 7 |
| 4.1 Incidência..... | 7 |
| 4.2 Causas | 9 |
| 4.2.1 Idiopáticas..... | 9 |
| 4.2.1.1 Tolerância Imunológica Materno-Fetal | 9 |
| 4.2.1.2 Infiltração Trofoblástica Disfuncional | 13 |
| 4.2.1.3 Stress Oxidativo | 14 |
| 4.2.1.4 Deficiência de Vitamina D | 15 |
| 4.2.1.5 Causas Masculinas | 16 |
| 4.2.2 Trombofílicas | 18 |
| 4.2.2.1 Síndrome Antifosfolipídico | 19 |
| 4.2.2.2 Trombofilias Hereditárias | 20 |
| 4.2.3 Fatores Metabólicos e Endocrinológicos | 21 |
| 4.2.3.1 Distúrbios Tiroídeos | 21 |
| 4.2.3.2 Hiperprolactinemia | 24 |
| 4.2.3.3 Síndrome do Ovário Poliquístico | 24 |
| 4.2.3.4 Diabetes Mellitus | 25 |
| 4.2.3.5 Insuficiência Lútea | 25 |
| 4.2.3.6 Hiperandrogenismo | 26 |
| 4.2.3.7 Reserva Ovária Diminuída | 26 |
| 4.2.4 Cariótipo Cromossômico | 27 |
| 4.2.5 Anomalias Anatômicas Uterinas | 29 |

| | | |
|---------|---|----|
| 4.2.6 | Infeções | 31 |
| 4.2.7 | Fatores Ambientais e Psicológicos | 32 |
| 4.3 | Avaliação Clínica | 34 |
| 4.4 | Terapêutica | 36 |
| 4.4.1 | Medidas Gerais | 36 |
| 4.4.2 | Idiopático | 36 |
| 4.4.2.1 | Por Stress Oxidativo | 38 |
| 4.4.2.2 | Por Falta de Vitamina D | 38 |
| 4.4.2.3 | Causas Masculinas | 38 |
| 4.4.3 | Por Trombofílicas | 39 |
| 4.4.3.1 | Síndrome Antifosfolipídico | 39 |
| 4.4.3.2 | Trombofilias Hereditárias | 40 |
| 4.4.4 | Por Fatores Metabólicos e Endocrinológicos | 40 |
| 4.4.4.1 | Distúrbios Tiroideus | 40 |
| 4.4.4.2 | Hiperprolactinemia | 42 |
| 4.4.4.3 | Síndrome do Ovário Poliquístico | 42 |
| 4.4.4.4 | Insuficiência Lútea | 42 |
| 4.4.5 | Por Cariótipos Cromossômicos Anormais | 43 |
| 4.4.6 | Por Anomalias Uterinas | 44 |
| 4.4.7 | Infeções | 44 |
| 4.5 | Prognóstico dos AR | 45 |
| 5 | Conclusão e Perspetivas Futuras | 51 |
| 6 | Bibliografia | 53 |
| Anexos | | 59 |
| | Anexo I: Autorização para ultrapassar o limite estabelecido de palavras para a dissertação | 61 |
| | Anexo II: Declaração de divulgação pública em Reunião de Serviço..... | 62 |

Lista de Figuras

| | |
|---|----|
| Figura 1 - Classificação das anomalias dos canais Müllerianos pela American Society of Reproductive Medicine 1988 | 30 |
|---|----|

Lista de Acrónimos

| | |
|---------------------------------------|---|
| 1,25 (OH) ₂ D ₃ | 1,25 dihidroxi-vitamina D ₃ |
| 25 (OH) D | 25-hidroxivitamina D |
| ACL | Anticoagulante lúpico |
| aCL | Anticardiolopina |
| ADN | Ácido desoxirribonucleico |
| AE | Abortos espontâneos |
| aFL | Anticorpos antisfosfolipídios |
| Antiβ ₂ GP1 | Anti-β ₂ -glicoproteína 1 |
| AR | Abortos recorrentes |
| ARI | Abortos recorrentes idiopáticos |
| ARN | Ácido ribonucleico |
| ARPT | Abortos recorrentes do primeiro trimestre |
| ASRM | <i>American Society of Reproductive Medicine</i> |
| ATIII | Antitrombina III |
| aTPO | Anticorpos antiperoxidase tiroideus |
| AVC | Acidente vascular cerebral |
| Ca ²⁺ | Cálcio ionizado |
| CD | Células dentríticas |
| CFA | Contagem de folículos antrais |
| CTLA-4 | Antigénio 4 do linfócito T citotóxico |
| CYP27B1 | Citocromo p450 27B1 |
| DCS | Deficiência das proteínas C e S |
| DCV | Doença cardiovasculares |
| dNK | Células <i>natural killer</i> da decídua |
| ERN | Espécies reativas de nitrogénio |
| ERO | Espécies reativas de oxigénio |
| ESHRE | <i>European Society for Human Reproduction and Embriology</i> |
| FAE | Fragmentação do ADN do esperma |
| Fas | Apoliproteína A1 |
| FasL | Ligando da apoliproteína A1 |
| FOXD1 | <i>Forkhead box D1</i> |
| Foxp3 | <i>Forkhead box protein 3</i> |
| FVI | Fertilização <i>in vitro</i> |
| FVL | Fator de V de Leiden |
| G-FEC | Fator estimulante de colónias de granulócitos |
| HAM | Hormona anti mülleriana |
| HBP | Heparina de baixo peso molecular |
| HSC | Hipotiroidismo subclínico |
| ICSI | Injeção intracitoplasmática |
| IFN-γ | Interferão gama |
| Ig | Imunoglobulina |
| IgIV | Imunoglobulina intravenosa |
| IL | Interleucinas |

| | |
|------------------|--|
| IMC | Índice de massa corporal |
| ITA | Índice de testosterona livre e androgénio livre |
| L-T ₄ | Levotiroxina sódica |
| Mg ²⁺ | Magnésio ionizado |
| mtADN | ADN mitocondrial |
| NK | Células <i>natural killer</i> |
| PAI-1 | Inibidor do ativador do plasminogénio do tipo 1 |
| PKC | Proteína quinase C |
| PT | Gene pró-trombótico |
| RCOG | <i>Royal College of Obstetricians and Gynaecologists</i> |
| RGP | Rastreio genético pré-implantacional |
| ROD | Reserva ovárica diminuída |
| SAF | Síndrome Antifosfolipídico |
| SO | Stress oxidativo |
| SOP | Síndrome do ovário poliquístico |
| T ₃ | Triiodotironina |
| T ₄ | Tiroxina |
| TGF-β | Fator de crescimento transformante beta |
| Th | <i>T helper</i> |
| TNF-α | Fator de necrose tumoral alfa |
| Treg | T regulatório |
| TSH | Hormona estimulante da tireoide |
| VDR | Recetor nuclear da vitamina D ₃ |

1 Introdução

Os AE precoces são interrupções da gravidez clínica que ocorrem antes das 20 semanas completas de gestação, ou, se a idade gestacional for desconhecida, é definida pela perda de um feto/embrião com menos de 400 g. É um evento relativamente comum e ocorre em 15-25% das gravidezes e a sua prevalência aumenta com a idade materna. O risco em mulheres com idade menor ou igual a 35 anos é entre 9 e 12%, mas aumenta para 50% em mulheres com mais de 40 anos. (1)

Os AR não têm ainda uma definição geral que seja aceite por todas as sociedades internacionais. Segundo a ESHRE e a RCOG, AR são definidos como 3 AE consecutivos, incluindo abortos que não foram documentados. No entanto, a ASRM define-os como 2 ou mais AE (documentados por ecografia ou exame histopatológico), não necessariamente consecutivos. (1)

Os AR são um problema de saúde reprodutiva importante, porque afeta 2-5% dos casais. Na literatura, a sua incidência varia bastante devido às diferenças que há nas definições e critérios usados, tal como nas características da população. (1)

A etiologia dos AR ainda não foi devidamente elucidada e é com elevada probabilidade multifatorial, como já o demonstraram diversos estudos prévios. (2) Aproximadamente 50% de AR são idiopáticos para os quais ainda não se conseguiu encontrar uma resposta para a sua causa, apesar de atualmente se acreditar que esta percentagem seja menor, por volta dos 25%. (2,3)

Esta patologia tem um impacto psicológico significativo na vida profissional e pessoal do casal. (1) Além disso, constitui fator de risco para uma incidência mais elevada de efeitos adversos obstétricos em gravidezes futuras, como complicações placentárias e problemas durante o parto, aumento da incidência de alterações do genoma do feto e crescimento da taxa de AE no segundo trimestre em gravidezes futuras. (4) Acresce que, existem estudos que defendem que há um aumento de risco de DCV, tanto de mortalidade como morbidade, nas mulheres com história de AR. (5)

Entendemos, assim pertinente, realizar uma revisão de literatura, analisando a informação existente sobre os AR, nomeadamente a sua incidência, causas, avaliação clínica, terapêuticas e prognóstico, no sentido da melhoria da prática clínica nestas situações.

2 Objetivos

O objetivo da presente monografia é o de conhecer a atual evidência científica sobre os AR, quanto a:

1. Incidência
2. Causas
3. Avaliação clínica
4. Terapêutica
5. Prognóstico

3 Materiais e Métodos

A realização desta revisão da literatura sobre abortos recorrentes foi conduzida com o uso da plataforma Pubmed entre abril de 2020 e março de 2021. As seguintes palavras-chaves (e respectivas associações) foram usadas: “recurrent abortion”, recurrent pregnancy loss”, “recurrent miscarriage”, “recurrent spontaneous abortion”, “causes of recurrent spontaneous abortion”, “causes of recurrent miscarriage”, “causes of recurrent pregnancy loss”, “male causes of recurrent spontaneous abortion”, “antiphospholyped syndrome abortion”, “uterine anomalies abortion”, “thyroid diseases abortion”, “thyroid disorders abortion”, “air pollution abortion”, “treatment recurrent abortion”, “prognosis recurrent abortion”. Foram escolhidas fontes publicadas nos últimos 10 anos, tendo em conta a sua relevância e data de publicação, só se incluindo as escritas em inglês.

4 Resultados e Discussão

Na realização desta dissertação foi considerada a definição de AR que incluía dois ou mais AE consecutivos.

4.1 Incidência

Em relação à incidência dos AE, antes da 20^a semana de gestação, 20% das gravidezes sofrem de sangramento vaginal, sendo que 50% resultam em AE. De uma forma geral, 10-20% das gravidezes reconhecidas clinicamente resultam num aborto precoce. Estas estatísticas, provavelmente, subestimam a verdadeira incidência de AE, devido a muitos deles ocorrem antes de a mulher se aperceber que está grávida e confundir o sucedido com um período mais tardio. A verdadeira incidência deve, por isso ser mais próxima de 30%. (6)

Em relação aos AR, afetam 2-5% dos casais (1) e cuja incidência tem vindo a aumentar, conforme demonstrou um estudo retrospectivo realizado por Roepke et al (7) no qual se analisara dados relativos ao diagnóstico de AR do Registo Nacional de Utentes da Suécia durante 10 anos entre 2003 e 2012. A definição de AR usada neste estudo foi a ocorrência de ≥ 3 AE consecutivos antes da 22^a semana gestacional e foram escolhidas duas populações de risco uma incluía as mulheres com idade entre os 18 e 42 anos e a segunda incluía mulheres que tiveram um parto ou sofrido um AE. Foram então calculadas duas incidências para cada ano realizando-se, no final, uma estimativa da incidência média.

Concluiu-se que durante aquele período de 10 anos a incidência de AR aumentou de 74% nas mulheres com idades entre 18-42 anos e de 58% nas mulheres grávidas. (7)

O aumento da incidência de AR ao longo do tempo, verificado neste estudo retrospectivo, pode, em teoria, ser um artefacto devido ao método de recolha dos dados ou pode refletir um aumento da prevalência dos fatores de risco para AR. Entre as causas que podem ter contribuído para os resultados obtidos estão os critérios de inclusão utilizados no estudo, o facto de mais mulheres poderem estar a procurar a ajuda médica em caso de AE, devido a uma maior disponibilidade de realização de ecografias no início das gravidezes e a maior atenção dos médicos para o diagnóstico de AR. (7)

Se o aumento da incidência for real, os autores do estudo apontaram algumas razões possíveis. O aumento da idade materna no momento da concepção pode, em teoria, explicar parte deste aumento, tendo em conta que idade materna avançada é associada a AE devido

ao risco acrescido de aneuploidia do embrião. Como, a idade média deste estudo foi de 33 anos, o aumento da prevalência de outros fatores de risco para AE poderão explicar este aumento. Estes fatores, que poderão ter tido ao longo de 10 anos uma maior influência nos resultados, são imunológicos/inflamatórios e ambientais. No entanto, mais estudos teriam que confirmar estas hipóteses. (7)

Este estudo sueco também verificou que, aproximadamente, 13% das mulheres com ≥ 3 AE consecutivos não eram diagnosticadas com AR, acabando por perder a oportunidade de uma investigação da sua situação e da aplicação de um possível tratamento. (7)

4.2 Causas

4.2.1 Idiopática

Os ARI estão associados a consequências psicológicas adversas para o casal. A cada AE está associada uma grande dor emocional e cada teste de gravidez positivo acarreta ansiedade e insegurança. No entanto, os casais com ARI devem ser informados de que a hipótese de uma gravidez bem-sucedida é de 50-70% e depende principalmente da idade materna e do número de AE prévios. De acordo com um estudo, mulheres com idade inferior a 30 anos têm uma estimativa de 75% de hipótese de ter um nado vivo em 2 anos, comparado com 40% de mulheres com mais de 40 anos. Além disso, mulheres com mais de 3 AE têm uma probabilidade de 70% de ter nados vivos em 2 anos, enquanto as mulheres com mais de 6 AE têm probabilidade de 45%. Outro estudo encontrou uma incidência cumulativa de nados vivos de 50% após 24 meses e um tempo mediano de 102 semanas para ocorrer um nado vivo. (1)

Vários estudos já verificaram que há uma predisposição genética para ARI, com um aumento de risco em irmãos de pacientes com ARI. Uma meta-análise recente encontrou a associação entre 21 variantes em 13 genes, em que a maioria deles estavam associados à resposta imune, à coagulação, ao metabolismo e à angiogênese. No entanto, todas as associações eram modestas, sem grande credibilidade. Outra meta-análise identificou associações com 53 polimorfismos genéticos de 37 genes. Os genes das IL eram os mais comuns, em especial IL-1 β , IL-6, IL-10 e IL-18. Uma gravidez bem-sucedida depende do balanço imune, tendo as IL secretadas pelas células imunológicas um papel central nesse balanço em diferentes estados da implantação. (1) Mutações no FOXD1 também têm um papel importante no desenvolvimento de AR. A FOXD1 está envolvida na implantação do embrião em ratos e humanos ao regular os genes do endométrio e da placenta. (8) Estes resultados preliminares apoiam a hipótese de que ARI tem uma predisposição genética. (1)

4.2.1.1 Tolerância Imunológica Materno-Fetal

Para um bom desenvolvimento da gravidez, é determinante a tolerância imunológica materno-fetal, pois o feto é um semi-aloenxerto e antigenicamente estranho para a mãe. Um dos fatores mais importantes são os linfócitos T CD4⁺, das quais se destaca os Treg, os Th17, os Th1 e Th2. (3,9)

As células Treg e Th17 têm a mesma origem, mas têm funções opostas na inflamação. O Foxp3 é um fator de transcrição intracelular único para o desenvolvimento das células Treg.

Estas células têm função anti-inflamatória e imunossupressora através da produção de IL-10 e do TGF- β e supressão dependente de contacto, através de um marcador de superfície chamado CTLA-4. As células Th17 têm uma função importante na autoimunidade e na resposta celular contra agentes externos através da libertação de citocinas pró-inflamatórias como IL-17, IL-6, IL-22 e o TNF- α . (3) Também foi sugerido que as células Th17 afetam a função dos trofoblastos, promovendo a sua invasão no endométrio e, devido ao facto de a sua concentração aumentar no terceiro trimestre de uma gravidez saudável, é provável que elas participem na indução do parto e/ou inflamação. (9,10) O papel importante de Treg no desenvolvimento do feto só foi comprovado em ratos e o das Th17 ainda não foi completamente elucidado. (3)

Num estudo realizado por Qian et al (3), em que se comparou 4 grupos, mulheres grávidas e não grávidas, com e sem história de AR, verificou-se um aumento das células Treg periféricas nas mulheres grávidas sem história de AR em comparação com as mulheres que não estavam grávidas. No entanto, nas mulheres com AR que engravidavam este fluxo de células Treg não acontecia. Nos 4 grupos, os valores de IL-10, CTLA-4, IL-17 e Th17/Treg mantiveram-se estáveis no sangue periférico. Quanto aos níveis de IL-17 periféricos tem havido muitas contradições. Os níveis de IL-17 não mudavam quando ocorria um aborto retido em relação a uma gravidez normal, mas eram significativamente mais elevados num aborto inevitável com hemorragia ativa. Considerando este facto, coloca-se a hipótese de IL-17 não ser responsável pelo aborto no estágio inicial, mas sim quando a inflamação desenvolve, o que seria, também, concordante com a sua possível função na indução do parto, como já foi mencionado.

Na interface materno-fetal os níveis de IL-17 e IL-10 não diferiram entre os grupos das grávidas com AR das com gravidez normal. Os níveis de CTLA-4 e os níveis de mRNA e proteína da TGF- β 1 na decídua estão significativamente diminuídos nas grávidas com AR, mas os valores de IL-6, IL-23, TNF- α e a razão Th17/Treg estão significativamente elevados (3), o que leva a uma diminuição da tolerância imunológica materno-fetal.

Quando há alterações do balanço imunológico durante a gravidez podem resultar em várias complicações obstétricas como AE, parto pré-termo e pré-eclâmpsia. (3)

Quanto às células Th1, estão principalmente envolvidas na patogenicidade de doenças autoimunes de órgãos específicos nos tecidos periféricos. Elas exprimem principalmente IFN- γ e TNF- α , que estão envolvidas na promoção da inflamação. É aceite, de forma geral, que as células Th1 contribuem para as patologias obstétricas e são a principal ameaça ao

feto, porque são as principais células T CD4⁺ responsáveis pela rejeição dos aloenxertos cirúrgicos. As células Th2 produzem citocinas, como IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13, que já demonstraram ter uma importância fisiopatológica na inflamação alérgica. Estudos prévios demonstraram que as células Th2 podiam providenciar um estado diferenciado menos embriotóxico, em comparação com as células Th1, e as suas citocinas conseguiam reprimir a diferenciação e função das células Th1. (9)

Foi verificado que as mulheres que tinham uma gravidez saudável tinham uma maior prevalência das células Th2, enquanto as mulheres com história de AR tinham um maior domínio das células Th1. (9)

Tudo isto sugere que a resposta das células Th1 e Th17 domina a das células Treg na ocorrência de AR. (9)

Para além destas células imunes, existem muitas outras que participam também em manter esta tolerância imunológica materno-fetal. Como as células NK, os macrófagos e as células dendríticas. (10)

No sangue periférico existem 2 fenótipos de células NK, 90% são CD56^{dim}CD16⁺, que representam as células NK citotóxicas, enquanto os outros 10% possuem o fenótipo CD56^{bright}CD16⁻, que representa as produtoras de citocinas. Existem células NK no endométrio e decídua e estudos prévios verificaram que os mais predominantes são os CD56^{bright}CD16⁻. As células NK endométricas são células especializadas imaturas, que não apresentam atividade funcional aparente e têm falta de expressão de recetores químicos. No entanto, pensa-se que após a concepção, sob a estimulação de IL-15, há uma ativação dessas células. (10)

As células dNK têm como funções promover o desenvolvimento do embrião e manter a tolerância da decídua para com este. Elas participam na invasão do trofoblasto e na remodelação da artéria espiral durante o primeiro trimestre (9), promovem células dendríticas tolerogénicas e monócitos e suprimem a inflamação local mediada pelas células Th17, por vias dependentes de IFN- γ . (10)

Ainda não foi possível esclarecer se a percentagem de células NK aumenta durante a gravidez de pacientes com AR, mas verificou-se uma alteração do fenótipo CD56^{bright}CD16⁻ para o CD56^{dim}CD16⁺ das células NK, o que pode representar uma transformação da função de baixa toxicidade para maior toxicidade, podendo contribuir para o início da AR. O

excesso da remodelação dos vasos sanguíneos da decídua no início da gravidez também pode levar ao aumento do SO e ser um potencial meio de patogênese dos AR. (9)

Os macrófagos também estão presentes na decídua e foram classificados em dois tipos, consoante as suas características fenotípicas e funcionais: M1 e M2. Induzidos por IFN- γ e lipopolissacarídeos, os macrófagos M1 são do tipo inflamatório que participa na apresentação de antígenos e produzem citocinas pró-inflamatórias, óxido nítrico e ERO. Os macrófagos M2, induzidos pelas IL-4, são um tipo alternativo regenerativo, que é responsável pela tolerância imunológica e remodelação dos tecidos. (9)

Os macrófagos constituem, aproximadamente, 20-30% dos leucócitos da decídua na interface materno-fetal e diminuem significativamente no terceiro trimestre. Antes da peri-implantação do blastocisto, existe uma maior polarização M1 dos macrófagos decíduais, que contribui para o microambiente pró-inflamatório durante a implantação do embrião. No entanto, após a implantação, há uma mudança para uma mistura de M1/M2, quando as células do trofoblasto começam a invadir a parede do miométrio uterino. No final do desenvolvimento placentário, os macrófagos decíduais transformam-se predominantemente no fenótipo M2, o que protege a placenta e o feto. (9)

A implantação do embrião e a invasão do trofoblasto caracterizam-se por uma indução progressiva e contínua da apoptose do tecido materno que envolve o feto. Os macrófagos participam na rutura e desorganização das células do músculo liso e células endoteliais das artérias espirais, preparando-as para uma maior reconstrução provocada pelas células do trofoblasto. Também removem as células apoptóticas resultantes, por serem antígenicamente estranhas ao sistema imunitário da mãe, protegendo o feto de uma resposta imunológica letal. (9)

Os macrófagos decíduais CD14⁺ são importantes para regular as respostas adaptativas das células T e as respostas das células NK inatas durante o primeiro trimestre, participando na manutenção do balanço imune. (9)

Em mães com AR existe um aumento significativo de macrófagos CD68⁺, da apoptose e da percentagem de células FasL⁺/CD68⁺. Na decídua de AE e de ARI foi já verificado um aumento de macrófagos M1, enquanto M2 são marcadamente mais elevados na fase lútea e na decídua da gravidez normal. Para além de aumentar a apoptose, os macrófagos com função alterada não podem realizar a fagocitose dos restos celulares resultantes, o que leva a uma maior inflamação imunitária, colocando em perigo a segurança do feto. (9)

As CD são potentes células apresentadoras de antígenos com a habilidade de induzir ativação e supressão da resposta imune. As CD representam 1% das células imunes da decídua presentes no primeiro trimestre e o seu número não parece mudar ao longo da gestação. Há estudos que verificaram nas mulheres com AR um elevado número de CD CD83⁺ maduros, envolvidos na defesa do útero contra organismos, e um menor número de CD CD1a⁺ imaturos no estroma da decídua em comparação com uma gravidez normal. Também se verificou uma diminuição marcada de células CD-SIGN⁺, que se pensa serem plásticos na sua habilidade em promover as respostas das células Treg. (9)

A atuação conjunta de todos estes elementos, provoca um ambiente mais inflamatório e perigoso para a segurança do feto, conduzindo, em última instância, a AE.

4.2.1.2 Infiltração Trofoblástica Disfuncional

Vários estudos confirmaram que a infiltração disfuncional do trofoblasto e a apoptose, em conjunto com as múltiplas vias de transduções de sinais, estão envolvidos no desenvolvimento de AR. (11)

Já se verificou no início da gravidez a presença de apoptose de células trofoblásticas, a implantação e crescimento do blastocisto, a recessão e reconstrução de tecidos decíduos, o remodelamento da estrutura placentária e outros processos muito fortemente relacionados com a apoptose. Ao longo da gravidez há a necessidade de um equilíbrio entre a apoptose e proliferação das células das vilosidades coriônicas e da decídua. Por essa razão, na gravidez patológica, como no AE, há uma desregulação deste equilíbrio em que existe a presença excessiva de células apoteóticas. (11)

Numa gravidez normal, as células apoteóticas encontram-se maioritariamente no citotrofoblasto, enquanto que num AE, se encontram, principalmente, no sinciciotrofoblasto. O sincício é um tipo de célula que diretamente relaciona o feto à mãe e a sua apoptose causa a perda da gravidez. O sinciciotrofoblasto é o maior responsável pelas funções secretórias da placenta villi, pelo que a apoptose excessiva deste tecido pode afetar as funções normais da placenta, danificar as funções de barreira materno-fetais, elevar a probabilidade de rejeição do feto e causar AE. (11)

A interação do Fas com o ligando FasL recruta a caspase-8 que ativa a cascata de caspases responsáveis pela apoptose. A PKC é um componente importante das vias de sinalização de crescimento das células, mediando vários efeitos biológicos celulares, incluindo aceleração da proliferação, diferenciação das células e inibição da apoptose. O Ca²⁺ é dos componentes

mais importantes das múltiplas vias de transduções de sinais, consegue mediar a apoptose, regulando a permeabilidade transitória da mitocôndria, atuar na endonuclease dependente de $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ e ativar o PKC ou induzir a expressão de genes envolvidos na apoptose. (11)

Num estudo realizado por Sun e Zhang (11), comparou-se as células das vilosidades coriônicas de abortos induzidos e AE recorrentes. Nas células das mulheres que sofrem de AR, verificou-se uma morfologia irregular, alterações nos núcleos, no citoplasma e nos organelos, com presença dos típicos corpos apoptóticos. Em comparação com abortos induzidos, no grupo de AR havia uma taxa significativamente maior de apoptose nas vilosidades coriônicas, uma maior expressão do mRNA do Fas e do FasL e das respectivas proteínas e dos níveis de Ca^{2+} , havendo, no entanto, um nível significativamente mais baixo das proteínas de PKC.

Concluindo: o aumento da apoptose das células das vilosidades coriônicas é um possível mediador da infiltração disfuncional dos trofoblastos em especial nas gravidezes de mulheres com AR, e, como tal, constitui uma possível causa do AE. (11)

4.2.1.3 Stress Oxidativo

O SO é causado por um desequilíbrio entre pró-oxidantes e antioxidantes. Nestes casos pode haver aumento dos níveis de ERO e/ou ERN ou uma diminuição dos mecanismos de defesa antioxidante. Este desequilíbrio leva à disfunção do endométrio o que, conseqüentemente, contribui para o desenvolvimento de complicações na gravidez (pré-eclâmpsia, restrição do crescimento e prematuros), incluindo AR, sendo o SO já considerado parte da sua etiologia. (12)

Os antioxidantes podem ser enzimas endógenas, que neutralizam o excesso de ERO e previnem a danificação das estruturas celulares, ou podem ser não enzimáticos, como os suplementos da dieta e sintéticos como vitamina C, glutatona, taurina, hipotaurina, vitamina E, zinco, selênio, betacaroteno e caroteno. (12)

A qualidade do oócito diminui com o aumento da idade e demonstrando estudos recentes que estes oócitos contêm mais danos no mtADN e aneuploidia cromossômica relacionados com a idade. Estas mudanças na mitocôndria podem ser provocadas pelo excesso de ERO. O SO, as reservas de ferro, os lípidos sanguíneos e a gordura corporal aumentam tipicamente com a idade, em especial após a menopausa. (12)

O crescimento do número das células NK no útero aumenta a angiogênese na pré-implantação, o que leva à formação da circulação materna intraplacentária, o que,

consequentemente, aumenta de forma significativa o SO no início da gravidez. Já se visualizou nos plasmas de pacientes com AR, níveis elevados de lípidos peróxidos e glutatona, oxidantes, e diminuídos de vitamina E e betacaroteno, antioxidantes. As presenças de polimorfismos nas enzimas antioxidantes também foram associadas a um risco maior de AR. (12)

Já se comprovou que o peso corporal extremo das mães afeta negativamente a sua fecundidade e afeta os fetos e embriões, através dos mecanismos de oxidação. Fatores de estilo de vida nocivos como consumo de álcool, tabaco ou drogas recreativas durante a gravidez, estimulam a produção de quantidades desfavoráveis de ERO que levam ao SO, com as consequências já referidas. A exposição à poluição ambiental também origina um aumento excessivo de SO, durante a gravidez, com consequências preocupantes na saúde materna e fetal. (12) Apesar de nenhum destes fatores ambientais e de estilos de vida terem sido associados diretamente aos AR, são relevantes pelo seu impacto na fertilidade da mulher.

4.2.1.4 Deficiência de Vitamina D

A vitamina D tem um papel vital no metabolismo do osso e na homeostase mineral. Através da CYP27B1 e da 25-hidroxilase, a vitamina D é convertida na sua forma ativa, 1,25(OH)₂D₃, que produz a sua ação ao ligar-se ao VDR. Para além destas funções a vitamina D é também um imunomodulador, o que faz com que a sua deficiência nas grávidas seja uma possível causa da alteração do estado de imunotolerância materno-fetal. (13)

Como já foi mencionado, níveis normais de Th17, Treg e a razão Th17/Treg na gravidez relevam para haver um bom desenvolvimento fetal, tendo a vitamina D um papel no regulamento desses níveis e das suas funções tanto no soro como na decídua. A placenta é um dos locais extra renais da conversão de 25 (OH) D para a sua forma ativa. Para além disso, há expressão de CYP27B1 e de VDR na decídua humana e na placenta. A IL-23 promove a proliferação e diferenciação celular da Th17 e a secreção da IL-17, criando o eixo IL-17/IL-23. Na verdade, encontrou-se num estudo prévio um aumento da expressão de IL-17 e de IL-23 em mulheres com AR. (13)

A vitamina D atua no sistema imunitário aumentando a expressão dos VDR nas células T ativadas, estimulando a produção e a função das células Treg. Por outro lado, modula a maturação das células dendríticas, inibindo indiretamente a proliferação das células Th17 e inibe a secreção de citocinas polarizadas de IL-17 como IL-6 e IL-2, restringindo, assim, a

ação das Th17. Estes factos levam a pensar que a deficiência de vitamina D possa ter um impacto na desregulação do eixo Th17/Treg, o que pode levar a AR. (13)

Num estudo realizado por Li et al (13), verificou-se que os níveis de 25(OH) D e da TGF- β nos tecidos decíduos estavam significativamente mais diminuídos no grupo que tinha AR do que em lação ao grupo de controlo, enquanto que os níveis de IL-17 e IL-23 estavam significativamente mais elevados. A expressão de VDR estava diminuída no grupo com AR e a expressão de CYP27B1 não mostrou diferenças significativas entre os grupos estudados. A baixa expressão de VDR, ou a insuficiência de vitamina D₃, pode afetar as vias de sinalização da vitamina D na decídua, podendo, então, levar a complicações obstétricas. Concluiu-se que as baixas concentrações de 25(OH) D nos tecidos decíduos estão associados a maior risco de AR.

Esta função da vitamina D pode ser um alvo de prevenção ou tratamento para pacientes com AR e até, pré-eclâmpsia ou eclâmpsia. Também a IL-23 pode ser alvo de estudo para tratamento, devido ao seu efeito regulatório. (13).

4.2.1.5 Causas Masculinas

Apesar da sua importância na conceção, apenas se avalia o papel do homem nos casos de AR através do cariótipo. Apesar de, geralmente, a análise do sémen não fazer parte da avaliação inicial dos AR, a sua integridade é essencial para as interações com o óvulo, para a fertilização e para o desenvolvimento do embrião. Além disso, os genes paternos expressos controlam a proliferação e a invasão do trofoblasto e, mais tarde, a proliferação da placenta. Apesar de algumas evidências dos efeitos do esperma no início da embriogénese e na função da placenta, a contribuição dos fatores masculinos para os AR ainda não foi muito explorada. (14) Suspeita-se de que alguns dos casos dos ARI se devem a causas masculinas que ainda não foram bem elucidadas. (14)

Os parâmetros padrão da avaliação do esperma não parecem estar associados ao risco de AE. Estudos realizados *in vitro* e *in vivo* mostraram que a elevada FAE afeta negativamente a fertilidade e foi proposta como causa de AE. (1) A sua presença tem implicações na embriogénese e no crescimento pré e pós-natal, mas também já se propôs estar associada a malformações congénitas e cancros na infância. (14) Os diferentes testes que avaliam a FAE são o *terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling assay*, *sperm chromatin dispersion test* e *sperm chromatin structure assay*. Numa meta-análise de 16 estudos cohort verificou-se um aumento de AE em pacientes com elevado FAE. Dois estudos cohort verificaram que havia FAE mais elevado em casais do grupo de AR comparado com

o grupo de controlo de homens férteis. Com isto, parece razoável testar para FAE casais com ARI. (1) Vários fatores parecem ter influência na FAE, como a idade paterna avançada e fatores ambientais como fumar, consumo de álcool, obesidade, calor exógeno e exposição a toxinas, que estão associados ao aumento das ERO. (1,14) Recentemente iniciou-se a exploração de uma possível predisposição genética hereditária que torna este ADN mais suscetível à fragmentação. (14) Apesar de ainda não ser recomendado pelas sociedades, pode ser útil incentivar modificações de estilo de vida. (1)

Análises de rotina do sémen, na presença de oligozoospermia severa ou azoospermia, demonstraram ser necessária uma avaliação mais aprofundada, incluindo a avaliação para a microdeleção do fator azoospermico no cromossoma Y. Existem três estudos que demonstraram um aumento significativo da prevalência desta alteração no grupo de AR em comparação com o de controlo e que esta prevalência variava entre 16 e 82%, enquanto outros estudos não concluíram nenhuma diferença entre os grupos. Ainda não existe informação sobre como é que a microdeleção no cromossoma Y influencia a taxa de fertilização e a qualidade do embrião. (14)

Existem áreas que ainda estão a ser exploradas, como a aneuploidia do esperma tem cada vez mais detetada em homens parceiros de mulheres com AR em vários estudos. Em 2015, a ASRM, nas diretrizes para homens inférteis, sugeriu que pacientes com AR poderiam beneficiar do rastreio para aneuploidia do esperma. Apesar disso, tal prática ainda não é recomendada na rotina clínica. (14)

Existem vários estudos que associam polimorfismos da metilenotetrahidrofolato redutase e ARI, porém com resultados inconsistentes. Dos 40 polimorfismos genéticos, a variante C677T é a mais bem estudada e a que se pensa ser mais clinicamente relevante. Devido às inconsistências da literatura no impacto paternal dos polimorfismos da metilenotetrahidrofolato redutase nos AR, ainda não se conseguiu chegar a nenhum consenso. (14)

A anexina A5 é uma proteína que é expressa em órgãos ductais perfundidos e, em mais abundância, nas superfícies apicais do sinciotrofoblasto que cobre as vilosidades da placenta. A anexina A5 tem propriedades anticoagulantes e é crucial para as dinâmicas de reparação de membranas dentro do sinciotrofoblasto. Por outro lado, a sua expressão diminuída resulta em várias patologias trombofílicas na gravidez, como a pré-eclâmpsia, a restrição de crescimento e AR. O risco de aborto nas mulheres que têm uma variação na sequência da região promotora do gene que codifica a anexina A5, denominado haplótipo M2 (um fator hereditário) é duas vezes mais elevado do que na população geral. Esta

variação provoca a diminuição da expressão da anexina A5 na placenta. Foi também demonstrado que a frequência paterna como portadores genéticos do haplótipo M2 é significativamente mais elevada em casais com AR. O mecanismo através do qual esta alteração provoca AE necessita de ser mais bem esclarecida. (14)

Os genes do cromossoma X do homem têm sido relacionados com fertilidade, no entanto os seus mecanismos moleculares ainda são desconhecidos. Um dos genes relacionado com infertilidade masculina é a *ubiquitin-specific protease 26* que está envolvida na espermatogénese, tendo um papel importante no controlo do crescimento, diferenciação, oncogénese e integridade do genoma. Num estudo verificou-se que a frequência total da mutação em três haplótipos comuns do gene *ubiquitin-specific protease 26* era significativamente mais elevada no grupo de homens inférteis e no grupo de AR comparado com o de controlo, que eram férteis. São necessários mais estudos para avaliar esta associação. (14)

Os telómeros têm a função de manter a integridade dos cromossomas e, nas células germinativas, parecem ajudar na recombinação meiótica e a emparelhar os cromossomas homólogos. O encurtamento dos telómeros nas células somáticas resulta na perda da sua função, o que leva a translocações não-recíprocas, instabilidade dos cromossomas, deleções, aneuploidia e danificação do ADN. Verificou-se em estudos com ratos que telómeros encurtados nos ratos machos levam à apoptose, diminuição da recombinação e paragem na meiose, por outro lado nos ratos fêmeas prejudicam a viabilidade do embrião e o desenvolvimento fetal. Existe, então, a hipótese de que os telómeros possam ter relevância no genoma do esperma e dos óvulos nos ARI. Um outro estudo reportou que o comprimento médio dos telómeros dos leucócitos, tanto no homem como na mulher, com ARI era significativamente menor comparado com os do controlo. Isto levou os autores a concluir que os telómeros encurtados podem ter um papel nos ARI. No entanto, isto teria de ser apoiado por mais estudos que analisassem o comprimento dos telómeros ao nível das células germinativas. (14)

4.2.2 Trombofilias

A gravidez altera o estado hemostático fisiológico para um de hipercoagulabilidade. As alterações que ocorrem são fisiológicas para proteger a mãe durante o período periparto, mas também pode predispor a grávida e o feto a complicações durante a gravidez. Para o feto, os riscos incluem pré-eclâmpsia, descolamento prematuro da placenta, restrição do crescimento fetal, AE precoces e tardios, morte fetal intrauterina e nado-morto. Este risco é mais elevado nas mulheres com trombofilias hereditárias. (15)

4.2.2.1 Síndrome Antifosfolípídico

A SAF é uma doença autoimune e inflamatória, caracterizada pela associação de trombooses arteriais e/ou venosas e/ou morbidade obstétrica, em pacientes que têm os testes para aFL positivos em duas ocasiões com, pelo menos, 12 semanas de intervalo. (16,17) A SAF é uma entidade que pode manifestar-se isoladamente (SAF primário) ou em associação com outras doenças autoimunes (SAF secundário), em que a mais comum é o Lúpus Eritematoso Sistêmico. (16)

O diagnóstico de SAF ocorre quando o paciente apresenta, pelo menos, um critério clínico associado a um critério laboratorial. Os critérios clínicos incluem: ≥ 1 caso prévio de trombose confirmado por testes histológicos ou imagiológicos, ou casos de morbidade obstétrica. Estes últimos, por sua vez, devem incluir: morte inexplicada de ≥ 1 feto morfologicamente normal com mais de ≥ 10 semanas de gestação; ≥ 1 feto normal nascido antes das 34 semanas de gestação (devido a pré-eclâmpsia, eclâmpsia ou insuficiência placentar); ou ≥ 3 AE antes das 10 semanas de gestação. Os critérios laboratoriais incluem positividade em duas ocasiões com, pelo menos, 12 semanas de intervalo de ≥ 1 dos seguintes aFL: ACL, aCL IgG e/ou IgM e/ou anti β 2GP1 IgG e/ou IgM. (16)

Segundo um estudo de revisão de 2018 realizado por Linnemann (18), estima-se a prevalência SAF em, aproximadamente, 1-5% da população geral, com um aumento da prevalência com a idade, enquanto outra revisão em 2019 realizado por Rodrigues et al (16), estima que este valor seja, aproximadamente, 0,5%. As manifestações clínicas costumam afetar adultos jovens e de idade média, em que 85% dos pacientes têm entre os 15 e 50 anos de idade. A SAF é mais comum em mulheres, em que a razão homem:mulher varia entre 1:3,5 para SAF primário e 1:7 para SAF secundário associado a Lúpus Eritematoso Sistêmico. (18)

A presença de aFL provoca 26,4% dos AR e, quando os seus níveis são maiores que 90% do valor referente à população normal, a taxa de abortos está estimada em 52%. (16,17) Ademais, se uma paciente com aFL positivos já teve um aborto, terá um maior risco de morbidade obstétrica nas gravidezes futuras. (16)

Os aFL são um grupo heterogêneo de anticorpos que têm como alvo os fosfolípidos situados nas membranas das células endoteliais, plaquetas e outras envolvidas na cascata da coagulação. (16) Eles têm, por isso, a habilidade de induzir a formação de trombos na vasculatura arterial e/ou venosa e/ou na microcirculação. (17)

Inicialmente, os enfartes placentários eram considerados o mecanismo principal responsável pela perda fetal, no entanto já se propuseram outros mecanismos fisiopatológicos. (17) Ao se ligarem ao trofoblasto, os aFL têm um efeito negativo na função placentária ao diminuir a viabilidade trofoblástica e a sua capacidade de invasão. Estudos recentes sugerem que o fator inflamatório também está envolvido na patogênese. Além disso, existem estudos em animais que confirmam a sua habilidade para induzir reabsorção fetal e atraso no crescimento através da deposição de IgG e complemento, infiltração neutrofílica e secreção local de TNF- α . Verificaram-se cinco alterações associadas aos aFL: enfarte placentário, remodelamento inadequado das artérias espirais, inflamação da decídua, aumento do número de nódulos sinciciais (que provocam a ativação da vasculatura materna) e diminuição das membranas vasculares sinoviais. (16) Além do mencionado, a fisiopatologia também é baseada na interferência com a função da anexina A5, inibição da diferenciação do sincicio-trofoblasto, destruição do trofoblasto normal e da função endotelial e apoptose placentária defeituosa. (18) É de notar que é raro as placentas com aFL apresentarem sinais de coágulos intravasculares ou no espaço intraviloso. O risco de AR varia consoante a positividade dos diferentes anticorpos. (16) Existe uma relação positiva entre aCL e as complicações na gravidez, que está associada a uma probabilidade de 22,6% para AR. (16,18) Uma meta-análise em 2006 revelou uma associação entre a presença de aCL IgG e AR antes das 13 semanas de idade gestacional. A presença de anti β 2GP1 aumenta o risco de AR de 6,8 para 22,2% quando comparado com mulheres positivas para ACL ou aCL Outros estudos sugerem que os aFL circulantes são o fator de risco principal para 7 a 25% dos AE, no primeiro trimestre, enquanto outros estudos, sobre a prevalência, mostram que 1 em 5% destes pacientes são positivos para ACL. (16) Num estudo cohort, com 500 mulheres com história clínica de AR, encontraram que 9,6% eram persistentemente positivas para ACL, enquanto aCL IgG e IgM foram encontrados em 3,3% e 2,2%, respetivamente. (16,17) O anticorpo ACL é o melhor preditor de aborto e trombose. (17) É de notar que o risco de trombose vascular e da morbidade obstétrica aumenta com a magnitude da titulação dos anticorpos e com o número de testes positivos para os aFL e é, particularmente, elevada em indivíduos com positividade para os três aFL. (18)

4.2.2.2 Trombofilias Hereditárias

As trombofilias hereditárias constituem um aumento do risco de tromboembolismo venoso em consequência de alterações genéticas de uma proteína funcional da cascata de coagulação. Elas incluem mutação do fator V de Leiden (FVL) e do gene pró-trombótico (PT), deficiência da proteína C e S (DCS) e da antitrombina III (ATIII) e mutação da metilenotetrahydrofolato redutase. (1) Existe a teoria de que a trombofilia causa

insuficiência placentária devido a trombose vascular na placenta, no entanto outros estudos não apoiam esta associação e a evidência existente é fraca. Os resultados de meta-análises verificaram que havia um aumento da prevalência de trombofilia nas mulheres com complicações obstétricas, mas a magnitude dessa associação é modesta, o que sugere que é um fator contribuinte e não a causa primária. (15) A sua associação com AR também é controversa. Uma meta-análise em 2003 encontrou associação com AR para as mutações FVL, PT e DCS e outro estudo retrospectivo encontrou várias associações, mas os estudos prospectivos não conseguiram confirmar estas correlações. (1) Além disso, o valor do seu rastreio seria incerto devido às limitações de conhecimento relativamente à contribuição que teria para as complicações da gravidez e a falta de evidência para intervenções efetivas. (15)

4.2.3 Fatores Metabólicos e Endocrinológicos

4.2.3.1 Distúrbios Tiroideus

A gravidez tem um efeito importante, mas reversível, na tiroide e na sua fisiologia. A grávida fica num estado de estimulação excessiva da tiroide, que leva ao aumento de 10% do seu tamanho em áreas sem déficit de iodo e um aumento de 20-40% em áreas com déficit. Além disto, as mudanças fisiológicas e hormonais produzidas pela gravidez e a HCG levam ao aumento de 50% da produção da T4 e da T3 o que, por sua vez, aumenta em 50% as necessidades de iodo da mulher, enquanto os níveis da TSH estão diminuídos, especialmente no primeiro trimestre. Em áreas sem déficit de iodo, estas alterações são bem toleradas, porque há iodo suficiente armazenado. No entanto, nas áreas com déficit, estas mudanças fisiológicas levam a alterações durante a gravidez. (19)

Ademais, nas mulheres que já tinham disfunção da tiroide previamente à gravidez, as mudanças hormonais vão ser exponenciadas, o que pode levar a efeitos adversos se não forem tratadas adequadamente. A prevalência da disfunção tiroideia nas mulheres grávidas é relativamente alta; a disfunção tiroideia clínica ocorre em 2-3% das gravidezes, a disfunção subclínica ocorre em 10% e a autoimunidade da tiroide é ainda mais prevalente, sendo que a sua incidência é de 5-20%. (19,20)

As mudanças fisiológicas na gravidez podem simular um hipertireoidismo, incluindo aumento do metabolismo basal, da frequência cardíaca, da fadiga, da ansiedade, das palpitações, a intolerância ao calor, a pele quente e húmida, os tremores e os sopros sistólicos. As mulheres que são diagnosticadas com hipertireoidismo durante a gravidez

podem ter várias manifestações adversas, como taquicardia severa e tireomegália, com exoftalmia e falta de aumento de peso apesar de uma alimentação adequada. (19)

Hipertiroidismo clínico durante a gravidez não é muito prevalente (0,2%), enquanto o hipertiroidismo subclínico ocorre em 1,7% das gravidezes. O tipo mais prevalente é o hipertiroidismo transitório (1 a 3%) provocado pela hiperemese gravídica, devido à estimulação da tiroide pela beta-HCG (mais prevalente nas populações asiáticas comparada com os europeus). (19,20) Exceto a provocada pela hiperemese gravídica, as etiologias da tirotoxicose durante a gravidez são as mesmas que a da população feminina não grávida: a mais prevalente é a Doença de Graves (0,1 a 1%) causada por anticorpos de receptor da tirotropina que estimulam a tiroide. (19,20) Está bem documentado que o hipertiroidismo clínico pode provocar efeitos adversos na gravidez, incluindo AE, no entanto ainda não foi reportado como causa independente de AR. (19,21)

A gravidez pode também imitar alguns dos sinais que são observados no hipotiroidismo, incluindo fadiga, ansiedade, obstipação, câibras musculares e aumento de peso. Isto faz com que seja difícil o seu diagnóstico durante a gravidez. Os níveis das hormonas tiroideias numa gravidez normal podem ser mal interpretados como hipotiroidismo, sendo necessário utilizar intervalos de referência específicos para cada trimestre para uma população específica (19), razão por que não são exames de rotina.

Comparativamente ao hipertiroidismo, o hipotiroidismo é mais comum durante a gravidez; 2,3% das mulheres grávidas sofrem de hipotiroidismo (0,3-0,5% de hipotiroidismo clínico e 2-2,5% de HSC, em que, o HSC é a mais comum. (19)

A etiologia mais comum do hipotiroidismo é a deficiência de iodo, no entanto, nas áreas sem déficit de iodo, a causa principal é a tiroidite autoimune. (19)

O hipotiroidismo clínico está associado a um aumento da prevalência de AE, no entanto, segundo uma meta-análise nenhum estudo analisou a sua associação direta com AR, embora o tratamento deve ser sempre aplicado nas mulheres com esta condição. (19,22) Em oposição, um outro estudo de revisão por Pluchino et al (21) menciona que as formas severas de hipotiroidismo raramente complicam a gravidez, porque estão mais associados a anovulação e infertilidade, e mesmo que exista uma associação entre uma função baixa da tiroide e AE, não existe evidência direta do seu papel causal.

Em relação aos efeitos do HSC na gravidez não existe consenso, apesar de alguns estudos demonstrarem que existe uma maior hipótese de ocorrer descolamento placentário, nascimento pré-termo, AE, hipertensão gestacional, stress fetal, pré-eclâmpsia severa,

stress neonatal e diabetes. (19) Estudos mostraram que em pacientes com HSC sem intervenções tinham uma prevalência significativa maior de AE em relação a mulheres eutiroideias, sugerindo que HSC é útil para prever o AE. (23) Zhang et al (23) realizou um estudo de revisão sistemática e meta-análise onde verificou que o risco de AE é significativamente alto nas grávidas com HSC sem aTPO positivos, o que sugere que não devemos ignorar a gestão de pacientes com HSC isolado. Existe alguma controvérsia em relação a este tema, porque, por outro lado, um artigo de revisão por Nazarpour et al (19) menciona que o HSC em associação com aTPO positivos tem consequências na gravidez já bem conhecidas, mas que ainda existe controvérsia em relação ao impacto negativo na gravidez do HSC sem a autoimunidade. Um estudo mencionado nessa meta-análise por Zhang et al (23), também menciona que os sujeitos com HSC com positividade para aTPO tinha um risco mais elevado de AE do que HSC isolado.

Numa meta-análise de 2020 por Dong et al (22), verificou-se que não se encontrava uma associação entre HSC e AR, quando a definição utilizada é de abortos que ocorrem não consecutivamente. No entanto, um estudo sugeriu que poderá haver uma associação entre HSC e AR consecutivos. Isto implicaria que nestes AR haverá um mecanismo patológico constantemente presente e com um grande impacto, como a disfunção tiroideia. Esta meta-análise considera importante realizar estudos em que se analise estas definições de AR e o seu impacto na associação com o HSC.

O facto de HSC aumentar os AE é ainda um tema controverso. No entanto, são necessários mais estudos para revelar o mecanismo. (23)

Existe evidência que a autoimunidade tiroideia é um fator de risco importante para o AE e para o nascimento pré-termo, mas não existe um consenso em relação às complicações materno-fetais que eles podem provocar e, por isso, o seu rastreio de rotina é controverso. (19,24) A presença de anticorpos tiroideus é relativamente comum em mulheres de idade fértil (6-20%) e a sua prevalência é ainda maior na população de mulheres com história de AR (17-33%), mas ainda não há um consenso em relação ao papel causal que os anticorpos possam ter nos AR. (21,24) Numa meta-análise por Thangaratnam et al (24), avaliou-se em mulheres eutiroideias a associação entre a presença de anticorpos tiroideus positivos, em especial os aTPO, e os efeitos adversos obstétricos. Nesse estudo verificou-se que o risco de uma grávida ter um AE mais do que triplicava quando tinha esses anticorpos positivos. Foram propostas duas hipóteses para explicar este fenómeno.

Uma delas associava este desfecho devido a uma deficiência subtil das hormonas tiroideias, mas com os seus níveis ainda dentro dos parâmetros normais, ou devido à capacidade

diminuída da glândula tiroideia para aumentar adequadamente a síntese das hormonas requeridas pela gravidez. As hormonas tiroideias podem influenciar diretamente o fator de crescimento angiogénico e a produção de citocinas, também como a proliferação, sobrevivência e invasão do blastocisto. Uma redução desta reserva de hormonas associado a uma diminuição de adaptação às mudanças fisiológicas da gravidez podem contribuir para uma diminuição mínima das concentrações das hormonas tiroideias circulantes dentro do intervalo de referência. O aumento da concentração da TSH em mulheres eutiroideias, com anticorpos antitiroideus positivos, suporta esta hipótese. (24)

A segunda proposta baseava-se no facto de estes anticorpos poderem ser um indicador da elevação do estado imunitário global da mãe e, especificamente, da desregulação da atividade do sistema imunitário na interface materno-fetal. Isto pode levar a uma desregulação dos processos inflamatórios locais que podem ser associados com AE e partos pré-termo. A presença dos anticorpos antitiroideus em doenças autoimunes severas, não relacionadas com a tiroide, suporta esta hipótese de desregulação da autoimunidade global. Existe, também, evidência que as mulheres com anticorpos tiroideus positivos fora da gravidez têm uma alteração na expressão das citocinas dos linfócitos T periféricos. (24)

4.2.3.2 Hiperprolactinemia

Estudos *in vitro* verificaram que a prolactina tem um papel fundamental na manutenção do corpo lúteo e produção de progesterona em ratos, mas não em humanos. Além disso, a secreção da progesterona pelas células granulosas é quase completamente inibida por concentrações elevadas da prolactina, o que pode resultar em insuficiência lútea. No entanto, o mecanismo celular específico da ação da prolactina nos ovários humanos ainda precisa de ser mais bem esclarecido. (21)

Na hiperprolactinemia há uma alteração do eixo hipotálamo-pituitária-ovário que leva ao comprometimento da foliculogénese e anovulação e, por isso, está associada à infertilidade e a AE. O tratamento desta causa leva à restauração da fertilidade. (1)

4.2.3.3 Síndrome do Ovário Poliquístico

A SOP está associada ao aumento do risco de AE. (1) Contudo, os critérios de diagnóstico não têm sido uniformes, o que resulta numa prevalência muito variável de AR em pacientes com SOP. A morfologia do ovário poliquístico em si não é predicativo de AE nas mulheres com AR, mas a SOP tem vários fatores interrelacionados que contribuem para os AR e que já foram associados mesmo na sua ausência. (21) Os mecanismos que podem estar envolvidos são a obesidade, a resistência à insulina e a hiperinsulinemia, a hiperandrogenia,

os níveis elevados e o aumento da atividade do PAI-1, a hiperhomocisteinemia e a má receptividade do endométrio. (1,21) Alguns autores consideram que a resistência à insulina é o fator chave para explicar a associação entre a obesidade, a SOP e os AR. Os efeitos de PAI-1 podem ficar aumentados devido a níveis elevados de homocisteína e que eventualmente levam à trombose. Além disso, os níveis elevados de PAI-1 estão associados à dislipidemia, hiperinsulinemia e hipertensão, que são fatores que contribuem para o estabelecimento da hiperhomocisteinemia. Com isto, verifica-se que a SOP envolve vários fatores que podem contribuir, individualmente ou em combinação, para a trombose e, eventualmente, levar os AR. (21)

4.2.3.4 Diabetes Mellitus

Os diabetes pré-gestacional, incluindo o tipo I e II, complicam 0,5 a 1% de todas as gravidezes. Existem estudos que demonstram um aumento significativo do risco de AE, parto pré-termo, doença hipertensiva da gravidez e partos instrumentados e por cesariana. A causa principal são as malformações letais do embrião, cuja prevalência aumenta nos casos em que os diabetes não estão bem controlados durante o período periconcepcional, porque a glicemia em níveis elevados é teratogênica. (21) As evidências mostram que os diabetes bem controlados não são um risco para AR e deve-se ter em atenção ao controle metabólico ótimo em mulheres com diabetes durante o período periconcepcional, o que faz diminuir o risco de AE de volta ao normal. (1,21)

4.2.3.5 Insuficiência Lútea

A produção de progesterona provoca alterações morfológicas e fisiológicas no endométrio com o objetivo de criar um ambiente favorável para a implantação do embrião (5-10 dias após o pico da hormona luteinizante). Além disso, no início, a progesterona ajuda a manter a gravidez. Uma das suas funções inclui a regulação da produção das citoquinas e já foi sugerido em estudos em animais e em humanos que regula de uma forma descendente as citoquinas Th1 e estimula as Th2. (21)

A insuficiência lútea foi proposta como causa de AE e AR, mas a sua definição e o verdadeiro impacto na taxa de gravidez são bastante controversos. A sua incidência nas mulheres com AR varia de 12 a 28%. Ela é definida pela deficiência da progesterona endógena ou diminuição da sua ação no endométrio na fase lútea, prejudicando a implantação normal. Esta situação altera a função do corpo lúteo e a receptividade endometrial. Várias etiologias que alteram o eixo hipotálamo-pituitária-ovário e a secreção da gonadotrofina podem provocar esta condição, como doenças da tiroide ou a hiperprolactinemia. (1) Outras teorias sobre a causa da insuficiência lútea incluem stress, perda de peso, exercício físico, ciclos

menstruais no início da puberdade e perimenopausa. Os níveis de progesterona no soro abaixo de 12 ng/mL têm sido associados a um aumento do risco de AE, mas a sua medição é difícil de se realizar pelo facto da sua secreção ser pulsátil, o que leva a valores flutuantes e dificulta a interpretação. (21) Os testes diagnósticos não são recomendados. (1)

4.2.3.6 Hiperandrogenismo

Os níveis elevados de androgénio têm efeitos negativos no desenvolvimento do endométrio e diminuem a viabilidade do oócito e do embrião e é possível que tenham um efeito indireto através da via da insulina, possivelmente através do fator de crescimento semelhante à insulina. A presença de uma ligação independente entre a hiperandrogenemia e AR mantém-se controverso. Dois estudos mostraram que os níveis dos androgénios na fase folicular são mais elevados nas mulheres com AR do que as férteis no grupo de controlo. A aparente controvérsia está relacionada com a variação considerável dos androgénios específicos medidos e a fase específica do ciclo menstrual em que se fez a medição. O índice de testosterona livre e androgénio livre (ITA) é considerado o método mais sensível e deve ser realizado no início da fase folicular. Foi demonstrado num estudo de grande escala que o risco de AE aumentava significativamente com o ITA ($ITA > 5$). A prevalência do ITA elevado foi de 11% no grupo de pacientes com AR. Por isso, a hiperandrogenemia parece contribuir para a etiologia dos AR, mas mais estudos devem ser conduzidos para determinar as intervenções terapêuticas para reduzir o ITA e melhorar o prognóstico neste grupo de mulheres. (21)

4.2.3.7 Reserva Ovária Diminuída

A ROD é definida pela alteração dos marcadores da reserva ovária com ciclos menstruais regulares e que é observada em mulheres acima dos 40 anos, que conseguem engravidar naturalmente e não é considerado necessariamente uma entidade patológica. (21,25) Ela é caracterizada por testes da RO alterados com a contagem de folículos antrais diminuídos ($CFA < 5$) na ecografia, hormona antimülleriana diminuída ($HAM < 0,5-1$ ng/mL) ou níveis elevados da hormona estimulante folicular ($FSH > 10$ IU/L nos dias 2 a 4 do ciclo menstrual). (25) Ela pode resultar do envelhecimento dos ovários, o que leva a esta diminuição associada a um aumento da aneuploidia fetal e AE e há vários estudos que mencionam um aumento da taxa de AE no primeiro trimestre nas mulheres com ROD. (21) Se esta redução ocorrer prematuramente é uma forma patológica da ROD. Estudos demonstraram que o que importa não é a idade materna, mas a idade biológica dos ovários que determina o resultado da gravidez e que a idade jovem não as protege contra os efeitos adversos de uma ROD. Um estudo verificou que os oócitos de mulheres com FSH elevado são de pior qualidade comparados aos das mulheres com a mesma idade do grupo controlo. Nesse

estudo concluiu-se que estes oócitos de qualidade comprometida eram indicativos de envelhecimento ovárico e podia afetar negativamente o desenvolvimento do oócito num embrião viável, o que levava a um AE. E outro estudo reportava que a percentagem de mulheres com FSH elevado era maior no grupo de mulheres com AR comparadas ao controlo de mulheres com a mesma idade, aconselhando a associação de AR e ROD. (25)

Existem evidências que a qualidade dos oócitos, a embriogénese e o microambiente do útero são coordenados por vários genes específicos de oócitos, podendo-se pôr em questão uma ligação etiológica entre infertilidade e AR. (25)

4.2.4 Cariótipo Cromossómico

Uma das causas mais frequentes de AE precoces são cariótipos anormais (50-60%), que são ou de origem parental ou erros *de novo* a partir de cariótipos normais parentais. (1,2)

Num estudo realizado por Du et al (2), em que analisou o cariótipo dos embriões de pacientes com AR, verificou-se que 50,3% dos abortos ocorridos tinham cariótipos anormais e a maior parte desses ocorreram em mulheres com mais idade. A prevalência aumentava com a idade a partir dos 25 anos.

Os tipos de anormalidades cromossómicas mais frequentes no estudo mencionado foram a aneuploidia (62,8%), seguida de mutações estruturais (21,1%), mutações estruturais desequilibradas (11,5%), mosaicismo dos autossomas (3,1%) e mosaicismo dos cromossomas sexuais (1,5%). (2)

A aneuploidia foi a anomalia mais comum no cariótipo entre todas as idades e é a causa mais comum de AR. (2,8) A maior parte deles apresentava trissomia autossómica (76,5%), das quais a mais comum foi a trissomia-16 (36,5%) (muito raramente foi encontrada em bebés vivos, ao contrário de outras trissomias que podem viver com algumas deficiências), outros tipos de aneuploidia foram monossomia autossómica, trissomia dupla autossómica, Síndrome de Turner, Síndrome do Triplo X, Síndrome de Jacob e triploidia 69XXY. De entre as trissomias autossómicas do grupo de fetos estudados as mais comuns, além da trissomia-16, foram: trissomia-22 (14,8%), trissomia-21 (11,1%), trissomia-15 (7,9%) e trissomia-13 (5,3%). A trissomia-16 foi mais frequente entre as mulheres com 25-39 anos e a trissomia-22 no grupo etário de 30-34 anos. (2) Como a maior parte dos casos são erros *de novo*, o risco de um embrião ser aneuploide numa gravidez subsequente é baixo, e quanto mais alto for o número de AE, menos provável é eles estarem relacionados com anormalidades cromossómicas. A incidência de anormalidades cromossómicas no embrião

é mais baixa em mulheres com AR do que nas mulheres que têm AE esporádicos. (1) Por outro lado, outros estudos dizem que pacientes que tinham sido diagnosticados com cariótipo embrionário anormal, 76,2% desses pacientes voltavam a ter um embrião com cariótipo anormal. (2)

As mutações estruturais foram a segunda causa mais frequente entre os grupos etários 25-29, 30-34 e 35-39. Enquanto outras anormalidades do cariótipo aumentam significativamente nas mulheres com mais de 40 anos. A frequência do mosaicismo manteve-se constante entre os diferentes grupos etários. (2)

As mulheres que são mães com mais idade (>35 anos) e com AR, a maioria dos abortos vão ser devido a anormalidades cromossômicas fetais. (2) A aneuploidia aumenta drasticamente com a idade da mãe e este estudo por Du et al (2) também mostrou que há um aumento significativo de trissomias quando a idade materna excedia os 35 anos.

Conclui-se que idade materna avançada está associada com o aumento da possibilidade de AE. Mais de 90% das trissomias no embrião eram causadas por erros na gametogênese paternal e materna e que a maioria ocorria na meiose do oócito, enquanto alguns ocorriam durante as primeiras divisões mitóticas do ovo fertilizado. Uma revisão referiu que a maioria dos abortos por trissomia eram de causa materna devido ao oócito envelhecido. (2)

Em casais com AR e com anormalidades cromossômicas nas suas amostras de sangue periférico, estas eram, na sua maioria, translocações equilibradas, translocações Robertsonianas, inversões e inativações do cromossoma X. As mutações estruturais com translocações equilibradas são o tipo mais comum de anormalidades no cariótipos detetadas em casais com AR. (2) Num estudo de revisão sobre achados citogênicos em casais com 2 ou mais abortos, também se verificou que nestes havia uma maior prevalência de anormalidades cromossômicas em comparação com a população geral e que em cada grupo destas anormalidades existiu uma razão feminino:masculino de 2:1. Isto mostra que as anomalias cromossômicas estruturais do parceiro masculino contribui com apenas uma pequena proporção nos casais com AR. (14) As gravidezes com translocações não equilibradas normalmente terminam em AE, mas também pode ocorrer nados mortos ou nados vivos, mas com defeitos congênitos major. Apesar de haver um risco maior de AE, os casais com translocações equilibradas conseguem ter nados vivos saudáveis. (1) O diagnóstico genético pré-implantação é agora utilizado para detetar cariótipos cromossômicos anormais e analisar e selecionar os embriões saudáveis antes da implantação, o que melhora em muito o prognóstico da gravidez. (2)

Uma área de pesquisa que está a crescer é o papel da epigenética na fertilidade masculina. A epigenética refere-se a áreas de modificação do genoma que não codificam informação e que não alteram a sequência básica do ADN, mas têm um papel regulador. Alterações do epigenoma podem ocorrer através de vários mecanismos, como metilação, microARN e modificação das histonas. Durante a maturação do esperma, cerca de 90% das histonas são substituídas pelas protaminas, o que permite que haja um empacotamento da cromatina mais eficiente e a proteção do esperma de danos oxidativos. Uma alteração destes processos danificaria a integridade do ADN e torná-lo-ia mais vulnerável. Por conseguinte, a razão protamina 1/protamina 2 é utilizado como um parâmetro da funcionalidade do esperma e valores anormais poderão ter impacto na fertilidade masculina. Foi recentemente demonstrado como indicador de prognóstico dos resultados do tratamento FIV/ICSI. Os microARNs se tiverem polimorfismos poderão estar associados a AR, mas mais investigação é necessária. Por fim, a metilação do ADN é uma parte importante da epigenética do esperma e da fecundidade masculina. Ainda terá de ser mais explorado o impacto da sua alteração nos parceiros de mulheres com ARI. (14)

4.2.5 Anomalias Anatômicas Uterinas

Anomalias uterinas são encontradas em, alegadamente, até 19% das mulheres com AR e podem ser classificadas como congénitas ou adquiridas. (1)

As anomalias adquiridas incluem adesões intrauterinas, miomas e pólipos do endométrio. As adesões intrauterinas ou sinéquias ocorrem em locais do endométrio em que a camada basal foi destruída, em consequência de procedimentos clínicos como curetagem e cirurgia uterina, infeções ou um parto complicado. Os miomas são classificados de acordo com a sua posição uterina (submucosos, intramurais ou subserosos). Os miomas submucosos são encontrados em, alegadamente, 4,5% das mulheres com AR. Os pólipos são encontrados em 2-3% das mulheres com AR. Por fim, a incompetência cervical normalmente causa perda fetal no segundo trimestre e pode ser adquirida após trauma cirúrgico ou é associada com anomalias uterinas congénitas. (1)

As anomalias uterinas congénitas são consequência da formação, fusão ou reabsorção anormal dos canais Müllerianos durante a vida embrionária. Elas são associadas a um aumento de AR, partos prematuros e outros efeitos adversos fetais. (26)

A incidência geral das anomalias uterinas é aproximadamente 2-3%. No entanto, a sua incidência é mais elevada nas pacientes com AR no primeiro trimestre, 5-10%, e é até 25% nas mulheres com AR no segundo trimestre. (27)

As anomalias dos canais Müllerianos são classificadas segundo a ASRM. As anomalias tipo 1 são devido a hipoplasia ou agenesia da vagina, colo do útero, fundo, trombas de Falópio ou uma combinação destas estruturas. Os tipos 2,3 e 4 são devidos a uma falha da fusão dos canais Müllerianos. O tipo 2 são variantes do útero unicórnio incluindo com e sem corno rudimentar, que pode ou não ter endométrio funcionante. O corno rudimentar com endométrio funcionante pode ou não ter comunicação com o colo do útero. No tipo 3 existe uma falha completa de fusão, o que resulta no útero didelfo, com duas vaginas, dois colos do útero e dois úteros separados. As do tipo 4 são os úteros bicornios com duas cavidades uterinas e 1 ou 2 colos do útero devido a uma fusão incompleta dos ductos, mas existe só uma vagina. Os tipos 5 e 6 são devido a uma falha da reabsorção do septo após a fusão dos canais Müllerianos. O tipo 5 são os úteros septados, em que o septo pode ser músculo e/ou tecido fibroso. As anomalias tipo 6 são os úteros arqueados, onde há espessamento do miométrio no fundo, mas sem septo. Por fim, o tipo 7 resulta de efeitos teratogénicos do dietilestilbestrol que levam a um útero pequeno, com um endométrio fino e irregular com um formato de T, que já não é encontrado (Figura 1). (27)

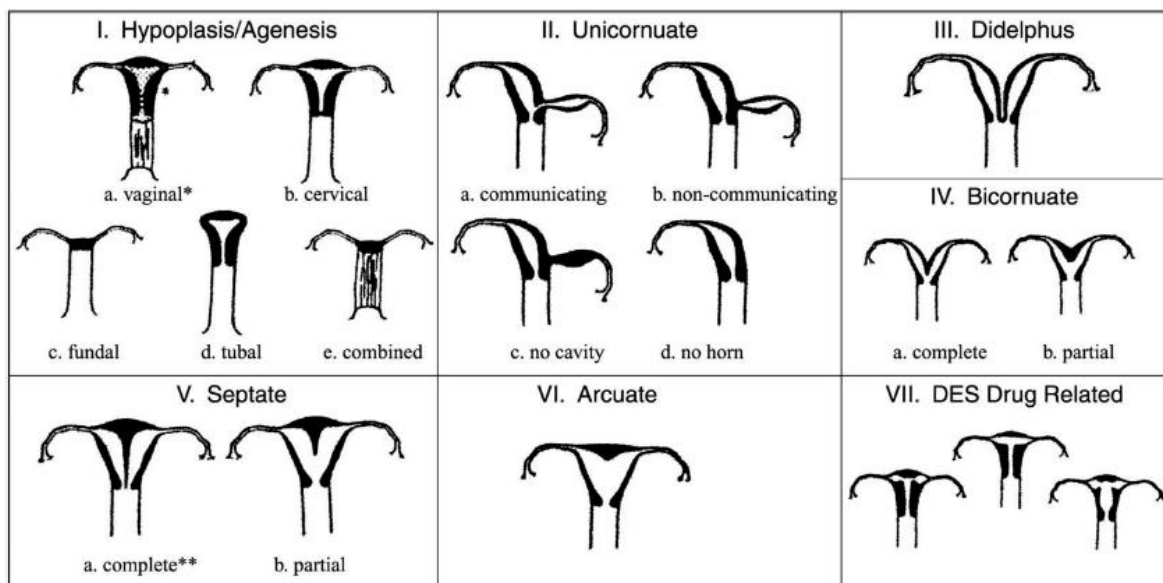


Figura 1 - Classificação das anomalias dos canais Müllerianos pela American Society of Reproductive Medicine 1988 *Úteros podem ser normais ou ter várias formas anormais. **Pode ter 2 cérvices distintos. DES = dietilestilbestrol (Retirado de Sadro, CT. (27))

A anomalia mais associada a AR é o útero septado e ocorre em 6,1% desses pacientes. (8,27) O útero unicórnio também não possui um bom ambiente para o crescimento do feto, pois tem um tamanho muito reduzido. O útero didelfo tem um prognóstico relativamente bom para o desenvolvimento da gravidez, em que o risco para ocorrer AR é menor do que com o útero unicórnio. Os pacientes com útero bicornio também costumam ter gravidezes com

sucesso e não necessitam de tratamento, a não ser que tenham AR. Por último, o útero arqueado é das anomalias mais comuns, mas é assintomático e sem necessidade de tratamento cirúrgico. Atualmente, o útero em forma de T já não é encontrado. (27)

O estudo de revisão sistemática realizado por Chan et al (26) sobre a prevalência de anomalias uterinas congénitas na população geral e em mulheres com história de infertilidade também mostrou uma taxa mais elevada de anomalias uterinas na população com história de AE e de AE associados a infertilidade do que na população geral, o que está de acordo com o que já foi mencionado.

Neste estudo, as anomalias mais comuns na população geral foram os úteros arqueados (3,9%), seguidos dos defeitos de canalização (útero septado) (2,3%) e depois pelos úteros bicornios (0,4%). A prevalência geral é difícil de definir porque a maioria das anomalias é assintomática. (26)

A prevalência do útero arqueado observada na população com AR é semelhante ao da população geral e a prevalência dos úteros septados é significativamente maior em comparação com a população geral, o que suporta a relação entre os úteros septados e os AE, sendo concordante com o que foi atrás referido. (26)

Ainda é incerto como é que os úteros septados levam a AE, mas é sugerido que o endométrio que recobre o septo é anormal ou subótimo e resulta num local desfavorável para a implantação. Por isso, embriões que se implantam no septo são mais prováveis de abortar, possivelmente devido à irrigação sanguínea ser desordenada e diminuída, o que é insuficiente para apoiar um crescimento embrionário. Estas hipóteses ainda não foram confirmadas e existem estudos que contradizem estes factos. Há estudos que mostraram pacientes com septos muito vascularizados, mas que tinham uma prevalência de AE precoces e complicações obstétricas tardias muito mais elevadas do que em pacientes com septos avascularizados. Outros autores sugerem que é devido a contrações uterinas não coordenadas ou uma diminuição da capacidade uterina. (26)

4.2.6 Infecções

A endometrite crónica é definida como inflamação crónica da camada superficial do endométrio e tem etiologia infecciosa. Alguns estudos mostraram aumento da prevalência em mulheres com AR (10-27%). Pôs-se a hipótese de a recetividade do endométrio ficar alterada pela infiltração de células do plasma e alterar as expressões de genes envolvidos na implantação, o que leva a AR e, também, pode levar a infertilidade e falha recorrente da FIV. Como ainda existe bastante controvérsia em relação ao seu tratamento, várias sociedades

internacionais não recomendam o seu rastreio. (1) Contudo, um estudo retrospectivo por Cicinelli et al (28), concluiu que os seus resultados indicavam uma relação entre a endometrite crónica e AR e que os agentes infecciosos mais frequentemente envolvidos na população estudada foram bactérias comuns e o *Mycoplasma*. Também mencionaram que a persistência de sinais na histeroscopia após o tratamento, mesmo com culturas do endométrio negativas, estava relacionada com pior prognóstico reprodutivo.

Outras infeções que também foram pesquisadas como causas de AR são: vaginose bacteriana, *Mycoplasma hominis*, *Ureoplasma urealyticum*, brucelose, sífilis, citomegalovírus, febre dengue, vírus da imunodeficiência humana, rubéola e malária são encontradas mais frequentemente em mulheres com AE. No entanto, ainda não foi encontrado uma ligação entre estas etiologias e AR e por isso não é recomendado o seu diagnóstico ou o seu tratamento empírico em mulheres assintomáticas com AR. (1)

4.2.7 Fatores Ambientais e Psicológicos

Vários fatores ambientais têm sido associados ao aumento do risco de AE: obesidade (IMC >30 kg/m²), fumar, consumo de café excessivo (>300 mg/dia ou o equivalente a 2 copos; Gupta e Pillarisetty (8) referiam mais de 3 copos/dia), consumo de álcool excessivo, cocaína. (1) Consumo de álcool leve a moderado não está associado ao aumento de risco de AE. (1) A obesidade tem uma associação independente com o aumento de risco de AR e fumar também foi sugerido ter impacto na função trofoblástica e está ligado ao aumento de risco de AR. (8)

AR tem um impacto psicológico significativo na vida profissional e pessoal do casal. Vários sentimentos já foram documentados, como pesar, depressão, desesperança, culpa, ansiedade e raiva contra o parceiro, amigos ou o médico responsável. Vários estudos já tentaram encontrar uma possível etiologia psicológica para AR, mas é uma associação difícil de comprovar, porque existem muitas variáveis e fatores de confusão. Um estudo encontrou que a depressão aumentava o risco de AE precoce, mas os resultados gerais eram inconclusivos. No entanto, alguns estudos comprovaram que é importante estes casais terem apoio psicológico. (1)

O desenvolvimento do feto é particularmente suscetível aos poluentes ambientais e há evidências dos seus efeitos adversos na gravidez, incluindo AE e nados mortos. Em especial, partículas PM_{2,5} (diâmetro menor que 2,5 µm), uma mistura heterogénea de partículas líquidas e sólidas, são um fator de risco na poluição do ar ambiental e podem resultar em várias respostas biológicas nos humanos. Devido ao seu pequeno tamanho, elas podem

entrar no aparelho respiratório e entrar na circulação sanguínea, provocando inflamação e SO. (29)

Numa revisão de literatura por Grippo et al (29), analisou-se os efeitos da poluição do ar nos AE e nados mortos. Em relação aos AE houve um aumento do risco quando as grávidas tiveram expostas à PM, ao fumo de cozinha, ao ozono, ao dióxido sulfúrico, aos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, a pó (havendo uma correlação com a sua densidade) e a poluentes relacionados com trabalhos em têxteis de rayon e em trabalhos que lidam com produtos de papel. No estudo realizado viu-se que as mulheres expostas a fibras sintéticas tinham um aumento de 89% do risco e as expostas a fibras mistas tinham um aumento de 231%; noutro estudo, verificou-se que as expostas a petroquímicos tinham um aumento de 190% do risco para AE. Alguns resultados foram inconclusivos ou contraditórios e não se conseguiu chegar a uma associação segura, tal como com a exposição metais pesados, a compostos organoclorados, a dióxido de nitrogénio e monóxido de carbono. (29)

Estas partículas poluentes podem prejudicar a saúde reprodutiva das mulheres de várias formas: ao afetarem a interface placentária, comprometendo a entrega do sangue materno e nutrientes à placenta, o que vai prejudicar o desenvolvimento saudável do feto; ao contribuírem para o SO, que pode levar à danificação e inflamação do ADN; ao evadirem a fagocitose pelos macrófagos alveolares e, devido à deposição de partículas ultrafinas no trato respiratório alto, propagam-se para órgãos extrapulmonares levando à diminuição da saúde fetal. Existem efeitos diferentes dependendo do período de desenvolvimento fetal em que a exposição ocorre, devido às diferenças na maturidade fisiológica do feto. (29)

4.3 Avaliação Clínica

Em relação ao início da avaliação de um casal para AR existia um debate sobre se devia ser após dois ou três AE. No entanto, estudos recentes mostram que o risco futuro de um AE após dois consecutivos (24-29%) é similar ou ligeiramente mais baixo do que o risco após três AE (31-33%). Tendo isto em consideração é aceitável iniciar a avaliação após dois AE consecutivos, especialmente se a mulher tiver mais de 35 anos. (1)

Além da avaliação pelo obstetra/ginecologista, também poderá ser necessário a avaliação pelo: especialista em FIV, geneticista, psicólogo, hematologista, imunologista e endocrinologista. (8)

A avaliação inicia-se com a história completa de ambos os parceiros e informações referentes a gravidezes e AE prévios. Deve-se obter uma história ginecológica detalhada e a história familiar de infertilidade ou de AE. O casal deve ser questionado em relação a fatores de estilo de vida modificáveis, como fumar, consumo de álcool e hábitos nutricionais. (1)

Numa primeira consulta devem ser requeridos exames complementares de diagnóstico. Os exames recomendados variam segundo as várias sociedades internacionais e, por isso, devem ser adequados ao casal em questão, tendo em conta fatores, como as idades do casal, a história médica familiar e pessoal, o estado emocional e as suas finanças. (1)

Deve ser requerido análises clínicas que incluam um hemograma completo, glicémia em jejum (ou hemoglobina A1c), níveis de prolactina, de TSH e dos anticorpos do SAF (ALC, aCL e anti β 2GP1). (1,8) Análises dos anticorpos tiroideus só são recomendados se existirem alterações que sugiram doença tiroideia. (1) Análises para trombofilias hereditárias não são recomendadas a não ser que haja história pessoal ou familiar de trombos. (1,15) Deve ser analisada a cavidade uterina e os folículos antrais através de uma ecografia transvaginal tridimensional. Caso haja necessidade de uma análise mais aprofundada pode-se realizar uma sonohisterografia, uma histerossalpingografia ou uma histeroscopia. Nos casos com defeitos anatómicos mais complicados, a ressonância magnética pélvica pode ser necessária. (1,8) A histeroscopia também já foi considerada um método diagnóstico fiável para avaliar a endometrite crónica e que existe vantagem em realizar em mulheres com AR, apesar de as sociedades internacionais não recomendarem o seu rastreio. (1,28)

É, também, necessário a análise do cariótipo dos pais. (1,8) A avaliação genética dos produtos de concepção, atualmente, é considerada fácil e reprodutível com as novas técnicas, tais como, *single-nucleotide polymorfism microarrays and comparative genomic*

hybridization, que permitem uma avaliação dos 23 pares de cromossomas. Vários centros de referência para AR iniciam a avaliação dos casais com cariotipagem dos produtos de concepção, considerando uma estratégia com melhor custo-benefício. (1)

4.4 Terapêutica

4.4.1 Medidas Gerais

De um modo geral, as mulheres devem ser encorajadas a adotar um estilo de vida saudável, parar de fumar, de beber álcool e de consumir cocaína, tal como a diminuir o consumo excessivo de café. (1,17) O exercício físico moderado pode ajudar as mulheres obesas a reduzir o peso e a recuperar a sua fertilidade. (12)

4.4.2 Idiopático

O tratamento proposto para tratar ARI é a aspirina, a HBPM e a combinação dos dois. (1,8) No entanto, estudos clínicos randomizados não verificaram melhoria na taxa de nados vivos e, por isso, não é recomendado. (1) Gupta e Pillarisetty (8) mencionam que apenas alguns estudos controlados por placebo verificaram melhoria na taxa de nados vivos.

A utilização de corticoides sintéticos, pela sua ação imunossupressora nas células Th e NK, foi explorada como um possível tratamento. A prednisolona diminui efetivamente o número de células NK uterinas em mulheres com AR. Alguns estudos mostraram melhoria da taxa de nados vivos quando utilizado em associação com a aspirina e HPBM, embora outros não mostraram efeito. É necessário ter em conta que ainda não se sabe bem os efeitos adversos do tratamento com corticoides no primeiro trimestre da gravidez e alguns estudos mostram aumento do risco de prematuridade, hipertensão e diabetes gestacionais. A interpretação dos resultados dos estudos é influenciada por vários fatores, como associações de medicamentos e diferentes definições de AR. De uma forma geral, a administração de glucocorticoides na ausência de autoimunidade não é recomendada nas mulheres com AR, porque não melhora a taxa de implantação e é um potencial risco para a saúde da gravidez. (1)

A administração IgIV já foi usada em várias mulheres com AR, mas vários estudos demonstraram que não havia nenhum impacto positivo e as taxas de nados vivos eram comparáveis com o tratamento placebo, por isso, não é recomendado o seu uso. (1)

A utilização de antagonistas da TNF- α , como adalimumab, tem sido usada para ARI e foi demonstrado que há melhoria das taxas de nados vivos quando usada em combinação com IgIV e anticoagulantes em comparação com o uso isolado de anticoagulantes. No entanto, não há estudos prospetivos e existem preocupações em relação à segurança do adalimumab na gravidez. (1)

Os intralípidos são emulsões de gordura que mostraram ter propriedades imunomoduladoras em estudos *in vitro* e animais e atuam inibindo a atividade das células NK. São necessários mais estudos clínicos para avaliar a sua eficácia e segurança. (1,8)

O G-FEC é uma citoquina que estimula a proliferação e a diferenciação de granulócitos neutrofílicos produzida pelas células decíduais e que tem um impacto positivo no trofoblasto e ações antiabortivas nos animais. Um estudo clínico randomizado mostrou que a administração G-FEC aumentava significativamente a taxa de nados vivos em mulheres com ARI comparado ao placebo, sem efeitos adversos major. Foi aconselhado estudos de maiores dimensões para se recomendar o seu uso em ambiente clínico. (1) Um outro estudo de 2019 por Eapen et al (30), maior, randomizado e controlado por placebo concluiu que as mulheres com história de ARI que receberam G-FEC humano recombinante no primeiro trimestre, comparado ao placebo, não tiveram melhoria da taxa clínica de gravidez às 20 semanas de gestação ou das taxas de nados vivos.

A suplementação com progesterona foi proposta como tratamento para ARI. Vários estudos mostraram que a progesterona diminuía significativamente a taxa de AE comparado com o placebo ou a administração de nenhum tratamento. No entanto, apenas progestinas sintéticas foram consideradas benéficas, enquanto as naturais e as micronizadas não tiveram impacto. Contudo, houve um estudo cohort observacional que verificou que o uso de progesterona micronizada vaginal, iniciada 3 dias antes do pico urinário de LH, melhorava significativamente as taxas de gravidez em mulheres com ARI. De uma forma geral, a administração de progesterona parece ser benéfica para pacientes com ARI. São necessários mais estudos para avaliar melhor quando recomendar o início do tratamento, qual a melhor preparação e dose a ser administrada. (1) Os estudos da PROMISE e da PRISM utilizaram progesterona micronizada vaginal tiveram também um efeito positivo em relação à taxa de nados-vivos ou taxa de gravidezes em curso, apesar de pequeno, que parece estar dependente do número de AE sofridos. Foi sugerido considerar oferecer tratamento às mulheres com hemorragia vaginal e história de um ou mais AE prévios com 400mg de progesterona micronizada vaginal 2 vezes ao dia, com início na apresentação da hemorragia vaginal e continuar até completar 16 semanas de idade gestacional. Informar sempre as mulheres da incerteza do efeito do tratamento e a sua segurança, para haver uma decisão informada. (31)

A utilização do RGP em casais em reprodução medicamente assistida com ARI foi proposta como opção, melhorando as taxas de implantação e diminuindo as de AE. O RGP é realizado caso não se encontre nenhuma anormalidade genética parental e rastreia-se para

determinar quais dos embriões são euploideus para depois serem transferidos para a FIV. Três estudos clínicos randomizados e uma meta-análise mostraram que a transferência do embrião euploideu a seguir ao RGP melhorava as taxas da gravidez, mas os estudos clínicos randomizados apenas incluíram pacientes jovens com reserva ovárica normal e com um bom prognóstico e, por isso, é necessário ser-se prudente ao fazer extrapolações. Ainda não foi realizado nenhum estudo clínico randomizado sobre o impacto do RGP em casais com AR e cariótipos normais. (1)

Várias tecnologias não invasivas estão a ser desenvolvidas para o RGP. Com a continuação deste desenvolvimento, o aumento de disponibilidade e redução de custos é provável que o RGP melhore a eficiência da FIV. (1)

O desequilíbrio da razão Th17/Treg, que ocorre nos AR, tem estado a ser alvo de tratamentos experimentais, como a aplicação de IgIV que melhorou os resultados das gravidezes. (9)

4.4.2.1 Por Stress Oxidativo

A suplementação antioxidante pode ser a resposta para repor as defesas antioxidantes e combater os efeitos da apoptose e das respostas inflamatórias associadas ao SO. A N-acetilcisteína é um antioxidante que limita a proliferação das células endometriais, e pode ser utilizada em combinação com o ácido fólico para melhorar o resultado da gravidez em pacientes com AR idiopático. (12)

4.4.2.2 Por falta de Vitamina D

É necessário haver um estudo com uma amostra maior para se tirar conclusões mais fidedignas e realizar estudos com a vitamina D como agente imunomodulador em preparações de FIV na pré-transferência do embrião, para prevenção ou tratamento de AR. Houve resultados de um estudo clínico randomizado controlado duplo-cego em que mostrou que a suplementação de vitamina D em pacientes com AR diminuía a concentração de IL-23 no soro e a incidência dos AE. (13)

4.4.2.3 Causas Masculinas

Várias intervenções demonstraram diminuir a fragmentação do ADN no esperma. As varicoceles são uma causa conhecida da danificação do ADN do esperma e a varicocelectomia diminui esta fragmentação. Um estudo clínico controlado randomizado demonstrou taxas de concepção mais elevadas e de AE mais diminuídas em casais com AR em que o homem realizou a varicocelectomia. (14) Esteves et al (14) também demonstraram a eficácia de usar o esperma testicular na ISCI em vez do esperma ejaculado durante a FIV,

como estratégia para superar a infertilidade em homens oligozoospermicos com elevada fragmentação do ADN no esperma.

4.4.3 Por Trombofilias

4.4.3.1 Síndrome Antifosfolípídico

O tratamento padrão é antitrombótico e antiagregante. Nas grávidas o tratamento baseia-se em aspirina em baixa dose (75-100mg/dia) e HBPM ou heparina não fracionada. (1,15,17,18) Esta combinação resultou numa taxa de nascimentos vivos de 70-80%. (17) As mulheres que já estiverem a receber o antagonista da vitamina K e estão a planear ficar grávidas devem transitar para a heparina antes da concepção ou imediatamente após a confirmação da gravidez para evitar a teratogenicidade. A HBPM é preferida à heparina não fracionada devido à menor incidência de efeitos adversos, como trombocitopenia ou osteopenia induzida pela heparina. (18) Para obter o efeito máximo benéfico, o tratamento deve ser iniciado no início da gravidez (idealmente na 6^a semana de gestação) antes da invasão do trofoblasto primário esteja completa, apesar de ainda haver benefícios do tratamento se se iniciar até às 18 semanas de gestação, onde a segunda fase de invasão do miométrio é completa. (15) Hachem et al (1) propõem que a aspirina deveria ser iniciada antes da concepção, descontinuada 4 semanas antes da data de parto programada e ser retomada pós-parto para a vida.

Todas elas devem ser avaliadas em relação aos seus fatores de risco para tromboembolismo venoso e devem receber trombofilaxia no pós-parto, se indicado. As *guidelines* da RCOG recomendam fazer trombofilaxia durante 7 dias pós-parto as mulheres com aFL positivos sem manifestações clínicas e para as que têm, é alargado para 6 semanas. (17) Segundo Linnemann (18) mesmo as mulheres sem história clínica de tromboembolismo venoso, devem fazer a trombofilaxia pós-parto durante 6 semanas com HBPM. Mulheres com tromboes prévias devem receber tratamento anticoagulante a longo prazo, após o risco de hemorragia pós-parto ter passado. Tanto o antagonista da vitamina K como a heparina são compatíveis com a amamentação. (17) Após o puerpério mulheres com aFL persistentes e tromboembolismo venoso devem ser reavaliadas para determinar se anticoagulação a longo prazo está indicada. (18) As grávidas com SAF devem receber educação sobre a sua condição e uma monitorização materna e fetal por uma equipa multidisciplinar, constituída por obstetras, reumatologistas e hematologistas. (17)

Todas as grávidas com SAF podem potencialmente ter parto natural, a não ser que tenha alguma contra-indicação. Pacientes que tiveram eventos trombóticos nos últimos 3 meses,

particularmente arteriais, e/ou hipertensão não controlada devem ser encorajadas a adiar engravidar. Pacientes com hipertensão pulmonar em geral são aconselhadas a não engravidar. (17)

No entanto, isto não significa que não acontecem complicações durante a gravidez. O risco de pré-eclâmpsia, restrição de crescimento intrauterino e parto prematuro continua significativamente aumentado nestas mulheres, apesar do tratamento médico. (17)

Se a terapia convencional falhar, tratamento adicional com IgIV isolada ou em combinação com baixa dose de prednisolona e/ou plasmaférese ou imunoadsorção pode aumentar a taxa de sobrevivência do feto. (18) Outro estudo sugere que o uso da IgIV melhora as complicações obstétricas em SAF, mas sem benefício no resultado da gravidez. (17) Estudos recentes também demonstraram que a adição da hidroxicloroquina ao tratamento base estava associada a taxas de nados vivos significativamente maiores e uma taxa menor de complicações obstétricas relacionadas com aFL. Ainda necessita de mais estudos em pacientes com SAF primário. (17,18) A pravastatina também poderá ter um papel no controlo da doença, mas a sua eficácia e segurança ainda não foram confirmados. Além disso, tem sido estudado o uso de eculizumab. (17)

4.4.3.2 Trombofilias Hereditárias

Recentemente, uma meta-análise com pacientes que tinham trombofilias hereditárias e AR não verificaram nenhum benefício com o tratamento de HPBM para prevenir AR. Outra meta-análise não verificou benefício com tratamento anticoagulante (aspirina, HPBM ou combinação dos dois) em paciente com AR, com ou sem trombofilias hereditárias. Por conseguinte, não é recomendado o tratamento para as trombofilias hereditárias das mulheres com AR. (1,15)

4.4.4 Por Fatores Metabólicos e Endocrinológicos

4.4.4.1 Distúrbios Tiroideus

No caso do hipertiroidismo, o tratamento com os medicamentos antitiroideus é a primeira linha na gravidez com Doença de Graves e os valores das análises devem ser mantidos no limite superior dos níveis normais do eutireoidismo ou no limiar do hipertiroidismo. Como todos os medicamentos antitiroideus atravessam a placenta é recomendado usar a dose mais pequena possível para controlar a tireotoxicose materna sem correr o risco de prejudicar o feto, porque eles também inibem a função tiroide fetal, provocando hipotiroidismo. Os medicamentos antitiroideus disponíveis são: propiltiouracilo,

metimazol ou carbimazol. O metimazol pode provocar anomalias congénitas, que inclui aplasia cutis (ausência de pele e estruturas anexas sobre o escalpe) e coanal ou atresia esofágica. O tratamento com propiltiouracilo para Doença de Graves em idade pediátrica foi associado a um risco significativo de falha hepática e, por isso, foi proibido o seu uso em idade pediátrica, mas continua a ser o medicamento de escolha no primeiro trimestre de gravidez devido aos possíveis efeitos adversos do metimazol, já descritos. (20)

É aceite que é necessário tratamento para o HC, mas para o HSC e/ou autoimunidade tiroideia ainda não há um consenso. (22)

As guidelines da American Thyroid Association recomenda que as pacientes com aTPO positivos e TSH $>2,5$ mIU/L e T4 livre normal ou com TSH $> 10,0$ mIU/L devem ser tratados com L-T4. As guidelines da The Endocrine Society recomendam sujeitos com TSH $>2,5$ mIU/L e T4 livre normal, independentemente da positividade da aTPO, devem aceitar o tratamento com L-T4. (23)

Zhang et al (23) realizou um estudo de revisão sistemática e meta-análise, em 2017, onde verificou que as grávidas com HSC que faziam o tratamento com L-T4 tinham uma taxa de AE significativamente mais baixa do que as que não faziam tratamento. Isto indica que a taxa de tratamento de HSC durante a gravidez deve ser melhorada. Os sujeitos com aTPO positivos tinham um risco significativamente maior de AE do que sujeitos com HSC isolado, logo o tratamento com L-T4 deve ser considerado.

Apesar disto, nem ASRM nem RCOG fazem uma recomendação clara para o tratamento do HSC nos AR, ESHRE menciona que o seu tratamento pode reduzir a taxas de AE, mas que essa decisão deve ser analisada tendo em conta os potenciais efeitos adversos da medicação. (22) Além disso, Dong et al (22) realizaram uma meta-análise em 2020 em que o tratamento com L-T4 de HSC, com ou sem autoimunidade tiroideia, não era apoiado pelos estudos analisados. No entanto, a ASRM recomenda tratar as grávidas que tenham HSC e autoimunidade tiroideia, logo mais estudos são necessários antes de se tomar decisões concretas.

Nos casos com autoimunidade tiroideia isolada, ESHRE considera que não há ainda informação suficiente que confirme o benefício do seu tratamento. Nem ASRM nem RCOG recomendam o tratamento da autoimunidade tiroideia no contexto de AR. Dong et al (22) também concluiu que o tratamento nem com L-T4 nem com IgIV nas mulheres eutiroideias com história de AR e anticorpos tiroideus aparenta aumentar a taxa de nados-vivos. Um estudo de revisão também menciona que não parece haver benefício em tratar estas

mulheres com terapia de substituição tiroideia. (21) Pelo contrário, uma meta-análise de 2011 por Thangaratnam et al (24) verificou que o tratamento com L-T4 providenciava evidências preliminares em relação à sua eficácia em reduzir a taxa de AE e partos pré-termo.

Mulheres com AR devem tratar o HC, mas não a autoimunidade tiroideia para já. Ainda nenhuma recomendação a favor ou contra o tratamento do HSC nas mulheres com AR pode ser feita de momento. (22)

Um outro tratamento possível para a autoimunidade tiroideia é a suplementação com selênio, que é essencial na síntese das hormonas tiroideias e diminui os níveis dos anticorpos tiroideus em pacientes eutiroideus. As mulheres com AR tinham níveis de selênio mais baixos no cabelo do que as do controlo. No entanto, não existem estudos retrospectivos sobre o papel da suplementação de selênio nas mulheres com AR. (21)

4.4.4.2 Hiperprolactinemia

Num estudo clínico randomizado, o tratamento com agonistas da dopamina (bromocriptina 2,5-5 mg/dia até à 9^a semana da gestação) diminuiu significativamente a taxa de AE comparado com não tratamento, mas a taxa de nados-vivos era comparável. Como este é o único estudo neste assunto, a qualidade da evidência é baixa. (1)

4.4.4.3 Síndrome do Ovário Poliquístico

Para diminuir o risco de AE deve-se adotar estilos de vida saudável, incluindo redução de peso e exercício físico, que melhoram a resistência à insulina. A metformina é muito utilizada nesta síndrome e já mostrou melhorar o controlo do peso e a tolerância à glicose, reduzir a produção do androgénio e melhorar a fertilidade. Estudos da eficiência na diminuição do risco de AE têm tido resultados contraditórios e não há evidência suficiente para recomendar a metformina para pacientes com AR. No entanto, ela é segura para ser usada na gravidez e, em conjunto com a perda de peso, pode ser uma ajuda em pacientes do SOP com AR. (1)

4.4.4.4 Insuficiência Lútea

Ainda não há consenso em relação ao tratamento da insuficiência lútea, mas para além do tratamento da doença de base, tem-se usado os seguintes regimes: indução da ovulação, suplementação com progesterona ou com progesterona e estrogénio ou com hormona gonadotrofina coriónica humana. A suplementação com progesterona é o tratamento mais usado devido à sua disponibilidade, fácil administração e tolerabilidade. (1)

A suplementação com progesterona após ovulação, com ou sem o uso de agentes de indução ovulatória, pode ser aplicado 2 a 3 dias após o aumento da temperatura basal do corpo (ou após um teste urinário da hormona luteinizante positivo) e continuar até 7 a 11 semanas de gestação. Esta suplementação pode ser feita através de supositórios intravaginais, injeções intramusculares, progesterona micronizada oral ou como didrogesterona oral. Uma meta-análise de Daya verificou que o tratamento hormonal era associado a um aumento da probabilidade de uma gravidez termo em mulheres com AR. Contudo, uma revisão sistemática recente da Cochrane analisou os mesmos estudos dessa meta-análise e não encontrou nenhuma associação que demonstrasse melhores resultados na gravidez. Ainda estão a ser realizados estudos sobre este tema. (21)

4.4.5 Por Cariótipos Cromossômicos Anormais

O teste genético pré-implantação inclui a hiperestimulação do ciclo ovário controlado, seguido da recolha do ócito maturo e FIV com o esperma do parceiro. O embrião é posteriormente testado para defeitos genéticos e só os que têm um ADN normal são transferidos para a cavidade uterina. Quando o defeito genético já é conhecido, como nos casos das translocações equilibradas parentais, o processo denomina-se diagnóstico genético pré-implantacional. No entanto, caso não se encontre nenhuma anormalidade genética nos pais, chama-se RGP. (1)

É importante notar que a atitude expectante tem resultados encorajadores. Em casais com translocações equilibradas e AR, a taxa de nados vivos cumulativos parece ser comparável após o tratamento com diagnóstico genético pré-implantacional/FIV com atitude expectante. No entanto, diagnóstico genético pré-implantacional/FIV diminui a taxa de AE e pode diminuir o período de espera para a primeira gravidez com nado vivo. Além disso, pode diminuir o stress emocional e incerteza associada com um teste de gravidez positivo. Contudo, são procedimentos caros e possuem efeitos adversos, como a síndrome da hiperestimulação ovárica, e ele próprio pode ser uma fonte de impacto psicológico, porque não garante necessariamente uma gravidez e um embrião saudáveis. Por estas razões, para translocações de baixo risco, a conceção natural deve ser a escolha preferida. O diagnóstico genético pré-implantacional poderá ser benéfico para casais que tenham translocações de alto risco, diminuindo o risco de AE e evitando uma criança com uma translocação não equilibrada. Os casais com AR devido a translocações equilibradas devem ter aconselhamento genético para verificar o risco futuro e escolher a melhor opção. (1)

4.4.6 Por Anomalias Uterinas

Nas anomalias adquiridas, para as bridas intrauterinas pode-se realizar a sua lise, o que diminui significativamente a taxa de AE. No entanto, não há concordância em relação ao método cirúrgico, aos instrumentos e barreiras físicas usadas para prevenir recorrência e em relação ao tratamento hormonal para regeneração endometrial. Os miomas submucosos em pacientes com AR devem ser extraídos cirurgicamente quando diagnosticados. Os pólipos devem ser retirados histeroscopicamente. (1)

Nas anomalias congénitas, o útero septado é o mais tratável. O procedimento é uma metroplastia por histeroscopia e é relativamente seguro e simples e melhora a probabilidade de a paciente ter uma gravidez bem-sucedida. (27)

A metroplastia do útero arqueado não é recomendada, nem para o útero unicorno e é altamente controverso para o útero didelphus. É recomendado apenas como último recurso nos úteros bicornos, mas caso tenha AR pode recorrer a uma metroplastia invasiva transabdominal ou laparoscópica, mas existe pouca evidência para apoiar a sua eficácia. As pessoas com estes úteros também podem beneficiar de uma cerclagem do colo uterino, se tiverem história de AE no segundo trimestre ou partos prematuros por insuficiência cervical. (1,27) O útero unicorno se tiver um corno rudimentar funcionante com endométrio é necessário retirá-lo cirurgicamente, porque pode levar a gravidez ectópica e risco de rotura catastrófica. (27)

4.4.7 Infecções

A etiologia da endometrite crónica é provavelmente infecciosa e o tratamento mais utilizado é doxiciclina (200mg/dia durante 14 dias), com estudos que comprovam bons resultados após o tratamento. No entanto, devido a não haver ensaios clínicos randomizados, ainda existe bastante controvérsia em relação ao seu impacto na reprodutividade, em relação ao regime do tratamento e a necessidade de biópsia para confirmação da resolução. (1) O estudo retrospectivo por Cicinelli et al (28) verificou que as mulheres com endometrite crónica que faziam tratamento com antibiótico adequado pareciam estar associadas a um melhor prognóstico reprodutivo e a respetiva histeroscopia mostrava um padrão normal.

Em relação às outras infeções que foram investigadas como possível causa de AR, como ainda não foi estabelecido nenhuma ligação, não está recomendado testar ou tratar empiricamente mulheres assintomáticas com AR. (1)

4.5 Prognóstico dos AR

Yang et al (4) realizou um estudo retrospectivo onde analisaram os efeitos adversos maternos e fetais nas gravidezes subsequentes em pacientes com AR. Neste estudo, definiram AR em >2 AE antes das 28 semanas e distinguem de AR do primeiro trimestre (ARPT), que ocorre antes das 12 semanas de gestação. Após a seleção das pacientes que sofrem de ARPT e que cuja causa era idiopática, concluiu-se que têm uma elevada incidência de disfunção da placenta e de partos por cesariana. Por isso, devem ser considerados pacientes de alto risco na população obstétrica.

Em estudos prévios já se tinha verificado que os AR têm um mecanismo patológico semelhante às complicações da disfunção placentária, como a pré-eclâmpsia, a morte fetal *in-útero*, os oligohidrâmnios, o RN pequeno para a idade gestacional, o descolamento abrupto da placenta e o parto prematuro. Relaciona-se, também, com a isquemia da placenta causada por má implantação placentária durante o primeiro trimestre, pelo desequilíbrio imunológico na interface materno fetal de Th1/Th2 e de Th17/Treg, pela invasão insuficiente das células do trofoblasto extraviloso e pela disfunção das artérias espirais uterinas. Já foi confirmado que pacientes com história clínica com mais do que dois abortos ficam vulneráveis a um aumento de risco de complicações placentárias numa gravidez futura. Pacientes que sofrem de ARPT têm um risco mais elevado de desenvolver restrição de crescimento e pré-eclâmpsia com início precoce. (4)

A história de múltiplos abortos e curetagens são um fator de risco alto para placenta prévia e placenta acreta. Contudo, no estudo mencionado não observaram diferenças significativas na incidência de placenta prévia entre os dois grupos, sendo sugerido que a incidência de pré-eclâmpsia possa funcionar como fator protetor para a placenta prévia. A incidência da placenta acreta e increta/percreta foram mais altas no grupo que estava a ser estudado, o que está de acordo com estudos prévios. (4)

Em relação aos *outcomes* maternos, este estudo retrospectivo mostrou que os AR são um fator de risco independente para a cesariana. A placenta prévia, a implantação/penetração da placenta e a restrição de crescimento aumentaram a incidência da cesariana com indicações absolutas. A taxa da hemorragia pós-parto é mais elevada no grupo de estudo. Estudos prévios já demonstraram que a pré-eclâmpsia é um fator de risco independente para as anomalias do trabalho de parto e para a hemorragia pós-parto vaginal. (4)

Em relação aos resultados perinatais, o aumento da incidência de microdeleções ou microrrepetições no genoma do villi levam ao aborto ou anormalidades cromossômicas

fetais nas gravidezes subsequentes. Estudos anteriores também verificaram que as gravidezes subsequentes das pacientes com ARPT tinham uma maior tendência para anomalias estruturais fetais, especialmente aqueles que tinham uma mãe com idade materna mais avançada e história com mais do que 3 AE. O resultado do impacto nos fetos é o aumento de risco de morte perinatal, restrição de crescimento, pequeno para idade gestacional e prematuridade. Estudos recentes sugerem que as disfunções da placenta têm um impacto profundo a longo termo na saúde fetal, como doenças cardiovasculares, hipertensão, obesidade, disfunções do sistema nervoso e anomalias do comportamento psicológico. Este estudo focou-se mais nas influências a curto tempo na saúde fetal. No grupo que estava a ser estudado houve uma maior incidência de fetos pequenos para a idade gestacional, morte perinatal e asfixia neonatal severa, mas a diferença não foi estatisticamente significativa. Contudo, pode ter contribuído o facto de ter sido estudado uma pequena amostra e o hospital ter uma capacidade excelente de cuidado pré-natal e tratamento pediátrico pós-nascimento nas gravidezes de alto risco. (4)

Ademais, a taxa de AE no segundo trimestre é mais elevada em pacientes que experienciaram ARPT. (4)

As pacientes com história de ARPT devem ter uma monitorização focada nas condições materna-placenta-fetal e neonatal da gravidez até ao período pós-parto. (4)

Além das complicações obstétricas, também existe uma forte associação entre AE precoces com morbidade psicológica. (32) Numa revisão de literatura por Farren et al (32) verificou-se que 4 a 6 semanas após um AE os estudos mostravam que entre 8 e 20% das mulheres experienciavam sintomas acima do limite para depressão moderada. A ansiedade teve uma prevalência entre 18 e 32%. Os parceiros mostram uma intensidade mais baixa de reações depressivas e ansiosas no início e, em relação à ansiedade, esta diferença parece se manter durante, pelo menos, um ano. Três estudos mostraram incidência de 25-39% de mulheres que atingiam o limite para o de stress pós-traumático dentro de um mês. A duração e nível de resolução do quadro de stress pós-traumático não está bem esclarecido. Num grupo não selecionado de AE precoces aparentava morbidade psicológica mais elevada antes do AE, que se pode relacionar com AE ou subfertilidade prévias, mas existem evidências que não pode ser explicada apenas pelo aborto, outros fatores devem estar na base dessa morbidade. Os fatores associados de forma mais consistente estão relacionados com a história psiquiátrica passada e baixa satisfação marital ou apoio. Uma gravidez não planeada pode estar relacionada com um nível mais elevado de ansiedade, depressão e stress pós-traumático nas mulheres. Outros fatores identificados incluem ser solteira, não ter filhos ou ter tido já um AE prévio.

Os médicos devem estar especialmente atentos às mulheres com os fatores de risco mencionados. É sugerido questionar sobre o estado emocional nas consultas de rotina e aconselhar apoio psicológico se necessário. (32)

Além do mencionado, segundo a *American Heart Association Guidelines*, história de diabetes gestacional, pré-eclâmpsia ou hipertensão gestacional são mencionadas como fatores de risco major para desenvolver DCV, incluindo AVC isquêmico e doença arterial coronária, no entanto AE não são mencionados. (5,33) Estudos observacionais sugerem que mulheres com história de AR têm um risco acrescido de DCV. São possíveis várias explicações como: fatores risco semelhantes, tais como obesidade e fumar, disfunção endotelial e assume-se que haja uma predisposição genética. (5) Num estudo de *follow-up* por Wagner et al (5), verificou-se que há um aumento do risco de DCV a longo prazo, em mulheres com história de AR em relação às mulheres sem AE. Este risco foi calculado pelo *Framingham Risk Scores* (modelo de lípidos e IMC). As mulheres com AR tinham um aumento da pressão sistólica arterial comparadas com as sem AE na altura do estudo. Foram avaliados subgrupos, incluindo apenas mulheres com ARI e conclui-se que o risco aumentado de DCV não pode ser explicado pela presença de trombofilias adquiridas e hereditárias.

Devido à idade jovem das participantes neste estudo, foi calculado o risco de 10 anos como se elas tivessem 60 anos de acordo com as *guidelines* para mulheres jovens com fatores de risco elevados. Existe, por isso, o perigo de subestimar o risco verdadeiro ao fazer esta extrapolação, tendo sido encontrado uma diferença grande entre a extrapolação do risco de 10 anos e o de 30 anos para DCV nas mulheres com AR, com um risco médio de 6,24% e 9,86%, respetivamente. (5)

Apesar dos fatores de risco de DCV pré-existent estarem associados a um aumento de risco de desenvolver AE, não se sabe se os AE são apenas um risco ou se contribuem diretamente para o futuro de DCV. Os AE podem ativar um processo fisiopatológico ou uma cascata que pode levar a DCV, potencialmente através de interações com os fatores de risco clássicos. (5)

Neste estudo também ajustaram os resultados para os riscos de fumar e hipertensão arterial e concluíram que estes não podiam ser a única explicação para o aumento do risco. (5) Algumas mulheres experienciaram complicações durante a gravidez como diabetes gestacional e pré-eclâmpsia, o que pode aumentar o risco de DCV mais tarde na vida. No entanto, este aumento do risco não pode ser explicado apenas por possíveis complicações na gravidez. (5)

Apesar de tudo, há várias variáveis neste estudo, em especial nas análises de subgrupos, que o podem enfraquecer e, por isso, deve-se ser cuidadoso a tirar conclusões. (5)

Os resultados de estudos anteriores são inconsistentes, havendo estudos que contradizem estes resultados, mas também há outros que confirmam. (5,33)

Num estudo prospetivo cohort com a população japonesa, Yamada et al (33) colocaram a hipótese de que as desordens hematológicas ou vasoconstrição anormal podem contribuir para o risco de mortalidade de DCV nas mulheres com AR. Concluíram que, em mulheres com idades entre 40 e 79 anos, os AR estavam associados a um risco mais baixo de mortalidade em contexto de DCV. No entanto, em mulheres mais jovens com idades entre 40-59 anos verificaram que os AR estavam associados ao dobro do risco da mortalidade relacionada com o AVC isquémico.

Nesse estudo verificaram que mulheres com ≥ 2 AE tinham um risco total mais baixo de 16% de mortalidade de DCV. Esta redução do risco poderá ser devido a concentrações mais elevadas de estrogénio e progesterona no sangue comparado com mulheres sem AE. O número total de gravidezes que as mulheres com mais de ≥ 2 AE tinham era maior do que nas mulheres sem AE, o que pode ter como explicação o facto das mulheres com AR realizarem mais tentativas para ter um nado vivo. (33)

As concentrações de estrogénio e progesterona aumentam nos estádios iniciais da gravidez e aumentam ao longo dela. As hormonas sexuais são protetoras do desenvolvimento de DCV através da estimulação da libertação de fatores vasodilatadores derivados do endotélio e inibindo o sistema renina-angiotensina. Mulheres com AR poderão ter níveis mais elevados de estrogénio e progesterona comparadas às mulheres sem AE, o que pode levar à diminuição do risco de DCV. (33)

Uma possível razão para o aumento do risco de incidência e mortalidade das doenças cardíacas isquémicas ou AVC nos Europeus e Israelitas é a escolha de tratamento para o aborto incompleto mais custo-efetivo nestes locais ser a atitude expectante. A atitude expectante faz com que seja mais demorado o desenvolvimento para aborto completo comparativamente ao procedimento cirúrgico, que é comum no Japão. A atitude expectante também costuma aumentar o risco de abortos incompletos, nos quais a resposta imune sustentada pode persistir durante semanas. Esta situação pode compensar parcialmente o efeito protetor das hormonas sexuais contra DCV. (33)

Eles especularam que as mulheres com idades entre 40 e 59 anos com ≥ 2 AE com um risco aumentado de mortalidade do AVC isquémico tinham concentrações mais elevadas de estrogénio do que aquelas que não sofreram AE, o que era apoiado por outro estudo prévio.

Outra explicação para esse aumento em mulheres mais jovens incluem a proteína S, sintomas dos antifosfolípidos, pré-eclâmpsia ou eclâmpsia e síndrome de vasoconstrição cerebral reversível. (33)

5 Conclusão e Perspetivas Futuras

É possível verificar que os AR têm vários mecanismos patológicos, sendo multifatorial. As causas podem ser trombofílicas, fatores metabólicos e endocrinológicos, alterações do cariótipo cromossômico, anatómicas, infeções e fatores ambientais e psicológicos.

A sua incidência tem vindo a aumentar e poderá estar associado ao aumento da idade materna ou ao aumento de fatores de risco para AE, mas são necessários mais estudos e em mais populações para se tirar uma conclusão mais forte.

Na avaliação clínica dos AR é necessário uma pesquisa detalhada com múltiplos exames e interajuda entre profissionais de várias áreas.

Os ARI são muito frequentes. Apesar de já existir alguma compreensão sobre os seus possíveis mecanismos, principalmente sobre o distúrbio da tolerância imunológica materno-fetal, incluindo a sua predisposição genética. Ainda assim, é necessário continuar a explorar os seus possíveis mecanismos e vias de atuação, alguns dos quais já se iniciou a sua aplicação em ratos e novos medicamentos estão a ser explorados. A deficiência da vitamina D e a disfunção da invasão trofoblástica são áreas que também poderão ajudar a compreender melhor estes casos.

A utilização da progesterona parece ter bons resultados nos ARI, apesar de ainda haver dúvidas sobre o início do tratamento, qual a melhor preparação e dose a ser administrada. Já há estudos que mostraram a importância do número de AE prévios tem na escolha para iniciar esse tratamento. Na gravidez ocorrem muitas alterações ao nível da coagulação, mas a sua utilização em ARI ainda não é recomendada. No SAF o tratamento com anticoagulantes está mais bem delineado, mas existem estudos de novos medicamentos a ocorrer, pois, apesar do tratamento, continuam a ser gravidezes de risco.

Vários fatores parecem fazer aumentar os AE com o aumento da idade, em especial acima dos 40 anos, havendo alterações das características do local de implantação e da qualidade dos oócitos. O aumento da idade dos parceiros parece também ter impacto no aumento de AE, havendo algumas características masculinas que devem ser mais bem exploradas, podendo estar a contribuir para os casos de ARI.

Em todos os casos, a diminuição de fatores de SO e ambientais são áreas que podem ser mais bem estudadas em termos de otimização do tratamento, apesar de não terem uma associação direta com AR. Ainda assim, aconselhar tanto à mulher como ao parceiro a fazer alterações do estilo de vida poderá ter resultados benéficos.

Em algumas causas existia várias contradições nos estudos em termos do seu impacto na saúde da gravidez e do respetivo tratamento. O HSC com ou sem autoimunidade tiroideia e esta isolada são dos que mais precisa de uma melhor investigação, sendo importante tentar encontrar uma recomendação mais uniforme.

Os profissionais de saúde devem ter em atenção que estas grávidas são pacientes de risco, porque ficam com um risco mais elevado de complicações nas gravidezes subsequentes. Estas mulheres também têm um risco maior de DCV e deve-se ter em conta ao fazer o seu seguimento no futuro.

Seria interessante haver uma maior uniformização em relação à definição de AR, pois acaba por ter impacto nos resultados dos estudos analisados, ou aconselho a ponderar distinguir duas entidades entre AR não consecutivos e consecutivos.

Concluindo, os AR é uma patologia que tem vindo a aumentar de incidência e provoca várias consequências e, algumas, a longo prazo, com um impacto na saúde física e mental dos casais. É necessário que os profissionais de saúde estejam atentos aos sinais e terem conhecimento das várias hipóteses de tratamento, adequando-os de forma correta ao casal em questão, não esquecendo que em certas situações de ARI uma atitude expectante dá frequentemente bons resultados. A avaliação clínica engloba vários profissionais de várias áreas e tem de haver cooperação entre estes, sendo importante o espírito de equipa e a partilha de informação.

6 Bibliografia

1. El Hachem H, Crepaux V, May-Panloup P, Descamps P, Legendre G, Bouet P-E. Recurrent pregnancy loss: current perspectives. *Int J Womens Health* [Internet]. Maio de 2017 [citado 20 de Outubro de 2020];Volume 9:331–45. Disponível em: <https://www.dovepress.com/recurrent-pregnancy-loss-current-perspectives-peer-reviewed-article-IJWH>
2. Du Y, Chen L, Lin J, Zhu J, Zhang N, Qiu X, et al. Chromosomal karyotype in chorionic villi of recurrent spontaneous abortion patients. *Biosci Trends* [Internet]. 2018 [citado 14 de Abril de 2020];12(1):32–9. Disponível em: https://www.jstage.jst.go.jp/article/bst/12/1/12_2017.01296/_article
3. Qian J, Zhang N, Lin J, Wang C, Pan X, Chen L, et al. Distinct pattern of Th17/Treg cells in pregnant women with a history of unexplained recurrent spontaneous abortion. *Biosci Trends* [Internet]. 30 de Abril de 2018 [citado 14 de Abril de 2020];12(2):157–67. Disponível em: https://www.jstage.jst.go.jp/article/bst/12/2/12_2018.01012/_article
4. Yang J, Wang Y, Wang X, Zhao Y, Wang J, Zhao Y. Adverse Pregnancy Outcomes of Patients with History of First-Trimester Recurrent Spontaneous Abortion. *Biomed Res Int* [Internet]. 17 de Julho de 2017 [citado 20 de Setembro de 2020];2017:1–7. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2017/4359424/>
5. Wagner MM, Beshay MM, Rooijackers S, Hermes W, Jukema JW, Le Cessie S, et al. Increased cardiovascular disease risk in women with a history of recurrent miscarriage. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. Outubro de 2018 [citado 31 de Março de 2021];97(10):1192–9. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/aogs.13392>
6. Clark A, Rapp A. Spontaneous Abortion (Miscarriage) [Internet]. NCBI Bookshelf. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC; 2020 [citado 22 de Setembro de 2020]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560521/?report=printable>
7. Rasmak Roepke E, Matthiesen L, Rylance R, Christiansen OB. Is the incidence of recurrent pregnancy loss increasing? A retrospective register-based study in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. Novembro de 2017 [citado 11 de Março de 2021];96(11):1365–72. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/aogs.13210>

8. Pillarisetty LS, Gupta N. Recurrent Pregnancy Loss [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC; 2020 [citado 28 de Março de 2021]. 1–431 p. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554460/>
9. Yang F, Zheng Q, Jin L. Dynamic Function and Composition Changes of Immune Cells During Normal and Pathological Pregnancy at the Maternal-Fetal Interface. *Front Immunol* [Internet]. 18 de Outubro de 2019 [citado 20 de Outubro de 2020];10:1–15. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2019.02317/full>
10. Fu B, Tian Z, Wei H. TH17 cells in human recurrent pregnancy loss and pre-eclampsia. *Cell Mol Immunol* [Internet]. 14 de Julho de 2014 [citado 20 de Outubro de 2020];11:564–70. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/cmi201454>
11. Sun Q, Zhang XL. Research on apoptotic signaling pathways of recurrent spontaneous abortion caused by dysfunction of trophoblast infiltration. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2017 [citado 14 de Abril de 2020];21(3):12–9. Disponível em: <https://www.europeanreview.org/article/13042>
12. Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar BJ, Shaman A, Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod Biol Endocrinol* [Internet]. 2012 [citado 20 de Outubro de 2020];10:49. Disponível em: <http://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7827-10-49>
13. Li N, Wu HM, Hang F, Zhang YS, Li MJ. Women with recurrent spontaneous abortion have decreased 25(OH) vitamin D and VDR at the fetal-maternal interface. *Brazilian J Med Biol Res* [Internet]. 2017 [citado 29 de Setembro de 2020];50(11):1–6. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X2017001100606&tlng=en
14. Ibrahim Y, Johnstone E. The male contribution to recurrent pregnancy loss. *Transl Androl Urol* [Internet]. Julho de 2018 [citado 23 de Janeiro de 2021];7(S3):S317–27. Disponível em: <http://tau.amegroups.com/article/view/19793/20200>
15. Simcox L, Ormesher L, Tower C, Greer I. Thrombophilia and Pregnancy Complications. *Int J Mol Sci* [Internet]. 30 de Novembro de 2015 [citado 20 de Outubro de 2020];16(12):28418–28. Disponível em: <http://www.mdpi.com/1422-0067/16/12/26104>

16. Rodrigues VDO, Soligo A de G e S, Pannain GD. Antiphospholipid Antibody Syndrome and Infertility. *Rev Bras Ginecol e Obs / RBGO Gynecol Obstet* [Internet]. 28 de Outubro de 2019 [citado 20 de Outubro de 2020];41(10):621–7. Disponível em: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0039-1697982>

17. Schreiber K, Radin M, Sciascia S. Current insights in obstetric antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Obstet Gynecol* [Internet]. Dezembro de 2017 [citado 20 de Outubro de 2020];29(6):397–403. Disponível em: <https://journals.lww.com/00001703-201712000-00007>

18. Linnemann B. Antiphospholipid syndrome – an update. *Vasa* [Internet]. 1 de Outubro de 2018 [citado 20 de Outubro de 2020];47(6):451–64. Disponível em: <https://econtent.hogrefe.com/doi/10.1024/0301-1526/a000723>

19. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Azizi F. Thyroid dysfunction and pregnancy outcomes. *Iran J Reprod Med* [Internet]. Julho de 2015 [citado 20 de Outubro de 2020];13(7):387–96. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26494985>

20. Krassas G, Karras SN, Pontikides N. Thyroid diseases during pregnancy: A number of important issues. *Hormones* [Internet]. 30 de Janeiro de 2015 [citado 20 de Outubro de 2020];14(1):59–69. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/BF03401381>

21. Pluchino N, Drakopoulos P, Wenger JM, Petignat P, Streuli I, Genazzani AR. Hormonal causes of recurrent pregnancy loss (RPL). *Hormones* [Internet]. 15 de Julho de 2014 [citado 18 de Março de 2021];13(3):314–22. Disponível em: <http://www.hormones.gr/8509/article/hormonal-causes-of-recurrent-pregnancy-loss....html>

22. Dong AC, Morgan J, Kane M, Stagnaro-Green A, Stephenson MD. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* [Internet]. Março de 2020 [citado 11 de Novembro de 2020];113(3):587-600.e1. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028219325427>

23. Zhang Y, Wang H, Pan X, Teng W, Shan Z. Patients with subclinical hypothyroidism before 20 weeks of pregnancy have a higher risk of miscarriage: A systematic review and meta-analysis. Li D, editor. PLoS One [Internet]. 17 de Abril de 2017 [citado 20 de Outubro de 2020];12(4):e0175708. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0175708>
24. Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. BMJ [Internet]. 17 de Maio de 2011 [citado 20 de Outubro de 2020];342:d2616–d2616. Disponível em: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.d2616>
25. Dean DD, Agarwal S, Tripathi P. Connecting links between genetic factors defining ovarian reserve and recurrent miscarriages. J Assist Reprod Genet [Internet]. 15 de Dezembro de 2018 [citado 20 de Outubro de 2020];35(12):2121–8. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s10815-018-1305-3>
26. Chan YY, Jayaprakasan K, Zamora J, Thornton JG, Raine-Fenning N, Coomarasamy A. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review. Hum Reprod Update [Internet]. 1 de Novembro de 2011 [citado 20 de Outubro de 2020];17(6):761–71. Disponível em: <http://academic.oup.com/humupd/article/17/6/761/873088/The-prevalence-of-congenital-uterine-anomalies-in>
27. Sadro CT. Pictorial Review of Complications of Uterine Anomalies. Can Assoc Radiol J [Internet]. 1 de Novembro de 2015 [citado 20 de Outubro de 2020];66(4):368–76. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1016/j.carj.2015.08.006>
28. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Pinto V, Marinaccio M, Indraccolo U, et al. Chronic Endometritis Due to Common Bacteria Is Prevalent in Women With Recurrent Miscarriage as Confirmed by Improved Pregnancy Outcome After Antibiotic Treatment. Reprod Sci [Internet]. 31 de Maio de 2014 [citado 31 de Março de 2021];21(5):640–7. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1933719113508817>
29. Grippo A, Zhang J, Chu L, Guo Y, Qiao L, Zhang J, et al. Air pollution exposure during pregnancy and spontaneous abortion and stillbirth. Rev Environ Health [Internet]. 25 de Setembro de 2018 [citado 18 de Março de 2021];33(3):247–64. Disponível em: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/reveh-2017-0033/html>

30. Eapen A, Joing M, Kwon P, Tong J, Maneta E, De Santo C, et al. Recombinant human granulocyte– colony stimulating factor in women with unexplained recurrent pregnancy losses: a randomized clinical trial. *Hum Reprod* [Internet]. 1 de Março de 2019 [citado 28 de Março de 2021];34(3):424–32. Disponível em: <https://academic.oup.com/humrep/article/34/3/424/5334616>
31. Coomarasamy A, Devall AJ, Brosens JJ, Quenby S, Stephenson MD, Sierra S, et al. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. Agosto de 2020 [citado 20 de Outubro de 2020];223(2):167–76. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937819327620>
32. Farren J, Mitchell-Jones N, Verbakel JY, Timmerman D, Jalnbrand M, Bourne T. The psychological impact of early pregnancy loss. *Hum Reprod Update* [Internet]. 1 de Novembro de 2018 [citado 20 de Setembro de 2020];24(6):731–49. Disponível em: <https://academic.oup.com/humupd/article/24/6/731/5094891>
33. Yamada K, Iso H, Cui R, Tamakoshi A. Recurrent Pregnancy Loss and Cardiovascular Disease Mortality in Japanese Women: A Population-Based, Prospective Cohort Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. Maio de 2017 [citado 31 de Março de 2021];26(5):1047–54. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1052305716306267>

ANEXOS

ANEXO I: Autorização para ultrapassar o limite estabelecido de palavras para a dissertação

Informação Importante sobre ultrapassagem dos limites estabelecidos para a dissertação Caixa de entrada x



gem <gab.gem@fcsaude.ubi.pt>
para Bcc:mim ▾

quarta, 14/04, 23:12 (há 7 dias) ★ ↩ ⋮

Caro(a) aluno(a)

na sequência da mensagem que enviou, com informação sobre a necessidade de ultrapassagem do limite de palavras fixado para elaboração da Dissertação informo que, a título excepcional no presente ano letivo, e tendo em conta a proximidade da data de entrega do trabalho, não será aplicada penalização específica sobre este aspecto na secção Documentação da Grelha de Classificação que será utilizada pelo Júri no dia da Prova Pública.

Realço, no entanto, a importância da capacidade de síntese e a delimitação do campo de investigação de um determinado tema, pois será uma situação com a qual poderá vir a ser confrontado no futuro, quer em trabalhos no âmbito da realização do internato médico, quer em Comunicações Científicas em congressos ou até mesmo na realização de Doutoramento.

Melhores cumprimentos

O Diretor de Curso e
Responsável pela UC Dissertação

Miguel Castelo-Branco Sousa

MD PhD

ANEXO II: Declaração de divulgação pública em Reunião de Serviço



DECLARAÇÃO

Declaro, para os devidos efeitos, que a aluna Mariana Alexandra Cardoso Ribeiro, com nº de matrícula 36466, apresentou a sua Dissertação de Mestrado intitulada "Abortos Recorrentes – Revisão de Literatura" na Unidade de Saúde Familiar "A Ribeirinha" no dia 29 de janeiro de 2021.

O(A) Tutor(a)

A handwritten signature in blue ink, appearing to be "Linda Figueira", written over a horizontal line.

O(A) Diretor(a) de Serviço

A handwritten signature in blue ink, appearing to be "M. Costa", written over a horizontal line.

O(a) aluno(a)

A handwritten signature in blue ink, appearing to be "Mariana Ribeiro", written over a horizontal line.

Guarda, 29 de janeiro de 2021