

PERDA GESTACIONAL RECORRENTE (PGR)

Atualidades sobre diagnóstico e propedêutica

Definições, Epidemiologia e Etiologia - A perda gestacional recorrente (PGR) é um tema muito estudado, porém as diretrizes para definição, propedêutica e tratamento variam entre as diferentes entidades internacionais, como *Royal College of Obstetrician and Gynecologist (RCOG)*, *American Society of Reproductive Medicine (ASRM)*, *European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)*.

É difícil calcular a frequência da PGR devido às diferenças de definições, sendo assumida uma frequência de 1-3%. Segundo o RCOG os fatores de risco mais importantes para PGR são a idade materna e o número prévio de abortos espontâneos. O avanço da idade materna está associado a menores número e qualidade dos oócitos. O risco de perda gestacional é menor entre 20-35 anos. A pesquisa tem mostrado risco de aborto espontâneo em mulheres entre 35-39 anos de 25%; aquelas entre 40-44 anos, risco de 51%, e as com 45 anos ou mais, risco de 93%. Considerando a história reprodutiva prévia, o risco de futuros abortos espontâneos é maior a cada ocorrência, e após o terceiro aborto, atinge 40%.

O desenvolvimento embrionário inicial é impactado por diferentes fatores, consequentemente, a PGR possui etiologias múltiplas, com vários contribuintes. Possíveis fatores causais incluem anomalias cromossômicas (parentais e fetais), trombofilia materna, anormalidades uterinas estruturais, disfunção imune, alterações endocrinológicas e fatores ambientais. Algumas mulheres não terão nenhuma anormalidade identificável, além de aneuploidias embrionárias, sendo classificadas como PGR de causa inexplicada. São um grupo heterogêneo, no qual algumas terão perdas ao acaso, e outras apresentarão possíveis patologias ainda não investigadas pelos protocolos atuais.

RCOG (2023)	ASRM (2012)	ESHRE (Update 2022)
Três ou mais perdas (usar julgamento clínico para indicar investigação a partir de duas perdas se suspeita de causa patológica). Não há necessidade que sejam consecutivas.	Duas ou mais gestações clínicas falhas. Confirmação da gestação por ultrassom ou exame histopatológico.	Duas ou mais perdas gestacionais. Confirmação da gestação por HCG sérico ou urinário. Não inclui gestação ectópica e molar.

Diagnóstico - O diagnóstico baseia-se na anamnese, exame físico e exames complementares, que variam de acordo com as entidades internacionais. A avaliação de mulheres após uma única perda gestacional não é recomendada, em geral, trata-se de evento esporádico.

Na anamnese deve-se investigar: idade da paciente, padrão e trimestre da perda gestacional, achados ultrassonográficos, resultados anatomopatológicos e cariótipo. Pesquisar exposição ambiental a toxinas, drogas ilícitas, álcool, cigarro e cafeína. Investigar fatores relacionados à Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide (SAAF), consanguinidade entre o casal, história familiar de PGR, exames e tratamentos anteriores. No exame físico, avaliar a tireoide, galactorreia, hirsutismo, índice de massa corporal. No exame pélvico, avaliar colo, contorno e volume uterinos, presença de leiomiomas e anormalidades mullerianas.

As **causas genéticas da PGR** incluem as doenças gênicas específicas e as alterações cromossômicas. Estas podem ser pesquisadas no casal ou no conceito, sendo responsáveis por 70% dos abortamentos precoces, especialmente em pacientes com idade mais avançada. Apesar de ser a principal causa diagnosticada de abortamento, a ocorrência de alterações cromossômicas pode ser ao acaso. É importante identificar erro numérico dos cromossomos, que são causas de perda gestacional usualmente esporádicas e não têm efeito negativo sobre futuras gestações, mas se um dos pais tem aberrações cromossômicas, está associado a ocorrência em futura gestação. Diferentes técnicas são usadas como o cariótipo, FISH (*fluorescence in situ hybridization*) e CGH-array (*array based comparative hybridization*). A análise do cariótipo pode ser restrita por falha na cultura e pelo fato de não diferenciar contaminação por células maternas em feto feminino. FISH pode ser limitado pelas sondas usadas. CGH-array é atualmente a técnica preferida, avalia todos os cromossomos e evita as limitações do cariótipo e FISH. Em casos de cariótipo aparentemente euplóide, podem haver aberrações genéticas que não são atualmente conhecidas ou pesquisadas. Nestes casos, sequenciamento ou análise de microarrays podem ser usados.

Dentre as **anormalidades anatômicas uterinas**, o útero septado é a anomalia mais comumente relacionada à PGR. Outras anormalidades como útero didelfo, bicornio e unicorno, estão relacionadas a perdas tardias e partos prematuros. O trauma intrauterino pode resultar em aderências intrauterinas (sinéquias). O termo "síndrome de Asherman" é usado para aderências intrauterinas completas. As sinéquias podem resultar em perda fetal devido a um endométrio insuficiente para o desenvolvimento placentário. Não existem dúvidas do papel do leiomioma submucoso na PGR e de que miomas subserosos e intramurais pequenos, que não distorcem a cavidade, não se associam à PGR. Existe controvérsia em relação aos grandes miomas intramurais e seu impacto. A incompetência istmocervical é uma anomalia congênita ou adquirida associada à PGR principalmente de segundo trimestre.

Devido à elevada frequência de perda gestacional por malformações uterinas, há necessidade de um exame de imagem. A histeroscopia e laparoscopia permitem visualização direta, porém, a limitação desses procedimentos é o fato de serem invasivos. A histerossalpingografia parece ser segura e com maior sensibilidade e especificidade que a histerossalpingografia e a histeroscopia diagnóstica. Ultrassom 3D (US3D) permite a visualização dos contornos interno e externo do útero, com alta sensibilidade e especificidade. A ressonância magnética pode ser usada se o US3D não está disponível. Com base nessas descobertas, a RCOG recomenda US3D como primeira linha, reservando ressonância magnética e endoscopia para anomalias complexas.

Se for diagnosticada uma malformação uterina Mülleriana, investigação (incluindo rins e trato urinário) deve ser considerada. A atualização do ESHRE recomenda para todas as mulheres com PGR o ultrassom 2D para excluir adenomiose.

O teste de **prolactina** não é recomendado em mulheres com PGR na ausência de sintomas clínicos de hiperprolactinemia (oligo/amenorreia). A hiperprolactinemia leva a alterações no eixo hipotálamo-hipófise-ovariano, levando a foliculogênese prejudicada e anovulação. Se indicada, deve ser testada na fase folicular.

A **triagem da tireoide** (TSH e anticorpos antiperoxidase da tireoide - TPO) é recomendada na PGR. Embora a presença de anticorpos TPO não justifique o tratamento, conhecer o *status* do anti-TPO permite a estratificação para monitoramento da função tireoidiana durante a gravidez.

Segundo ESHRE, a avaliação da **síndrome dos ovários policísticos (SOP)**, insulina e a glicemia de jejum não é recomendada em mulheres com PGR para melhorar o prognóstico de próxima gravidez. O mecanismo pelo qual a resistência à insulina pode resultar em perda de gravidez é desconhecido e não foi encontrado estudo sobre o potencial prognóstico. Para a **reserva ovariana**, podem ser avaliados FSH, estrógenos, inibina B e hormônio anti-Mulleriano. Ultrassom pode avaliar contagem de folículos antrais e o volume dos ovários. Porém, no guideline da ESHRE, o teste de reserva ovariana não é recomendado rotineiramente. Assim como não são recomendados testes de insuficiência da fase lútea.

Um estudo de coorte sugere que é justificável oferecer testes para **síndrome do anticorpo antifosfolípide** para todas as pacientes com dois ou mais abortos espontâneos, particularmente anticoagulante lúpico e anticardiolipina. Anti-beta-2-glicoproteína-I, para o qual a evidência é menos conclusiva, IgG e/ou IgM em título alto (acima do percentil 99), pode ser usado, dentro do contexto apropriado ou pesquisa. O *screening* para **trombofilia hereditária** (mutações do fator V de Leiden, da protrombina, proteína C, proteína S e deficiência da antitrombina) não é recomendado em mulheres com PGR devido à pobre correlação. Os testes podem ser conduzidos se há fator de risco adicional para trombofilia hereditária (tromboembolismo ou história familiar de trombofilia), após 6 semanas da perda gestacional.

Fatores imunológicos: A determinação do HLA em mulheres com PGR não é recomendada na prática clínica, assim como a pesquisa de anticorpos anti-HY, citocinas e seu polimorfismo e anti-HLA. Não há evidências sobre a utilidade da pesquisa de células NK. Anticorpos antinucleares podem ser considerados para propósitos explicativos. Falta uma associação consistente entre testes para doenças infecciosas e PGR e não devem ser realizados testes de triagem fora do contexto de pesquisa.

Em casais com PGR, recomenda-se avaliar o estilo de vida no parceiro **masculino** (idade, tabagismo, álcool, padrão de exercício e peso corporal). A fragmentação do DNA espermático em casais com PGR pode ser considerada no contexto de pesquisa apropriado para ajudar a elucidar e a informação pode ser útil para aconselhamento e manejo clínico.

	ESHRE (Update 2022)	ASRM (2012)	RCOG (2023)
Cariótipo dos pais	O cariótipo parental pode ser realizado após avaliação de risco para fins diagnósticos ou explicativos.	Recomendado	Recomendado apenas após o cariótipo do conceito com diagnóstico de translocação não balanceada.
Cariótipo de produtos da concepção	Pode ser usado para fins elucidativos; preferir o CGHarray.	Pode ser útil	Recomendado a partir da 3ª perda e em aborto espontâneo de 2º trimestre.
Pesquisa de trombofilia hereditária	Não recomendado de rotina. Realizar apenas em protocolos de pesquisa ou na presença de fatores de risco para trombofilia.	Não recomendado. Recomendado em protocolos de pesquisas e se história pessoal ou familiar de trombose sem fator de risco associado.	Pesquisa do fator V de Leiden, mutação do gene da protrombina e deficiência da proteína S em mulheres com perdas de 2º trimestre, em contexto de pesquisa.
Pesquisa de SAAF (Avaliação diagnóstica de acordo com Critérios e Classificação Internacional)	Anticardiolipina IgG e IgM + anticoagulante lúpico após 2 perdas gestacionais. Anti-beta-2-glicoproteína-I IgG e IgM podem ser considerados.	Anticardiolipina IgG e IgM + anticoagulante lúpico + antibeta-2-glicoproteína-I IgG e IgM.	Anticardiolipina IgG e IgM + anticoagulante lúpico + em 2 ocasiões com intervalo de 12 semanas.
Endocrinologia	TSH e anti-TPO; Dosar T4 se exames alterados.	TSH, prolactina, hemoglobina glicada.	Testes de função tireoidiana e anti-TPO
Anatomia Uterina	Ultrassom 3D	Histerossalpingografia, Histerossonografia ou histeroscopia.	Idealmente ultrassom 3D
Fator masculino	Fragmentação do DNA espermático pode ser considerado.	Fragmentação do DNA espermático: não considerado	DNA espermático não recomendado fora do contexto de pesquisa
Deficiência lútea	Não recomendado	Não recomendado	-
Causas infecciosas	Não recomendado	Não recomendado	Não recomendado

Fontes: FEMINA 2020;48(11):701; UpDate 2022 ESHRE Recurrent Pregnancy Loss Guideline Development Group. www.eshre.eu/guidelines; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Recurrent Miscarriage: Green-top Guideline No. 17. BJOG. 2023; 00: 1–31.

Edição 09. Setembro/2023. Assessoria Médica – Lab Rede

1. UpDate 2022 ESHRE Recurrent Pregnancy Loss Guideline Development Group. Recurrent Pregnancy Loss. Guideline of European Society of Human Reproduction and Embriology. Disponível em www.eshre.eu/guidelines. 2. Tomkiewicz, J.; Darmochwał-Kolarz, D. The Diagnostics and Treatment of Recurrent Pregnancy Loss. J. Clin. Med. 2023, 12, 4768. 3. Regan, L, Rai, R, Saravelos, S, Li, T-C, on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Recurrent Miscarriage: Green-top Guideline No. 17. BJOG. 2023; 00: 1–31. 4. Oliveira EC, Lemos CN, Cavallo IK. Atualidades em perda gestacional de repetição: definição, diagnóstico e propedêutica. Femina. 2020;48(11):699-704.