

UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA  
Faculdade de Ciências Médicas

# **ABORTO RECORRENTE**

## **DAS CAUSAS NA MULHER ÀS CONSEQUÊNCIAS PARA O CASAL**

Maria de Fátima Carvalho Serrano

TESE DE DOUTORAMENTO EM MEDICINA

Orientador: Professor Doutor Jorge da Cunha Branco  
Co - Orientadora: Professora Doutora Maria Luísa Lima

Lisboa 2011



Maria de Fátima Carvalho Serrano

# **ABORTO RECORRENTE**

## **DAS CAUSAS NA MULHER ÀS CONSEQUÊNCIAS PARA O CASAL**

Dissertação de candidatura ao grau de Doutor, na Área de Obstetrícia e Ginecologia, apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa

Lisboa 2011



À Rita  
Aos meus Pais



*Saúde é um estado de completo bem-estar físico, mental e social,  
e não apenas a ausência de doença*

OMS

*For the secret of the care of the patient is in caring for the patient*

Francis Weld Peabody





# Agradecimentos

---

Ao Professor Doutor Jorge Branco por ter acreditado no meu projecto e ter aceite a orientação da tese, pela sua confiança, pelos seus ensinamentos e apoio científico inestimáveis. A sua motivação, entusiasmo e dinamismo constituíram um incentivo para a concretização deste estudo.

À Professora Doutora Maria Luísa Lima, minha co-Orientadora, expresso os meus agradecimentos pelo apoio na organização desta tese, no tratamento estatístico dos dados e pelo rigor científico que sempre me transmitiu. Também um agradecimento muito especial pela sua amizade, apoio e disponibilidade constantes.

À D. Conceição Graça que nos anos 80 vagueava pelos corredores da Maternidade Dr. Alfredo da Costa à procura de uma explicação para a sua perda de gravidez e inspirou o Dr. Dória Nóbrega a criar a consulta de Grupo de Estudos de Morte Fetal (GEMF), clínico que desde o início da minha actividade me imprimiu o gosto por esta área da obstetrícia e a quem devo grande parte da minha formação científica e o estímulo para a realização deste trabalho.

Ao Dr. Guilherme Baltazar amigo, presente ... sempre.

À Dr<sup>a</sup> Isabel Nogueira e à Enfermeira Antónia Batista, pelo contributo na recolha da amostra de mulheres com aborto recorrente, na Consulta de GEMF.

À Prof<sup>a</sup> Doutora Patrícia Rosado Pinto pelos seus conselhos e sugestões.

Às minhas colegas da MAC, em especial à minha equipa do serviço de Urgência pela solidariedade, amizade e encorajamento que sempre me manifestaram.

A todos os internos que tão entusiasticamente colaboraram no recrutamento de participantes para o grupo controlo.

# Agradecimentos

---

À Dr<sup>a</sup> Cristina Lopes pela amizade e competência com que apoiou a pesquisa das mutações factor V de Leiden e Protrombina G20210A. O rigor na metodologia laboratorial foi garantia de qualidade, que tive o privilégio de testemunhar ao longo de todo o trabalho.

Às técnicas de análises clínicas do Serviço de Patologia Clínica da Maternidade Dr. Alfredo da Costa, particularmente à técnica Fátima Covas, pelo seu empenho na colheita e processamento das amostras sanguíneas.

À Maternidade Dr. Alfredo da Costa pela colaboração na realização dos estudos.

A todos os casais com aborto recorrente, razão de ser desta tese, agradeço a confiança em mim depositada, esperando ter retribuído, na prestação de cuidados e aplicação futura dos resultados deste projecto na prática clínica. Às mulheres que, de uma forma abnegada, participaram no grupo controlo, quero expressar um agradecimento muito especial.

Aos meus amigos, por todo o apoio e amizade com que sempre me têm cumulado, e que tiveram um papel ainda maior nesta fase da minha vida.

As últimas palavras são dirigidas à minha família, pela sua tolerância e compreensão perante muitas omissões familiares que este trabalho implicou:

Aos meus pais, pelo apoio e carinho permanentes e, principalmente, pelo exemplo que todos os dias me dão na capacidade de sonhar. Continuam a ser a minha principal referência.

Por fim, e em especial, à Rita pela cumplicidade e paciência com que me aturou e partilhou os momentos mais difíceis desta caminhada. A sua ternura e apoio foram determinantes e deram sentido a este projecto. E é com ela que quero celebrar o esforço e empenho que este trabalho exigiu.

LISTA DE PUBLICAÇÕES  
LISTA DE FIGURAS E QUADROS  
LISTA DE ABREVIATURAS

<b>CAPÍTULO 1. Introdução Geral</b> .....	1
<b>CAPÍTULO 2. Revisão da Literatura</b> .....	5
2.1. Definições e Dados Epidemiológicos .....	7
2.2. Factores Médicos associados ao Aborto Recorrente .....	11
<i>Factores cromossómicos</i> .....	13
<i>Factores anatómicos</i> .....	17
<i>Factores imunológicos</i> .....	19
<i>Trombofilia</i> .....	22
<i>Factores endócrinos</i> .....	28
<i>Factores infecciosos</i> .....	30
<i>Tóxicos e Factores ambientais</i> .....	30
2.3. Factores Psicológicos associados ao Aborto Recorrente .....	32
2.4. Consequências para a mulher, para o homem e para o casal .....	34
<b>CAPÍTULO 3. Objectivos</b> .....	39
<b>CAPÍTULO 4. Estudos</b> .....	43
4.1. Caracterização do aborto recorrente numa população portuguesa	
<i>Introdução</i> .....	49
<i>Objectivos</i> .....	50
<i>Materiais e métodos</i> .....	50
<i>Protocolo de investigação</i> .....	51
<i>Participantes</i> .....	52
<i>Análise estatística</i> .....	54
<i>Resultados</i> .....	56
<i>Discussão</i> .....	56
<i>Limitações do estudo</i> .....	59
<i>Conclusão</i> .....	60

4.2. FVL e PT G20210A no Aborto Recorrente: Vale a pena Investigar?	
<i>Introdução</i> .....	61
<i>Objectivo</i> .....	62
<i>Materiais e métodos</i> .....	62
<i>Procedimento</i> .....	63
<i>Participantes</i> .....	64
<i>Análise estatística</i> .....	65
<i>Resultados</i> .....	66
<i>Discussão</i> .....	67
<i>Limitações do estudo</i> .....	70
<i>Conclusão</i> .....	70
4.3. Consequências Psicológicas e Relacionais do Aborto Recorrente	
<i>Introdução</i> .....	71
<i>Objectivos</i> .....	72
<i>Materiais e métodos</i> .....	73
<i>Participantes</i> .....	73
<i>Instrumentos</i> .....	73
<i>Procedimento</i> .....	76
<i>Análise estatística</i> .....	76
<i>Resultados</i> .....	77
<i>Discussão</i> .....	81
<i>Limitações do estudo</i> .....	83
<i>Conclusão</i> .....	84
<b>CAPÍTULO 5. Conclusões e Implicações Clínicas</b> .....	85
<b>CAPÍTULO 6. Resumo / Summary</b> .....	91
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	97

Nesta dissertação foram utilizados resultados dos seguintes trabalhos publicados.

1. Serrano F, Borges A, Nogueira I. “Síndrome de Anticorpos Antifosfolípidos Primário e Gravidez”. In: 3º Congresso Internacional do Colégio Ibero-Americano de Reumatologia. *Jornal do Colégio Ibero-Americano de Reumatologia* 2002; 12 (1) Suppl 1:52. (resumo)
2. Baleiras C, Silva A, Serrano F.(2003) Trombocitémia Essencial e Gravidez. *Acta Med Port* 16(2):87-91.
3. Serrano F. (2006) Trombofilia e Pré-eclâmpsia. *Arq. da Maternidade Dr. Alfredo da Costa*. Julho, 50 - 54.
4. Serrano F, Lima L. (2006) Recurrent Miscarriage: Psychological and Relational Consequences for Couples. *Psychol Psychother* 79 (4); 585 – 594.
5. Serrano F. (2008). Trombofilias Hereditárias e Adquiridas e Gravidez. *Boletim da SPHM* 23 (3): 9-16.
6. Cunha V, Simões M, Nogueira I, Borges A, Serrano F. Thrombophilia – Getting Pregnant After the Diagnosis. In: 20th European Congress of Obstetrics and Gynaecology. *Acta Obstet Ginecol Port* 2008; 2 Suppl 1:81. (resumo)
7. Serrano F, Nogueira I, Borges A, Branco J. (2009) Primary Antiphospholipid Syndrome: Pregnancy Outcome in a Portuguese Population. *Acta Reumatol Port* 34(3):492-497.
8. Cordeiro A, Lermann R, Ambrósio P, Nogueira I, Serrano F. (2009) Pregnancy and Antiphospholipid Antibodies in SLE Patients: An Outcome Evaluation. *Acta Reumatol Port* 34(3):486-491.
9. Serrano F, Lima ML, Lopes C, Almeida JP, Branco J. (2011) Factor V Leiden and Prothrombin G20210A in Portuguese Women with Recurrent Miscarriage: Is it Worthwhile to Investigate? *Arch Gynecol Obstet* ( Jan 23) DOI: 10.1007/s00404-010-1834-1.

## Lista de Figuras e Quadros

---

FIGURA 2.1	O Iceberg das perdas gestacionais	7
FIGURA 2.2	O destino do ovócito fertilizado	8
FIGURA 2.3	Idade materna na concepção e risco de aborto espontâneo	9
QUADRO 2.1	Factores médicos associados ao aborto recorrente	11
QUADRO 2.2	Prevalência da trombofilia hereditária na população em geral	25
QUADRO 4.0.1	Visão geral dos estudos (estudos 1,2 e 3)	46
QUADRO 4.0.2	Amostra (estudos 1,2 e 3)	47
QUADRO 4.1.1	Protocolo de investigação (estudo 1)	51
QUADRO 4.1.2	Características da população estudada (estudo 1)	53
QUADRO 4.1.3	Factores associados ao aborto recorrente (estudo 1)	54
QUADRO 4.2.1	Critérios de inclusão e exclusão (estudo 2)	63
QUADRO 4.2.2	Características da população estudada (estudo 2)	65
QUADRO 4.2.3	Prevalência do FVL e PT G20210A em mulheres com aborto recorrente (estudo 2)	66
QUADRO 4.2.4	Prevalência do FVL e PT G20210A em mulheres com perdas embrionárias e controlos (estudo 2)	66
QUADRO 4.2.5	Prevalência do FVL e PT G20210A em mulheres com perdas fetais e controlos (estudo 2)	67
QUADRO 4.3.1	Resultados da Impact of Events Scale (estudo 3)	77
QUADRO 4.3.2	Resultados da Perinatal Grief Scale (estudo 3)	78
QUADRO 4.3.3	Relação entre <i>stress</i> e sofrimento associados ao AR (estudo3)	79
QUADRO 4.3.4	Resultados do Partnership Questionnaire (estudo 3)	80
QUADRO 4.3.5	Sofrimento psicológico e alterações da sexualidade e relacionamento conjugal (estudo 3)	81

## Lista de Abreviaturas

---

AAF	Anticorpos Antifosfolípidos
ACA	Anticorpos Anticardiolipina
ACOG	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AL	Anticoagulante Lúpico
AR	Aborto Recorrente
ASRM	<i>American Society for Reproductive Medicine</i>
DICX	Desvio na Inativação do Cromossoma X
DP	Desvio Padrão
DGPI	Diagnóstico Genético Pré-implantatório
FISH	<i>Fluorescence in-situ hybridization</i>
FVL	Factor V leiden
GEMF	Grupo de Estudos de Morte Fetal
GnRH	<i>Gonadotrophin Releasing Hormone</i>
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
HSG	Histerossalpingografia
IC	Intervalo de Confiança
ICI	Incompetência cérvico-ístmica
ICSI	<i>Intra Cytoplasmic Sperm Injection</i>
IES	<i>Impact of Events Scale</i>
IFN	Interferão
Ig	Imunoglobulina
IL	Interleucina
IMC	Índice de Massa Corporal
IRS	<i>Intimate Relationship Scale</i>
LH	<i>Luteinizing Hormone</i>
MCH	Complexo <i>Major</i> de Histocompatibilidade
MTHFR	Metilenotetrahidrofolato reductase
NK	<i>Natural Killer</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
PAI	Inibidor do activador do Plasminogénio
PBF	<i>Partnership Questionnaire</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PGS	<i>Perinatal Grief Scale</i>
PIBF	<i>Progesterone-induced Blocking Factor</i>
PT	Protrombina
RCOG	<i>Royal College of Obstetricians and Gynaecologists</i>
RPCa	Resistência à Proteína C activada
SAAF	Síndrome de Anticorpos Antifosfolípidos
SOP	Síndrome de Ovários Poliquísticos
Th	Célula T Auxiliadora





# **CAPÍTULO 1**

## **Introdução Geral**



Estima-se que 1 em cada 100 casais irá confrontar-se com uma situação de aborto recorrente (AR). Assunto apaixonante do ponto de vista biológico e dramático do ponto de vista humano, constitui um desafio para os investigadores dedicados a esta área particular da saúde reprodutiva. Nas últimas décadas, a identificação na mulher de vários factores associados ao AR assim como a aplicação com sucesso de novos protocolos e propostas terapêuticas têm permitido resolver algumas destas situações. Contudo, apesar destes avanços significativos na investigação médica, muitos casos ficam ainda sem resposta, continuando o aborto recorrente a ser uma questão frustrante quer para o casal quer para o clínico.

Do ponto de vista psicológico, o AR é um evento extremamente traumático, associando-se a depressão, ansiedade e a outras sequelas psicossociais. Em todas as sociedades os conceitos de paternidade e maternidade são valorizados e construídos de forma diferente, quer social quer culturalmente. Do mesmo modo, as consequências psicológicas do AR poderão ser diferentes no homem e na mulher. No entanto, pouco se sabe sobre as diferenças de género na vivência deste problema, centrando-se os poucos estudos existentes preferencialmente no elemento feminino do casal. Por outro lado, se o AR origina problemas psicológicos e sociais, pode também determinar conflitos de relação, interna e externa, que podem ameaçar a qualidade da relação conjugal. Uma avaliação e compreensão deste tipo de problemas são imprescindíveis para ajudar estes casais a manterem a qualidade afectiva e sexual da sua relação.

O aborto recorrente é assim um assunto com grande relevância clínica. No entanto, vários aspectos têm dificultado o seu estudo. Em termos clínicos, o AR é um problema pouco comum, pelo que é difícil obter uma amostra de dimensão expressiva que permita tirar conclusões seguras nas investigações efectuadas. Pelo mesmo motivo, e dada a sua causalidade multifactorial, os estudos publicados mostram resultados muito heterogéneos. Em termos metodológicos existem também dificuldades: a natureza do fenómeno dificulta estudos longitudinais e prospectivos, bem como uma abordagem experimental. Todos estes factores têm como consequência um insuficiente conhecimento acumulado sobre o assunto.

A inexistência de estudos sobre o AR em Portugal implica que as “*guidelines*” utilizadas na clínica sejam adaptadas de outro países. Apesar de não existirem motivos para suspeitar que a distribuição da maior parte dos factores causais seja influenciada pelo contexto geográfico, aspectos como a diversidade étnica da população e a diferente expressão de genes podem, de alguma forma, influenciar a prevalência de alguns. Por esta razão, o primeiro objectivo desta tese é a caracterização dos factores associados ao AR, contribuindo para superar esta limitação da literatura e promover estratégias clínicas baseadas na evidência específica.

A ausência de resultados consensuais nos estudos publicados sobre os factores etiológicos do AR condiciona a pesquisa sistemática de alguns indicadores, envolvendo exames dispendiosos, sem que exista ainda evidência que suporte a sua associação com esta entidade. Este trabalho pretende também contribuir para o desenvolvimento do conhecimento sobre a etiologia do AR. A trombofilia hereditária é uma das condições frequentemente investigadas em mulheres com aborto recorrente. O nosso estudo pretende clarificar o papel de duas trombofilias (factor V Leiden e protrombina G20210A) na perda recorrente de gravidez e esclarecer a necessidade da sua pesquisa em mulheres portuguesas com este tipo de insucesso obstétrico.

Finalmente, a OMS tem salientado a importância de uma visão de saúde mais abrangente que inclua dimensões não médicas. A nossa experiência de acompanhamento de casais com AR levou a que conhecêssemos o sofrimento que acompanha muitos destes processos. Como tal procurámos incluir também neste estudo uma dimensão psicológica e relacional.

Esta tese encontra-se organizada em duas partes. Na primeira, através de uma revisão da literatura, efectua-se uma reflexão sobre o tema, abordando a epidemiologia do aborto recorrente, os factores médicos e os aspectos psicológicos associados. Numa segunda parte empírica, que inclui 3 estudos, pretende-se contribuir para o conhecimento dos factores associados e dos processos relacionais originados pelo aborto recorrente.

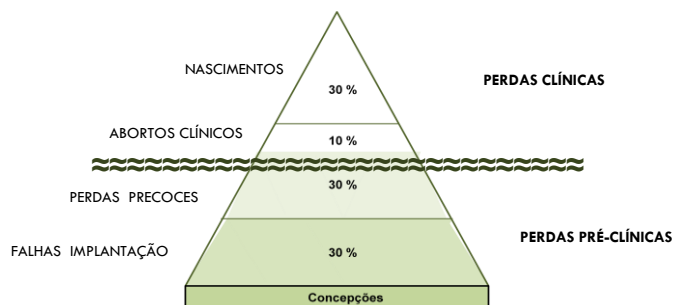
# **CAPÍTULO 2**

## **Revisão da Literatura**



## 2.1. Definições e Dados Epidemiológicos

A reprodução humana é um acto muito pouco eficaz. Dos 200 a 300 milhões de espermatozóides depositados no trato genital feminino, apenas 2 a 3 milhões atingem o colo uterino, 300 a 500 chegam ao local de fecundação e sómente um fertiliza o ovocito (Sadler *et al.*, 2006). Mesmo quando todas as condições para a fecundação se encontram reunidas, a probabilidade máxima de concepção durante um ciclo menstrual é de apenas 30 a 40% e, somente 30 a 50% de todas as concepções resultam no nascimento de uma criança (Macklon *et al.*, 2002, Rai e Regan, 2006; Zinaman *et al.*, 1996). Evidências crescentes apontam para a perda gestacional pré-clínica e não para a falha de fecundação como a causa principal da baixa taxa de fertilidade observada. Estima-se que mais de metade das gestações se percam, quer no estadio pré-implantatório quer depois da implantação ocorrer mas antes da primeira falta menstrual, sendo a gravidez detectada apenas se o doseamento da Gonadotrofina Coriónica for realizado (Macklon *et al.*, 2002) - Figura 2.1



**Figura 2.1.** O Iceberg das perdas gestacionais: 50 a 70% das concepções não dão origem a um nado-vivo. A maior parte destas perdas ocorrem antes da primeira falta menstrual, não sendo reconhecidas.

(adaptado de Macklon *et al.*, 2002)

Contudo, este processo vulnerável e altamente selectivo produz resultados surpreendentemente bons. A grande maioria das gestações evolutivas resulta no nascimento de um ser humano saudável, com capacidade para passar os seus genes para uma próxima geração. O aborto é assim o subproduto inevitável de todo este processo (Kavalier, 2005).

Definido pela OMS (WHO,1992) como a perda de uma gestação com menos de 22 semanas e/ou de um feto de peso inferior a 500 gramas, o aborto espontâneo é a complicação mais frequente da gravidez, ocorrendo em cerca de 10 a 15% das gestações identificadas clinicamente (Macklon *et al.*, 2002; Andersen *et al.*, 2000; Zinaman *et al.*,1996). No entanto, se as perdas não detectadas, ocorridas muito cedo nas primeiras semanas após a concepção, forem tidas em conta, a taxa de aborto espontâneo pode ser tão elevada quanto 60%. Das gestações que se perdem, 70 a 75% são causadas por falhas na implantação ou na fase precoce de placentação e, portanto, não são reconhecidas clinicamente (Rai e Regan, 2006; Wilcox *et al.*,1988) - Figura 2.2.

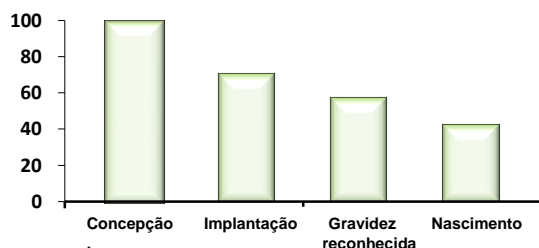


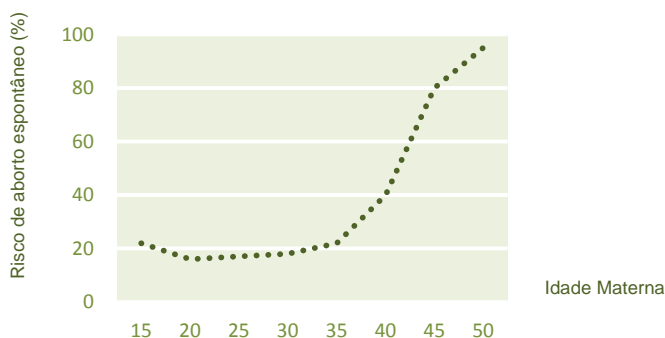
Figura 2.2 . O destino do ovócito fertilizado (adaptado de Rai, 2002a)

Oitenta por cento dos abortos clínicos ocorre antes da 12ª semana de gestação e 20% após esta data, sendo classificados como abortos precoces e abortos tardios (Cunningham *et al.*, 1993). Estes conceitos encontram-se em fase de mudança. Alguns autores (Farquharson *et al.*, 2005; Gris, 2009) propõem uma nova terminologia mais adequada aos diferentes estádios do desenvolvimento embriofetal e à investigação dos factores etiológicos. Classificam as perdas de gravidez como bioquímicas (abrangendo o período desde a concepção até à quarta semana de gestação), embrionárias (desde a 5ª semana até à 9ª semana de gravidez) e fetais (a partir da 10ª semana de gestação). Estas distinções são importantes pois as causas da perda de gravidez variam com a idade gestacional. De facto, as perdas precoces estão mais associadas a problemas genéticos do que as mortes fetais. Também as perdas bioquímicas e embrionárias são muito mais frequentes do que as perdas fetais (Rai e Regan, 2006).



O risco de aborto espontâneo varia com a idade dos progenitores, a paridade e o número de perdas anteriores.

A idade materna na altura da concepção é o factor de risco independente mais importante para aborto espontâneo (figura 2.3). O risco aumenta gradualmente após os 35 anos, atingindo os 75% acima dos 44 anos (Andersen *et al.*, 2000). Uma diminuição da qualidade dos ovócitos é provavelmente a responsável por este aumento (Arck *et al.*, 2008).



**Figura 2.3.** Idade materna na concepção e risco de aborto espontâneo. (adaptado de Andersen *et al.*, 2000)

No entanto, esta influência negativa da idade nas questões reprodutivas não é exclusiva das mulheres. Estudos recentes demonstraram uma forte associação entre a idade paterna e o aborto espontâneo (Fisch, 2009; Kleinhaus *et al.*, 2006; Slama *et al.*, 2005). Assim, se a idade paterna for superior a 40 anos, a probabilidade da gestação terminar em aborto aumenta 60% em relação à dos homens na faixa etária entre os 25 e os 29 anos (Kleinhaus *et al.*, 2006). Este acréscimo de risco é mais marcante nos abortos do primeiro trimestre (Slama *et al.*, 2005).

A história reprodutiva materna é também um bom preditor do desfecho obstétrico. O risco de aborto relaciona-se com o número de perdas e de filhos vivos anteriores. As primigestas e as mulheres cuja última gestação foi bem sucedida, têm um menor risco de abortar numa futura gravidez, comparativamente com as que tiveram uma perda na última gestação (Regan *et al.*, 1989). Por outro lado, enquanto as mulheres com antecedentes de apenas um aborto do primeiro trimestre têm um risco de recorrência semelhante ao da população em geral (12 a 14%), já as mulheres com antecedentes de duas perdas têm um risco muito mais elevado (26%), aumentando para 45% após três abortos consecutivos (Andersen *et al.*, 2000; Regan *et al.*, 1989).

Embora a maioria das perdas gestacionais seja esporádica, alguns casais sofrem perdas repetidas de gravidez. Nos EUA 4% das mulheres em idade reprodutiva sofre dois abortos espontâneos e 3% apresenta antecedentes de três abortos espontâneos (Carson, 1991).

O aborto recorrente (AR), classicamente definido como a existência de 3 ou mais abortos espontâneos consecutivos, ocorre em 1% dos casais (RCOG, 2003; Stirrat, 1990), prevalência mais elevada do que a esperada de 0,34% devida apenas ao acaso (Regan, 1991).

Esta definição é actualmente sede de controvérsia. Atendendo à tendência verificada na maior parte dos países ocidentais para protelar a primeira gravidez para uma idade materna mais tardia, muitos clínicos, muitas vezes pressionados pelos casais, classificam como aborto recorrente a existência de apenas duas perdas consecutivas, aumentando a escala do problema de 1 para 5% dos casais (Hogge *et al.*, 2003; Rai e Regan, 2006). Recentemente a *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM, 2008a), redefiniu o AR como a existência de apenas 2 ou mais perdas gestacionais consecutivas, se documentadas por ecografia ou exame histopatológico.

Quando iniciar uma investigação é um assunto frequentemente debatido pelos clínicos. Enquanto a maior parte dos abortos esporádicos estão associados a aneuploidia embriofetal, a perda recorrente de gravidez pode ser atribuída a situações médicas passíveis de correcção, como alguns estados de hipercoagulabilidade e anomalias anatómicas (Allison e Schust, 2009). Assim, a maioria dos especialistas considera critérios para iniciar uma investigação a existência de pelo menos 3 perdas precoces consecutivas (Stephenson e Kutteh, 2007). A ASRM (embora tenha redefinido o AR) e o *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* também recomendam um estudo etiológico apenas após 3 ou mais perdas clínicas (ASRM, 2008a; RCOG, 2003).

## 2.2. Factores Médicos associados ao AR

Os factores médicos associados ao AR são diversos, encontrando-se a maior parte da investigação centrada na mulher. Embora em cerca de 50% dos casos pelo menos um factor seja identificado, a maior parte dos estudos sobre a sua frequência e impacto mostra resultados muito heterogéneos (Quadro 2.1). Enquanto alguns factores (anomalias cromossómicas parentais, síndrome de anticorpos antifosfolípidos) se encontram consistentemente documentados na literatura (Makino *et al.*, 1990; Rai e Regan, 1997a, Stephenson e Kutteh, 2007), outros, como os factores anatómicos, foram relatados com uma prevalência discordante (RCOG, 2003). Por outro lado, a relação entre a trombofilia hereditária, a disfunção imunológica, as anomalias endócrinas, alguns factores ambientais e o AR é ainda controversa (Rai e Regan, 2006; RCOG, 2003). Diferentes definições de AR e técnicas de diagnóstico utilizadas, assim como uma caracterização inadequada das perdas gestacionais e das doentes incluídas nos estudos, poderão explicar algumas dessas controvérsias e diferenças de resultados (Christiansen, 2006a).

<b>QUADRO 2.1. Factores associados ao AR</b>	
Anomalias Cromossómicas Parentais	3% a 8% <sup>a,b</sup>
Causas anatómicas (uterinas)	1,8% a 37% <sup>b</sup>
Causas Imunológicas (Síndrome anticorpos antifosfolípidos)	15% a 20% <sup>a,b</sup>
Trombofilia hereditária	8% a 12% <sup>a</sup>
Factores Endócrinos	~ 8% <sup>a</sup>
Infecções, Tóxicos e factores ambientais	~ 5% <sup>a</sup>

Adaptado de Stephenson e Kutteh, 2007<sup>a</sup> e RCOG, 2003<sup>b</sup>

Apesar dos progressos verificados na investigação dos factores causais do AR, cerca de metade das situações permanece ainda sem uma explicação etiológica (Jaslow *et al.*, 2010; Tulppala e Ylikorkala, 1999). Contudo, nestes casais com AR inexplicado, a taxa de gravidez bem sucedida, mesmo sem tratamento médico, pode

atingir os 75% (Brigham *et al.*, 1999). A alta prevalência de aborto espontâneo esporádico na população em geral, o acesso limitado aos tecidos embriofetais impedindo o seu estudo citogenético e este notável bom prognóstico (nados-vivos) em doentes com AR, combinam-se para frustrar um diagnóstico preciso.

Na última década, algumas descobertas, particularmente na área da genética, enriqueceram a nossa compreensão sobre possíveis mecanismos subjacentes à perda recorrente de gravidez. Algumas mutações e polimorfismos (FVL, Protrombina G20210A e alelos HLA-G específicos), o desvio da inactivação do cromossoma X e microdelecções do cromossoma Y, foram propostos como causa de alguns casos de aborto recorrente (Aldrich *et al.*, 2001; Dewan *et al.*, 2006; Uehara *et al.*, 2001). No entanto, o estado da arte é inicial, e são necessários mais estudos para estabelecer com segurança o papel destes novos factores na etiologia do AR e delinear recomendações terapêuticas adequadas.

Mais do que um factor pode estar subjacente às perdas de gravidez. Embora os estudos epidemiológicos e genéticos sugiram que o AR devido a causas maternas tem um fundo multifactorial, a nível individual do casal, o AR é geralmente considerado como uma entidade monofactorial (Christiansen *et al.*, 2008; Gris, 2009). No entanto, atendendo a que o aborto recorrente é uma condição heterogénea e que, à excepção da Síndrome de Anticorpos Antifosfolípidos, nenhum marcador biológico materno isolado com grande valor preditivo foi ainda identificado, esta será provavelmente uma visão simplista do problema. Possivelmente o AR de “causa médica” resulta de uma interacção entre factores individuais maternos e ambientais (Christiansen *et al.*, 2008).

Nas páginas seguintes será efectuada uma revisão da literatura sobre os principais factores médicos associados ao aborto recorrente.

## Factores cromossómicos

Cerca de 60% dos abortos espontâneos esporádicos resultam de erros cromossómicos, correspondendo o aborto a uma forma de selecção natural de embriões (Hogge *et al.*, 2003). A proporção de cariótipos anormais é mais elevada nas perdas gestacionais mais precoces, podendo atingir frequências de 90% em gravidezes anembríonicas, 50% em perdas entre a 8ª e 11ª semana e cerca de 30% em fetos com 16 a 19 semanas de gestação (Warren e Silver, 2008). Metade destes abortos esporádicos de causa genética deve-se a trissomias autossómicas, 20% a monossomias X e 20% a poliploidias e a translocações desequilibradas (Gardner e Sutherland, 2004; Stephenson e Kutteh, 2007).

Em relação ao aborto recorrente os dados são controversos. Enquanto Stern *et al.* (1996) verificaram uma taxa de anomalias cromossómicas semelhante nos produtos de concepção de mulheres com e sem antecedentes de AR (57%), já Sullivan *et al.* (2004) encontraram uma taxa de aneuploidia embriofetal muito inferior em casos de AR (25%), comparativamente à encontrada em abortos esporádicos (42%). O maior estudo efectuado em casais com AR constatou a existência de uma alteração citogenética em 46% das situações (67% trissomias, 19% poliploidias, 9% monossomias X e 4% translocações desequilibradas), frequências semelhantes às descritas para as perdas esporádicas. As trissomias mais frequentes envolveram os cromossomas 15,16 e 22 (Stephenson *et al.*, 2002).

As anomalias cromossómicas podem ser herdadas ou surgir *de novo* nas células germinativas.

As trissomias autossómicas surgem normalmente *de novo* devido à *não-disjunção* meiótica durante a gametogénese, 30% das quais envolvem o cromossoma 16 (Byrne e Ward, 1994; Kuo, 2002). Para quase todos os cromossomas a taxa de *não-disjunção* aumenta com a idade materna. Hogge *et al.* (2003) identificaram uma anomalia cromossómica em 57% dos abortos espontâneos de mulheres com menos de 35 anos, aumentando esta proporção para 82% quando a idade materna era superior. A estreita relação entre idade materna, aneuploidia embriofetal e aborto recorrente também se encontra bem documentada na literatura. Stephenson *et al.* (2002) investigaram 285 casais com AR e verificaram que, nas situações em que a

idade materna era inferior a 36 anos, a maior parte dos abortos (65%) tinha uma constituição cromossômica normal. Pelo contrário, num estudo realizado em mulheres com AR e mais de 35 anos, Marquard *et al.* (2010) verificaram que as anomalias cromossômicas embriofetais foram responsáveis pela maioria dos abortos, tendo outros factores associados às perdas gestacionais sido identificados apenas em 20% dos casos.

As mulheres com antecedentes de aneuploidia embriofetal têm um maior risco de aneuploidia numa gravidez subsequente. Contudo, o risco de reincidência é mínimo e, a probabilidade de uma futura gestação bem-sucedida é mais elevada se o último aborto se associou a um número anormal de cromossomas (Ogasawara *et al.*, 2000; Carp *et al.*, 2001; Warburton *et al.*, 2004).

A repetição de aneuploidia embriofetal após três ou mais perdas é muito rara. Um estudo recente poderá explicar algumas destas situações (Bolor *et al.*, 2009). Estes investigadores encontraram mutações no gene SYCP3 em mulheres com AR inexplicado não verificadas em controlos férteis. O SYCP3 codifica uma proteína que regula a interacção dos cromossomas homólogos durante a meiose. As mutações encontradas nestas mulheres parecem promover a *não-disjunção* cromossômica. Esta *não-disjunção* meiótica repetitiva poderá resultar em perdas embriofetais aneuploides recorrentes em casais com cariótipos normais. Curiosamente, mutações semelhantes foram também descritas em homens com azoospermia (Miyamoto *et al.*, 2003).

Para além de anomalias cromossômicas numéricas *de novo*, o aborto recorrente pode também resultar de uma anomalia equilibrada num dos progenitores, herdada pela descendência de forma desequilibrada. Alterações cromossômicas estruturais significativas encontram-se em 5 a 7% dos casais que experimentam perdas repetidas de gravidez, diferindo da taxa de 0,2% verificada na população em geral (Fryns e Buggenhout, 1998; Makino *et al.*, 1990; Tulppala e Ylikorkala, 1999). Dentro das alterações estruturais, as translocações equilibradas, recíprocas ou Robertsonianas, são as mais frequentes, sendo duas vezes mais comuns em mulheres do que em homens. As inversões são mais raras ocorrendo em apenas 0,1% destes casais (Tharapel *et al.*, 1985; Warren e Silver, 2008). Embora para portadores de translocações equilibradas o risco teórico de uma descendência anormal seja de aproximadamente 50%, o estudo do produto de concepção em casos de AR mostra que este risco varia muito (20 a 60%), dependendo da dimensão, localização e tipo de rearranjo e se este é transportado pela mulher ou pelo parceiro

masculino (Carp *et al.*, 2006; Lim *et al.*, 2008; Munné *et al.*, 2000; Otani *et al.*, 2006). Nestes casos, em gestações futuras, deverá ser considerada a realização de estudo citogenético fetal.

Na última década, surgiram evidências de que outros factores masculinos, para além de translocações cromossómicas equilibradas, possam contribuir para o AR. Vários estudos sustentam esta hipótese, sendo um dos mecanismos advogados a presença de anomalias cromossómicas numéricas e estruturais ao nível dos espermatozóides (Carrell *et al.*, 2003; Rubio *et al.*, 1999). Num estudo realizado por Al-Hassan *et al.* (2005), foi encontrada uma prevalência de 16,5% de anomalias cromossómicas no esperma de parceiros de mulheres com AR, contrastando com apenas 5% encontrada em controlos. As microdeleções do braço longo do cromossoma Y estão associadas a falhas variáveis da espermatogénese e encontram-se em cerca de 7% dos homens com contagens de esperma muito baixas (Hopps *et al.*, 2003; Ferlin *et al.*, 2007). Em relação ao AR, enquanto alguns estudos (Dewan *et al.*, 2006) mostram a existência de microdeleções do cromossoma Y numa percentagem significativa de casos (82%), já outros autores não fundamentam esta associação (Karaer *et al.*, 2008).

Durante a embriogénese precoce, um dos dois cromossomas X é inactivado, sendo este processo importante para atingir a proporção adequada de genes nele alocados (Brown e Robinson, 2000). Normalmente, o processo ocorre aleatoriamente em ambos os cromossomas X materno e paterno, resultando numa distribuição de 50:50 dos dois tipos de células. No entanto, em algumas mulheres um dos cromossomas X é preferencialmente inactivado, causando um " desvio " significativo desta distribuição (Minks *et al.*, 2008). Se a cópia normal de um gene ligado ao cromossoma X for preferencialmente inactivada, o gene anormal poderá ser expresso na maioria das células, produzindo um fenótipo anormal, perda de embriões masculinos e aumento da frequência de aborto espontâneo em mulheres portadoras (Uehara *et al.*, 2001). O desvio da inactivação do cromossoma X (DICX) tem sido proposto como causa de alguns casos de AR. Na verdade, um aumento extremo (> 90%) do desvio da inactivação do cromossoma X tem sido relatado em mulheres com AR, comparativamente com os 6% observado na população em geral (Bagislar *et al.*, 2006; Beever *et al.*, 2003; Dasoula *et al.*, 2008; Robinson *et al.*, 2001). No entanto, nem todos os estudos têm apoiado esta associação, sendo incerto se desempenha um

papel importante no aborto esporádico ou no AR (Hogge *et al.*, 2007; Kaare *et al.*, 2008; Pasquier *et al.*, 2007; Sullivan *et al.*, 2003; Warburton *et al.*, 2009).

Uma vez que os erros cromossómicos estão na origem da maioria dos abortos espontâneos, diversos autores têm vindo a defender a realização da análise citogenética do produto de concepção, a partir da segunda ou terceira perda embriofetal consecutiva (Byrne e Ward, 1994; Laurino *et al.*, 2005). O resultado deste exame poderá esclarecer sobre a causa do aborto, fornecendo informação útil para aconselhamento e actuação futura, ajudando o casal no processo de luto e decisão sobre uma nova tentativa de gravidez. Contudo, o estudo citogenético é oneroso e, em idades gestacionais mais precoces, tem algumas limitações pela elevada taxa de ausência de crescimento celular (entre 10 a 40%), e pela frequente contaminação com células decíduais maternas. Nestas últimas situações os estudos de ADN poderão revelar-se úteis (Stephenson e Kutteh, 2007). O RCOG (2003) defende que a análise citogenética dos produtos de concepção deverá ser reservada apenas para casais com AR após falha terapêutica, ou integrados em investigações clínicas.

A evidência científica actual não apoia a utilização por rotina do diagnóstico genético pré-implantação (DGPI) em situações de AR, pois para além de não diminuir a taxa de aborto, não aumenta a taxa de nados-vivos. As desvantagens do DGPI incluem erros de diagnóstico em situações de mosaicismo embrionário, uma possível diminuição da taxa de implantação devido à biópsia embrionária e uma fraca adequação dos embriões testados para criopreservação (ASRM, 2008b). Casais cujas perdas sejam atribuíveis a translocações equilibradas parentais poderão contudo beneficiar de DGPI. Uma investigação recente (Fischer *et al.*, 2010), realizada em 192 casais com translocações equilibradas e três ou mais perdas de gravidez, revelou após DGPI uma redução significativa do número de perdas, com aumento da taxa de filhos vivos de 35 para 64%. No entanto, até que o estudo citogenético seja uma prática de rotina na abordagem do AR, a validade do DGPI será apenas empírica. Investigações randomizadas e controladas poderão no futuro dar uma resposta a esta questão.



## Factores Anatómicos

Em 10 a 15% das mulheres com AR encontra-se presente um factor anatómico. Embora a maior parte tenha pouco impacto no desfecho da gestação, alguns factores podem associar-se a perda de gravidez, restrição de crescimento fetal, parto prétermo, apresentação anómala e distócia (Byrne *et al.*, 2000).

As anomalias uterinas congénitas resultam de defeitos na fusão e reabsorção dos canais de Müller. Apesar de documentadas como sendo três vezes mais frequentes em mulheres com AR comparativamente com controlos férteis, a sua prevalência correcta encontra-se longe de estar esclarecida (Maneschi *et al.*, 1995; Patton, 1994; Simon *et al.*, 1991). Diferente acuidade das técnicas de diagnóstico utilizadas, subjectividade da interpretação das mesmas, assim como diferentes classificações das anomalias uterinas congénitas, contribuem para uma discrepância de resultados (AFS, 1988; Grimbizis *et al.*, 2001; Salim e Jurkovic, 2004; Woelfer *et al.*, 2001). Por exemplo, enquanto foram identificadas em 8% das mulheres com AR por Stephenson (1996), já Salim *et al.* (2003), através de ecografia tridimensional, reportaram-nas em 23,8% destas doentes. Contudo, quando estes últimos autores consideraram apenas as anomalias congénitas uterinas *major*, estas percentagens diminuíram para 6,9% nas mulheres com AR e para apenas 1,7% nas mulheres sem antecedentes de perdas embriofetais. Uma uniformização de critérios é necessária para melhorar a homogeneidade do diagnóstico.

O septo uterino é o defeito mais frequente, correspondendo a metade de todas as malformações Müllerianas. A taxa de aborto espontâneo associada é elevada, atingindo em alguns estudos 65% (Propst e Hill, 2000). Raga *et al.* (1997), em mulheres com útero septado, encontraram uma taxa de aborto de 25% antes das 12 semanas de gestação e de 6,2% após esta data. Por outro lado, Saravelos *et al.* (2010) verificaram que o septo uterino não se associava a perdas muito precoces (bioquímicas) mas a perdas gestacionais mais tardias. Altas taxas de aborto espontâneo esporádico (51 e 32%) foram também descritas respectivamente nas situações de útero unicórnio e útero bicórnio (Propst e Hill, 2000). O útero arcuato, considerado pela maior parte dos autores como uma variante do normal, apresenta, em muitas casuísticas, uma prevalência elevada na população com AR (12,2%), pelo que, provavelmente, o seu impacto reprodutivo não deve ser subestimado (Grimbizis *et al.*, 2001; Saravelos *et al.*, 2008).

Proibido desde 1971, o dietilstilbestrol é um estrogéneo de síntese que foi utilizado durante três décadas na prevenção do aborto espontâneo. Ironicamente, nas situações de exposição *in útero* a este medicamento, foi observado um aumento da incidência de malformações uterinas (útero hipoplásico, arcuato e em T) e aborto espontâneo, estando descritas 20 a 50% de perdas no I e II trimestres, bem como o dobro de risco de AR nestas mulheres (Propst e Hill, 2000; Rossier *et al.*, 2008).

A incompetência cérvico-ístmica (ICI), congénita ou adquirida, é caracterizada pela dilatação indolor do colo uterino no segundo trimestre de gravidez com consequente expulsão de um feto inviável. É responsável por 2 a 13% das situações de AR (Tulppala e Ylikorkala, 1999). É especulativo se os fibromiomas são causa de AR. Pensa-se que fibromiomas submucosos, grandes ou múltiplos, possam afectar a implantação e aumentar o risco de aborto recorrente (Bane e Gillan, 2003). Por outro lado a Síndrome de Asherman, uma condição adquirida causada por aderências intra-uterinas pós-traumáticas, tem também sido descrita em mulheres com AR (Yu *et al.*, 2008).

Excepto para a ICI, os mecanismos implicados nestas perdas embriofetais não estão ainda completamente esclarecidos. A maior parte dos autores teoriza que anomalias na implantação e no desenvolvimento placentar assim como uma diminuição da distensibilidade uterina sejam as responsáveis pelas perdas (Homer *et al.*, 2000).

Cinquenta por cento dos defeitos uterinos não obstrutivos são assintomáticos, sendo descobertos apenas quando da investigação de AR, irregularidades menstruais persistentes ou infertilidade (Propst e Hill, 2000; Rossier *et al.*, 2008). O diagnóstico baseia-se em exames como a ecografia transvaginal, a ecografia tridimensional, a histerossonografia, a histerossalpingografia, a histeroscopia e a ressonância magnética nuclear. A histeroscopia sendo um procedimento invasivo, tem contudo a vantagem de permitir o tratamento imediato de algumas destas situações (Saravelos *et al.*, 2008). A laparoscopia raramente é necessária para estabelecer o diagnóstico diferencial entre um útero bicórnio e um septo uterino (Tulppala e Ylikorkala, 1999).

Se a correcção cirúrgica melhora realmente o prognóstico destas situações é ainda hoje em dia tema de controvérsia. A maior parte dos estudos não são controlados e as casuísticas são relativamente pequenas. A realização de ciclorrafia

profiláctica em mulheres com diagnóstico de útero uni ou bicórnio, foi durante muito tempo preconizada na literatura. Actualmente, defende-se uma atitude conservadora, encontrando-se a cerclage profiláctica reservada apenas para as situações documentadas como incompetência cérvico-ístmica (Reichman *et al.*, 2009; Wold *et al.*, 2006). A correcção histeroscópica de septos uterinos e a lise de aderências assim como a miomectomia devem também ser consideradas (Choe *et al.*, 2009; Hollett-Caines *et al.*, 2006; Patton *et al.*, 2004; Wold *et al.*, 2006).

## **Factores imunológicos**

Desde 1954, altura em que Medawar (citado por Delgado, 1997) introduziu o conceito do feto como sendo um “aloenxerto”, que muitas teorias surgiram tentando identificar os mecanismos subjacentes à tolerância imunológica materna aos tecidos fetais que ocorre durante uma gravidez normal. Segundo a maior parte destas teorias, a interacção imunológica entre a mãe e o feto beneficiaria da imaturidade antigénica fetal e/ou de uma diminuição da reactividade imunológica materna. O aborto recorrente resultaria assim de uma falha neste clima de “tolerância imunológica”. Meio século depois, procura-se compreender os factores que levam o sistema imunitário materno a “reconhecer” e “promover” o crescimento e a proliferação do trofoblasto. Considera-se hoje que na gravidez não existe uma supressão da resposta imunitária materna. Pelo contrário, uma activação da imunidade inata ocorre na fase inicial de uma gravidez normal, sendo a resposta inflamatória essencial para o sucesso da gestação (Sacks *et al.*, 2004).

As citocinas são moléculas com propriedades imunorreguladoras e algumas desempenham um papel crucial no desenvolvimento precoce do embrião e placentação. Por outro lado, a interleucina 2 (IL2) e o interferão gama (INF- $\gamma$ ), são prejudiciais para o embrião, provavelmente por estimularem a imunidade celular. Durante a gestação verifica-se uma alteração do perfil materno de produção de citocinas, com um predomínio da resposta Th2 e uma diminuição da resposta Th1. Em mulheres com AR, foi documentada, quer pré-concepcionalmente em células endometriais, quer em células deciduais e mononucleares periféricas quando das

perdas gestacionais, uma produção predominante de citocinas Th1; tal facto foi proposto como um mecanismo explicativo para a perda de gravidez (Makhseed *et al.*, 2001; Kwak-Kim *et al.*, 2003). Contudo, outros estudos verificaram que a produção de citocinas Th1 era maior em múltiparas do que em mulheres com AR, ou que a produção de citocinas Th1 e Th2 em mulheres com AR que posteriormente tinham êxito na gravidez era semelhante, pondo em causa esta teoria (Bates *et al.*, 2002; Kruse *et al.*, 2003). Alguns polimorfismos genéticos das IL-6, IL-10 e IFN- $\gamma$  foram também associados à perda recorrente de gravidez (Daher *et al.*, 2003; von Linsingen *et al.*, 2005).

Actualmente a investigação encontra-se dirigida para o estudo da associação entre as células *natural killer* (NK) e o insucesso reprodutivo. As NK decíduais têm propriedades diferentes das suas homólogas periféricas: não lisam o trofoblasto *in vitro* e a sua função na gravidez normal parece dirigir-se sobretudo para a modulação da resposta imunitária, produzindo citocinas que promovem o crescimento e a proliferação trofoblástica (Moffet *et al.*, 2004). Contudo, o seu estudo é difícil uma vez que apenas se encontram na interface materno-fetal e, a sua concentração altera-se significativamente após a perda embriofetal. Da mesma forma, as investigações sobre o papel das NK decíduais na manutenção da gravidez têm revelado resultados contraditórios. Enquanto alguns autores (Clifford *et al.*, 1999; Quenby *et al.*, 2009; Yamada *et al.*, 2001), ao estudar as gravidezes subsequentes de mulheres com AR inexplicado, encontraram uma relação positiva entre o número destas células e o aborto espontâneo euplóide, já outros demonstraram uma diminuição (Qu *et al.*, 2008) ou um predomínio de NK citotóxicas, relativamente a NK produtoras de citocinas (Carrington *et al.*, 2005; King, 2010). Duas investigações abordaram recentemente a expressão relativa de receptores inibitórios e activadores nas células NK decíduais e ambas demonstraram uma associação positiva entre uma expressão elevada de receptores activadores das NK e o AR (Faridi *et al.*, 2009; Vargas *et al.*, 2009).

Um aumento da partilha de antigénios de histocompatibilidade (HLA) entre os progenitores foi também sugerido como responsável pelas perdas embriofetais recorrentes. Contudo, diversas investigações mostraram não existir diferença no grau de histocompatibilidade entre casais férteis e casais com aborto recorrente (RMITG, 1994). O HLA-G é uma proteína expressa na superfície do citotrofoblasto que *in vitro* modifica a produção de citocinas pelas células mononucleares. Pensa-se que

tem um papel imunoprotector no desenrolar da gravidez, nomeadamente na lise mediada por células NK (Christiansen, 2006a; Sarafana *et al.*, 2007) e vários estudos têm associado quer a deficiência de HLA-G, quer a presença de alguns polimorfismos (HLA-G 0104 e HLA-G 0105N) ao aborto recorrente (Aldrich *et al.*, 2001; Hviid e Christiansen, 2005; Sierra e Stephenson, 2006).

Grupos experimentais, ligados à investigação do AR, têm preconizado vários tipos de tratamento para este aborto de “causa imunológica”: desde a administração de altas doses de imunoglobulina endovenosa, até à imunização materna com leucócitos de origem paterna. No entanto, os potenciais riscos inerentes a estes tratamentos superam actualmente, para a maior parte dos autores, os possíveis benefícios (Carp *et al.*, 1997; Daya *et al.*, 1999; Ober *et al.*, 1999; Porter *et al.*, 2006; Scott, 2003).

A única patologia autoimune comprovadamente reconhecida como associada ao AR é a síndrome antifosfolípídica. No entanto alguns investigadores têm proposto que uma condição autoimune subclínica pudesse estar associada ao AR (Christiansen *et al.*, 2008; Kutteh *et al.*, 1999, Negro *et al.*, 2010). Isto incluiria as mulheres com anticorpos antinucleares, anticorpos antitiroideus e resultados positivos noutros “perfis” laboratoriais imunológicos. Com base na informação científica actualmente disponível, não há fundamentação para, em mulheres com AR, efectuar a pesquisa de outros autoanticorpos para além dos anticorpos antifosfolípidos. Da mesma forma, não existem recomendações razoáveis sobre a melhor maneira de tratar ou vigiar mulheres com aborto recorrente e com positividade para outros autoanticorpos (RCOG, 2003; Stephenson e Kutteh, 2007).

## Trombofilia

A gravidez normal associa-se a alterações profundas da hemostase. Para além de um aumento das concentrações dos factores procoagulantes (VIII, V e fibrinogénio), verifica-se também uma diminuição da proteína S, um aumento da resistência adquirida à proteína C activada e uma supressão da fibrinólise (aumento do PAI-2 placentário). Estas adaptações fisiológicas relacionam-se com o desenvolvimento normal da circulação placentar e constituem um mecanismo protector da hemorragia do parto (Lima, 2006; Lindqvist *et al.*, 2001).

A trombofilia é uma desordem multigénica causada por defeitos hereditários e adquiridos, sendo definida como uma predisposição para a trombose (Seligsohn e Lubetsky, 2001). Para além de um risco aumentado de trombose materna, a trombofilia tem vindo a ser apontada como uma das causas possíveis de algumas complicações obstétricas como a perda embriofetal recorrente, a morte fetal tardia, o descolamento de placenta normalmente inserida, a restrição de crescimento fetal e a pré-eclâmpsia (Cunha *et al.* 2008; Middeldorp, 2007; Serrano, 2006a).

A Síndrome de anticorpos antifosfolípidos é a trombofilia adquirida mais associada ao AR. A hiperhomocisteinémia, a resistência adquirida à proteína C activada e algumas doenças mieloproliferativas como a trombocitémia essencial, têm também sido descritas relacionadas com esta patologia (Baleiras *et al.*, 2003; Griesshammer *et al.*, 2006; Nelen *et al.*, 2000).

Nas duas últimas décadas múltiplos estudos têm chamado a atenção para um aumento da prevalência de alguns marcadores de risco trombótico genético (Factor V de Leiden, mutação para a protrombina G20210A) em mulheres com AR. Contudo os resultados destas investigações não são consensuais, diferindo os estudos no tamanho da amostra, metodologia, definição de grupos de risco, incluindo vários tipos de perdas, diferentes idades gestacionais e tipo de polimorfismo (Bremme, 2002; Serrano, 2008).

### Trombofilia Adquirida - Síndrome de Anticorpos Antifosfolípidos

Os anticorpos antifosfolípidos (AAF) estão associados a perda recorrente de gravidez e a fenômenos tromboembólicos, a chamada síndrome antifosfolípídica (SAAF). Os AAF são uma família de anticorpos dirigidos contra os fosfolípidos das membranas celulares ou proteínas plasmáticas que se ligam a fosfolípidos. Os mais estudados são o anticoagulante lúpico (AL) e a anticardiolipina (ACA). Em 1975 foi pela primeira vez descrita a possível relação entre estes anticorpos e o insucesso obstétrico (Nilsson *et al.*, 1975). Desde essa altura vários trabalhos confirmaram uma estreita associação entre os AAF, o aborto recorrente e a morte fetal (Cordeiro *et al.*, 2009; Rai *et al.*, 1995a; Serrano *et al.*, 2009; Wu e Stephenson, 2006).

Os AAF encontram-se em 2 a 4% da população obstétrica em geral e em 11 a 22% das mulheres com perda recorrente de gravidez (Geis e Branch, 2001; Rai *et al.*, 1995a). Contudo, algumas variações têm sido observadas na sua frequência e nas complicações clínicas em diferentes grupos etno-geográficos (Uthman e Khamashta, 2005). Os AAF estão ocasionalmente presentes em mulheres sem doença, pelo que a sua interpretação deverá ser feita dentro do contexto clínico. O significado de níveis baixos de ACA IgG ou IgM na ausência de AL é incerto; apenas níveis moderados ou elevados de ACA devem ser critério para a SAAF. Deve haver pelo menos um critério clínico e um serológico para se efectuar o diagnóstico de SAAF (Wilson *et al.*, 1999). Recentemente estes critérios foram revistos e a anti-beta 2-Glicoproteína I também foi incluída nos critérios laboratoriais de SAAF (Miyakis *et al.*, 2006).

Sem terapêutica, em casos de SAAF, verifica-se 90% de perdas embrionárias ou fetais. (Rai *et al.*, 1995b).

A evidência de áreas de enfarte e necrose em placentas destas mulheres aponta para fenômenos de trombose ao nível da circulação útero-placentar, como causa das perdas fetais (Sebire *et al.*, 2002; Stone *et al.*, 2001). Os anticorpos antifosfolípidos poderiam, por lesão directa do endotélio e interferência com os fosfolípidos endoteliais, induzir alterações da relação Prostaciclina/Tromboxano e levar a alterações da agregabilidade plaquetária. Poderiam por outro lado alterar a cascada da coagulação inibindo a fibrinólise e a actividade da antitrombina III, das proteínas C, S e da anexina V placentar (Gharavi *et al.*, 2001; Rhand *et al.*, 1994). A anexina V, um potente anticoagulante, tem uma elevada expressão nas membranas

apicais do sinciotrofoblasto. Forma uma camada bidimensional sobre os fosfolípidos da membrana e evita que esses sirvam de “suporte” para o sistema enzimático da coagulação. A ausência ou bloqueio desta proteína predispõe para a activação da coagulação nos espaços intervilositários placentários (Lima, 2006). Todos estes mecanismos levariam a trombozes e vasculopatia decidual. Contudo, nenhum deles explica adequadamente a heterogeneidade de complicações obstétricas desta síndrome, sendo pouco provável que um estado de hipercoagulabilidade com trombose da vascularização placentar seja o substrato fisiopatológico *major* para a associação entre a SAAF com o aborto, particularmente com o aborto precoce (Sebire *et al.*, 2002; Sood, 2009).

Recentemente, um efeito directo dos AAF no trofoblasto foi proposto para explicar a perda precoce na SAAF. Experiências *in vitro* demonstraram que os AAF inibem a proliferação e invasão trofoblástica, a *clearance* de células trofoblásticas apoptóticas, a secreção de gonadotrofina coriônica e promovem a activação do complemento. Esta teoria não protrombótica é também suportada pela observação de que quer a heparina quer a aspirina atenuam a apoptose trofoblástica *in vitro* (Bose *et al.*, 2005; Branch e Khamashta, 2003; Girardi *et al.*, 2004; Quenby *et al.*, 2005; Ruiz-Irastorza e Khamashta, 2009).

A SAAF é a causa tratável mais importante de aborto recorrente. A heparina de baixo peso molecular é actualmente, associada à aspirina de baixa dosagem (60 a 85 mg/dia), o tratamento com melhores resultados e o recomendado na gravidez. A taxa de filhos vivos com esta modalidade terapêutica oscila entre 70 a 90% (Cervera e Balasch, 2004; Empson *et al.*, 2002; Rai *et al.*, 1997b; Serrano *et al.*, 2002; Stone *et al.*, 2005). Num estudo recente efectuado em 67 gestações de mulheres portuguesas com SAAF primária, tratadas com aspirina e heparina de baixo peso molecular, a taxa de filhos vivos foi de 85,1% (Serrano *et al.*, 2009).

### Trombofilia Hereditária

Todos os anos novas formas de trombofilia hereditária têm vindo a ser identificadas, sendo o seu significado clínico determinado pelo risco trombótico e pela prevalência na população em geral (Quadro 2.2).



**QUADRO 2.2. Prevalência da Trombofilia Hereditária**

	População geral Caucasianos (%)	População com TVP (%)
Deficiência Antitrombina III	0,02	1 a 2
Deficiência Proteína C	0,2 a 0,5	3 a 4
Deficiência Proteína S	0,08	2
Heterozigotia FVL	~ 5	20 a 40
Heterozigotia PT G20210A	1 a 4	6

TVP = Trombose venosa profunda Adaptado de Seligsohn e Lubetsky (2001)

As mutações para o factor V de Leiden (FVL) e Protrombina (PT G20210A) são as trombofilias hereditárias mais frequentes e portanto as mais estudadas.

O FVL é relativamente comum entre a população caucasiana europeia (3 a 8%). A sua prevalência varia com a localização geográfica, observando-se um de pico incidência de portadores entre gregos, cipriotas, palestinianos e israelitas. Por outro lado este polimorfismo é raro nos grupos étnicos de origem africana e asiática (Lucotte e Mercier, 2001; Kist *et al.*, 2008; Stella *et al.*, 2006). Nos países do sul da Europa estão descritas frequências entre 1 e 4% (Lucotte e Mercier, 2001).

Embora o FVL aumente o risco de trombose venosa na vida adulta (sete vezes entre os portadores heterozigotos e cerca de 80 vezes entre homozigotos), aparentemente não influencia a esperança média de vida (Heijmans *et al.*, 2000; Rosendaal *et al.*, 1995). Lindqvist *et al.* (2001), atendendo a que as portadoras desta mutação perdem menos sangue na menstruação, têm níveis mais elevados de hemoglobina, e possivelmente uma menor incidência de hemorragia post-parto, descreveram-na inclusivamente como uma vantagem evolucionária. Pode contudo influenciar a reprodução humana.

Enquanto algumas investigações atribuem ao FVL um papel positivo, como facilitador da implantação embrionária (Göpel *et al.*, 2001; Majerus, 1994), outras responsabilizam-no pelo aborto, pela morte fetal tardia, pela restrição de crescimento fetal e pela pré-eclampsia. O estudo NOHA realizado em 6.992 mulheres evidencia a associação entre o FVL a perda fetal após a 10ª semana de gestação, aumentando a trombofilia múltipla o risco de perda recorrente de gravidez (Lissalde-Lavigne *et al.*,

2005). Os resultados deste último estudo não são contudo consensuais. Uma outra investigação multicêntrica, prospectiva, publicada no mesmo ano e englobando 4.885 grávidas norte-americanas, mostrou resultados contraditórios, não tendo encontrado uma correlação entre a presença de heterozigotia para o factor V de Leiden e complicações obstétricas (Dizon-Townson *et al.*, 2005). Por outro lado, Coppens *et al.* (2007) avaliaram o resultado da gravidez de 993 europeias familiares de portadores do FVL ou da PT G20210A (498 portadoras e 495 sem estas mutações), não tendo encontrado diferenças significativas nos desfechos obstétricos, nomeadamente um aumento de risco de aborto espontâneo, entre os dois grupos de mulheres.

Em relação ao aborto recorrente, a evidência científica, mais escassa, baseia-se em estudos de caso-controle e meta-análises. A heterogeneidade entre os estudos, e alguns factores de confundimento como a etnia materna, têm prejudicado a qualidade desta informação, mantendo-se a associação entre o FVL e o AR controversa. A influência da etnia na associação deste polimorfismo com o AR encontra-se bem documentada nestas investigações. Assim, enquanto os estudos realizados em países do sudeste da Europa e em alguns países do médio-oriente mostram uma associação entre estas duas entidades, já nos efectuados em caucasianas de outros países europeus não é evidente uma associação (Finan *et al.*, 2002; Foka *et al.*, 2000; Rey *et al.*, 2003; Robertson *et al.*, 2006; Sehirali *et al.*, 2005; Sottilotta *et al.*, 2006).

A mutação para a PTG20210GA encontra-se presente em 1 a 4% dos caucasianos europeus e, tal como o FVL, aumenta o risco de trombose venosa e arterial nos seus portadores. Um risco acrescido de aborto recorrente foi também descrito em estudos de caso-controlo e meta-análises em portadoras da PT20210GA (Finan *et al.*, 2002; Foka *et al.*, 2000; Rey *et al.*, 2003). Outras investigações e alguns estudos prospectivos têm no entanto vindo a contrariar estes resultados, não evidenciando a associação entre este polimorfismo, o aborto espontâneo ou outra complicação obstétrica (Coppens *et al.*, 2007; Jivraj *et al.*, 2006; Silver *et al.*, 2010).

As deficiências dos anticoagulantes naturais (antitrombina III, proteínas C e S) são muito raras. Com a excepção do déficit de proteína S, apontado na maior parte dos estudos como associado às perdas fetais dos II e III trimestres, as meta-análises que têm analisado o seu impacto na perda de gravidez mostram resultados muito díspares, e geralmente sem associações significativas com o aborto recorrente (Krabbendam *et al.*, 2005; Kujovich, 2004; Rey *et al.*, 2003).

As mutações genéticas associadas a hipercoagulabilidade não são exclusivas da mulher e alguns estudos tentaram sem êxito estabelecer uma associação entre mutações paternas para o FVL e PT G20210A e o AR (Pasquier *et al.*, 2009; Toth *et al.*, 2008). A hiperhomocisteinémia paterna foi também recentemente relacionada a um aumento de risco de AR (Govindaiah *et al.*, 2009).

Uma análise mais atenta da literatura mostra que, a maior parte das investigações apresenta insuficiências metodológicas, não permitindo os resultados obtidos estabelecer actualmente uma relação causal entre a perda recorrente de gravidez e a trombofilia hereditária. O AR é uma condição heterogênea e a trombofilia hereditária materna isolada pode não ser suficiente para causar resultados gestacionais adversos. A influência de factores adicionais, genéticos ou ambientais, será provavelmente necessária para despoletar as complicações obstétricas (Branch, 2010; Gris, 2009; Middeldorp, 2007; Rodger *et al.*, 2008). Por outro lado, mesmo sem tratamento, a maior parte das gestações em portadoras destes polimorfismos termina num filho vivo (Coppens *et al.*, 2007; Dizon-Townson *et al.*, 2005; Rai *et al.*, 2002b; Silver *et al.*, 2010). Não é portanto surpreendente que as sociedades científicas não recomendem a sua pesquisa em mulheres com antecedentes de AR, nem preconizem terapêutica antitrombótica na gestação de portadoras assintomáticas (ACOG, 2010; Bates *et al.*, 2008; RCOG, 2003).

No entanto, um estudo levado a cabo nos EUA (Cleary-Goldman *et al.*, 2007), sobre a prática dos obstetras neste tipo de situações, revelou que 80% efectua sistematicamente a pesquisa da trombofilia hereditária e efectua terapêutica ou profilaxia anticoagulante. Uma outra investigação (Norrie *et al.*, 2009), efectuada em 115 unidades obstétricas no Reino Unido dedicadas à investigação e manejo do insucesso obstétrico, revelou que uma grande percentagem de clínicos incluem a pesquisa da trombofilia hereditária no protocolo inicial de investigação do AR. Setenta e dois por cento dos inquiridos pesquisa por rotina o FVL e 50% pesquisa a PT G20210A. Na maior parte dos centros investigados cerca de 80% das mulheres com estes testes positivos inicia terapêutica antitrombótica com aspirina e heparina na gravidez subsequente.

Investigações multicêntricas e homogêneas são necessárias para compreender o papel da trombofilia hereditária na gravidez e incluir a sua pesquisa na prática clínica em mulheres com AR. Do mesmo modo, até que estudos controlados demonstrem o benefício de uma terapêutica anticoagulante, este tipo de medicação em grávidas portadoras de trombofilia hereditária e AR deve ser considerada experimental.

## Factores Endócrinos

O papel dos factores hormonais, perfeitamente estabelecido nos casos de infertilidade conjugal, é cada vez mais controverso no aborto recorrente.

A insuficiência do corpo lúteo, defendida durante muito tempo como uma das entidades relacionadas com o AR (Coulam e Stern, 1994), é actualmente contestada. Da mesma forma, a terapêutica com suplementos de progesterona tem-se revelado, até ao momento, de uma eficácia duvidosa (Nardo e Sallam, 2006; Oates-Whitehead *et al.*, 2003; Walch e Huber, 2008). No entanto, na última década têm surgido alguns estudos reavivando a importância da progesterona na manutenção da gravidez precoce (Arck, 2008; Di Renzo, 2005; Qu *et al.*, 2008). Estas investigações enfatizam a sua acção na decidualização, controlo da contractilidade uterina e promoção da tolerância imunológica materna através da produção de citocinas protectoras, advogando os seus autores a utilização de progesterona em situações de AR inexplicado associado a *stress* materno.

Embora a associação entre a síndrome de ovários poliquísticos (SOP) e o AR tenha sido descrita em vários estudos, a importância relativa desta entidade está longe de ser clara. Critérios de selecção e metodologias diagnósticas muito heterogéneos têm resultado numa extrema variação (4,8 a 82%) do seu diagnóstico em mulheres com AR (Clifford *et al.*, 1994; Rai *et al.*, 2000; Sugiura-Ogasawara *et al.*, 2009). O aumento da secreção de LH, interferindo com a maturação dos ovócitos e do endométrio, foi responsabilizado em algumas investigações pela perda de gravidez (Regan *et al.*, 1990). No entanto, Clifford *et al.* (1996), num estudo prospectivo, randomizado e controlado em 106 mulheres com AR e hipersecreção de LH, provaram que a supressão hipofisária pré-concepcional com altas doses de análogos GnRH, não diminuía a taxa de aborto espontâneo anteriormente detectada. E enquanto a morfologia ecográfica de ovários poliquísticos também não é preditora de novas perdas gestacionais (Cocksedge *et al.*, 2009; Rai *et al.*, 2000), a possibilidade de uma associação entre uma elevação de androgéneos e o AR continua sob debate (Cocksedge *et al.*, 2008a; Sugiura-Ogasawara *et al.*, 2009), defendendo alguns autores que os níveis de androgéneos são um melhor preditor de aborto espontâneo subsequente do que a idade materna (>40 anos) ou o número de abortos anteriores (Cocksedge *et al.*, 2008b).

Actualmente as atenções encontram-se também dirigidas para a influência da hiperinsulinémia e obesidade maternas no aborto recorrente.

Embora a associação entre um aumento da resistência à insulina e o AR não seja consensual (Craig *et al.*, 2002; Diejomaoh *et al.*, 2007; Jauniaux *et al.*, 2006) alguns autores preconizaram a utilização da metformina para reduzir a taxa de aborto espontâneo nestas mulheres (Glueck *et al.*, 2002; Manno *et al.*, 2007).

A obesidade tem um impacto negativo no desfecho da gravidez com risco aumentado de aborto espontâneo e morte fetal tardia (Bellver *et al.*, 2003; Paiva *et al.*, 2007). Recentemente, algumas investigações procuraram também estabelecer o impacto da obesidade no AR. Lashen *et al.* (2004), num estudo controlado em primíparas, concluíram que a obesidade se associa a um risco aumentado de aborto recorrente precoce (RR=4, OR =3.51). Lo *et al.* (2008) avaliaram o desfecho obstétrico de mulheres com antecedentes de AR inexplicado e verificaram que a obesidade se associou a uma maior taxa de aborto na gestação subsequente. Metwally *et al.* (2010) corroboraram estes últimos dados ao analisar 844 gestações de 491 mulheres com AR; constataram que, depois da idade materna avançada, a obesidade era o maior preditor de aborto nas gestações subsequentes.

Alterações da tiróide, diabetes e hiperprolactinémia têm também sido citadas em associação com o aborto recorrente, mas é cada vez mais evidente que, na ausência de sintomatologia ou de contexto de suspeição, a sua investigação de forma sistemática não tem um interesse demonstrável.

A relação dos factores endócrinos com a perda recorrente de gravidez continua pouco consistente. Mais estudos são necessários para esclarecer este assunto.

## Factores Infecciosos

Vários microorganismos foram classicamente implicados na gênese do AR (Summers, 1994). Contudo, se por um lado é fácil compreender que uma infecção aguda materna possa levar ao aborto ocasional, por outro lado, na ausência desta, é muito difícil estabelecer um mecanismo para as perdas embriofetais recorrentes.

Sugiura-Ogasawara *et al.* (2005) estudaram 201 mulheres com AR e não encontraram uma relação entre a infecção por *Clamídia thrachomatis* e esta patologia. A vaginose bacteriana parece ser actualmente a única entidade infecciosa potencialmente ligada ao aborto recorrente do segundo trimestre (Oakeshott *et al.*, 2002; Tulppala e Ylikorkala, 1999). Llahi-Camp *et al.* (1996) constataram a presença de vaginose bacteriana em 21% das participantes com perdas recorrentes do segundo trimestre comparativamente com apenas 8% das mulheres cujos abortos tinham ocorrido mais precocemente. No entanto, a dúvida sobre a eficácia da terapêutica antibiótica nestas situações, persiste na maior parte dos estudos e meta-análises (Nygren *et al.*, 2008; Shennan *et al.*, 2006).

## Tóxicos e factores ambientais

Alguns factores ambientais têm sido associados ao aborto espontâneo esporádico. Em relação ao AR esta associação coloca-se apenas quando existe uma exposição prolongada. Com as excepções do tabagismo, da ingestão excessiva de cafeína, de álcool e de algumas exposições ocupacionais crónicas, a exposição a tóxicos é geralmente não continuada, sendo pouco provável que seja a única causa da perda recorrente de gravidez (Dhont, 2003). Para além da duração da exposição, outras variáveis de confundimento como a idade materna, a dose do tóxico e a insuficiente caracterização de cada gestação, dificultam o estabelecimento de uma relação consistente entre estes factores e o AR (Gardella e Hill, 2000; Laurino, 2005).

Se os efeitos negativos do alcoolismo materno sobre a fertilidade e desenvolvimento fetal são sobejamente conhecidos, já o efeito do consumo de álcool na perda de gravidez é controverso (Windham *et al.*, 1997). Kesmodel *et al.* (2002) analisaram retrospectivamente 24.679 gestações, tendo verificado um aumento de perdas do I trimestre em mulheres com consumos moderados a excessivos durante a

gravidez. Por outro lado Tolstrup *et al.* (2003), num estudo prospectivo, não encontraram qualquer associação entre o consumo moderado de álcool e o aborto espontâneo.

O impacto do tabagismo é igualmente controverso (Kesmodel *et al.*, 2002; Rasch, 2003). Windham *et al.* (1999), estudaram prospectivamente 5.000 grávidas com menos de 12 semanas de gestação, e encontraram apenas uma associação moderada entre o consumo de tabaco e o aborto espontâneo esporádico.

Algumas investigações epidemiológicas têm sugerido que a ingestão materna de cafeína aumenta o risco de aborto espontâneo, mas os resultados são inconclusivos (Rasch, 2003; Signorello e McLaughlin, 2004; Tolstrup *et al.*, 2003). A CYP1A2 é uma enzima responsável pelo metabolismo da cafeína, variando a *clearance* desta substância com o genótipo e a actividade enzimática. Curiosamente, um estudo controlado documentou um risco aumentado de AR (OR=5,3) em mulheres homozigotas para o alelo CYP1A2 (A/A), mas apenas quando o consumo de cafeína excedia os 300mg/dia (Sata *et al.*, 2005).

Outros factores, como os metais pesados, os solventes orgânicos, os pesticidas e as radiações ionizantes, são teratogéneos conhecidos e a sua exposição continuada poderá também contribuir para a perda recorrente de gravidez (Dhont, 2003).

Apesar das dificuldades inerentes à avaliação do impacto dos factores ambientais no AR, devem ser obtidas histórias detalhadas, com incidência especial relativamente a exposições profissionais, medicações efectuadas e uso de drogas.

## **Conclusão**

Não obstante todo este esforço investigacional, ainda estamos longe de conhecer com rigor os factores médicos associados ao aborto recorrente, continuando a maior parte das situações sem uma explicação etiológica. Estudos com variáveis heterogéneas, incapazes de estabelecer etiologias consistentes e terapêuticas eficazes, têm gerado a perplexidade entre os clínicos dedicados a esta temática. Investigações prospectivas, com desenhos consistentes poderão esclarecer a relevância de alguns destes factores e permitir o desenvolvimento de protocolos de diagnóstico e terapêutica mais eficazes que os actualmente disponíveis

### 2.3. Factores Psicológicos e Aborto Recorrente

Inicialmente pensava-se que os aspectos psicológicos desempenhavam um papel importante na génese do aborto recorrente. Alguns autores tentaram inclusivamente estabelecer uma relação entre alguns tipos de personalidade e o aborto de repetição, tentando identificar uma “população de risco psicológico”. Em 1959, Mann estudou 70 mulheres com AR, tendo constatado que tinham maior tendência para reagir somaticamente do que a população em geral. Encontrou nas suas histórias familiares um ambiente caracterizado pela existência de uma mãe “super protectora”. Teorizou que a dinâmica familiar destas mulheres teria favorecido um atraso no seu desenvolvimento psicosexual, conduzindo a uma pessoa imatura a este nível. Consequentemente, estas mulheres encarariam a gravidez como um acontecimento *stressante*, reagindo de uma forma “visceral”, através de uma contractilidade uterina aumentada. Este conceito foi posteriormente corroborado por outros (Grimm,1962; Keye, 1994; Soifer,1992). Contudo Grimm, ao reavaliar após uma gravidez a termo bem sucedida, um grupo de mulheres com AR, constatou o desaparecimento de muitas destas características, apontando para o facto de o aborto recorrente ser a causa e não a consequência destes traços de personalidade. Em 1969 Simon *et al.*, identificaram um aumento da rejeição dos papéis femininos numa população de 46 mulheres com antecedentes de abortos espontâneos. Contrariamente, Matias *et al.* (2000), ao compararem grávidas com antecedentes de pelo menos dois abortos espontâneos, com grávidas sem história de perdas gestacionais, não encontraram diferenças ao nível das dimensões feminino e materno.

No entanto, todos estes estudos foram efectuados em mulheres após o insucesso obstétrico, não existindo dados prévios à gravidez. Neste sentido, os resultados (perfis psicológicos) encontrados podem ser compreendidos, tal como nos alerta Grimm, apenas como uma consequência da experiência traumática que é o aborto recorrente. Por outro lado, é de notar que muitos destes estudos foram realizados em contextos sociais e culturais muito diferentes no que se refere à posição actual da mulher na sociedade. De facto, embora a maternidade seja ainda vista como um objectivo muito importante para as mulheres, nos anos 50 e 60 do século passado esse papel era fundamental. Faz por isso todo o sentido que a incapacidade de o realizar fosse, nessa altura muito mais do que agora, fonte de ansiedade.



Estudos mais recentes apontam para que o aborto espontâneo possa ser atribuível a níveis elevados de *stress* materno (Neugebauer *et al.*, 1996; Neugebauer *et al.*, 1997). Maconochie *et al.* (2007) num estudo realizado em 603 mulheres cuja última gravidez tinha terminado num aborto espontâneo, verificaram que a percepção materna de *stress* é um factor de risco independente associado à perda de gravidez. Alguns marcadores fisiológicos de *stress* têm também sido pesquisados nestes estudos. Nepomnaschy *et al.* (2006), efectuaram a medição seriada do cortisol urinário materno nas três primeiras semanas após a concepção, tendo verificado que um aumento dos níveis desta hormona se associava significativamente com a existência de perdas muito precoces (antes da 5ª semana de gestação); concluíram que, durante a fase inicial da placentação, a gravidez pode ser particularmente sensível ao *stress* materno. Mais recentemente, Arck *et al.* (2008), num estudo prospectivo realizado em 864 mulheres no I trimestre de gestação, encontraram uma associação entre uma maior percepção de *stress* pelas grávidas, concentrações mais elevadas de factor libertador de corticotrofina, uma diminuição dos níveis de PIBF e o aborto espontâneo.

Em relação ao aborto recorrente os estudos são escassos. Enquanto que alguns (Bergant *et al.*, 1997; Brockington, 1996) verificaram que os factores psicológicos não tinham qualquer impacto na perda recorrente de gravidez, já Sugiura-Ogasawara *et al.* (2002), num estudo prospectivo realizado em 61 nulíparas com antecedentes de dois abortos consecutivos do I trimestre, realçaram a influência dos factores psicossociais. Concluíram que para além da idade materna, do número de perdas anteriores e da síndrome de anticorpos antifosfolípidos, a existência de uma depressão materna pré-concepcional é um preditor importante de AR, associando-se a um aumento de recorrência numa futura gravidez. Recomendam a realização de psicoterapia ou mesmo terapêutica com antidepressivos em mulheres com AR e pontuações elevadas em escalas de depressão. Curiosamente, já em 1984 Stray-Pedersen e Stray-Pedersen, numa investigação histórica realizada em casais com antecedentes de AR inexplicado, tinham reportado um aumento significativo da taxa de sucesso na gravidez subsequente (86%) quando efectuado aconselhamento e suporte psicológico antenatal específico, comparativamente com uma taxa de filhos vivos de apenas 33% em mulheres sem este tipo de cuidados, introduzindo o conceito de “*tender loving care*”, citado inúmeras vezes na literatura.

## 2.4. Consequências para a mulher, para o homem e para o casal

Muita da investigação psicológica actual sobre o AR encontra-se dirigida não para as causas mas para as repercussões do AR.

Para a maior parte das mulheres em idade reprodutiva, a gravidez é por si só um acontecimento *major* e o aborto, representa mais do que simplesmente a perda do produto de concepção. Pode representar a morte de um filho, a alteração dos seus planos reprodutivos, podendo ainda despertar dúvidas sobre a sua competência reprodutiva. Independentemente da sua dimensão, esta perda associa-se a um processo de luto, cuja duração normal varia entre quatro a seis meses (Brier, 2008; Beutel *et al.*, 1995). Na maior parte dos casos, constitui um acontecimento muito traumático e os estudos sobre as sequelas psicológicas do aborto espontâneo, embora limitados, mostram que muitas mulheres experimentam níveis de depressão e ansiedade significativos (Aoki *et al.*, 1998; Brier, 2008; Beutel *et al.*, 1996; Lee e Slade, 1996; Swanson, 1999).

Alguns estudos mostraram que a intensidade do sofrimento experimentado pelas mulheres após um aborto espontâneo se relacionava com vários factores: duração da gestação, idade materna, número de perdas anteriores, tipo de personalidade, antecedentes de doença psiquiátrica e tipo de apoio que recebiam dos companheiros, sendo maior nas que não tinham filhos vivos (Goldbach *et al.*, 1991; Janssen *et al.*, 1997; Toedter *et al.*, 1988).

Em relação ao primeiro aspecto, seria lógico pensar que o avançar da gestação e os sinais fetais percebidos pela mãe (movimentos fetais, aumento do volume abdominal, visualização do feto na ecografia, muitas vezes com identificação do sexo fetal), condicionassem a resposta psicológica da mulher. Contudo, outros autores (Beil, 1992; Brier, 2008; Cuisiner *et al.*, 1993) não confirmaram estes pressupostos, concluindo que a duração da gravidez não é, por si só, um factor determinante do grau de sofrimento experimentado.

A relação entre a idade materna e as sequelas psicológicas do aborto espontâneo também tem sido tema de controvérsia. Enquanto Toedter *et al.* (1988), verificaram uma associação negativa entre a idade da mulher e o sofrimento após uma única perda, já Brockington (1996) sugeriu que em mulheres mais velhas o sofrimento possa ser intensificado pelo receio de não ter filhos. Por outro lado, Neugebauer *et al.* (1997) não encontraram relação entre idade materna e risco de depressão post-aborto. espontâneo.

Friedman e Gath (1989) verificaram uma associação entre o número de perdas e o sofrimento materno; no entanto, estes dados não foram confirmados por outros autores (Klier *et al.*, 2002; Klock *et al.*, 1997; Lee e Slade, 1996). Alguns investigadores constataram inclusivamente que as mulheres com várias perdas podem mostrar menos *stress*, provavelmente devido ao facto de, após vários insucessos, a mulher se preparar psicologicamente para outra perda (Lee e Slade, 1996).

Em 1997, Janssen *et al.* estudaram prospectivamente 227 mulheres após um aborto espontâneo, confirmando que a qualidade da relação do casal, a existência de uma personalidade neurótica ou de outros sintomas psiquiátricos prévios à gravidez, assim como a ausência de filhos vivos anteriores, condicionavam a intensidade do luto.

Tendo em conta todos estes resultados conflituosos, alguns autores (Brier *et al.*, 2008; Magee *et al.*, 2003) sugerem que o grau de empenhamento na gravidez poderá ser um melhor preditor do sofrimento materno do que a idade gestacional em que ocorre a perda ou outras variáveis objectivas.

Relativamente ao AR, o conhecimento das suas repercussões psicológicas é escasso, tendo a maior parte das conclusões sido extrapolada de investigações efectuadas após um único aborto espontâneo. No entanto, os poucos estudos realizados evidenciam níveis de sofrimento extremamente elevados após a perda repetida de gravidez (Klock *et al.*, 1997; Magee *et al.*, 2003; Roswell *et al.*, 2001; Serrano e Lima, 2006b).

O sofrimento e o *stress* que acompanham o AR são fenómenos complexos. A incerteza sobre o sucesso da gravidez pode tornar quer o homem quer a mulher ambivalentes em relação a uma nova gestação. Como mecanismo de defesa, podem distanciar-se da gravidez, iniciando o processo de luto e de separação desta, mesmo antes de ocorrer uma nova perda, antecipando assim um novo insucesso. Esta ambivalência, se continuada, pode ampliar os sentimentos de ansiedade crónica, depressão e perda da auto-estima (Greenfeld e Walther, 1991; Roswell *et al.*, 2001). Craig *et al.* (2002) estudaram 81 mulheres com AR e verificaram a existência de depressão e ansiedade numa grande percentagem das participantes (33 e 21% respectivamente). Da mesma forma, e como o reportado para o aborto espontâneo esporádico, não encontraram relação entre a idade materna ou o número de perdas e o impacto psicológico provocado pelo AR.

Muitas mulheres atribuem frequentemente a responsabilidade das perdas a si próprias e sentimentos de auto-culpabilização têm sido associados a níveis mais elevados de depressão e ansiedade (Adolfsson *et al.*, 2004). Contrariamente, a atribuição de causas médicas à perda de gravidez, associa-se a níveis mais baixos de ansiedade (Nikcevic *et al.*, 1999). Antes de iniciar qualquer tipo de investigação, devem ser fornecidas informações realistas, baseadas na evidência científica, assim como na experiência dos centros, devendo os casais ser informados sobre as limitações do estudo. A qualidade da informação recebida é extremamente importante e todos os passos da investigação devem ser discutidos e explicados ao casal.

Embora nos últimos tempos se tenha vindo a desenvolver uma crescente preocupação dos profissionais de saúde sobre as repercussões psicológicas e apoio aos casais com AR, pouco se tem investigado sobre o elemento masculino do casal. No entanto, se os homens estão cada vez mais envolvidos no processo de gravidez, serão também eles sofreadores quando esta termina num aborto. O seu sofrimento é contudo ignorado e o seu papel num acontecimento traumático é encarado apenas como o de apoio e amparo para as suas companheiras. Nem a sociedade em geral, nem os profissionais de saúde que cuidam destas mulheres encaram como necessário ou apropriado encorajar os homens a expressar, ou mesmo a admitir, os seus próprios sentimentos de dor. O estudo de Johnson e Puddifoot (1996), realizado em 126 homens após o aborto da sua companheira, mostra claramente que muitos homens experimentam um sentimento profundo de perda, sendo esta tristeza agravada pelo dever que a sociedade lhes impõe de suprimir os seus próprios sentimentos de forma a melhor apoiar a “mãe sofredora”. Um estudo efectuado em casais portugueses com AR veio reforçar estes dados, revelando o grande sofrimento vivido por estes homens (Serrano e Lima, 2006b). Os profissionais de saúde têm-se tornado adeptos do reconhecimento da profundidade da dor que afecta as mulheres após um aborto espontâneo. Seria útil se comesçassem a reconhecer que o parceiro é também seu doente, equacionando o AR como um problema de casal.

O AR, para além da frustração do desejo não concretizado de ter um filho, levanta dúvidas sobre a capacidade reprodutiva, sendo geralmente vivenciado por ambos os elementos do casal como um acontecimento com intensa repercussão ao nível da auto-estima. Antes de engravidar o estatuto social de uma mulher é simplesmente o de mulher. O parto vai transformá-la no papel grandioso de “mãe”.

Contudo, o homem também vai ganhar um estatuto social: como pai, chefe da família. A perda da gravidez priva ambos os parceiros deste tipo de “promoções sociais”. A valorização social que é o nascimento de uma criança, no caso do AR afecta, de uma forma destrutiva, não só a relação que o indivíduo tem consigo próprio, mas também com o outro e com a sociedade (Costa, 2000).

Esta incapacidade para levar ao fim uma gravidez bem sucedida pode, particularmente nos casais que não têm filhos (como acontece com os casais inférteis), originar alterações na sexualidade e no relacionamento conjugal (Bagchi e Friedman, 1999; Read, 1999; Rodrigues e Rodrigues, 2000, Swanson *et al.*, 2003). No entanto, a informação sobre este assunto é escassa. Num estudo realizado por Klock *et al.* (1997) em mulheres com antecedentes de aborto recorrente, foi encontrada uma alta incidência (53%) de insatisfação conjugal, referindo 11% das inquiridas problemas graves no relacionamento do casal. Contudo, o estudo é omissivo em relação ao elemento masculino do casal.

O aborto é uma morte para a qual a nossa sociedade não tem nenhum ritual. A família, os amigos e os profissionais de saúde, não sabendo o que dizer (por vezes não dizem nada), deixam o casal sentir-se isolado. Se à mulher é dado o direito de chorar, ao homem, é geralmente exigido que não deixe transparecer as suas emoções. Muitos destes casais retomam o seu papel não-parental, mas transformados pela perda, preferindo manter esta sua incapacidade secreta, factor que contribui significativamente para um marcado isolamento social.

O tipo de apoio que estes casais recebem (familiares, amigos e profissionais de saúde) é muito importante. No entanto, o apoio social e institucional para mulheres e homens após a perda de gravidez é pobre comparado com o que existe após um parto bem sucedido (com um recém-nascido saudável), ficando a maior parte das vezes o casal sozinho com a sua dor. A participação destes casais em grupos de apoio e entreaajuda, com partilha de experiências, medos e frustrações, pode ser relevante (Côté-Arsenault e Freije, 2004; Stephenson e Kutteh, 2007).

Os clínicos são frequentemente inadequados na abordagem psicológica da situação, não discutindo (são omissos) os efeitos nefastos do AR, nem mesmo quando este assunto é mencionado na consulta. Tal facto contribui de uma forma negativa, para as respostas emocionais à perda de gravidez (Bagchi e Friedman, 1999). O “constrangimento” sentido por muitos destes profissionais deve-se provavelmente à falta de formação no manejo psicológico destas situações.

A criação a nível institucional de consultas especificamente dedicadas a este tipo de insucesso obstétrico, constituídas por equipas multidisciplinares que englobem profissionais de saúde (obstetras, psicólogos, enfermeiros) devidamente treinados no acompanhamento deste grupo sensível de casais é fundamental.

Mais estudos que avaliem as implicações psicológicas e relacionais do AR, são indispensáveis para uma melhor compreensão e ajuda destes casais.

# **CAPÍTULO 3**

## **Objetivos**





No capítulo anterior vimos que nos estudos publicados existem diferenças na prevalência dos factores associados ao AR (Christiansen *et al.*, 2008; Stephenson e Kutteh, 2007). Apesar da distribuição da maior parte dos factores não ser influenciada pelo contexto geográfico, a diversidade étnica da população e a diferente expressão de genes podem influenciar a prevalência de alguns, nomeadamente da trombofilia hereditária e adquirida (Kist *et al.*, 2008; Uthman e Khamashta, 2005). Assim, o primeiro objectivo desta tese é a caracterização dos factores associados ao AR na população portuguesa, contribuindo para superar esta limitação da literatura.

Por outro lado, os estudos publicados sobre os factores etiológicos do AR não apresentam resultados consensuais. Tal facto tem importantes consequências clínicas uma vez que leva a análises sistemáticas, pouco dirigidas. Um dos aspectos que recentemente mais debate tem levantado na literatura é o papel da trombofilia hereditária nestas situações (Branch, 2010; Gris, 2009; Middeldorp, 2007; Rodger *et al.*, 2008). O nosso estudo pretende contribuir para clarificar a associação entre duas trombofilias (factor V Leiden e protrombina G20210A) e a perda recorrente de gravidez e esclarecer a necessidade do seu rastreio em mulheres portuguesas com AR.

Finalmente, e com o intuito de incluir neste trabalho uma visão mais alargada da saúde, procurámos conhecer o sofrimento que acompanha estes casais. Como vimos, a maioria da investigação neste domínio tem estudado os factores psicológicos associados à vivência do aborto espontâneo pelas mulheres (Brier, 2008). No entanto, cada vez mais é evidente o envolvimento do homem neste processo, sendo importante a sua inclusão na análise e intervenção clínica. Assim, pretendemos com este estudo contribuir para o conhecimento dos processos relacionais originados pelo AR, fundamental para delinear estratégias eficazes de ajuda a estes casais.

A parte empírica desta tese divide-se assim em três estudos, cujos objectivos definimos sucintamente de seguida:

### **Estudo 1**

**Objectivo primário:** Caracterizar os factores etiológicos associados ao aborto recorrente, numa coorte de casais portugueses.

**Objectivo secundário:** Explorar o papel da paridade e da idade gestacional das perdas como moduladores da importância relativa destes factores.

### **Estudo 2**

**Objectivo:** Avaliar a relação entre duas trombofilias (FVL e PT 20210GA) e o aborto recorrente em mulheres portuguesas.

### **Estudo 3**

**Objectivo primário:** Explorar diferenças de género nas repercussões psicológicas e intensidade do sofrimento experimentado com o aborto recorrente.

**Objectivo secundário:** Investigar as consequências deste tipo de falha reprodutiva no relacionamento do casal (particularmente, no seu impacto sobre a sexualidade).

# **CAPÍTULO 4**

**Estudos**



O trabalho está organizado em três estudos que investigam mulheres com história de aborto recorrente vigiadas na consulta de Grupo de Estudos de Morte Fetal na Maternidade Dr. Alfredo da Costa (MAC), entre 2002 e 2008.

Os quadros seguintes sistematizam a informação e permitem uma visão comparativa das três investigações (Quadros 4.0.1 e 4.0.2).

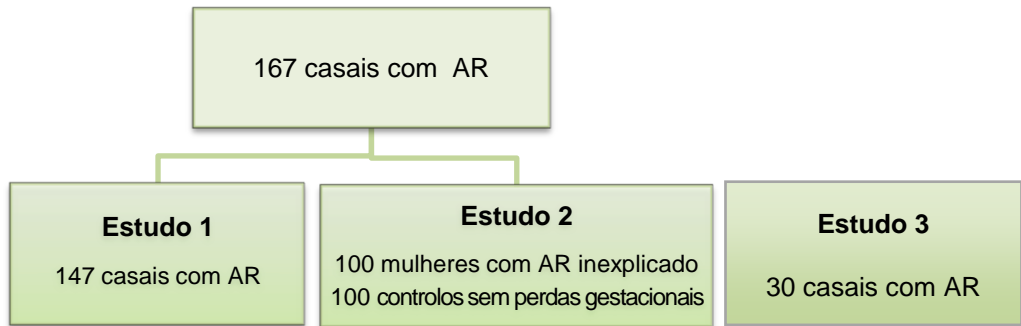
No primeiro estudo, procedemos a uma análise sistemática dos casos documentados de AR num período de 5 anos, com caracterização dos factores etiológicos associados. Uma vez que a Maternidade recebe casos de todo o país, embora maioritariamente da região de Lisboa e da zona sul do país, esta amostra permite ter uma visão bastante abrangente da população portuguesa. A existência de um protocolo de investigação clínica possibilitou obter uma boa coorte de casos.

O segundo estudo procura contribuir para o debate na literatura sobre a importância da trombofilia hereditária na etiologia do AR. Neste trabalho compara-se a prevalência de duas trombofilias (FVL e PT G20210A) numa amostra de mulheres com AR e numa amostra controlo de mulheres com gravidez prévia de termo e com pelo menos um filho vivo.

O último estudo procura identificar diferenças de género nas repercussões psicológicas e na intensidade do sofrimento experimentado pelo casal com o AR.

**QUADRO 4.0.1.** Visão Geral dos estudos (Estudos 1,2 e 3).

<b>Estudo</b>	<b>Estudo 1</b>	<b>Estudo 2</b>	<b>Estudo 3</b>
<b>Participantes</b>	147 Casais 294 Participantes	200 Mulheres	30 Casais 60 Participantes
<b>Desenho</b>	Observacional Coorte	Observacional Caso - controlo	Observacional Coorte
<b>Tipo de dados</b>	Registos	Registos	Inquéritos
<b>Variáveis</b>	Dados demográficos IMC materna Cariotipo casal Factor anatómico Trombofilia materna	Dados demográficos Factor V Leiden Protrombina G20210A	Dados demográficos <i>Impact Events Scale</i> <i>Perinatal Grief Scale</i> <i>Intimate Relationship Scale</i> <i>Partnership Questionnaire</i>
<b>Análise estatística</b>	T. Qui quadrado Likelihood ratio T. Student	T. Qui quadrado Likelihood ratio T. Student Regressão Logística	T. Student Correlação Pearson
<b>Resultados</b>	Factores associados  Influência da paridade e da idade gestacional das perdas	Associação entre FVL e PT G20210A e o AR  Influência da idade gestacional das perdas	Repercussão psicológica  Relacionamento conjugal e sexualidade após o AR.  Diferenças entre homem e mulher
<b>Duração</b>	5 anos	1 ano	1 ano

**QUADRO 4.0.2.** Amostra (Estudos 1, 2 e 3).**Critérios de inclusão**

≥ 3 AE consecutivos

Última perda há pelo menos 3 meses

**Critérios de inclusão**

≥ 3 AE consecutivos

Última perda há pelo menos 3 meses

**Critérios de inclusão**

≥ 3 AE consecutivos

Última perda há pelo menos 3 meses

Sem filhos.

**Critérios de exclusão**Idade materna > 40 anos  
Infertilidade  
Investigação incompleta**Critérios de exclusão**Idade materna > 40 anos  
Infertilidade  
Investigação incompleta  
Factor genético, factor anatómico ou SAAF identificados  
Antecedentes trombose**Critérios de exclusão**

Infertilidade





## 4.1. Caracterização do Aborto Recorrente na População Portuguesa

### Introdução

Vários factores médicos como anomalias cromossómicas, alterações uterinas estruturais e trombofilia materna, têm sido associados ao AR. No entanto, a investigação sobre a sua frequência e impacto é controversa, mostrando resultados muito heterogéneos (Makino *et al.*, 1990; Lashen *et al.*, 2004; Rai e Regan, 2006; Salim *et al.*, 2003).

Parte desta polémica e resultados divergentes devem-se a uma caracterização inadequada das perdas e das doentes incluídas nos estudos (Christiansen, 2006a). Efectivamente, os investigadores usam diferentes definições de AR e insuficiente especificação dos atributos das doentes e da metodologia diagnóstica utilizada, dificultando a comparação de resultados.

Alguns autores têm incluído nos estudos casos com apenas duas perdas gestacionais. Numa investigação retrospectiva recente, Jaslow *et al.* (2010) não encontraram uma associação entre o número de abortos e os factores causais de AR. No entanto, estes autores incluíram no estudo situações de perdas bioquímicas, não respeitando a definição de AR (ASRM, 2008a; RCOG, 2003). A uniformização do número de perdas é essencial para assegurar uma interpretação consistente dos dados epidemiológicos.

A idade materna é um conhecido factor de risco independente de aborto espontâneo. Com efeito, a probabilidade de uma gravidez bem-sucedida em mulheres com idade superior a 40 anos é baixa (Andersen *et al.*, 2000; Brigham *et al.*, 1999). Muitas das perdas neste grupo etário resultam provavelmente de aneuploidias embrionárias, que irão enviesar a prevalência dos outros factores etiológicos (Christiansen, 2006a; Ogasawara *et al.*, 2000). Por este motivo, a idade materna deverá ser tida em conta ao avaliar os factores associados ao AR.

A caracterização da idade gestacional em que ocorre o aborto é também muito importante. De um ponto de vista teórico, seria expectável que existissem etiologias comuns para as perdas nas diferentes idades gestacionais. De facto, as

causas de aborto espontâneo podem diferir durante os períodos embrionário e fetal (Bricker e Farquharson, 2002; Dalton *et al.*, 2005), podendo a idade gestacional das perdas orientar as investigações etiológicas.

A paridade, embora seja uma variável pouco estudada, deve igualmente ser tomada em consideração. Após três ou mais abortos espontâneos, a percentagem de gestações que termina em aborto espontâneo aumenta de 35,4% em múltiparas para 44,6% em nulíparas (Clifford *et al.*, 1997; Daya e Gunby, 1994). Por conseguinte, as doentes com AR primário e secundário deverão ser avaliadas separadamente e os factores associados estudados de forma independente para cada um dos grupos.

## **Objectivos**

Objectivo primário: Identificar os factores etiológicos e o padrão de perdas gestacionais associados ao AR numa coorte de mulheres Portuguesas.

Objectivo secundário: Explorar a influência da paridade e a idade gestacional das perdas na importância relativa desses factores.

## **Materiais e Métodos**

Os autores efectuaram o estudo prospectivo de todos os casais com antecedentes de três ou mais perdas gestacionais consecutivas antes da 22<sup>a</sup> semana, em investigação na consulta de Grupo de Estudos de Morte Fetal da Maternidade Dr. Alfredo da Costa (período 5 anos, 2003–2008).

Do total de 428 casais com AR, apenas 167 apresentavam história de perdas gestacionais devidamente documentadas tendo sido incluídos no estudo. As gravidezes bioquímicas, as interrupções médicas de gravidez e as gravidezes extra-uterinas não foram consideradas. Foram excluídos casais que estavam a efectuar tratamentos de infertilidade, os que não completaram o protocolo de investigação e aqueles em que a idade da mulher era superior a 40 anos.

De forma a analisar o impacto da paridade nos resultados, as participantes foram divididas em dois grupos: nulíparas (AR primário) e mulheres com pelo menos um filho vivo (AR secundário). Com base em dados ecográficos ou análise histológica, as perdas de gravidez foram agrupadas em dois tipos: embrionárias, se tivessem ocorrido exclusivamente antes da 10ª semana de gestação, e fetais se pelo menos uma das perdas tivesse ocorrido após esta idade gestacional.

### Protocolo de investigação

Todas as mulheres foram avaliadas no período pré-concepcional de acordo com um protocolo de investigação que incluiu (Quadro 4.1.1):

#### **QUADRO 4.1.1. Protocolo de Investigação**

Índice de Massa Corporal  
 Cariotipo de sangue periférico\*  
 Histerossalpingografia ou ecografia pélvica  
 Trombofilia: Proteína S, C, Antitrombina III  
     Homocisteinémia, aPCR  
     FVL, PT G20210A, MTHFR 677CT  
 Ac Antifosfolípidos: anticoagulante lúpico,  
     ac anticardiolipina, anti β2Glicoproteína I

\* realizado em ambos os elementos do casal

- História clínica materna, com avaliação dos dados relativos á idade, etnia, antecedentes obstétricos, antecedentes pessoais e familiares, hábitos tabágicos e exame ginecológico. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado através da fórmula: peso /altura<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>), tendo sido adoptada a classificação da OMS (World Health Organization,1999): obesidade (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>), excesso de peso (IMC 25,0–29,9 kg/m<sup>2</sup>), peso normal (IMC 19,0–24,9 kg/m<sup>2</sup>) e peso insuficiente (IMC <19,0 kg/m<sup>2</sup>).
- Cariótipo de sangue periférico, realizado em ambos os elementos do casal.

- Histerossalpingografia (HSG) e/ou ecografia pélvica, complementadas por histeroscopia nas situações em que estes exames mostraram alterações da morfologia da cavidade uterina. As sinéquias e as anomalias Müllerianas foram definidas de acordo com a classificação da American Society for Reproductive Medicine (ex AFS, 1988). As situações de útero arcuato não foram consideradas. A incompetência cérvico-ístmica (ICI) foi definida pela história obstétrica: antecedentes de perdas inexplicadas do II trimestre, associadas a dilatação cervical indolor ou a um colo curto ( < 15 mm comprimento) em ecografia transvaginal.
- Estudo da trombofilia materna através de um painel analítico que incluiu: pesquisa dos polimorfismos Factor V de Leiden, Protrombina G20210A e MTHFR 677CT, pesquisa de anticorpos antifosfolípidos (anticardiolipina, anticoagulante lúpico e anti-β2 glicoproteína I), doseamentos das proteínas C, S, Antitrombina III, resistência à proteína C activada (RPCa) e homocisteinemia. Todos os testes foram efectuados pelo menos três meses depois da última perda e as participantes foram aconselhadas a interromper a utilização de anticoncepcionais orais ou ácido fólico no mês anterior à sua realização. A homozigotia para a MTHFR 677CT apenas foi considerada quando associada a hiperhomocisteinemia. De acordo com os critérios de Sapporo (Wilson *et al.*,1999), os anticorpos antifosfolípidos quando positivos, foram repetidos com pelo menos 6 semanas de intervalo; apenas títulos médios e altos foram considerados para o diagnóstico da síndrome de anticorpos antifosfolípidos (SAAF).
- As situações cujas investigações anteriores foram negativas foram classificadas como aborto recorrente inexplicado.

### Participantes

Do total de 167 casais com AR documentado, apenas 147 foram incluídos no estudo. Seis foram excluídos por idade materna superior a 40 anos, 13 por não terem completado o protocolo de investigação e um por estar a efectuar tratamentos de infertilidade. As características demográficas e reprodutivas das mulheres da nossa coorte estão representadas no Quadro 4.1.2.

**QUADRO 4.1.2. Características demográficas e reprodutivas associadas ao AR**

	Total (n= 147)	Mulheres com AR Primário (n = 100)	Mulheres com AR Secundário (n= 47)	P
<b>Idade (anos)</b>				
Média ± DP (Min -Max)	31,82 ± 4,28 (19 - 40)	31,24 ± 4,15 (19 - 40)	33,06 ± 4,34 (24 - 40)	P = 0,016
<b>Etnia (%)</b>				
Branca	91,8	91	93,6	NS
Negra	6,1	6	6,4	
Outra	2	3	-	
<b>Hábitos Tabágicos (%)</b>	18,8 (21)	15,9 (13)	26,7 (8)	NS
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>				
Média ± DP (Min -Max)	25,35 ± 5,38 (18,3 - 45)	25,6 ± 5,37 (18,5 - 45)	24,59 ± 4,56 (18,3 - 39,2)	NS
<b>Nº Perdas</b>				
Média ± DP (Min -Max)	3,46 ± 0,7 (3 - 7)	3,37 ± 0,562 (3 - 5)	3,64 ± 0,92 (3 - 7)	P = 0,031
<b>Tipo de Perdas (%)</b>				
Embrionárias	72,9	82,8	83	NS
Fetais	17,1	17,2	17	

A idade média das participantes era de  $31,8 \pm 4,28$  anos (min 19 – max 40). A maioria (91,8%) era caucasiana. Cem (68%) mulheres eram nulíparas e as restantes 47 tinham tido pelo menos uma gravidez com um feto viável (AR secundário).

O número médio de perdas por mulher era de 3,46 (min 3-max 7). A maior parte (83%) das participantes tinha sofrido apenas perdas embrionárias e 17% tinha pelo menos uma perda fetal.

Como seria de esperar, as participantes com AR primário eram ligeiramente mais jovens ( $M = 31,2$  anos) do que as mulheres com AR secundário ( $M = 33$  anos;  $t = -2,45$ ;  $gl = 145$ ;  $p = 0,016$ ). Não existiram diferenças significativas entre o tipo de perdas das nulíparas e das mulheres com antecedentes de gravidez bem sucedida ( $\chi^2 = 0,1$ ;  $gl = 1$ ;  $p = 0,997$ ).

### Análise Estatística

Os resultados foram apresentados como média  $\pm$  DP e percentagem. Para testar a associação entre variáveis categóricas foi utilizado o teste do Qui-quadrado ( $X^2$ ) e, quando as frequências esperadas eram menores que 5, foi utilizado o Teste do Likelihood ratio do Qui (G test), de acordo com o recomendado por Agresti (2002) e Özdemir e Eyduran (2005). A comparação entre médias foi efectuada através do teste *T* de Student para amostras independentes (TT). A análise estatística foi efectuada no programa SPSS versão 15 (Inc., Chicago, IL), considerando-se um nível de significância de 5%.

## Resultados

O Quadro 4.1.3 mostra os factores associados ao AR encontrados na nossa população.

<b>QUADRO 4.1.3. Factores associados ao Aborto Recorrente (N= 147 casais)</b>				
	Total (n= 147)	AR Primário (n= 100)	AR Secundário (n= 47)	P
<b>Alterações cromossómicas</b>	<b>(7,5 %)</b>	<b>(8%)</b>	<b>(6,4%)</b>	<b>N.S</b>
Translocações recíprocas	9	7	2	
Translocações Robertsonianas	2	1	1	
<b>Alterações Anatómicas</b>	<b>(13,6%)</b>	<b>(19%)</b>	<b>(2,1%)</b>	<b>P =0,005</b>
Útero unicórnio	1	1	-	
Útero bicórneo	1	1	-	
Septo uterino	5	5	-	
Fibromiomas c/ alt cavidade	2	2	-	
Sinéquias	6	6	-	
Incompetência cérvico-istmica	5	4	1	
<b>Trombofilia</b>	<b>34</b>	<b>28</b>	<b>6</b>	
Proteína S diminuída	2	1	1	
Deficiência Antitrombina III	1	1	-	
PTG20210A heterozigotia	7	5	2	
FVL				
heterozigotia	7	5	2	
homozigotia	1	1	-	
Hiperhomocisteinémia				
Homozigotia MTHFR	1	1	-	
isolada	1	1	-	
Factor VIII aumentado	1	1	-	
<b>Síndrome Ac antifosfolípidos</b>	<b>(8,8%) 13</b>	<b>(12%) 12</b>	<b>(2,1%) 1</b>	<b>P=0,028</b>
<b>Obesidade</b>	<b>15,6%</b>	<b>18,8%</b>	<b>7,4%</b>	<b>N.S</b>

A maioria das participantes (54,2%) tinha um peso normal, 28,1% apresentava excesso de peso, 15,6% era obesa e 2,1% tinha peso insuficiente. A distribuição do IMC não foi influenciada pela paridade ( $\chi^2=3,04$ ;  $gl=1$ ;  $p=0,081$ ), número ( $t = -0,170$ ;  $gl=94$ ;  $p=0,865$ ), ou tipo de perdas ( $\chi^2 = 0,144$ ;  $gl=1$ ;  $p=0,704$ ).

Uma translocação equilibrada foi identificada em 7,5% dos casais (10 maternas e uma paterna). Nove correspondiam a translocações recíprocas e duas a translocações Robertsonianas. Todas as alterações cromossômicas foram diagnosticadas em casais com perdas embrionárias ( $G=4,280$ ;  $gl=1$ ;  $p=0,039$ ). Não se verificaram diferenças significativas na frequência destas alterações entre os casais com AR primário (8%) e os com AR secundário (6,4%;  $G = 0,124$ ;  $gl = 1$ ;  $p = 0,725$ ).

Um factor anatómico foi identificado em 13,6% das mulheres (20 participantes). Dentro da patologia malformativa, os septos uterinos ( $n=5$ ) foram os mais frequentemente diagnosticados. Em seis mulheres, todas previamente submetidas a curetagem uterina, a histeroscopia confirmou a presença de sinéquias graves. Cinco mulheres apresentavam critérios de incompetência cérvico-ístmica e duas tinham fibromiomas submucosos com deformação da cavidade. A paridade influenciou significativamente os resultados. Um maior número de factores anatómicos (19%) foi diagnosticado nas mulheres com AR primário, comparativamente com o encontrado em mulheres com AR secundário (2,1%;  $\chi^2 = 7,743$ ;  $gl=1$ ;  $p=0,005$ ). O tipo de perdas (embrionária ou fetal) foi semelhante entre as mulheres com e sem anomalias uterinas ( $G=0,960$ ;  $gl = 1$ ;  $p=0,327$ ).

Em vinte participantes (13,3%) verificou-se a presença de anticorpos antifosfolípidos. No entanto, apenas 13 (8,8%) apresentavam títulos positivos repetidos para estes anticorpos, preenchendo os critérios laboratoriais para SAAF. A paridade influenciou significativamente este diagnóstico que se verificou em 12% das nulíparas e em apenas 2,1% das mulheres com AR secundário ( $G=4,814$ ;  $gl=1$ ;  $p=0,028$ ). Não houve diferenças no tipo de perdas associadas à SAAF ( $G=0,345$ ;  $gl=1$ ;  $p=0,557$ ).

Uma trombofilia hereditária foi encontrada em 12,9% das participantes (19 casos). Os polimorfismos do FVL e PTG20210A, foram os mais prevalentes, ocorrendo respectivamente em 5,4 e 4,8% dos casos. Todas as mutações para o FVL foram registadas em caucasianas. A prevalência destes polimorfismos não foi influenciada

pela paridade ( $G=0,223$ ;  $gl=1$ ;  $p=0,630$ ) nem pela idade gestacional em que ocorreram as perdas ( $G=0,991$ ;  $gl=1$ ;  $p=0,320$ ).

Na maior parte das situações (55,5%;  $n=81$ ), não foi encontrado qualquer factor associado ao AR. Estas situações foram mais frequentes em mulheres com AR secundário (74,5%) do que nas com AR primário (46,5%;  $\chi^2 =10,118$ ;  $gl=1$ ;  $p=0,001$ ), não se associando a uma idade gestacional específica ( $\chi^2 =0,683$ ;  $gl=1$ ;  $p=0,408$ )

Em 11 casos (7,4%) verificou-se a existência de mais de um factor.

## Discussão

Neste estudo pretendeu-se caracterizar os factores associados ao AR numa coorte de 147 casais investigados num centro terciário português.

A literatura actualmente disponível sobre a prevalência destes factores mostra resultados heterogéneos. Algumas variáveis de confundimento, nomeadamente a inclusão nos estudos de participantes com uma idade materna avançada e com apenas duas perdas, por vezes não consecutivas, bem como a inclusão de malformações uterinas *minor*, podem explicar parcialmente essa heterogeneidade. Esta investigação tenta excluir alguns destes enviesamentos: respeita a definição classicamente aceite de AR, isto é, pelo menos três perdas consecutivas de gravidez antes da 22ª semana, e inclui apenas mulheres com menos de 40 anos de idade.

Na nossa coorte um factor médico associado ao AR foi identificado em cerca de metade dos casos. As anomalias uterinas, a trombofilia e a obesidade maternas foram os mais prevalentes.

A associação entre obesidade e aborto espontâneo esporádico, possivelmente devido a efeitos adversos desta sobre o embrião, endométrio ou ambos, encontra-se bem documentada na literatura (Bellver *et al.*, 2003; Bussen *et al.*, 1999; Paiva *et al.*, 2007). Em 2004 Lashen *et al.*, num estudo controlado efectuado em primíparas, concluíram que a obesidade também se associa a um risco acrescido de aborto



recorrente precoce. Dois estudos recentes reforçaram os resultados das investigações anteriores, ao constatar o impacto negativo da obesidade no futuro reprodutivo de mulheres com AR (Lo *et al.*, 2008; Metwally *et al.*, 2010). Uma percentagem significativa das nossas participantes (43,8%) tinha excesso de peso ou era obesa. Apesar do nosso estudo não ser controlado, os dados mais recentes disponíveis em relação à população portuguesa (INSA, 2006), mostram que, entre os 18 e os 44 anos de idade, 10,4% das mulheres têm excesso de peso e 9,3% obesidade, o que contrasta fortemente com os valores encontrados na nossa população (28,1 e 15,6% respectivamente).

Em cerca de 5% dos casais com AR é possível identificar a presença de uma translocação cromossómica equilibrada num dos cônjuges, o que aumenta o risco de produção de embriões com translocações desequilibradas (Fryns e Buggenhout, 1998; Makino *et al.*, 1990; Rai e Regan, 2006). Na nossa coorte, uma percentagem semelhante de casais (7,5%) apresentou uma translocação cromossómica equilibrada. De acordo com outros estudos (Tharapel *et al.*, 1985; Warren e Silver, 2008), a maioria era recíproca e ocorreu na mãe.

Um factor anatómico foi identificado em 13,6% das nossas participantes. Stephenson (1996), numa coorte de mulheres com o AR, encontrou anomalias anatómicas em 16% dos casos. Mais recentemente, Propst e Hill (2000) e Dendrinis *et al.* (2005) relataram resultados semelhantes (15 e 13%, respectivamente).

A prevalência e o impacto reprodutivo das malformações uterinas na população em geral ainda não se encontram bem estabelecidos (Jauniaux *et al.*, 2006; RCOG, 2003). Em mulheres com AR têm sido descritas prevalências muito díspares, reflectindo possivelmente diferenças nos critérios e técnicas de diagnóstico utilizadas (Propst e Hill, 2000; Rai e Regan, 2006). No nosso estudo, um defeito mülleriano foi diagnosticado em 7 mulheres (4,8%), cinco dos quais corresponderam a septos uterinos, a malformação mais consistentemente implicada no AR (Propst e Hill, 2000).

Entre os defeitos uterinos adquiridos, as sinéquias, a incompetência cérvico-ístmica e os fibromiomas são os mais frequentemente encontrados, mas a sua importância no desfecho reprodutivo permanece controversa (Clifford *et al.*, 1994; Drakeley *et al.*, 1998; Hart *et al.*, 2001; Propst e Hill, 2000). Numa série de 109 mulheres submetidas a histeroscopia 3 a 12 meses após curetagem por aborto, Salzani *et al.* (2007) constataram a presença de sinéquias em 37,6% dos casos,

alertando para as potenciais repercussões deste procedimento para a fertilidade futura destas mulheres. Sinéquias graves foram também encontradas em 6 das nossas participantes, todas com antecedentes de curetagem pós aborto.

Estudos recentes têm chamado a atenção para um possível aumento da prevalência de alguns marcadores de risco trombótico genético (mutações para a protrombina G20210A e factor V de Leiden) em mulheres com perda recorrente de gravidez (Glueck *et al.*, 2008; Rey *et al.*, 2003; Robertson *et al.*, 2006). Os resultados destes estudos são no entanto contrariados por outros autores (Dilley *et al.*, 2002; Kobashi *et al.*, 2005). Uma vez que a frequência destes polimorfismos é muito diferente entre grupos étnicos e podem apenas predispor à doença em populações particulares (Christiansen *et al.*, 2008), um estudo controlado com dados de mulheres portuguesas etnicamente afins é necessário, antes de preconizar por rotina a pesquisa da trombofilia hereditária na investigação do AR.

Pelo contrário, a Síndrome de Anticorpos Antifosfolípidos (SAAF), uma trombofilia adquirida caracterizada pela presença de anticorpos antifosfolípidos circulantes, fenómenos tromboembólicos e insucesso obstétrico, está fortemente associada ao AR. Estes anticorpos foram identificados em 13,6% das nossas participantes, prevalência semelhante à referida por outros (Kutteh, 1996; Miyakis *et al.*, 2006; Rai *et al.*, 1995a; Wilson *et al.*, 1999). No entanto, apenas 8,8% das mulheres da nossa coorte apresentava critérios laboratoriais para SAAF, uma frequência menor do que a descrita na maioria dos estudos.

Infelizmente, e de acordo com a literatura (Jauniaux, 2006; Stephenson, 1996; Yang, 2006), na maior parte das nossas participantes não foram identificados factores associados ao AR. No entanto, é geralmente aceite que existe uma grande heterogeneidade nos casos de AR inexplicado, sendo pouco provável que um único mecanismo patológico possa ser responsabilizado (Stirrat, 1990). São necessários mais estudos para clarificar este tópico.

Neste estudo, foi também explorado o papel da idade gestacional das perdas como uma variável contextual que permite diferenciar factores causais de AR. Com excepção das anomalias cromossómicas parentais, todas diagnosticadas em casais com perdas embrionárias, a frequência de outros factores foi semelhante em mulheres com perdas fetais e embrionárias.

Poucas investigações têm realçado a relação entre a paridade e os factores causais de aborto recorrente. Diejomaoh *et al.* (2002), numa série de 90 casais com AR, não encontraram uma diferença na distribuição dos factores etiológicos, entre casos de AR primário e secundário. Na nossa coorte, também não se verificaram diferenças na prevalência da obesidade materna, anomalias cromossómicas parentais ou trombofilia hereditária materna nestes dois subgrupos de casais. Alguns estudos revelaram contudo uma tendência para uma associação entre a SAAF e o AR primário (Christiansen *et al.*, 2006b, Rai *et al.*, 1995a). Os nossos dados também mostraram uma prevalência mais elevada de SAAF nesse grupo de mulheres, sugerindo um mecanismo patológico específico. Por outro lado, e de acordo com o descrito por Christiansen *et al.* (2006b), as perdas inexplicadas foram mais frequentes em casos de AR secundário. Nenhum estudo publicou, até à data, dados sobre a prevalência de anomalias uterinas em mulheres com AR primário e secundário. Os nossos resultados revelaram uma prevalência muito baixa de factores anatómicos em mulheres com AR secundário (2,1%), comparativamente com a verificada em nulíparas (19%), levando-nos a questionar a necessidade de realização de testes diagnósticos invasivos como a HSG no protocolo inicial de investigação deste último grupo de doentes.

## **Limitações do Estudo**

Apesar da importância dos dados obtidos, assumem-se algumas limitações no nosso estudo. A percentagem de AR inexplicado foi, tal como o descrito noutras casuísticas, elevada. Alguns factores etiológicos descritos na literatura (perturbações endócrinas como a síndrome de ovários poliquísticos e factores aloimunes, entre outros) não foram investigados. Não é portanto possível excluir que alguns dos factores atrás mencionados possam elucidar alguns dos casos de AR inexplicado da nossa coorte. Outros potenciais enviesamentos da nossa investigação relacionam-se com a dimensão da amostra, que limita alguns resultados.

## Conclusões

O aborto recorrente continua a ser um desafio na prática obstétrica. Apesar das consequências emocionais dramáticas desta condição, a ciência médica fez progressos surpreendentemente modestos na identificação de causas e no desenvolvimento de terapêuticas. Estudos de prevalência mal desenhados, com variáveis heterogêneas, têm contribuído para uma deficiente informação sobre a etiologia e os factores de risco do AR. Este estudo reforça os resultados das pesquisas anteriores sobre a importância da síndrome de anticorpos antifosfolípidos, anomalias estruturais uterinas e obesidade materna como factores associados ao AR. Mostra também que a paridade é um indicador da importância destes factores. O AR inexplicado foi mais frequente em mulheres com AR secundário e as anomalias anatómicas e a SAAF em mulheres com AR primário. Embora esses dois grupos sejam também diferentes quanto á idade materna, acreditamos que as diferenças encontradas podem traduzir diferentes contextos fisiopatológicos. Investigações futuras sobre o papel da trombofilia hereditária, aloimunidade e alterações endócrinas, em estudos multicêntricos e controlados, deverão continuar esta linha de investigação.

## 4. 2. Factor V de Leiden e Protrombina G20210A em Mulheres com Aborto Recorrente: Vale a pena Investigar ?

### Introdução

A trombofilia é uma desordem multigénica causada pela presença de defeitos hereditários e adquiridos, sendo definida como uma predisposição para a trombose. Enquanto uma relação clara entre trombofilia adquirida (SAAF) e o insucesso obstétrico está bem definida, já a relação entre trombofilia hereditária e algumas complicações gestacionais é mais controversa.

Descrita pela primeira vez em 1994 (Bertina *et al.*), a mutação para o FVL é o factor de risco genético para trombose mais prevalente em humanos. Este polimorfismo é relativamente comum na população caucasiana, variando entre 1 a 10% nas diferentes regiões geográficas, sendo por outro lado raro nos grupos étnicos de origem africana e asiática (Kist *et al.*, 2008; Stella *et al.*, 2006). O polimorfismo da protrombina G20210A, a segunda trombofilia hereditária mais frequente, encontra-se presente em 1 a 3% dos europeus (Rosendaal *et al.*, 1998). O FVL parece ser mais prevalente no norte da Europa e em alguns países do médio oriente, e a PT G20210A mais frequente nas regiões do sul. Nos países mediterrânicos estão descritas prevalências respectivamente de 5 e 2% para estas mutações (Turri *et al.*, 2001).

Na última década, múltiplos estudos têm chamado a atenção para uma possível associação entre estes dois polimorfismos e a perda recorrente de gravidez. No entanto, a sua prevalência tanto tem sido reportada como estando aumentada, quer como sendo semelhante entre mulheres com AR e controlos de mulheres múltiparas (Coppens *et al.*, 2007; Dilley *et al.*, 2002; Finan *et al.*, 2002; Foka *et al.*, 2000). Uma heterogeneidade significativa nos resultados destes estudos é patente nas meta-análises existentes na literatura (Kist *et al.*, 2008; Kovalevsky *et al.*, 2004; Rey *et al.*, 2003; Robertson *et al.*, 2006). Vários factores de confundimento, como a etnia, a idade gestacional das perdas e a inclusão de situações com causas conhecidas de aborto, apontam para a necessidade de investigações mais uniformes antes de se poder tirar ilações clínicas e preconizar a realização destes exames na investigação etiológica do AR.

Contudo, dois estudos recentes, realizados nos EUA e no Reino Unido, revelaram que a maior parte dos clínicos inclui a pesquisa da trombofilia hereditária no protocolo inicial de investigação deste tipo de insucesso reprodutivo. Setenta a 80% dos inquiridos pesquisa por rotina o FVL e 50% a PT G20210A. Cerca de 80% das mulheres portadoras destas mutações inicia terapêutica antitrombótica com aspirina e heparina na gravidez subsequente (Cleary-Goldman *et al.*, 2007; Norrie *et al.*, 2009).

A associação destes dois polimorfismos com o aborto recorrente ainda não foi descrita em mulheres portuguesas. Como o impacto da trombofilia hereditária no AR pode variar com as localizações geográficas e etnias em que decorre a investigação, este conhecimento é fundamental para a definição de protocolos de investigação validados na prática clínica.

## **Objectivo**

Pretende-se com este estudo avaliar a associação entre duas trombofilias hereditárias (FVL e PT G20210A) e o aborto recorrente em mulheres portuguesas.

## **Materiais e métodos**

Foi efectuada a pesquisa das mutações para FVL e PT G20210A em 100 mulheres com aborto recorrente e num grupo controlo equivalente de 100 múltiparas saudáveis.

No grupo de estudo o critério de inclusão foi a existência de três ou mais perdas gestacionais consecutivas documentadas antes da 22<sup>a</sup> semana. Foram excluídas deste grupo as mulheres com idade inferior a 18 ou superior a 40 anos, as que estavam a efectuar tratamentos de infertilidade, as que não completaram o protocolo de investigação ou com um factor associado à perda recorrente de gravidez (alterações cromossómicas parentais, factor anatómico ou SAAF). As gravidezes bioquímicas, as interrupções médicas de gravidez e as gravidezes extra-uterinas não foram consideradas.

O grupo de controlo é constituído por mulheres com gravidez prévia de termo e com pelo menos um filho vivo. Foram excluídas deste grupo mulheres com antecedentes de perdas embriofetais ou outra patologia obstétrica.

Foram ainda excluídas de ambos os grupos mulheres com antecedentes pessoais de tromboembolismo (Quadro 4.2.1).

### Procedimento

O grupo estudo foi recolhido na Consulta do Grupo de Estudos de Morte Fetal da Maternidade Dr. Alfredo da Costa (MAC). A pesquisa das mutações FVL e PT G20210A foi efectuada a estas participantes no período pré-concepcional e pelo menos três meses após o último aborto. De acordo com a idade gestacional em que tinham ocorrido as perdas, as participantes foram divididas em dois grupos: mulheres com perdas embrionárias (se estas tivessem ocorrido exclusivamente antes da 10<sup>a</sup> semana de gestação), e mulheres com perdas fetais (se pelo menos um dos abortos tivesse ocorrido após esta idade gestacional).

O grupo de controlo foi recrutado na consulta de referência da MAC. Os dados demográficos foram recolhidos directamente pela investigadora, através de um inquérito que incluiu questões sobre a idade, etnia, história obstétrica (número, características e complicações de gestações anteriores), antecedentes pessoais e familiares de tromboembolismo.

<b>QUADRO 4.2.1. Critérios de inclusão e exclusão de doentes e controlos</b>		
	<b>Mulheres com AR</b>	<b>Grupo controlo</b>
<b>Critérios inclusão</b>	≥ 3 abortos consecutivos	≥ 1 gravidez prévia termo (filho vivo)
<b>Critérios exclusão</b>	História pessoal tromboembolismo Idade < 18 anos > 40 anos Cariótipo casal anormal Alterações cavidade uterina Síndrome ac. antifosfolípidos	História pessoal tromboembolismo Antecedentes aborto espontâneo Complicações gestacionais

A realização deste estudo foi aprovado pelas Comissão de Ética da MAC e Comissão Nacional de Protecção de Dados. Após uma breve explicação quanto ao objectivo da investigação, o consentimento informado foi obtido para cada mulher.

### Procedimento laboratorial

Foi efectuada a colheita de sangue total em Citrato trissódico, que foi sujeito a dupla centrifugação. O plasma pobre em plaquetas obtido foi separado, testado para Tempo de Protrombina e Tempo de Tromboplastina Parcial activado, sendo depois congelado a - 20°C. As células resultantes, após separação do plasma, foram também congeladas a - 20°C como fonte do ADN. O despiste do FVL foi efectuada através da prova de Resistência à Proteína C activada (RPCa), utilizando o kit Hemosil Factor V Leiden (APC™ Resistance V), da Instrumentation Laboratory, Itália. Foi utilizado um valor de *cut-off* de 2.1, e todas as amostras com valor superior foram consideradas negativas para a presença de FVL. O ADN foi extraído e isolado através de método automático de fase sólida, de acordo com as instruções do fabricante (EZ1 DNA Blood 200 µl Kit utilizado com o Biorobot EZ1, ambos de Qiagen, Alemanha). A detecção molecular do FV Leiden (nas amostras com valores de RPCa igual ou inferior a 2.1), e da Protrombina G20210A foi efectuada por técnica de hibridização reversa dos produtos de amplificação do ADN com sondas alelo específicas, respectivamente, através dos kits *PTH StripAssay* e *FV StripAssay*, *ViennaLab Diagnostics GmbH, Áustria*.

### Participantes

Do total de 167 mulheres com AR documentado vigiadas na MAC num período de 5 anos (2003–2008) apenas 100 foram incluídas neste estudo. Seis foram excluídas por idade superior a 40 anos, 13 por não terem completado o protocolo de investigação, uma por estar a efectuar tratamentos de infertilidade e 4 por apresentarem antecedentes de trombose venosa. As restantes 43 mulheres apresentavam outros factores associados ao AR (alterações cromossómicas parentais, factor anatómico ou síndrome de anticorpos antifosfolípidos).

As características demográficas e reprodutivas das participantes estão representadas no Quadro 4.2.2.



As mulheres do grupo de estudo tinham uma média de 3,4 perdas (DP = 0,67; min 3 - max 6). A maior parte (77%) tinha sofrido perdas embrionárias. Sessenta e uma eram nulíparas e as restantes 39 tinham tido pelo menos uma gravidez com sucesso. As mulheres do grupo controlo tinham uma média de 1,6 filhos (DP = 0,66; min 1 - max 3). Noventa e três por cento das mulheres de cada grupo eram caucasianas. As mulheres com AR eram ligeiramente mais velhas (M = 32 anos) do que as mulheres do grupo controlo (M = 30,9 anos), não sendo esta diferença contudo significativa ( $t = 1,698$ ;  $gl = 198$ ;  $p = 0,091$ ).

**QUADRO 4.2.2. Características da população estudada**

	Perdas embrionárias (n = 77)	Perdas fetais (n = 23)	AR Total (n = 100)	Controlos (n = 100)	P
<b>Idade</b> (anos ± DP)	31,9 ± 4,27	32 ± 4,23	32 ± 4,3	30,9 ± 5,2	NS
<b>Etnia</b> (%)					
Branca	73 (94%)	20 (87%)	93	93	NS
Negra	4 (57%)	3 (43%)	7	7	
<b>Paridade</b> (%)					
Nulípara	48 (62%)	13 (57%)	61	-	-
1 filho	27 (35%)	8 (35%)	35	52	
≥ 2 filhos	2 (3%)	2 (9%)	4	48	
<b>Nº Perdas</b> (Média ± DP)	3,4 ± 0,67	3,5 ± 0,66	3,4 ± 0,67	-	-

### Análise estatística

Os resultados foram apresentados sob a forma de frequências (%), de médias e desvio padrão (DP). Para testar a associação entre variáveis categóricas foi utilizado o teste do Qui-quadrado ( $\chi^2$ ) e, quando as frequências esperadas eram menores que 5, foi utilizado o Teste do Likelihood ratio do Qui (G test), de acordo com o recomendado por Agresti (2002) e Özdemir e Eyduran (2005). A comparação entre médias foi efectuada através do teste *T* de Student para amostras independentes. Para análise da magnitude da associação calculou-se o *odds ratio* (OR) e respectivos intervalos de confiança (IC) a 95% por regressão logística. A análise estatística foi efectuada no programa SPSS versão 15 (Inc., Chicago, IL), considerando-se um nível de significância de 5%.

## Resultados

Um genótipo anormal foi encontrado numa percentagem semelhante nos dois grupos (8 vs 6%). No entanto, enquanto a prevalência do FVL foi igual no grupo de mulheres com AR e no grupo controlo (5%), a mutação para a PT G20210A foi mais frequente no grupo de mulheres com AR (3 vs 1%;  $p > 0,05$ ), embora essa diferença não fosse significativa (Quadro 4.2.3). Todos os polimorfismos para o FVL foram identificados em caucasianas (10/190). Uma das heterozigotias para a PT G20210A ocorreu numa mulher de etnia africana. Não se encontraram casos de homozigotia ou dupla trombofilia.

	Mulheres com AR (n = 100)	Grupo controlo (n= 100)	OR (95% IC)	p
<b>Heterozigotia FVL</b>	5 %	5 %	1,0 (0,28 – 3,56)	1,0
<b>Heterozigotia PT G20210A</b>	3 %	1 %	3,06 (0,31 – 29,94)	0,302
<b>Total</b>	8 %	6 %	1,36 (0,45 – 4,08)	0,579

FVL, Factor V Leiden  
PT G20210A, Protrombina G20210A

Uma heterozigotia para estas mutações foi encontrada em 3 das 77 mulheres (3,9%) com perdas embrionárias OR 0,64 (IC 95% 0,12–2,63;  $p > 0,05$ ). Neste grupo de participantes a prevalência do FVL (2,6%) foi inferior à verificada nos controlos (Quadro 4.2.4).

	Mulheres com perdas embrionárias (n = 77)	Grupo controlo (n= 100)	OR (95% IC)	p
<b>Heterozigotia FVL</b>	2 (2,6%)	5 %	0,51 (0,09 – 2,69)	0,406
<b>Heterozigotia PT G20210A</b>	1 (1,3%)	1 %	1,30 (0,08 – 21,16)	0,853

FVL, Factor V Leiden  
PT G20210A, Protrombina G20210A

Cinco (21,7%) das 23 mulheres com perdas fetais eram portadoras de um polimorfismo. A prevalência quer do FVL (13%) quer da PT G20210A (8,7%) neste subgrupo de mulheres foi muito superior à verificada no grupo controlo (5 e 1% respectivamente) – Quadro 4.2.5.

**QUADRO 4.2.5. Prevalência do FVL e PT G20210A em mulheres com perdas fetais e controlos**

	Mulheres com perdas fetais (n = 23)	Grupo controlo (n= 100)	OR (95% IC)	p
<b>Heterozigotia FVL</b>	3 (13%)	5%	2,85 (0,63 – 12,9)	0,195
<b>Heterozigotia PT G20210A</b>	2 (8,7%)	1%	9,43 (0,82 – 108,8)	0,065

FVL, Factor V Leiden  
PT G20210A, Protrombina G20210A

A paridade e etnia das participantes não influenciaram os resultados encontrados.

## Discussão

Este é o primeiro estudo a avaliar a associação entre o FVL e a PT G20210A e o aborto recorrente em mulheres portuguesas. Globalmente, na nossa coorte não foram encontradas diferenças na prevalência destes polimorfismos entre as mulheres com AR e as de um grupo de controlo. Resultados semelhantes foram reportados por outros autores (Dilley *et al.*, 2002; Kobashi *et al.*, 2005). No entanto, estes resultados continuam a ser contrariados por numerosos estudos e meta-análises, mantendo-se uma polémica acesa em torno deste assunto (Branch, 2010; Kist *et al.*, 2008; Robertson *et al.*, 2006; Sehirali, 2005).

O AR é uma patologia multifactorial e diferentes factores etiológicos podem interagir em vários níveis. Assim, a trombofilia hereditária poderá ser somente um factor contributório na sua patogénese e, a grande variação na força dessa associação verificada na maior parte dos estudos pode indiciar a presença de factores de risco adicionais. Para minorizar este tipo de potenciais enviesamentos, todas as participantes com factores identificados de AR foram excluídas da nossa investigação.

Outros aspectos, como a etnia materna e a ausência de estratificação dos casos pela idade gestacional das perdas, têm também prejudicado a qualidade da informação existente sobre esta associação.

O impacto obstétrico da trombofilia hereditária depende das localizações geográficas em que decorre a investigação, encontrando-se a influência da etnia materna na associação entre o FVL e o AR bem documentada na literatura. Assim, e enquanto os estudos efectuados em mulheres israelitas mostram uma associação moderada entre estas duas entidades OR 3,45 (IC 95% 2,47–4,82), já as investigações efectuadas em caucasianas não israelitas mostram associações muito mais fracas OR=1,83 (IC 95% 1,47–2,29) (Kist *et al.*, 2008). Da mesma forma, os estudos efectuados nos países do mediterrâneo oriental evidenciam uma associação entre esta mutação e o AR (Finan *et al.*, 2002; Foka *et al.*, 2000; Sehirali *et al.*, 2005) ao contrário do verificado nos outros países mediterrânicos (Bellver *et al.*, 2008; Pasquier *et al.*, 2009; Sottilotta *et al.*, 2006). Por outro lado, o FVL é raro nos grupos étnicos de origem africana e asiática, sendo a sua associação com o AR nesta populações quase inexistente (Biswas *et al.*, 2008; Stella *et al.*, 2006).

A idade gestacional em que ocorrem as perdas pode também influenciar a força desta associação. O aborto clínico é uma entidade que abrange um amplo intervalo de tempo, que se estende desde a identificação da gravidez até à 22ª semana, muito heterogénea do ponto de vista morfofuncional. Tendo em conta a ausência de um espaço funcional intervilositário até às 9-10 semanas, é altamente improvável que um evento trombótico possa ser o responsável por uma perda antes desta idade gestacional. Por este motivo, muitos autores têm optado por analisar separadamente o impacto da trombofilia hereditária em cada trimestre de gravidez. Alguns estudos controlados, realizados em mulheres caucasianas europeias com antecedentes de AR inexplicado, não demonstraram uma associação entre estes dois polimorfismos e o aborto recorrente do I trimestre (Altintas *et al.*, 2007; Jivraj *et al.*, 2006; Roqué *et al.*, 2004). Da mesma forma, as meta-análises que adoptaram esta metodologia (Kist *et al.*, 2008; Kovalevsky *et al.*, 2004; Robertson *et al.*, 2006), também revelaram uma relação mais consistente do FVL com as perdas após a 14ª semana do que com o AR do I trimestre.

Um possível efeito benéfico do factor V Leiden nas fases iniciais da gravidez, devido a uma facilitação na implantação embrionária, foi sugerido por Majerus (1994). Em concordância com esta hipótese, um aumento da taxa de implantação foi reportada em gestações resultantes de técnicas de reprodução medicamente assistida (ICSI) em mulheres portadoras deste polimorfismo (Göpel *et al.*, 2001). Sabe-se actualmente que o factor V desempenha um papel importante na adesão celular, na proliferação do músculo liso e na vasculogénese durante o desenvolvimento embrionário (Sood, 2009). Um estudo recente, realizado em mulheres caucasianas com AR inexplicado, sem antecedentes de eventos tromboembólicos, veio corroborar este efeito (Ivanov *et al.*, 2009). Estes autores encontraram uma prevalência de FVL semelhante (9,6 vs 7%) em mulheres com perdas embrionárias e controlos OR 1.41 (IC 95% 0.45 - 4.41). No entanto, em mulheres com perdas entre as 10-14 semanas de gestação, a prevalência do FVL (18.6%) foi muito mais pronunciada OR 3.05 (IC 95% 1.01-9.38; P=0.047). Os nossos resultados são também concordantes com os deste último estudo: enquanto no grupo de mulheres com perdas embrionárias a prevalência do FVL (2,6%) foi inclusivamente inferior à dos controlos (5%) OR 0,51 (IC 95% 0,09 – 2,69), já no grupo de mulheres com perdas fetais a prevalência (13%), embora sem diferença significativa, foi substancialmente superior OR 2,85 (0,63 – 12,9).

A maior parte da evidência científica que associa a mutação da protrombina G20210A ao aborto recorrente tem origem em estudos de caso-controlo (Finan *et al.*, 2002; Foka *et al.*, 2000; Reznikoff-Etievan *et al.*, 2001). Estes estudos, tal como os efectuados sobre o FVL, estão sujeitos a enviesamentos que podem sobrestimar o seu impacto nos desfechos obstétricos (Silver *et al.*, 2010). No entanto, na maior parte das investigações esta relação é consistente, e, tal como acontece com o FVL, é mais fraca com o AR do I trimestre do que com a perda recorrente do II trimestre (Kovalevsky *et al.*, 2004; Rey *et al.*, 2003; Robertson *et al.*, 2006). No estudo de Ivanov *et al.* (2009) a prevalência da PT20210A foi superior quer nos grupos com perdas embrionárias (17%) quer nos com perdas fetais (16.9%) comparativamente com a verificada nos controlos (3%) OR 6.63 (IC 95% 1,731 – 29,752; P=0.003) e OR 6.60 (IC 95% 1,57-31,85; P=0.006). Os nossos resultados mostraram também uma maior da prevalência deste polimorfismo nas mulheres com perdas após a 10ª semana de gestação (8,7 versus 1% nos controlos). Contudo, a pequena dimensão deste subgrupo de mulheres (n=23), não permite conclusões seguras.

## Limitações do Estudo

A principal limitação deste estudo prende-se com a dimensão da amostra. O AR é uma situação que abrange apenas 1% dos casais em idade fértil. Por outro lado estas duas mutações, embora sendo as mais prevalentes, expressam-se numa percentagem reduzida da população, sendo provavelmente na maior parte dos casos polimorfismos silenciosos. Por estes motivos é difícil estabelecer uma associação consistente entre as duas entidades.

## Conclusão

O impacto da trombofilia hereditária no insucesso reprodutivo é um tema actual e sede de grande discussão. Embora as meta-análises até agora realizadas tenham revelado a existência de um aumento do risco de AR em mulheres portadoras das mutações FVL e PT G20210A, esta associação mantém-se controversa, mostrando a evidência científica que, mesmo sem terapêutica, a maior parte destas gestações termina num filho vivo. Contrariando um “entusiasmo inicial” da comunidade científica, investigações prospectivas, recentes, têm suscitado a incerteza sobre a existência e magnitude desta associação, não sendo actualmente possível inferir com segurança uma relação de causa-efeito entre estas duas entidades.

Os dados do nosso estudo apontam para um rastreio seleccionado destes polimorfismos em mulheres com AR, orientado pela idade gestacional em que ocorrem as perdas. Assim, e enquanto em mulheres com perdas embrionárias e sem antecedentes pessoais de trombose os resultados não preconizam a pesquisa destas mutações, já em mulheres com perdas fetais, os nossos dados sugerem a existência de uma associação, mais evidente para a PT G20210A. Uma investigação multicêntrica é necessária, antes de recomendar a pesquisa da trombofilia hereditária como abordagem inicial do estudo etiológico do AR em mulheres portuguesas, sem antecedentes de tromboembolismo.

### 4.3. Aborto Recorrente: Consequências Psicológicas e Relacionais para o Casal

#### Introdução

As repercussões psicológicas da perda de gravidez podem ser diferentes em mulheres e homens. Enquanto a intensidade do sofrimento materno após um aborto espontâneo se encontra bem documentada na literatura, já a dimensão do sofrimento experimentado pelo homem está menos estudada (Brier, 2008; Janssen *et al.*, 1997; Potvin *et al.*, 1989; Toedter *et al.*, 1988). Numa das maiores investigações publicadas com casais, Beutel *et al.* (1996) avaliaram 56 homens e mulheres após um único aborto espontâneo e encontraram níveis de sofrimento mais elevados nas mulheres, embora qualitativamente semelhantes nos dois elementos do casal.

Em relação ao aborto recorrente, pouco se sabe sobre as diferenças de gênero na atitude e sofrimento associados, estando os poucos estudos existentes centrados no elemento feminino do casal. Algumas variáveis como a idade materna, a duração da gravidez ou o número de perdas, têm sido apontadas como moduladores do impacto psicológico do AR. Contudo, os resultados das investigações não são consensuais (Brier, 2008).

Se o AR provoca problemas psicológicos, também pode estar na origem de conflitos que ameaçam o relacionamento do casal. Toedter *et al.* (1988) encontraram uma correlação negativa entre o sofrimento experimentado pela mulher após um único aborto espontâneo e a qualidade do relacionamento conjugal. Klock *et al.* (1997) constataram também uma alta incidência de insatisfação conjugal em mulheres após o aborto recorrente. Embora os resultados do estudo de Mekosh-Rosenbaum e Lasker (1995), tenham sugerido que a perda de gravidez não constitui um factor de risco importante para a ruptura conjugal, um estudo recente (Gold *et al.*, 2010) mostrou resultados muito diferentes. Estes últimos autores avaliaram a qualidade do relacionamento conjugal de 7770 mulheres americanas e constataram que as mulheres cuja gravidez tinha terminado num aborto espontâneo ou numa morte fetal

apresentavam um maior risco de separação, comparativamente com aquelas cuja gestação culminou com o nascimento de um filho.

A sexualidade é apenas uma parte da interacção conjugal. Contudo, para os casais com aborto recorrente, sexualidade e fertilidade podem estar interligadas de uma forma particularmente forte. Como consequência, será expectável que o AR tenha um grande impacto no relacionamento sexual. No entanto, a informação sobre este assunto é escassa e os poucos estudos existentes foram efectuados em mulheres após um único aborto espontâneo (Klock *et al.*, 1997; Swanson *et al.*, 2003), ou em casais inférteis (Lee *et al.*, 2001; Rodrigues e Rodrigues, 2000), com extrapolação dos resultados obtidos para este grupo particular de casais. Tal como acontece com as mulheres, os homens também sofrem com o aborto espontâneo. De acordo com Greenfeld e Walther (1991), sentimentos de frustração, perda de controlo, culpa e perda da auto-estima são comuns após uma perda e, à medida que estas vão aumentando, as dúvidas sobre o valor e o significado de tentativas continuadas de ter um filho aumentam, podendo inclusive originar situações de disfunção eréctil situacional e outras disfunções sexuais. A avaliação deste tipo de problemas é muito importante no acompanhamento dos casais com aborto recorrente.

## **Objectivos**

O impacto para o casal da perda repetida de gravidez está ainda pouco esclarecido, pelo que os objectivos deste estudo foram:

- (1) Explorar as diferenças de género na atitude e intensidade do sofrimento inerente a este tipo de insucesso reprodutivo
- (2) Descrever as consequências do AR para o relacionamento e sexualidade do casal



## **Materiais e Métodos**

### Participantes

A amostra é constituída por 30 casais com antecedentes de aborto recorrente e sem filhos, em investigação em consulta hospitalar de insucesso obstétrico.

*Critérios de admissão e exclusão* : Adesão de ambos os membros do casal. O intervalo de tempo desde a colheita de dados e a última perda de gravidez ser superior a 3 meses.

Os 30 casais tinham um relacionamento com uma duração média de 6,66 anos (DP=3,82) variando entre 1 e 15 anos. As mulheres tinham uma idade compreendida entre os 21 e os 43 anos, com uma média de 31,73 anos (DP= 4,93). Os homens eram ligeiramente mais velhos (M =33, 63; DP=5,12; min 24 – max 51). Dois casais eram de raça negra e 28 eram caucasianos. A maioria dos inquiridos (90%) era casada. Globalmente, as mulheres tinham uma maior habilitação literária, referindo 46.7% das inquiridas e apenas 30% dos homens a frequência de um curso superior. Os sujeitos desta amostra eram maioritariamente católicos (86,7% das mulheres e 76,7% dos homens). No entanto, enquanto 90% das mulheres professava uma religião, já 16,7% dos homens era ateu. A grande maioria dos casais apresentava antecedentes de três (76,7 %) e quatro (20%) abortos espontâneos, referindo apenas um casal a existência de 6 abortos espontâneos anteriores. As perdas tinham ocorrido antes das 13 semanas de gestação na maior parte dos casais (66,7%). O tempo que mediou entre o último aborto e a realização do questionário foi de 3 a 4 meses em 37.9% dos casais, entre 4 e 6 meses em 37.9% , entre 6 e 12 meses em 20.7%, tendo sido superior a um ano apenas num dos casais inquiridos.

### Instrumentos

Com o objectivo de obter dados que permitissem a caracterização da amostra, foi elaborado um questionário que incluiu questões sobre variáveis demográficas, como idade, estado civil, duração do relacionamento, escolaridade, profissão e religião dos dois elementos do casal, assim como dados sobre a sua história obstétrica

(número de abortos e filhos anteriores, data e idade gestacional quando das perdas de gravidez e antecedentes de infertilidade).

Para avaliar o impacto psicológico e relacional do AR no casal, foram utilizadas duas medidas de sofrimento psicológico (Impact of Events Scale and Perinatal Grief Scale) e duas escalas que avaliam a qualidade do relacionamento conjugal e sexual (Intimate Relationship Scale e Partnership Questionnaire).

A Impact of Events Scale (Horowitz *et al.*, 1979) foi utilizada para medir o impacto do aborto de repetição como factor *stressante*. Constituída por 15 itens, a escala avalia duas dimensões “intrusão” (sete itens) e “recusa” (oito itens). A resposta aos itens da IES é dada numa escala tipo Likert de 5 pontos, que varia entre nunca (0) e muitas vezes (5); o resultado é dado pela soma dos 15 itens, correspondendo classificações mais altas a maiores níveis de *stress*. A escala é composta por itens como “Eu sonho muitas vezes com o bebé...” e “Eu tento não falar sobre o assunto...”. O IES mostrou ter uma fiabilidade total de 0,95, com valores de consistência interna de 0,78 para a dimensão intrusão e de 0,82 para a dimensão recusa. No nosso estudo, obtiveram-se alfas de Cronbach de 0,79 nas mulheres e 0,87 nos homens para a dimensão intrusão e de 0,76 e 0,69 para a dimensão recusa.

A experiência do sofrimento provocado pelo insucesso obstétrico foi estudada através da PGS (Perinatal Grief Scale) de Toedter *et al.* (1988, versão reduzida de Potvin *et al.*, 1989). Instrumento largamente utilizado neste tipo de situações, compreende três subescalas, “sofrimento activo”, “dificuldade em lidar com a situação” e “desespero”, cada uma das quais com 11 itens, variando o resultado entre 11 e 55. A subescala “sofrimento activo” (por exemplo, ' eu choro quando penso no bebé') mede o “sofrimento normal”, *i.e.* o luto devido à perda da gravidez. A subescala “dificuldade em lidar com a situação” (por exemplo, desde que o bebé morreu que tenho dificuldade em tomar decisões) mede comportamentos adaptativos. Resultados elevados nesta subescala sugerem respostas menos adaptadas ao sofrimento, indicando que os sujeitos podem ter dificuldades em lidar com outros indivíduos e outras situações. Um resultado elevado na subescala “desespero” (por exemplo, “a melhor parte de mim morreu com o bebé’) é um bom preditor de dificuldades emocionais a longo prazo. As respostas são dadas numa escala de Likert de 5 pontos, sendo o resultado total calculado pela soma do resultado das três subescalas,

variando entre 33 e 165. Esta medida apresenta um alfa de Cronbach total de 0,95, excedendo quaisquer das subescalas 0,85. A validade total da escala avaliada por Potvin *et al.*, (1989), mostrou ser elevada (0,95). Na nossa população, a PGS mostrou ter uma elevada consistência interna, com um alfa de Cronbach total de 0,94 para as mulheres e 0,91 para os homens, e alfas compreendidos entre 0,79 e 0,91 para as mulheres e entre 0,77 e 0,84 para os homens, em quaisquer das três subescalas.

A sexualidade do casal após o insucesso obstétrico foi medida através dos 12 itens da escala IRS (Intimate Relationship Scale) de Hetherington (1998). A IRS avalia alterações de três dimensões da intimidade e sexualidade: emocional, física e cognitiva. Inicialmente desenvolvida para avaliar alterações na intimidade e sexualidade dos casais após o nascimento de um filho, a IRS, após modificação da frase introdutória, tem também sido utilizada para medir estas as alterações após doenças, cirurgias ou outros acontecimentos *stressantes*. A escala é composta por 12 itens como “Desde que perdi o bebé, a frequência com que eu e o meu marido temos relações sexuais é:..”, “Desde que perdi a gravidez, o meu desejo de ter relações sexuais é:..” ou “Desde que perdi o bebé, o meu à vontade em falar com o meu marido sobre sexo é:..”. A resposta aos itens da IRS é dada numa escala tipo Likert de 5 pontos, que varia entre 1 (muito menos) e 5 (muito mais), e o resultado da escala é dado pela soma dos 12 itens, depois de inverter o item nº 2 (negativo). Esta medida apresenta alfas de Cronbach de 0,87 para as mães e 0,86 para os pais, apresentando todos os itens correlações item-total corrigidas superiores a 0,25, revelando uma medida de consistência interna adequada. No nosso estudo, esta escala obteve alfa de Cronbach de 0,79 para as mulheres e um pouco mais baixo para os homens (0,64).

O relacionamento conjugal foi medido através dos 30 itens do Partnership Questionnaire (PBF) de Hahlweg (1979, tradução de Baptista, 1983). Desenvolvido como instrumento de diagnóstico em terapia conjugal, o PBF avalia três dimensões no relacionamento do casal: discussão, ternura e comunicação. A escala é composta por itens como “Ela arranja discussões por ninharias..”, “Acho que ela me considera fisicamente atraente..” ou “À noite ela costuma dizer-me que me ama..”. A resposta aos itens da PBF é dada numa escala tipo Likert de 4 pontos, que varia entre 0 (muito raramente) e 3 (muito frequentemente), e o resultado dado pela soma dos 30 itens (depois inverter os itens discussão, negativos). Valores altos no PBF indiciam boa qualidade da relação do casal. Esta medida apresenta alfas de Cronbach de 0.88

para a dimensão discussão, 0.85 para a dimensão ternura e 0.88 para a dimensão cumplicidade/comunicação, revelando uma alta consistência interna. O estudo da fidelidade foi efectuado através do teste re-teste, com um intervalo de 6 meses, com valores adequados para as três dimensões (superiores a 0.86). No nosso estudo, a consistência interna do PBF e suas subescalas também se mostrou adequada, tendo revelado alfas de Cronbach de 0.81 e 0.89 na dimensão discussão, 0.80 e 0.87 para a dimensão ternura e 0.78 e 0.75 para a dimensão comunicação, respectivamente para as mulheres e para os homens.

### Procedimento

Os participantes foram recrutados na Consulta do Grupo de Estudos de Morte Fetal da Maternidade Dr. Alfredo da Costa. Após uma breve explicação quanto ao objectivo da investigação e quanto ao preenchimento das escalas, foram convidados a integrar o estudo, com a garantia da máxima confidencialidade das suas respostas, para evitar qualquer tipo de constrangimento. Depois de obter o consentimento informado, os questionários foram entregues directamente aos inquiridos pelo investigador antes da consulta médica; o preenchimento foi efectuado individualmente pelos próprios, em instalações da Maternidade, sem a intervenção dos autores. A independência das respostas do casal foi mantida através da resposta de cada sujeito ao inquérito em secretárias afastadas, embora na mesma sala.

A realização deste estudo foi aprovada pela Comissão de Ética da Maternidade Dr. Alfredo da Costa.

### Análise Estatística

Os resultados foram apresentados como média  $\pm$  DP e percentagem. A comparação entre médias foi efectuada através do teste *T* de Student para amostras emparelhadas. Para testar a associação entre variáveis numéricas foi utilizada a correlação de Pearson. A análise estatística foi efectuada no programa SPSS versão 15 (Inc., Chicago, IL), considerando-se um nível de significância de 5%.

## Resultados

Para responder ao primeiro objectivo deste estudo, explorar diferenças de género na vivência do aborto recorrente, foram utilizadas duas escalas (EIS e PGS), que medem respectivamente as respostas psicológicas a acontecimentos *stressantes* e o sofrimento provocado pela perda de uma gravidez.

O resultado médio da IES total encontrado quer para mulheres (M =41,55; DP=12,21), quer para homens (M =26,53; DP=13,76), mostrou um nível elevado de stress associado ao AR. Na subescala intrusão os valores obtidos foram, nos dois elementos do casal, superiores aos do grupo de comparação de Horowitz *et al.* (1979), tendo inclusivamente as mulheres do nosso estudo revelado valores mais elevados (M =22,45; DP=7,44) do que doentes em tratamento numa clínica de *stress* (M=21,4) (Quadro 4.3.1).

**QUADRO 4.3.1. Resultado do Impact of Events Scale (IES) nos vários estudos**

	Intrusão		Recusa		IES Total	
	Mulheres	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres	Homens
Presente estudo (casais com AR)	22.5	12.9	19.4	13.6	41.6	26.5
Horowitz <i>et al.</i> , 1979 (doentes com stress)	21.4	21.2	20.6	14.1	42.1	35.3
Horowitz <i>et al.</i> , 1979 (estudantes medicina)	6.1	2.5	6.6	4.4	12.7	6.9
Johnson e Puddifoot, 1996 (homens com um aborto esporádico)		17.5		24.0		41.6

Em relação à subescala recusa os valores encontrados foram mais uma vez, quer para mulheres (M =19,7; DP=8,13) quer para homens (M =13,60; DP=6,88), mais elevados do que os descritos por Horowitz *et al.* (1979) para um grupo de comparação, demonstrando talvez alguma tentativa destes casais para suprimir ou negar os sentimentos associados com as perdas de gravidez. Quando se considera apenas o grupo dos homens, o valor médio da IES total é inferior ao encontrado por Johnson e Puddifoot (1996) num grupo de 126 homens que tinham sofrido a experiência de pelo menos um aborto espontâneo (M =41,6). Dentro de cada casal, a

diferença no *stress* experimentado foi estatisticamente significativa em todas as escalas da IES: as mulheres referiram maiores níveis de intrusão ( $t(28) = 5,68$ ;  $p < 0,001$ ), recusa ( $t(29) = 3,38$ ;  $p < 0,002$ ) e *stress* global ( $t(28) = 5,90$ ;  $p < 0,001$ ) do que os homens.

O resultado médio da PGS total encontrado no nosso estudo, quer para mulheres (89,90) quer para homens (72,23), é elevado mesmo quando comparado com o encontrado por Potvin *et al.* (1989) ( $M = 82,10$ ) num grupo de 138 mulheres que também tinham vivenciado uma perda de gravidez. Estes resultados demonstram bem a intensidade do sofrimento provocado pelo AR (Quadro 4.3.2). No nosso estudo, as mulheres revelaram valores mais elevados nas subescalas sofrimento activo e desespero ( $M = 38,93$ ) e ( $M = 25,90$ ) do que as do estudo de Potvin *et al.* (1989) ( $M = 35,75$ ) e ( $M = 22,26$ ). Globalmente, as mulheres apresentaram níveis significativamente mais elevados de sofrimento do que os homens em todas as dimensões: dor activa ( $t(29) = 3,17$ ;  $p < 0,005$ ), dificuldade em lidar com a situação ( $t(29) = 2,19$ ;  $p < 0,04$ ), desespero ( $t(28) = 4,18$ ;  $p < 0,001$ ) e PGS total ( $t(28) = 3,59$ ;  $p < 0,001$ ).

**QUADRO 4.3.2. Resultados do Perinatal Grief Scale (PGS) nos vários estudos**

	Presente estudo		Potvin <i>et al.</i> (1989)
	Mulheres	Homens	138 Mulheres.
<b>Sofrimento activo</b>	38,93	32,40	35,75
Média	8,63	7,86	10,14
DP			
<b>Dificuldade Lidar c/ situação</b>	24,67	20,30	24,09
Média	9,30	5,96	9,03
DP			
<b>Desespero</b>	25,90	19,53	22,26
Média	6,90	5,29	7,41
DP			
<b>PGS Total</b>	89,90	72,23	82,10
Média	21,66	16,85	23,61
DP			

A idade materna não se correlacionou no nosso estudo com a IES ( $r_{\text{total}} = 0,108$ ;  $N = 29$ ;  $p = 0,580$ ) ou com a PGS ( $r_{\text{total}} = 0,071$ ;  $N = 29$ ;  $p = 0,72$ ). Também não foi encontrada uma associação entre as outras variáveis consideradas (duração da

relação, etnia, estado civil, número e idade gestacional das perdas, tempo que mediou entre o último aborto e a realização do inquérito), com a IES e a PGS (totais ou subescalas), em ambos os sexos. Embora a maior parte (66%) das mulheres tenha negado sentimentos de culpa pela perda de gravidez, uma percentagem significativa (30%) referiu sentir-se culpada quando pensava nesta.

As duas avaliações do impacto psicológico da RM encontram-se relacionadas, embora de maneiras diferentes para homens e mulheres (Quadro 4.3.3). Enquanto para as mulheres apenas se verifica uma correlação moderada entre as subescalas sofrimento activo e intrusão ( $r = 0,458$ ;  $N = 29$ ;  $p = 0,013$ ), já no grupo dos homens há uma associação moderada entre a IES e a PGS totais ( $r = 0,454$ ;  $N = 30$ ;  $p = 0,012$ ) e a subescala sofrimento activo, intrusão, recusa e IES total.

<b>QUADRO 4.3.3.</b>		<b>Relação entre stress (IES) e sofrimento (PGS) provocados pelo aborto recorrente</b>			
		<b>Sofrimento activo</b>	<b>Dificuldade lidar situação</b>	<b>Desespero</b>	<b>PGS total</b>
Mulheres	Intrusão	0,458*	0,162	0,193	0,361
	Recusa	- 0,085	- 0,144	- 0,133	- 0,105
	IES total	0,202	- 0,037	- 0,012	0,120
Homens	Intrusão	0,560**	0,240	0,178	0,402*
	Recusa	0,590**	0,274	0,193	0,432*
	IES total	0,626**	0,279	0,202	0,454*
* $p < 0,05$					
** $p < 0,001$					

O Partnership Questionnaire foi utilizado para avaliar a relação do casal. Os valores do PBF total, quer nos homens quer nas mulheres sugerem um bom relacionamento conjugal nos nossos participantes (Quadro 4.3.4). No entanto, as mulheres descreveram a existência de níveis mais elevados de ternura no relacionamento conjugal do que homens ( $t = 2,80$ ;  $N = 28$ ;  $p = 0,009$ ) e, globalmente, tendem a dar uma classificação ligeiramente superior à qualidade do relacionamento marital que os homens ( $t = 1,42$ ;  $N = 28$ ;  $p = 0,167$ ).

**QUADRO 4.3.4. Resultados do Partnership Questionnaire (PBF)**

		Discussão		Ternura		Comunicação		PBF Total	
		Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP
Presente estudo (N = 30)	Mulheres	7,1	5,1	23,6	3,9	22,5	4,9	68,5	11,9
	Homens	7,2	6,4	20,9	5,2	21,7	4,2	65,1	12,4
Hahlweg, 1982	C. felizes	5,7		19,6		21,1		69,4	
	C. infelizes	13,7		10,2		12,8		39,2	

A Intimate Relationship Scale (IRS) mediu alterações na sexualidade percebidas pelo casal após o AR. O resultado médio da IRS total encontrado foi semelhante quer para mulheres (M=35,53; DP=3,76) quer para homens (M=36,47; DP=2,90) ( $t(29) = 1,11$ ;  $p = 0,27$ ). No entanto, quando os diferentes itens da IRS foram analisados, verificou-se que o AR se associou a importantes alterações na sexualidade, mais evidentes nas participantes femininas.

Um terço (33,3%) das mulheres e 23,3% dos homens referiram uma diminuição na frequência de relações sexuais desde a perda de gravidez. A fadiga foi apontada por 23% das mulheres como factor agravante desta quebra da actividade sexual. Trinta e três por cento das mulheres afirmou que, desde o último aborto espontâneo, toma menos vezes a iniciativa em ter relações sexuais, sendo esta diminuição percebida por 26,7% dos homens; 20% das participantes referiu também ter menos satisfação com a actividade sexual (diminuição referida por apenas 6,7% dos homens). Uma diminuição do desejo foi mais referida pelas mulheres (M = 2,73) do que pelos homens (M = 3,10;  $t(29) = -2,626$ ;  $p = 0,014$ ); pelo contrário uma maior necessidade em ser abraçada e acariciada pelo companheiro foi mencionada por 50% das mulheres e apenas por 13,3% dos homens, existindo uma associação negativa moderada entre estas duas variáveis ( $r = -0,418$ ; N = 29;  $p = 0,022$ ).

Quarenta por cento das mulheres e 30% dos homens referiram um aumento da proximidade no casal. Trinta por cento das mulheres e 13,3% dos homens reconheceram que após a perda de gravidez conseguem conversar mais calmamente um com o outro, inclusivamente sobre assuntos de índole sexual. Estes resultados parecem indiciar um efeito benéfico do AR ao nível da comunicação e intimidade do casal.



Finalmente, fomos averiguar a relação entre a qualidade do relacionamento do casal e o sofrimento provocado pelo AR. Os resultados revelam um padrão diferente para homens e mulheres (Quadro 4.3.5).

**QUADRO 4.3.5. Relação entre sofrimento psicológico (PGS e IES) e alterações da sexualidade e relacionamento conjugal (IRS e PBF)**

		PBF Total	IRS Total
<b>PGS Total</b>	Mulheres	- 0, 426*	- 0, 175
	Homens	- 0, 113	- 0, 396*
<b>IES Total</b>	Mulheres	- 0, 160	- 0, 034
	Homens	- 0, 138	0, 450

\* p <0,05

Nas mulheres o sofrimento relacionou-se com a percepção da qualidade do relacionamento conjugal ( $r = - 0,426$ ;  $N = 27$ ;  $p < 0,05$ ) e nos homens com a percepção de alterações sexualidade ( $r = - 0,396$ ;  $N = 30$ ;  $p < 0,05$ ). Em ambos casos, quanto maior foi o sofrimento mais baixa foi a qualidade percebida.

## Discussão

Este estudo teve como objectivo contribuir para o conhecimento de processos psicológicos e relacionais associados ao aborto recorrente. Pretendeu-se particularmente investigar se existem diferenças de género na vivência do AR, se este se associa a alterações no relacionamento e sexualidade do casal.

Os resultados elevados encontrados, quer na Impact of Events Scale (IES) quer na Perinatal Grief Scale (PGS), neste grupo de 30 casais documentam bem o importante impacto psicológico do AR.

No nosso grupo de mulheres os resultados da IES foram semelhantes aos encontrados por Horowitz (1979) em doentes com níveis elevados de psicopatologia (psicoses, alcoolismo ou dependência de drogas), em tratamento numa clínica de

*stress*, tendo o nível de intrusão encontrado sido inclusivamente superior. Os homens também mostraram valores elevados de *stress* associado ao AR, cerca de quatro vezes superior aos do grupo de comparação de Horowitz *et al.* (1979). Da mesma forma, o resultado médio da PGS total e suas subescalas foi elevado quer nas mulheres quer nos homens, demonstrando que o AR é um acontecimento associado a um sofrimento muito grande, com um impacto muito negativo na vida de ambos os elementos do casal.

Contudo, dentro de cada casal, as mulheres mostraram valores significativamente mais elevados de *stress* e sofrimento, resultado semelhante ao encontrado por Beutel *et al.* (1996) em casais com antecedentes de um único aborto espontâneo. Esta diferença pode ter várias interpretações. Para além das expectativas sociais existentes para homens e mulheres serem diferentes, para as mulheres o aborto não é apenas uma experiência negativa do ponto de vista emocional e social mas tem também uma importante dimensão biológica. Para algumas mulheres, o AR pode ser uma experiência traumatizante do ponto de vista físico, envolvendo dor, perda de sangue, hospitalização e por vezes, a necessidade de uma intervenção cirúrgica. Por outro lado, os homens têm geralmente mais dificuldade em expressar a dor, sendo-lhes muitas vezes exigido pela sociedade que não deixem transparecer as suas emoções. Quando citados na literatura sobre o aborto, são geralmente encarados no contexto de um papel secundário de suporte e conforto para as suas companheiras, suprimindo muitas vezes os seus próprios sentimentos a fim de melhor apoiar a mulher na sua dor (Beutel *et al.*, 1996). Contudo, e embora os valores de sofrimento encontrados nos homens do nosso estudo não sejam tão elevados quanto os descritos por Johnson e Puddifoot (1996), numa coorte de homens após um único aborto espontâneo, os nossos resultados mostram claramente que os homens experimentam um profundo sentimento de perda após o AR. Embora existam alguns estudos na literatura sobre esta questão e os padrões culturais possam desempenhar um papel importante, a existência de diferenças metodológicas deve também ser considerada para entender essa divergência de resultados. No nosso estudo os dois membros do casal responderam ao questionário no mesmo ambiente hospitalar antes da consulta; no estudo de Johnson e Puddifoot, apenas os homens participaram na investigação, tendo o questionário sido enviado por correio. Atendendo a que os indivíduos com reacções mais intensas em relação à perda de gravidez pudessem estar mais motivados para devolver o questionário, é possível que a mortalidade da

amostra inerente a esse tipo de investigação possa ter sido uma ameaça para a validade interna do estudo britânico.

Alguns autores (Brockington, 1996) advogam que em mães mais velhas, com perdas recorrentes, o sofrimento psicológico possa ser intensificado pelo receio de poderem não ter filhos. Os nossos resultados não apoiam contudo essa hipótese. A média de idades relativamente baixa (31,73 anos) das mulheres da nossa amostra poderá ter influenciado estes resultados. De acordo com os resultados de outros estudos (Johnson e Puddifoot, 1996; Klier *et al.*, 2002; Lee e Slade, 1996), não foi encontrada uma associação significativa entre a intensidade do impacto psicológico e outras variáveis mais objectivas como a idade gestacional ou o número de perdas anteriores, tanto em homens como em mulheres.

Embora as consequências da infertilidade sobre o relacionamento conjugal se encontrem extensamente descritas na literatura (Boxer, 1996; Lee *et al.*, 2001; Rodrigues e Rodrigues, 2000), pouco se sabe sobre as repercussões do aborto espontâneo, e mais especificamente do AR no equilíbrio do casal. O nosso estudo debruçou-se sobre este tema tão importante, revelando que, globalmente, a relação entre estes casais é muito positiva em termos de comunicação interpessoal. No entanto, uma grande percentagem de participantes, especialmente as mulheres, expressaram problemas relacionados com a sexualidade após o aborto recorrente. Tal como o sugerido por outros autores, o stress e o sofrimento podem interferir com a vida do casal (Boxer, 1996; Read, 1999). Os nossos resultados foram um pouco mais longe, mostrando que as consequências do AR não são iguais para homens e mulheres: enquanto nas mulheres se associa a uma pior avaliação da comunicação, nos homens associa-se a uma avaliação inferior da vida sexual do casal.

## **Limitações do Estudo**

Uma amostra maior pode fornecer ideias e orientações sobre a avaliação das necessidades específicas, sobre a qualidade do suporte necessário para estes casais, assim como sobre a construção de estratégias de intervenção possíveis.

## **Conclusão**

Actualmente a gravidez deixou de ser um assunto apenas de mulheres. O homem aparece cada vez mais envolvido em todo o processo. Consequentemente, o insucesso reprodutivo será não um problema individual mas uma questão do casal. Este estudo mostra que existem diferenças de género na experiência do AR, nomeadamente nas consequências para o relacionamento conjugal. O conhecimento destas questões é importante e pode ajudar os profissionais de saúde no aconselhamento sobre a adaptação emocional ao AR e promoção da qualidade da relação destes casais. Por outro lado, os níveis de sofrimento extremamente elevados experimentados por algumas das mulheres alertam-nos para a eventual necessidade de um acompanhamento psicológico. A criação de uma rede de apoios institucionais e sociais é fundamental para apoiar e minorar o sofrimento destes homens e mulheres.

# **CAPÍTULO 5**

## **Conclusões e Implicações Clínicas**



Esta tese teve como objectivo amplificar o conhecimento sobre as causas e consequências do aborto recorrente. Para além de um carácter de avaliação, as nossas observações têm importantes implicações clínicas, de cujos resultados poderão surgir novas metodologias na abordagem destas doentes.

A identificação dos factores etiológicos associados ao AR é importante pois permite desenvolver estratégias terapêuticas e de vigilância numa gravidez subsequente prevenindo novas perdas. No entanto, o AR é uma entidade muito heterogénea e, numa percentagem muito grande de casos, nenhum factor subjacente é encontrado.

Os resultados do nosso primeiro estudo confirmaram os de pesquisas anteriores sobre a importância da síndrome de anticorpos antifosfolípidos, das anomalias estruturais uterinas e das translocações parentais equilibradas, como factores estreitamente associados ao AR. Revelaram também que a prevalência de alguns destes factores se associam com a paridade. Assim, as anomalias anatómicas e a SAAF foram quase exclusivamente diagnosticadas em nulíparas. Estes dados podem orientar a investigação etiológica, adaptando-a às características das doentes, obviando numa fase inicial o pedido sistemático de testes mais invasivos, como a histerossalpingografia ou a histeroscopia em múltiparas. Os nossos resultados realçam também o papel negativo da obesidade no desfecho da gravidez, alertando para a importância da educação alimentar na abordagem pré-concepcional das mulheres em idade reprodutiva.

Algumas trombofilias hereditárias, particularmente as mutações FVL e PTG20210A, têm sido amplamente referidas na literatura como potenciais causas do AR. Contudo, os resultados das investigações são contraditórios, levantando a incerteza sobre esta associação. Para além da baixa prevalência na população em geral, a maior parte destas mutações são polimorfismos silenciosos, sendo difícil estabelecer uma relação consistente entre as duas entidades e extrapolar resultados para a prática clínica.

A informação sobre a prevalência do FV Leiden e da PT G20210A, na população portuguesa e nas mulheres com AR em particular, era inexistente quando este estudo foi iniciado. Embora a sua contribuição não possa ser completamente afastada, os nossos dados sugerem que estas mutações não têm um papel importante no AR. Na nossa amostra a presença destes polimorfismos não se correlacionou com a existência de perdas embrionárias. No entanto, a sua associação com perdas fetais, particularmente da PT G20210A, não pôde ser completamente excluída. Um estudo nacional, multicêntrico, com mais participantes poderá esclarecer este último aspecto.

Os resultados desta investigação levantam algumas questões com relevância clínica, nomeadamente sobre a pertinência do rastreio sistemático destas trombofilias em mulheres com perdas embrionárias. Os testes para pesquisa destes polimorfismos embora simples e precisos, são onerosos e os custos inerentes a um estudo de trombofilia não podem ser menosprezados na política de saúde das populações. Por outro lado, as expectativas exageradas que muitos clínicos e doentes depositam nestes exames, assim como as potenciais consequências psicológicas e terapêuticas resultantes do diagnóstico de um risco acrescido de doença tromboembólica devem ser tidas em conta antes da sua realização. Assim, e até que uma investigação mais alargada clarifique este assunto, os nossos dados desencorajam o rastreio indiscriminado de trombofilia hereditária em portuguesas com AR, devendo este ser reservado apenas para o estudo de mulheres com antecedentes de trombose arterial ou venosa, e de casos seleccionados de perdas fetais recorrentes.

Para além de uma dimensão física, que por inerência de funções biológicas diz respeito quase exclusivamente à mulher, o AR engloba, quer para as mulheres quer para os homens, uma dimensão psíquica ou emocional, assim como uma dimensão sociocultural importante.

As nossas observações constataram o grande impacto negativo da perda repetida de gravidez em ambos os elementos do casal. Níveis de sofrimento particularmente elevados, encontrados em algumas mulheres, preditores de dificuldades emocionais a longo prazo, alertam para a necessidade de uma intervenção especializada. Uma grande percentagem de participantes, especialmente as mulheres, expressou problemas relacionados com a sexualidade após o AR.



A sensibilização dos profissionais de saúde para a abordagem desta temática e, idealmente, a aquisição de competências nesta área, é essencial. Os nossos resultados mostraram também que existem diferenças de género nos processos relacionais originados pelo AR. Enquanto nas mulheres o sofrimento se associou a uma percepção de menor qualidade do relacionamento conjugal, particularmente a uma maior dificuldade na comunicação, já nos homens relacionou-se com uma avaliação inferior da vida sexual. O conhecimento destas diferenças é muito importante para delinear estratégias eficazes de ajuda a estes casais. É fundamental a abordagem destes casais por obstetras e psicólogos em consultas especializadas que, para além de um carácter assistencial, poderão também servir de base para o recrutamento de participantes para futuras investigações sobre as causas e a eficácia de tratamentos no AR.

Várias questões ficaram ainda por responder. A grande percentagem de aborto recorrente inexplicado, aponta para a necessidade da realização do estudo citogenético a partir da segunda perda consecutiva, de modo a excluir as perdas devidas a aneuploidias embriofetais e consolidar algumas das associações já encontradas. Trabalhos multicêntricos, prospectivos, abarcando temas mais polémicos como sejam a suplementação com progesterona, a correcção cirúrgica de septos uterinos, a validação de alguns factores recentemente propostos na área da genética, da imunologia, da hemostase e a utilização de técnicas de reprodução medicamente assistida, trarão de certeza novas perspectivas ao futuro reprodutivo destes casais.

O último capítulo sobre este assunto ainda não foi escrito. Encarado até há pouco tempo como um problema exclusivo da mulher, o aborto recorrente passou recentemente a ser conceptualizado como uma questão do casal. A abordagem multidisciplinar dirigida às diferentes necessidades destes doentes, conduzindo à compreensão quer das razões médicas, quer da situação emocional do AR, é essencial não apenas para impedir novas perdas, mas também para garantir um processo de luto normal e um melhor acompanhamento em próximas gestações.



# **CAPÍTULO 6**

## **Resumo, Summary**



## 6.1. Resumo

O aborto recorrente (AR) é um evento extremamente traumático com grande impacto na vida dos casais. Apesar de avanços significativos verificados na investigação médica, cerca de 50% dos casos continua sem uma causa identificada. Alguns aspectos como a caracterização inadequada das doentes e das perdas gestacionais, assim como diferentes metodologias utilizadas no seu estudo, têm influenciado a prevalência de alguns dos factores causais e dificultado a compreensão do AR. Da mesma forma, pouco se sabe sobre as diferenças de género na vivência psicológica do aborto recorrente e das suas eventuais repercussões para o relacionamento do casal, centrando-se os poucos estudos existentes preferencialmente na mulher. Por esta razão, o objectivo desta tese foi a caracterização dos factores médicos associados ao AR e das consequências psicológicas desta entidade, contribuindo para promover estratégias clínicas baseadas na evidência específica.

Na primeira parte desta tese (capítulos 1 e 2), após uma breve introdução geral e através de uma revisão da literatura, efectua-se uma reflexão sobre o tema, abordando a epidemiologia do aborto recorrente, os factores médicos e os aspectos psicológicos associados.

Nos capítulos 3 e 4 descrevemos três estudos efectuados em mulheres portuguesas com aborto recorrente. O primeiro estudo teve por objectivo caracterizar os factores médicos e determinar o padrão da perda recorrente de gravidez, numa coorte de mulheres submetidas a um protocolo de diagnóstico definido. As participantes foram agrupadas de acordo com a paridade (AR primário ou secundário) e a idade gestacional das perdas (embrionárias ou fetais). As anomalias da cavidade uterina, a SAAF e as translocações equilibradas parentais foram os factores mais prevalentes. 15,6% das participantes eram obesas. Em 55,5% dos casos não foi identificado nenhum factor. A história obstétrica materna influenciou significativamente os resultados encontrados: os factores anatómicos e a SAAF foram mais prevalentes em nulíparas e as perdas inexplicadas foram mais frequentes em mulheres com AR secundário. Assim, os nossos dados reforçam os resultados de pesquisas anteriores sobre a importância da obesidade, da síndrome de anticorpos antifosfolípidos e das anomalias uterinas estruturais como factores associados ao AR e mostram que os a paridade é um moderador da importância desses factores.

A ausência de resultados consensuais na literatura sobre a etiologia do AR condiciona a pesquisa sistemática de alguns factores, envolvendo exames dispendiosos, muitas vezes sem que exista evidência que suporte a sua associação com esta entidade. A trombofilia hereditária é uma das condições frequentemente investigadas nestas doentes. O nosso segundo estudo pretende contribuir para clarificar o papel de duas mutações (factor V Leiden e protrombina G20210A) na perda recorrente de gravidez e esclarecer a necessidade do seu rastreio nestas situações. Foi efectuada a pesquisa destes polimorfismos em 100 mulheres com AR inexplicado e num grupo de controlo de múltiparas sem história de perdas de gravidez. Na nossa amostra não se verificou uma associação entre perdas embrionárias recorrentes e estas mutações. Nas mulheres com este tipo de perdas, a prevalência do FLV foi inclusive menor do que a verificada nos controlos. Pelo contrário, nas participantes com perdas fetais a prevalência destes polimorfismos foi muito superior à verificada nos controlos, sugerindo uma possível associação entre estas duas entidades. A pequena dimensão deste último subgrupo de mulheres, não nos permitiu contudo tirar conclusões. Uma investigação prospectiva multicêntrica é necessária antes de recomendar a pesquisa da trombofilia hereditária na investigação do AR.

Procurámos incluir também nesta tese uma dimensão psicológica e contribuir assim para o conhecimento dos processos relacionais originados pelo AR. No terceiro estudo foram investigadas as diferenças de género na vivência do AR e o seu impacto no relacionamento e sexualidade do casal. Participaram neste estudo 30 casais sem filhos, com pelo menos 3 abortos espontâneos consecutivos. Cada membro do casal respondeu a um conjunto de questionários (Impact of Events Scale, Perinatal Grief Scale, Partnership Questionnaire e Intimate Relationship Scale). Os resultados mostram que as mulheres sofrem mais intensamente do que os homens com o AR, relacionando-se a intensidade do seu sofrimento com a qualidade do relacionamento conjugal. A sexualidade do casal é também afectada pelo *stress* e pelo sofrimento associados ao AR. Uma avaliação e acompanhamento deste tipo de problemas são imprescindíveis para ajudar estes casais a manterem a qualidade afectiva e sexual da sua relação.

Finalmente, no capítulo 5 sumariámos as conclusões de toda a contribuição pessoal para a investigação sobre os factores associados e repercussões para o casal da perda recorrente de gravidez.

## 6.2. Summary

Recurrent miscarriage (RM), a rare condition, has been described as a traumatic event for couples. Parental chromosomal anomalies, maternal thrombophilic disorders and structural uterine anomalies have been directly associated with RM. However, despite significant advances in medical research, the vast majority of cases remain unexplained. Aspects as the ethnic diversity of the population with different expression of genes, the inappropriate characterization of patients and of pregnancy losses, as well as different methodologies used in their study, have influenced the prevalence of etiological factors and have hampered the understanding of this problem. Similarly, little is known about gender differences in psychological experience of RM and its implications for the relationship of the couple. The first objective of this thesis is the characterization of the medical factors and of the psychological consequences related with RM, in the Portuguese population, helping to promote specific evidence-based clinical strategies.

In the first part of this thesis, and after a brief general introduction (Chapter 1), a critical review of literature on the definition, the epidemiology and the dimensions involved, with a special emphasis on associated medical and psychological aspects of recurrent miscarriage, is presented (Chapter 2).

In Chapters 3 and 4 we describe three studies carried out in Portuguese couples with RM. The first study aimed to investigate the etiological factors and the pattern of pregnancy loss in a cohort of women with RM. Subjects were divided in groups according to their parity (primary or secondary RM) and time of pregnancy loss (embryonic or fetal). Parental chromosome anomalies, uterine anomalies and antiphospholipid syndrome were the most prevalent medical factors. 15.6% of the women were obese. In the majority of cases (55.5%) no identifiable cause was detected. Parity influenced significantly our results. There was a higher prevalence of anatomic factors and antiphospholipid syndrome in primary RM. On the other hand, unexplained losses were more frequent in secondary RM. Except for the parental chromosomal abnormalities; the frequency of risk factors was similar among women with fetal or embryonic losses. Our data emphasizes the results of previous research on the importance of obesity, antiphospholipid syndrome and structural uterine abnormalities as known risk factors for RM, and shows that parity is an important moderator of the weight of those risk factors.

Our second study aims to clarify the role of two mutations (factor V Leiden and prothrombin G20210A) and elucidate the need for their screening in Portuguese women with RM. FVL and PT G20210A analysis was carried out in 100 women with three or more consecutive miscarriages and a control group of 100 parous controls with no history of pregnancy losses. Secondary analysis was made regarding gestational age at miscarriage (embryonic and fetal loss). Overall the prevalence of FVL and PT G20210A was similar in RM women compared with controls. In the RM embryonic subgroup of women, FVL prevalence was inclusively lower than that of controls. Conversely in women with fetal losses both polymorphisms were much more frequent, although statistical significance was not reached due to the small size of this subgroup of patients. These data indicate that inherited maternal thrombophilia is not associated with RM prior to 10 weeks of gestation. Therefore, its screening is not indicated as an initial approach in Portuguese women with RM and a negative personal history of thromboembolic.

In our third study, we investigate gender differences in RM experience and its impact on the couple's relationship and sexuality. Each member of 30 couples with RM answered a set of questionnaires, including the Impact of Events Scale (Horowitz *et al.*, 1979), the Perinatal Grief Scale (Toedter *et al.*, 1988), the Partnership Questionnaire (Hahlweg, 1979) and the Intimate Relationship Scale (Hetherington e Soeken, 1990). Results showed that men do grieve, but less intensely than women. Although the quality of the couple's relationship seemed not to be adversely affected by RM, both partners described sexual changes after those events. Grief was related to the quality of communication in the couple for women, and to the quality of sex life for men. An understanding of such issues is critical in helping these couples to maintain sexual and affective quality of their relationship.

Finally, in Chapter 5, conclusions and clinical implications of all personal contribution to the investigation on associated factors and relational consequences of recurrent miscarriage are presented.



## Referências



- ACOG. The American College of Obstetricians and Gynecologists. (2010) Practice bulletin no. 113: Inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol* 116(1):212-22.
- Adolfsson A, Larsson PG, Wijma B, Berterö C (2004) Guilt and emptiness: women's experiences of miscarriage. *Health Care Women Int* 25(6):543-560.
- Agresti A. *Categorical Data Analysis*. 2nd edn, 2002. Wiley. New York.
- Aldrich C, Stephenson M, Karrison T, Odem R, Branch D, Scott J, Schreiber J, Ober C. (2001) HLA-G genotypes and pregnancy outcome in couples with unexplained recurrent miscarriage. *Mol Hum Reprod* 7:1167-1172.
- Al-Hassan S, Hellani A, Al-Shahrani A, Al-Deery M, Jaroudi K, Coskun. (2005) Sperm chromosomal abnormalities in patients with unexplained recurrent abortions. *Arch Androl* 51(1):69-76.
- Allison J, Schust D. (2009) Recurrent first trimester pregnancy loss: revised definitions and novel causes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 16:446–450.
- Altintas A, Pasa S, Akdeniz N, Cil T, Yurt M, Ayyildiz O, Batun S, Isi H. (2007) Factor V Leiden and G20210A prothrombin mutations in patients with recurrent pregnancy loss: data from the southeast of Turkey. *Ann Hematol* 86 (10):727-731.
- American Fertility Society. (1988) The American Fertility Society classification of adnexal adhesions, distal tube occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, müllerian anomalies and intrauterine adhesions. *Fertil Steril* 49:944-955.
- Andersen AN, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. (2000) Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 320:1708–1712.
- Aoki K, Furukawa T, Ogasawara M, Hori S, Kitamura K. (1998) Psychosocial factors in recurrent miscarriages. *Acta Obstet Gynecol Scand* 77: 572–573.
- Arck P, Rütcke M, Rose M, Szekeres-Bartho J, Douglas A, Pritsch M, Blois S, Pincus M, Bärenstrauch N, Wudenhäusen J, Nakamura K, Sheps S, Klapp B. (2008) Early risk factors for miscarriage: a prospective cohort study in pregnant women. *Reprod BioMed Online* 17(1):101-113.
- ASRM (2008a) Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 90:S60.
- ASRM (2008b) Preimplantation genetic testing: a Practice Committee opinion. The Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology and the Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril* 90:S136-143.

- Bagchi D, Friedman T. (1999) Psychological aspects of spontaneous and recurrent abortion. *Curr Obstet Gynaecol* 9:19-22.
- Bagislar S, Ustuner I, Cengiz B, Soylemez F, Akyerli C, Ceylaner S, Ceylaner G, Acar A, Ozcelik T. (2006) Extremely skewed X-chromosome inactivation patterns in women with recurrent spontaneous abortion. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 46(5):384-387.
- Baleiras C, Silva A, Serrano F. (2003) Trombocitemia Essencial e Gravidez. *Acta Med Port* 16(2):87-91.
- Bane A, Gillan J. (2003) Massive perivillous fibrinoid causing recurrent placental failure. *BJOG* 110(3):292–295.
- Bates MD, Quenby S, Takawuwa K, Johnson P, Vince G. (2002) Aberrant cytokine production by peripheral blood mononuclear cells in recurrent miscarriage? *Hum Reprod* 17:2439–2444.
- Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J; American College of Chest Physicians. (2008) Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 133 (6):844S-886S.
- Beever C, Stephenson M, Peñaherrera M, Jiang R, Kalousek D, Hayden M, Field L, Brown C, Robinson W. (2003) Skewed X-chromosome inactivation is associated with trisomy in women ascertained on the basis of recurrent spontaneous abortion or chromosomally abnormal pregnancies. *Am J Hum Genet* 72(2):399-407.
- Beil, E. (1992) Miscarriage: The influence of selected variables on impact. *Women Ther* 12: 161–173.
- Bellver J, Rossal L, Bosch E, Zuniga A, Corona JT, Melendez F, Gomez E, Simon C, Remohi J, Pellicer A. (2003) Obesity and the risk of spontaneous abortion after oocyte donation. *Fertil Steril* 79:1136–1140.
- Bellver J, Soares SR, Alvarez C, Muñoz E, Ramírez A, Rubio C, Serra V, Remohí J, Pellicer A. (2008) The role of thrombophilia and thyroid autoimmunity in unexplained infertility, implantation failure and recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod* 23(2):278-284.
- Bergant A, Reinstadler K, Moncayo H, Sölder E, Heim K, Ulmer H, Hinterhuber H, Dapunt O. (1997) Spontaneous abortion and psychosomatics. A prospective

- study on the impact of psychological factors as a cause for recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod* 12(5):1106-1110.
- Bertina R, Koeleman B, Koster T, Rosendaal F, Dirven R, de Ronde H, van der Velden P, Reitsma P. (1994) Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 369 (6475):64-67.
- Beutel M, Deckardt R, von Rad M, Weiner H. (1995) Grief and depression after miscarriage: Their separation, antecedents, and course. *Psychosom Med* 57:517-526.
- Beutel M, Willner H, Deckardt R, Von Rad M, Weiner H. (1996). Similarities and differences in couples grief reactions following a miscarriage: results from a longitudinal study. *J Psychosom Res* 40(3):245-253.
- Biswas A, Choudhry P, Mittal A, Meena A, Ranjan R, Choudhry V, Saxena R. (2008) Recurrent abortions in Asian Indians: no role of factor V Leiden Hong Kong/Cambridge mutation and MTHFR polymorphism. *Clin Appl Thromb Hemost* 14(1):102-104.
- Bolor H, Mori T, Nishiyama S, Ito Y, Hosoba E, Inagaki H, Kogo H, Ohye T, Tsutsumi M, Kato T, Tong M, Nishizawa H, Pryor-Koishi K, Kitaoka E, Sawada T, Nishiyama Y, Udagawa Y, Kurahashi H. (2009) Mutations of the SYCP3 gene in women with recurrent pregnancy loss. *Am J Hum Genet* 84:14–20.
- Bose P, Black S, Kadyrov M, Weissenborn U, Neulen J, Regan L, Huppertz B. (2005) Heparin and aspirin attenuate placental apoptosis in vitro: implications for early pregnancy failure. *Am J Obstet Gynecol* 192: 23–30.
- Boxer A. (1996) Infertility and sexual dysfunction. *Infertil Reprod Med Clin North Am* 7:565-575.
- Branch D, Khamashta M. (2003) Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management, and controversies. *Obstet Gynecol* 101:1333–1344.
- Branch D. (2010) The truth about inherited thrombophilias and pregnancy. *Obstet Gynecol* 115(1):2-4.
- Bremme K. (2002) Haemostasis in normal pregnancy. In Brenner, Marder & Conard (Coords.), *Women's Issues in Thrombosis and Hemostasis* (pp. 151-167). Martin Dunitz Ltd, London.
- Bricker L, Farquharson R. (2002) Types of pregnancy loss in recurrent miscarriage: implications for research and clinical practice. *Hum Reprod* 17:1345–1350.

- Brier N. (2008) Grief Following Miscarriage: A Comprehensive Review of the Literature. *J Womens Health* 17(3):451-464.
- Brigham S, Conlon C, Farquharson R. (1999) A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 14:2868–2871.
- Brockington I. (1996) *Motherhood and Mental Health* (pp. 78–79). Oxford University Press, Oxford,
- Brown C, Robinson W. (2000) The causes and consequences of random and non-random X chromosome inactivation in humans. *Clin Genet* 58(5):353-363.
- Bussen S, Sutterlin M, Steck T. (1999) Endocrine abnormalities during the follicular phase in women with recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod* 14:18–20.
- Byrne J, Ward K. (1994) Genetic factors in recurrent abortion. *Clin Obstet Gynecol* 37(3):693-704.
- Byrne J, Nussbaum-Blask A, Taylor WS, Rubin A, Hill M, O'Donnell R, Shulman S. (2000) Prevalence of Mullerian duct anomalies detected at ultrasound. *Am J Med Genet* 94(1):9-12.
- Carp H, Toder V, Torchinsky A, Portuguese S, Lipitz S, Gazit E, Mashiach S. (1997) Allogenic leukocyte immunization after five or more miscarriages. Recurrent Miscarriage Immunotherapy Trialists Group. *Hum Reprod* 12 (2): 250-255.
- Carp H, Toder V, Aviram A, Daniely M, Mashiach S, Barkai G. (2001) Karyotype of the abortus in recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 75(4):678–682.
- Carp H, Guetta E, Dorf H, Soriano D, Barkai G, Schiff E. (2006) Embryonic karyotype in recurrent miscarriage with parental karyotypic aberrations. *Fertil Steril* 85(2):446-450.
- Carrell D, Wilcox A, Lowy L, Peterson C, Jones K, Erickson L, Campbell B, Branch D, Hatasaka H. (2003) Elevated sperm chromosome aneuploidy and apoptosis in patients with unexplained recurrent pregnancy loss. *Obstet Gynecol* 101:1229-1235.
- Carrington B, Sacks G, Regan L. (2005) Recurrent miscarriage: pathophysiology and outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 17:591–597.
- Carson S. (1991) Nongenetic causes of recurrent fetal loss. *Contemp OB/GYN* 2: 4-26.
- Cervera R, Balasch J. (2004) The management of pregnant patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus* 13: 683–687.

- Choe J, Check J, Chern R. (2009) Septoplasty allows successful delivery in a primary aborter with six previous first trimester miscarriages. *Clin Exp Obstet Gynecol* 36(1):15-16.
- Christiansen OB. (2006a) Evidenced-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss. *Curr Opin Obstet Gynecol* 18:304–312.
- Christiansen OB, Kolte A, Nielsen H. (2006b) Secondary recurrent Miscarriage. A unique entity with respect to etiology and treatment. *Cur Women's Health Rev* 2:119-124.
- Christiansen OB, Steffensen R, Nielsen HS, Varming K. (2008) Multifactorial etiology of recurrent miscarriage and its scientific and clinical implications. *Gynecol Obstet Invest* 66:257–267.
- Cleary-Goldman J, Bettes B, Robinson J, Norwitz E, Schulkin J. (2007) Thrombophilia and the obstetric patient. *Obstet Gynecol* 110(3):669-674.
- Clifford K, Rai R, Watson H, Regan L. (1994) An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. *Hum Reprod* 9:1328–1332.
- Clifford K, Rai R, Watson H, Franks S, Regan L. (1996) Does suppressing luteinising hormone secretion reduce the miscarriage rate? Results of a randomised controlled trial. *BMJ* 312:1508-1511.
- Clifford K, Rai R, Regan L. (1997) Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 12:387–389.
- Clifford K, Flanagan AM, Regan L. (1999) Endometrial CD56+ natural killer cells in women with recurrent miscarriage: a histomorphometric study. *Hum Reprod* 14: 2727–2730.
- Cocksedge K, Li T, Saravelos S, Metwally M. (2008a). A reappraisal of the role of polycystic ovary syndrome in recurrent miscarriage. *Reprod Biomed Online* 17(1):151-60.
- Cocksedge K, Saravelos S, Wang Q , Tuckerman E, Laird S, Li T. (2008b) Does free androgen index predict subsequent pregnancy outcome in women with recurrent miscarriage? *Hum Reprod* 23:797-802.
- Cocksedge K, Saravelos S, Metwally M, Li T. (2009) How common is polycystic ovary syndrome in recurrent miscarriage? *Reprod Biomed Online* 19(4):572-576.
- Coppens M, Folkeringa N, Teune M, Hamulyák K, vander Meer J, Prins M, Büller H, Middeldorp S. (2007) Outcome of the subsequent pregnancy after a first loss in

- women with the factor V Leiden or prothrombin 20210A mutations. *J Thromb Haemost* 5(7):1444-1448.
- Cordeiro A, Lermann R, Ambrósio P, Nogueira I, Serrano F. (2009) Pregnancy and Antiphospholipid Antibodies in SLE Patients: An Outcome Evaluation. *Acta Reumatol Port* 34(3):486-491.
- Costa R. (2000) Diagnóstico de infertilidade e auto-estima. In J. Ribeiro, I. Leal e M. Dias (Coords.), *Actas do 3º Congresso Nacional de Psicologia da Saúde* (pp. 629-641). Lisboa: ISPA.
- Côté-Arsenault D, Freije M. (2004) Support groups helping women through pregnancies after loss. *West J Nurs Res* 26(6):650-670.
- Coulam C, Stern J. (1994) Endocrine factors associated with recurrent spontaneous abortion. *Clin Obstet Gynecol* 37(3):730-744.
- Craig L, Ke R, Kutteh W. (2002) Increased prevalence of insulin resistance in women with a history of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 78(3):487-490.
- Craig M, Tata P, Regan L. (2002) Psychiatric morbidity among patients with recurrent miscarriage. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 23(3):157-64.
- Cuisiner M, Kiupers J, Hoogdiun C, deGraauw C, Janseen H. (1993) Miscarriage and stillbirth: Time since the loss, grief intensity and satisfaction with care. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 52:163.
- Cunha V, Simões M, Nogueira I, Borges A, Serrano F. (2008) Thrombophilia – Getting Pregnant after the Diagnosis. *Acta Obstet Gynecol Port* 2 Suppl 1:81.
- Cunningham F, MacDonald P, Gant N, Leveno K, Gilstrapp III L. (1993) *Williams Obstetrics* (19<sup>th</sup> edn.). East Norwalk: Appleton & Lange.
- Daher S, Shulzhenko N, Morgun A, Mattar R, Rampim G, Camano L, De Lima M. (2003) Associations between cytokine gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss. *J Reprod Immunol* 58:69-77.
- Dalton J, Silver R, Branch W, Porter T, Eckman M. (2005) Timing in gestation of recurrent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 193 (6) Suppl S108.
- Dasoula A, Kalantaridou S, Sotiriadis A, Pavlou M, Georgiou I, Paraskevaidis E, Makrigiannakis A, Syrrou M. (2008) Skewed X-chromosome inactivation in Greek women with idiopathic recurrent miscarriage. *Fetal Diagn Ther* 23(3):198-203.



- Daya S, Gunby J. (1994) The effectiveness of allogeneic leukocyte immunization in unexplained recurrent spontaneous abortion. *Recurrent Miscarriage Immunotherapy Trialists Group. Am J Reprod Immunol* 32:294–302.
- Daya S, Gunby J, Porter F, Scott J, Clark D. (1999) Critical analysis of intravenous immunoglobulin therapy for recurrent miscarriage. *Hum Reprod Update* 5(5):475-482.
- Delgado L. (1997) A interface materno-fetal. *Novas notícias de um paradoxo imunológico. Perspectivas em Prática Médica* 2 (1): 21-22.
- Dendrinis S, Makrakis E, Botsis D, Chassiakos D, Baka S, Creatsas G. (2005) A study of pregnancy loss in 352 women with recurrent miscarriages. *Arch Gynecol Obstet* 271: 235–239.
- Dewan S, Puscheck E, Coulam C, Wilcox A, Jeyendran R. (2006) Y-chromosome microdeletions and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 85(2):441-445.
- Dhont M. (2003) Recurrent miscarriage. *Curr Womens Health Rep* 3(5):361-366.
- Di Renzo G, Mattei A, Gojnic M, Gerli S. (2005) Progesterone and pregnancy. *Curr Opin Obstet gynecol* 17(6):598-600.
- Diejomaoh M, Al-Azemi M, Jirous J, Bandar A, Egbase P, Al-Sweih N, Al-Othman S. (2002) The aetiology and pattern of recurrent pregnancy loss. *J Obstet Gynaecol* 22(1):62-67.
- Diejomaoh M, Jirous J, Al-Azemi M, Gupta M, Al-Jaber M, Farhat R, Mohd A. (2007) Insulin resistance in women with recurrent spontaneous miscarriage of unknown aetiology. *Med Princ Pract* 16(2):114-118.
- Dilley A, Benito C, Hooper WC, Austin H, Miller C, El-Jamil M, Cottrell S, Benson J, Evatt BL, Patterson-Bamett A, Eller D, Philipp C. (2002) Mutations in the factor V, prothrombin and MTHFR genes are not risk factors for recurrent fetal loss. *J Matern Fetal Neonatal Med* 11 (3):176-182
- Dizon-Townson D, Meline L, Nelson L, Varner M, Ward K. (1997) Fetal carriers of the factor V Leiden mutation are prone to miscarriage and placental infarction. *Am J Obstet Gynecol* 177:402–405.
- Dizon-Townson D, Miller C, Sibai B, Spong C, Thom E, Wendel G, et al. (2005) The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. *Obstet Gynecol* 106:517–524.
- Drakeley A, Quenby S, Farquharson R. (1998) Mid-trimester loss - appraisal of a screening approach. *Hum Reprod* 13:1975–1980.

- Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. (2002) Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol* 99:135–144.
- Faridi R, Das V, Tripathi G, Talwar S, Parveen F, Agrawal S. (2009) Influence of activating and inhibitory killer immunoglobulin-like receptors on predisposition to recurrent miscarriages. *Hum Reprod* 24:1758–1764.
- Farquharson R, Quenby S, Greaves M. (2002) Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol* 100:408–413.
- Farquharson R, Jauniaux E, Exalto N. ESHRE Special Interest Group for Early Pregnancy -SIGEP. (2005) Updated and revised nomenclature for description of early pregnancy events. *Hum Reprod* 20(11):3008-3011.
- Ferlin A, Arredi B, Speltra E, Cazzadore C, Selice R, Garolla A, Lenzi A, Foresta C. (2007) Molecular and clinical characterization of Y chromosome microdeletions in infertile men: a 10-year experience in Italy. *J Clin Endocrinol Metab* 92(3):762-770.
- Finan R, Tamim H, Ameen G, Sharida H, Rashid M, Almawi W. (2002) Prevalence of factor V G1691A (factor V Leiden) and prothrombin G20210A gene mutations in a recurrent miscarriage population. *Am J Hematol* 71:300–305.
- Fisch H. (2009) Older men are having children, but the reality of a male biological clock makes this trend worrisome. *Geriatrics* 64(1):14-17.
- Fischer J, Colls P, Escudero T, Munné S. (2010) Preimplantation genetic diagnosis (PGD) improves pregnancy outcome for translocation carriers with a history of recurrent losses. *Fertil Steril* 94(1):283-289.
- Foka Z, Lambropoulos AF, Saravelos H, Karas G, Karavida A, Agorastos T, Zournatzi V, Makris PE, Bontis J, Kotsis A. (2000) Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations, but not methylenetetrahydrofolate reductase C677T, are associated with recurrent miscarriages. *Hum Reprod* 15:458–462.
- Friedman T, Gath D. (1989) The psychiatric consequences of spontaneous abortion. *Br J Psychiatry* 155:810-813.
- Fryns J, Van Buggenhout G. (1998) Structural chromosome rearrangements in couples with recurrent fetal wastage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 81:171–176.
- Gardella J, Hill J. (2000) Environmental toxins associated with recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 18(4):407–424.

- Gardner R, Sutherland G. (2004) Chromosome abnormalities and genetic counseling (3rd edn). New York: Oxford University Press Inc.
- Geis W, Branch W. (2001) Obstetric implications of antiphospholipid antibodies: pregnancy loss and other complications. *Clin Obstet Gynecol* 44(1):2-10.
- Gharavi A, Pierangeli S, Levy R, Harris N. (2001) Mechanisms of pregnancy loss in antiphospholipid syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 44(1):11-19.
- Gibson C, MacLennan A, Janssen N, Kist W, Hague W, Haan E, Goldwater P, Priest K, Dekker G. (2006) Associations between fetal inherited thrombophilia and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 194(4):947.e1-10.
- Girardi, G, Redecha P, Salmon J. (2004) Heparin prevents antiphospholipid antibody induced fetal loss by inhibiting complement activation. *Nat. Med* 10:1222–1226.
- Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. (2002) Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum Reprod* 17:2858–2864.
- Glueck CJ, Gogenini S, Munjal J, Tracy T, Pranikoff J, Wang P. (2008) Factor V Leiden mutation: a treatable etiology for sporadic and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 89(2):410-416.
- Gold KJ, Sen A, Hayward RA. (2010) Marriage and Cohabitation Outcomes after Pregnancy Loss. *Pediatrics* 125(5):1202-1207.
- Goldbach K, Dunn D, Toedter L, Lasker J. (1991) The effects of gestational age and gender on grief after pregnancy loss. *Am J Orthopsychiatry* 61:461.
- Göpel W, Ludwig M, Junge A, Kohlmann T, Diedrich K, Moller J. (2001) Selection pressure for the factor-V-Leiden mutation and embryo implantation. *Lancet* 358:1238-1239.
- Govindaiah V, Naushad SM, Prabhakara K, Krishna PC, Radha Rama Devi A. (2009) Association of parental hyperhomocysteinemia and C677T Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism with recurrent pregnancy loss. *Clin Biochem* 42:380–386.
- Greenfeld D, Walther V. (1991) Psychological aspects of recurrent pregnancy loss. *Infertil Reprod Med Clin North Am* 2: 235-247.
- Griesshammer M, Struve S, Harrison C. (2006) Essential thrombocythemia/polycythemia vera and pregnancy: the need for an observational study in Europe. *Semin Thromb Hemost.* 32(4 Pt 2):422-429.

- Grimbizis G, Camus M, Tarlatzis B, Bontis J, Devroey P. (2001) Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update* 7:161–174.
- Grimm E. (1962) Psychological investigation of habitual abortion. *Psychosom Med* 24:369-78.
- Gris JC. (2009) Thrombophilia and pregnancy loss: cause or association. *Thromb Research* 123(suppl 2):105-110.
- Hahlweg K. (1979) Konstruktion und Validierung des Partnerschaftsfragebogens PBF. *Z Klin Psychol* 8:17-40.
- Hahlweg K, Revenstorf D, Schindler L. (1982) Treatment of marital distress: comparing formats and modalities. *Adv Behav Res Ther* 4:57-74.
- Hart R, Khalaf Y, Yeong C, Seed P, Taylor A, Braude P. (2001) A prospective controlled study of the effect of intramural uterine fibroids on the outcome of assisted conception. *Hum Reprod* 16:2411-2417.
- Heijmans BT, Westendorp R, Slagboom P. (2000) Common gene variants, mortality and extreme longevity in humans. *Exp Gerontol* 35(6-7):865-877.
- Hetherington S. (1998) Intimate Relationship Scale. In C. M. Davis, W. L. Yarber, R. Bauserman, G. Schreer & S.L. Davis (Eds.). *Handbook of sexuality-related measures* (pp. 501-503). Thousand Oaks, CA: Sage.
- Hogge W, Byrnes A, Lanasa M, Surti U. (2003) The clinical use of karyotyping spontaneous abortions. *Am J Obstet Gynecol* 189:397-400.
- Hogge W, Prosen T, Lanasa M, Huber H, Reeves M. (2007) Recurrent spontaneous abortion and skewed X-inactivation: is there an association? *Am J Obstet Gynecol* 196(4):384-385.
- Hollett-Caines J, Vilos GA, Abu-Rafea B, Ahmad R. (2006) Fertility and pregnancy outcomes following hysteroscopic septum division. *J Obstet Gynaecol Can* 28(2):156-159.
- Homer H, Li T, Cooke I. (2000) The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril* 73(1):1–14.
- Hopps C, Mielnik A, Goldstein M, Palermo G, Rosenwaks Z, Schlegel P. (2003) Detection of sperm in men with Y chromosome microdeletions of the AZFa, AZFb and AZFc regions. *Hum Reprod* 18(8):1660-1665.
- Horowitz M, Wilnwe B, Alvarez A. (1979) Impact of events scale: a measure of subjective stress. *Psychosom Med* 41:209-218.

- Hviid T, Christiansen O. (2005) Linkage disequilibrium between human leukocyte antigen (HLA) class II and HLA-G – Possible implications for human reproduction and autoimmune disease. *Hum Immunol* 66:688–699.
- INSA, Inquérito Nacional de Saúde 2005-2006, DGS.(NHS, National Health Survey 2005-2006).  
[http://www.srsdocs.com/parcerias/publicacoes/estatistica/elementos\\_estatisticos\\_saude\\_2006](http://www.srsdocs.com/parcerias/publicacoes/estatistica/elementos_estatisticos_saude_2006).
- Ivanov P, Komsa-Penkova R, Konova E, Kovacheva K, Simeonova M, Popov J. (2009) Association of inherited thrombophilia with embryonic and postembryonic recurrent pregnancy loss. *Blood Coagul Fibrinolysis* 20(2):134-140.
- Janssen H, Cuisinier M, deGraauw K, Hoogduin K. (1997) A prospective study of risk factors predicting grief intensity following pregnancy loss. *Arch Gen Psychiatry* 54(1) 56-61.
- Jaslow C, Carney J, Kutteh W. (2010) Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. *Fertil Steril* 93(4):1234-1243.
- Jauniaux E, Farquharson R, Christiansen O, Exalto N. (2006) Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 21:2216–2222.
- Jivraj S, Rai R, Underwood J, Regan L. (2006) Genetic thrombophilic mutations among couples with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 21:1161–1165.
- Johnson M, Puddifoot J. (1996) The grief response in the partners of women who miscarry. *Br J Med Psychol* 69: 313-327.
- Kaare M, Painter J, Ulander V, Kaaja R, Aittomäki K. (2008) Sex chromosome characteristics and recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 90(6):2328-2333.
- Karaer A, Karaer K, Ozaksit G, Ceylaner S, Percin E. (2008) Y chromosome azoospermia factor region microdeletions and recurrent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 199(6):662.
- Kavalier F. (2005) Investigation of recurrent miscarriages. *BMJ*. 331(7509):121-122.
- Kesmodel U, Wisborg K, Olsen S, Henriksen T, Secher N. (2002) Moderate alcohol intake in pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *Alcohol Alcohol* 37:87-92.
- Keye, W. (1994) Recurrent abortion. Psychologic relationships. *Clin Obstet Gynecol* 37(3):671-680.

- King K, Smith S, Chapman M, Sacks G. (2010) Detailed analysis of peripheral blood natural killer (NK) cells in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 25(1):52-58.
- Kist W, Janssen N, Kalk J, Hague W, Dekker G, de Vries J. (2008) Thrombophilias and adverse pregnancy outcome: A confounded problem! *Thromb Haemost* 99(1):77-85.
- Kleinhaus K, Perrin M, Friedlander Y, Paltiel O, Malaspina D, Harlap S. (2006) Paternal age and spontaneous abortion. *Obstet Gynecol* 108(2):369–377.
- Klier C, Geller PA, Ritsher J. (2002) Affective disorders in the aftermath of miscarriage: A comprehensive review. *Arch Womens Ment Health* 5(4):129-149.
- Klock S, Chang G, Hiley A, Hill J. (1997) Psychological distress among women with recurrent spontaneous abortion. *Psychosomatics* 38(5):503–507.
- Kobashi G, Kato EH, Morikawa M, Shimada S, Ohta K, Fujimoto S, Minakami H, Yamada H.(2005) MTHFR C677T Polymorphism and factor V Leiden mutation are not associated with recurrent spontaneous abortion of unexplained etiology in Japanese women. *Semin Thromb Hemost* 31(3):266-271.
- Kovalevsky G, Gracia CR, Berlin JA, Sammel MD, Barnhart KT. (2004) Evaluation of the association between hereditary thrombophilias and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 164(5):558-63.
- Krabbendam I, Franx A, Bots ML, Fijnheer R, Bruinse H. (2005) Thrombophilias and recurrent pregnancy loss: a critical appraisal of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 118(2):143-53.
- Kruse C, Varming K, Christiansen OB. (2003) Prospective, serial investigations of the in-vitro lymphocyte cytokine production, CD62L expression and proliferative response to microbial antigens in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 18:2465–2472.
- Kujovich J.(2004) Thrombophilia and pregnancy complications. *Am J Obstet Gynecol* 191(2):412-24.
- Kuo P. (2002) Maternal trisomy 21 mosaicism and recurrent spontaneous abortion. *Fertil Steril* 78(2):432-433.
- Kutteh W. (1996) Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol* 174:1584-1589.

- Kutteh W, Yetman D, Carr A, Beck L, Scott R Jr. (1999) Increased prevalence of antithyroid antibodies identified in women with recurrent pregnancy loss but not in women undergoing assisted reproduction. *Fertil. Steril* 71:843–848.
- Kwak-Kim J, Chung-Bang H, Ng S, Ntrivalas E, Mangubat C, Beaman K, Beer A, Gilman-Sachs A. (2003) Increased T helper 1 cytokine responses by circulating T cells are present in women with recurrent pregnancy losses and in infertile with multiple implantation failures after IVF. *Hum Reprod* 18:767–773.
- Lashen H, Fear K, Sturdee D. (2004) Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study. *Hum Reprod* 19:1644–1646.
- Laurino M, Bennett R, Saraiya D, Baumeister L, Doyle D, Leppig K, Pettersen B, Resta R, Shields L, Uhrich S, Varga E, Raskind W. (2005) Genetic Evaluation and Counseling of Couples with Recurrent Miscarriage: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 14(3):165-181.
- Lee C, Slade P. (1996) Miscarriage as a traumatic event: a review of the literature and new implications for intervention. *J Psychosom Res* 40(3):235-244.
- Lee T, Sun G, Chao S. (2001) The effect of an infertility diagnosis on the distress, marital and sexual satisfaction between husbands and wives in Taiwan. *Hum Reprod* 16(8):1762-1767.
- Lim C, Cho J, Song I, Kang I, Yoon Y, Jun J. (2008) Estimation of chromosomal imbalances in preimplantation embryos from preimplantation genetic diagnosis cycles of reciprocal translocations with or without acrocentric chromosomes. *Fertil Steril* 90(6):2144-2151.
- Lima J. (2006). Trombofilias e Gravidez. *Boletim da SPHM* 21(3):6-23.
- Lindqvist P, Zöller B, Dählback B. (2001) Improved Hemoglobin status and reduced menstrual blood loss among female carriers of factor V Leiden – an evolutionary advantage? *Thromb. Haemost* 86:1122-1123.
- Lissalde-Lavigne G, Fabbro-Peray P, Cochery-Nouvellon E, Mercier E, Ripart-Neveu S, Balducchi J, Daurès JP, Perneger T, Quéré I, Dauzat M, Marès P, Gris JC. (2005). Factor V Leiden and prothrombin G20210A polymorphisms as risk factors for miscarriage during a first intended pregnancy: the matched case-control 'NOHA first' study. *J Thromb Haemost.* 3(10):2178-2184.

- Llahi-Camp J, Rai R, Ison C, Regan L, Taylor-Robison D. (1996) Association of bacterial vaginosis with a history of second trimester miscarriage. *Hum Reprod* 11(7):1575-1578.
- Lo W, Rai R, Hameed A, Marikinti K, Al-Ghamdi A, Regan L. (2008) Effect of body mass index on pregnancy outcome in women with unexplained recurrent miscarriage. Abstract FC6.06 BJOG 115 s1:60.
- Lucotte G, Mercier G. (2001) Population genetics of factor V Leiden in Europe. *Blood Cells Mol Dis* 27(2):362-367.
- Macklon N, Geraedts J, Fauser B. (2002) Conception to ongoing pregnancy: the 'black box' of early pregnancy loss. *Hum Reprod Update* 8(4):333-343.
- Maconochie N, Doyle P, Prior S, Simmons R. (2007) Risk factors for first trimester miscarriage - results from a UK-population-based case-control study. *BJOG* 114(2):170-186.
- Magee P, MacLeod A, Tata P, Regan L. (2003) Psychological distress in recurrent miscarriage: the role of prospective thinking and role and goal investment. *J Reprod Infant Psychol* 21(1):35-47.
- Majerus P. (1994) Human genetics. Bad blood by mutation. *Nature* 369:14-15.
- Makhseed M, Raghupathy R, Azizieh F, Omu A, Al-Shamali E, Ashkanani L. (2001) Th1 and Th2 cytokine profiles in recurrent aborters with successful pregnancy and with subsequent abortions. *Hum Reprod* 16:2219–2226.
- Makino T, Tabuchi T, Nakada K, Iwasaki K, Tamura S, Iizuka R. (1990) Chromosomal analysis in Japanese couples with repeated spontaneous abortions. *Int J Fertil* 35:266–270.
- Maneschi F, Zupi E, Marconi D, Valli E, Romanini C, Mancuso S. (1995) Hysteroscopically detected asymptomatic mullerian anomalies. Prevalence and reproductive implications. *J Reprod Med* 40(10):684–688.
- Mann E. (1959) Habitual abortion: a report in two parts on 160 patients. *Am J Obstet Gynecol* 77:706-718.
- Manno M, Tomei F, Marchesan E. (2007) Polycystic ovary-related miscarriage: should metformin be proposed to such frustrated women? *Hum Reprod* 22(2):623.
- Marquard K, Westphal L, Milki A, Lathi R. (2010) Etiology of recurrent pregnancy loss in women over the age of 35 years. *Fertil Steril* 94(4):1473-1477.
- Matias L, Parreira S, Figueiras V. (2000) Na sombra de um sonho – Comparação do feminino e do materno entre mulheres com e sem história de aborto



- espontâneo recorrente. In J. Ribeiro, I. Leal e M. Dias (Coords.), *Actas do 3º Congresso Nacional de Psicologia da Saúde* (pp. 445-457). Lisboa: ISPA.
- Mekosh-Rosenbaum V, Lasker J. (1995) Effects of pregnancy outcomes on marital satisfaction: A longitudinal study of birth and loss. *Infant Mental Health Journal* 16(2):127-143.
- Metwally M, Saravelos S, Ledger W, Li TC. (2010) Body mass index and risk of miscarriage in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 94(1):290-295.
- Middeldorp S. (2007) Thrombophilia and pregnancy complications: cause or association? *J Thromb Haemost* 5(Suppl)1:276-282.
- Minks J, Robinson W, Brown C. (2008) A skewed view of X chromosome inactivation. *J Clin Invest* 118(1):20-23.
- Miyakis S, Lockshin M, Atsumi T, Branch D, Brey R, Cervera R, Derksen R, de Groot P, Koike T, Meroni P, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos P, Krilis S. (2006) International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 4:295–306.
- Miyamoto T, Hasuike S, Yogev L, Maduro M, Ishikawa M, Westphal H, Lamb D. (2003) Azoospermia in patients heterozygous for a mutation in SYCP3. *Lancet* 362:1714-1719.
- Moffett A, Regan L, Braude P. (2004) Natural killer cells, miscarriage, and infertility, *BMJ* 329:1283-1285.
- Munné S, Sandalinas M, Escudero T, Fung J, Gianaroli L, Cohen J. (2000) Outcome of preimplantation genetic diagnosis of translocations. *Fertil Steril* 73(6):1209-18.
- Nardo L, Sallam H. (2006) Progesterone supplementation to prevent recurrent miscarriage and to reduce implantation failure in assisted reproduction cycles. *Reprod Biomed Online* 13(1):47-57.
- Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. (2010) Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 95(9):44-48.
- Nelen W, Blom H, Steegers E, den Heijer M, Eskes T. (2000) Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis. *Fertil Steril* 74(6):1196-1196.
- Nepomnaschy P, Welch K, McConnell D, Low B, Strassmann B, England B. (2006) Cortisol levels and very early pregnancy loss in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 103(10):3938-3942.

- Neugebauer R, Kline J, Stein Z, Shrout P, Warburton D, Susser M. (1996) Association of stressful life events with chromosomally normal spontaneous abortion. *Am J Epidemiol* 143: 588–596.
- Neugebauer R, Kline J, Shrout P, Skodol A, O'Connor P, Geller PA, Stein Z, Susser M. (1997) Major depressive disorder in the 6 months after miscarriage. *JAMA*. 277(5):383-8.
- Nikcevic A, Tunkel S, Kuczmierczyk A, Nicolaidis K. (1999) Investigation of the cause of miscarriage and its influence on women's psychological distress. *BJOG* 106:808-813.
- Nilsson I, Asted B, Hedner U. (1975) Intrauterine Death and circulating anticoagulant. *Acta Med Scand* 197:153-159.
- Norrie G, Farquharson RG, Greaves M. (2009) Screening and treatment for heritable thrombophilia in pregnancy failure: inconsistencies among UK early pregnancy units. *Br J Haematol* 144(2):241-244.
- Nygren P, Fu R, Freeman M, Bougatsos C, Guise J. (2008) Screening and Treatment for Bacterial Vaginosis in Pregnancy: Systematic Review to Update the 2001 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2008 Jan. Report No. 08-05106-EF-1.
- Oakeshott P, Hay P, Hay S, Steinke F, Rink E, Kerry S. (2002) Association between bacterial vaginosis or chlamydial infection and miscarriage before 16 weeks' gestation: prospective community based cohort study. *BMJ* 325 (7376):1334.
- Oates-Whitehead R, Haas D, Carrier J. (2003) Progestogen for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* (4):CD003511.
- Ober C, Karrison T, Odem R, Barnes RB, Branch D, Stephenson M, Baron B, Walker M, Scott J, Schreiber J. (1999) Mononuclear-cell immunization in prevention of recurrent miscarriages: a randomised trial. *Lancet* 354:365–369.
- Ogasawara M, Aoki K, Okada S, Suzumori K. (2000) Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. *Fertil Steril* 73(2):300–304.
- Otani T, Roche M, Mizuike M, Colls P, Escudero T, Munné S. (2006) Preimplantation genetic diagnosis significantly improves the pregnancy outcome of translocation carriers with a history of recurrent miscarriage and unsuccessful pregnancies. *Reprod Biomed Online* 13(6):869-874.

- Özdemir T, Eyduran E. (2005) Comparison of Chi-Square and Likelihood Ratio Chi-Square tests: Power of tests. *J Appl Sci Res* 1:242-244.
- Paiva S, Ruas L, Campos M, Melo M, Santos J, Lobo A, Sobral E, Marta E, Moura P, Carvalheiro M. (2007) Obesidade e gravidez. *Rev Port Endoc Diab Metabol* 2:7-10.
- Pasquier E, Bohec C, De Saint Martin L, Le Maréchal C, Le Martelot M, Roche S, Laurent Y, Férec C, Collet M, Mottier D. (2007) Strong evidence that skewed X-chromosome inactivation is not associated with recurrent pregnancy loss: an incident paired case control study. *Hum Reprod* 22(11):2829-2833.
- Pasquier E, Bohec C, Mottier D, Jaffuel S, Mercier B, Férec C, Collet M, De Saint Martin L. (2009) Inherited thrombophilias and unexplained pregnancy loss: an incident case-control study. *J Thromb Haemost* 7(2):306-11.
- Patton, P. (1994). Anatomic uterine defects. *Clin Obstet Gynecol* 37 (3):705-721.
- Patton P, Novy M, Lee D, Hickok L. (2004) The diagnosis and reproductive outcome after surgical treatment of the complete septate uterus, duplicated cervix and vaginal septum. *Am J Obstet Gynecol* 190(6):1669-1675.
- Porter T, La Coursiere Y, Scott J (2006) Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* (19):CD000112.
- Potvin L, Lasker J, Toedter L. (1989) Measuring Grief: a short version of the perinatal grief scale. *J Psychopathol Behav Assess* 11:29-44.
- Propst A, Hill J. (2000) Anatomic Factors Associated with Recurrent Pregnancy Loss. *Semin Rep Med* 18:341-350.
- Qu X, Yang M, Zhang W, Liang L, Yang Y, Zhang Y, Deng B, Gao W, Liu J, Yang Q, Kong B, Gong F. (2008) Osteopontin expression in human decidua is associated with decidual natural killer cells recruitment and regulated by progesterone. *In Vivo* 22:55–61.
- Quenby S, Mountfield S, Cartwright J, Whitley G, Chamley L, Vince G. (2005) Antiphospholipid antibodies prevent extravillous trophoblast differentiation. *Fertil Steril* 83: 691–698.
- Quenby S, Nik H, Innes B, Lash G, Turner M, Drury J, Bulmer J. (2009) Uterine natural killer cells and angiogenesis in recurrent reproductive failure. *Hum Reprod* 24:45–54.

- Raga F, Bauset C, Remohi J, Bonilla-Musoles F, Simon C, Pellicer A. (1997) Reproductive impact of congenital Mullerian anomalies. *Hum Reprod* 12(10):2277- 2281.
- Rai R, Regan L, Clifford K, Pickering W, Dave M, Mackie I, McNally T, Cohen H. (1995a) Antiphospholipid antibodies and beta2-glycoprotein-I in 500 women with recurrent miscarriage: results of a comprehensive screening approach. *Hum Reprod* 10:2001-2005.
- Rai R, Clifford K, Cohen H, Regan L. (1995b) High prospective fetal loss rate in untreated pregnancies of women with recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies. *Hum Reprod* 10:3301-3304.
- Rai R, Regan L. (1997a) Antiphospholipid antibodies, infertility and recurrent miscarriage. *Curr Opin Obstet Gynecol* 9(4):279-282.
- Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. (1997b) Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies. *BMJ* 314:253-257.
- Rai R, Backos M, Rushworth F, Regan L. (2000) Polycystic ovaries and recurrent miscarriage-a reappraisal. *Hum Reprod* 15:612–615.
- Rai R. (2002a) Recurrent miscarriage - a critical appraisal. *Reproductive Medicine Review* 10(3):165-176. Cambridge Univ Press.
- Rai R, Backos M, Elgaddal S, Shlebak A, Regan L. (2002b) Factor V Leiden and recurrent miscarriage-prospective outcome of untreated pregnancies. *Hum Reprod* 17(2):442-445.
- Rai R, Regan L. (2006) Recurrent Miscarriage. *Lancet* 368:601–611.
- Rasch V. (2003) Cigarette, alcohol, and caffeine consumption: Risk factors for spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 82:182–188.
- RCOG - Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (2003). *Guideline 17: the Management of Recurrent Miscarriage.1998/revised 2003* RCOG Press, London.
- Read J. (1999) ABC of sexual health: sexual problems associated with infertility, pregnancy and aging. *BMJ* 318:587-589.
- Reichman D, Laufer M, Robinson B. (2009) Pregnancy outcomes in unicornuate uteri: a review. *Fertil Steril* 91(5):1886-94.
- Regan L, Braude P, Trembath P. (1989) Influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortion. *BMJ* 299:541–545.

- Regan L, Owen E, Jacobs H. (1990) Hypersecretion of luteinising hormone, infertility, and miscarriage. *Lancet* 336:1141-1144.
- Regan L. (1991) Recurrent miscarriage. *BMJ* 302:543-44.
- Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I.(2003). Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 15;361(9361):901-908.
- Reznikoff-Etievan M, Cayol V, Carbonne B, Robert A, Coulet F, Millez J. (2001) Factor V Leiden and G20210A prothrombin mutations are risk factors for very early recurrent miscarriage. *BJOG* 108:1251-1254.
- Rhand J, Wu X, Guller S. (1994) Reduction of annexin V on placental vili of women with antiphospholipid antibodies and recurrent spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 171:1566-1572.
- RMITG-Recurrent Miscarriage Immunotherapy Trialists Group. (1994) Worldwide collaborative observational study and meta-analysis on allogenic leukocyte immunotherapy for recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol* 32:55-72.
- Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe G, Walker I, Greaves M, Brenkel I, Regan L, Greer I. (2006) Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Br J Haematol* 132 (2):171-196.
- Robinson W, Beever C, Brown C, Stephenson M. (2001) Skewed X inactivation and recurrent spontaneous abortion. *Semin Reprod Med* 19(2):175-181.
- Rodger M, Paidas M, McLintock C, Middeldorp S, Kahn S, Martinelli I, Hague W, Rosene Montella K, Greer I. (2008) Inherited thrombophilia and pregnancy complications revisited. *Obstet Gynecol* 112(2 Pt 1):320-324.
- Rodrigues I, Rodrigues C. (2000) A minoria silenciosa... relacionamento conjugal e satisfação sexual em mulheres e casais inférteis. In J. Ribeiro, I. Leal e M. Dias (Coords.), *Actas do 3º Congresso Nacional de Psicologia da Saúde* (pp. 339-331). Lisboa: ISPA.
- Roqué H, Paidas M, Funai E, Kuczynski E, Lockwood C. (2004) Maternal thrombophilias are not associated with early pregnancy loss. *Thromb Haemost* 91(2):290-295.
- Rosendaal F, Koster T, Vandenbroucke J, Reitsma P. (1995) High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* 85(6)1504-1508

- Rosendaal F, Doggen C, Zivelin A, Arruda V, Aiach M, Siscovick D, Hillarp A, Watzke H, Bernardi F, Cumming A, Preston F, Reitsma P. (1998) Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb Haemost* 79(4):706-708.
- Rossier M, Bays V, Vial Y, Ahtari C. (2008) Congenital uterine anomalies: diagnosis, prognosis and management. *Rev Med Suisse* 22;4(176):2253-2260.
- Roswell E, Jongman G, Kilby M, Kirchmeier R, Orford J. (2001) The psychological impact of recurrent miscarriage, and the role of counseling at a pre-pregnancy clinic. *J Reprod Infant Psychol* 19(1):33-45.
- Rubio C, Simon C, Blanco J, Vidal F, Minguez Y, Egozcue J, Crespo J, Remohi J, Pellicer A. (1999) Implications of sperm chromosome abnormalities in recurrent miscarriage. *J Assist Reprod Genet* 16(5):253-258.
- Ruiz-Irastorza G, Khamashta M. (2009) Managing lupus patients during pregnancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 23(4):575-82.
- Sacks G, Seyani L, Lavery S, Trew G. (2004) Maternal C-reactive protein levels are raised at 4 weeks gestation. *Hum Reprod* 19(4):1025-1030.
- Sadler T, Langman J, Leland J. (2006) *Langman's Medical Embryology*. 10<sup>th</sup> edn Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
- Salim R, Regan L, Woelfer B, Backos M, Jurkovic D. (2003) A comparative study of the morphology of congenital uterine anomalies in women with and without a history of recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 28:162–166.
- Salim R, Jurkovic D. (2004) Assessing congenital uterine anomalies: the role of three-dimensional ultrasonography. *Best Practice & Research Clin Obstet Gynaecol* 18(1):29–36.
- Salzani A, Yela D, Gabiatti J, Bedone A, Monteiro I (2007) Prevalence of uterine synechia after abortion evacuation curettage. *Sao Paulo Med J* 125(5):261-264.
- Sarafana S, Coelho R, Neves A, Trindade J. (2007) Aspectos da Imunologia da Gravidez. *Acta Med Port* 20:355-358.
- Saravelos S, Cocksedge K, Li TC. (2008) Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal . *Hum Reprod Update* 14(5):415–429.

- Saravelos S, Cocksedge K, Li T. (2010) The pattern of pregnancy loss in women with congenital uterine anomalies and recurrent miscarriage. *Reprod Biomed Online* 20 (3): 416-422.
- Sata F, Yamada H, Suzuki K, Saijo Y, Kato E, Morikawa M, Minakami H, Kishi R. (2005) Caffeine intake, CYP1A2 polymorphism and the risk of recurrent pregnancy loss. *Mol Hum Reprod* 11(5):357–360.
- Scott J. (2003) Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*; 1: CD000112.
- Sebire N, Regan L, Rai R. (2002) Biology and pathology of the placenta in relation to antiphospholipid antibody-associated pregnancy failure. *Lupus* 11: 641–643.
- Sehirali S, Inal M, Yildirim Y, Balim Z, Kosova B, Karamizrak T, Sancı M, Topcuoglu N, Tinar S. (2005) Prothrombin G20210A mutation in cases with recurrent miscarriage: a study of the mediterranean population. *Arch Gynecol Obstet* 273(3):170-173.
- Seligsohn A, Lubetsky L. (2001) Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 344:1222-1231.
- Serrano F, Borges A, Nogueira I. (2002) Síndrome de Ac. Antifosfolípidos Primário e Gravidez. *J Col Iber- Americ Reumatol* (1) Suppl 1:52.
- Serrano F. (2006a) Trombofilia e Pré-eclâmpsia. *Arq. Mat Alfredo Costa* 50-54
- Serrano F, Lima ML. (2006b) Recurrent miscarriage: psychological and relational consequences for couples. *Psychol Psychother* 79:585-94.
- Serrano F. (2008). Trombofilias Hereditárias e Adquiridas e Gravidez. *Boletim da SPHM* 23(3):9-16.
- Serrano F, Nogueira I, Borges I, Branco J. (2009) Primary Antiphospholipid Syndrome: Pregnancy Outcome in a Portuguese Population. *Acta Reumatol Port* 34(3):492-497.
- Shennan A, Crawshaw S, Briley A, Hawken J, Seed P, Jones G, Poston L. (2006) A randomised controlled trial of metronidazole for the prevention of preterm birth in women positive for cervicovaginal fetal fibronectin: the PREMETS Study. *BJOG* 113(1):65-74.
- Sierra S, Stephenson M. (2006) Genetics of recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 24:17–24.
- Signorello B, McLaughlin J. (2004) Maternal caffeine consumption and spontaneous abortion: a review of the epidemiologic evidence. *Epidemiology* 15:229–239.

- Silver R, Zhao Y, Spong C, Sibai B, Wendel G Jr, Wenstrom K, Samuels P, Caritis S, Sorokin Y, Miodovnik M, O'Sullivan M, Conway D, Wapner R. (2010) Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications. *Obstet Gynecol* 115(1):14-20.
- Simon N, Rothman D, Goff J, Senturia A. (1969) Psychological factors related to spontaneous and therapeutic abortion. *Am J Obstet Gynecol* 104:799-806.
- Simon C, Martinez L, Pardo F, Tortajada M, Pellicer A. (1991) Mullerian defects in women with normal reproductive outcome. *Fertil Steril* 56(6):1192–1193.
- Slama R, Bouyer J, Windham G, Fenster L, Werwatz A, Swan S. (2005) Influence of paternal age on the risk of spontaneous abortion. *Am J Epidemiol* 161(9):816–823.
- Soifer R. (1992). *Psicologia da gravidez, parto e puerpério*. Porto Alegre: Ed. Artes Médicas.
- Sood R. (2009) Thrombophilia and fetal loss: Lessons from gene targeting in mice. *Thromb Res*. 123(Suppl 2):S79-84.
- Sottillotta G, Oriana V, Latella C, Luise F, Piromalli A, Ramirez F, Mammì C, Santoro R, Iannaccaro P, Muleo G, Lombardo V. (2006) Genetic prothrombotic risk factors in women with unexplained pregnancy loss. *Thromb Res* 117(6):681-684.
- Stella C, How H, Sibai B. (2006) Thrombophilia and Adverse Maternal–Perinatal Outcome: Controversies in Screening and Management. *Am J Perinatol* 23:499–506.
- Stephenson M. (1996) Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples. *Fertil Steril* 66(1):24–29
- Stephenson M, Awartani K, Robinson W. (2002) Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study. *Hum Reprod* 17:446–451.
- Stephenson M, Kutteh W. (2007) Evaluation and management of recurrent early pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol* 50(1):132-145.
- Stern J, Dorfmann A, Gutierrez-Najar A, Cerrillo M, Coulam C. (1996) Frequency of abnormal karyotypes among abortuses from women with and without a history of recurrent spontaneous abortion. *Fertil Steril* 65(2):250-253.
- Stirrat G. (1990) Recurrent miscarriage: definition and epidemiology. *Lancet* 336:673-675.
- Stone S, Khamashta M, Poston L. (2001) Placentation, antiphospholipid syndrome and pregnancy outcome. *Lupus* 10:67-74.



- Stone S, Hunt B, Khamashta M, Bewley S, Nelson-Piercy C. (2005) Primary antiphospholipid syndrome in pregnancy: an analysis of outcome in a cohort of 33 women treated with a rigorous protocol. *J Thromb Haemost* 3(2):243-245.
- Stray-Pedersen B, Stray-Pedersen S. (1984) Etiologic factors and subsequent reproductive performance in 195 couples with a prior history of habitual abortion. *Am J Obstet Gynecol* 148(2):140-146.
- Sugiura-Ogasawara M, Furukawa T, Nakano Y, Hori S, Aoki K, Kitamura T. (2002). Depression as a potential causal factor in subsequent miscarriage in recurrent spontaneous aborters. *Hum Reprod* 17(10):2580-2584.
- Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Nakanishi T, Kumamoto Y, Suzumori K. (2005) Pregnancy outcome in recurrent aborters is not influenced by Chlamydia IgA and/or G. *Am J Reprod Immunol* 53(1):50-53.
- Sugiura-Ogasawara M, Sato T, Suzumori N, Kitaori T, Kumagai K, Ozaki Y. (2009) The polycystic ovary syndrome does not predict further miscarriage in Japanese couples experiencing recurrent miscarriages. *Am J Reprod Immunol* 61:62–67.
- Sullivan A, Lewis T, Stephenson M, Odem R, Schreiber J, Ober C, Branch D. (2003) Pregnancy outcome in recurrent miscarriage patients with skewed X chromosome inactivation. *Obstet Gynecol* 101:1236-1242.
- Sullivan A, Silver R, LaCoursiere Y, Porter F, Branch D. (2004) Recurrent fetal aneuploidy and recurrent miscarriage. *Obstet Gynecol* 104(4):784–788.
- Summers P. (1994) Microbiology relevant to recurrent miscarriage. *Clin Obstet Gynecol* 37(3):722-729.
- Swanson K. (1999) Research-based practice with women who have miscarriages. *Image J Nurs Sch* 31(4):339-345.
- Swanson K, Karmali ZA, Powell S, Pulvermakher F. (2003) Miscarriage effects on couples' interpersonal and sexual relationships during the first year after loss: women's perceptions. *Psychosom Med* 65(5):902-10.
- Tharapel A, Tharapel S, Bannerman R. (1985) Recurrent pregnancy losses and parental chromosome abnormalities: a review. *Br J Obstet Gynaecol* 92:899–914.
- Toth B, Vocke F, Rogenhofer N, Friese K, Thaler C, Lohse P. (2008) Paternal thrombophilic gene mutations are not associated with recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 60(4):325-332.
- Toedter L, Lasker J, Qlhadeff M. (1988) The perinatal grief scale. Development and initial validation. *Am J Orthopsychiatry* (58):435-449.

- Tolstrup J, Kjaer S, Munk C, Madsen L, Ottesen B, Bergholt T, Grønbaek M. (2003) Does caffeine and alcohol intake before pregnancy predict the occurrence of spontaneous abortion? *Hum Reprod* 18(12):2704-2710.
- Tulppala M, Ylikorkala O. (1999) Current concepts in the pathogenesis of recurrent miscarriage. *Current Obstet Gynaecol* (9):2-6.
- Turri D, Rosselli M, Simioni P, Tormene D, Grimaudo S, Martorana G, Siragusa S, Mariani G, Cottone M. (2001) Factor V Leiden and prothrombin gene mutation in inflammatory bowel disease in a Mediterranean area. *Dig Liver Dis* 33(7):559-562.
- Uehara S, Hashiyada M, Sato K, Sato Y, Fujimori K, Okamura K. (2001) Preferential X-chromosome inactivation in women with idiopathic recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 76(5):908-914.
- Uthman I, Khamashta M. (2005) Ethnic and geographical variation in antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Ann Rheum Dis* 64(12):1671-1676.
- Vargas R, Bompeixe E, Franca P, Moraes M, Bicalho M. (2009) Activating killer cell immunoglobulin-like receptor genes' association with recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 62:34-43.
- von Linsingen R, Bompeixe E, Bicalho M. (2005) A case-control study in IL6 and TGFB1 gene polymorphisms and recurrent spontaneous abortion in southern Brazilian patients. *Am J Reprod Immunol* 53(2):94-99.
- Walch K, Huber J. (2008) Progesterone for recurrent miscarriage: truth and deceptions. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 22(2):375-389.
- Warburton D, Dallaire L, Thangavelu M, Ross L, Levin B, Kline J. (2004). Trisomy recurrence: A reconsideration based on North America data. *Am J Hum Genet* 75: 376–385.
- Warburton D, Kline J, Kinney A, Yu CY, Levin B, Brown S. (2009) Skewed X chromosome inactivation and trisomic spontaneous abortion: no association. *Am J Hum Genet* 85(2):179-193.
- Warren JE, Silver RM. (2008). Genetics of pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol* 51:84–95.
- Wilcox A, Weinberg C, O'Connor J, Baird D, Schlatterer J, Canfield R, Armstrong E, Nisula B. (1988) Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med* 319(4):189-194.
- Wilson W, Gharavi A, Koike T, Lockshin M, Branch D, Piette J, Brey R, Derksen R, Harris E, Hughes G, Triplett D, Khamashta M. (1999) International consensus statement

- on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis & Rheum* 42:1309-1311.
- Windham G, Von Behren J, Fenster L, Schaefer C, Swan S. (1997) Moderate maternal alcohol consumption and risk of spontaneous abortion. *Epidemiology* 8(5):509-514.
- Windham G, Von Behren J, Waller K, Fenster L. (1999) Exposure to environmental and mainstream tobacco smoke and risk of spontaneous abortion. *Am J Epidemiol* 149(3):243-247.
- Woelfer B, Salim R, Banerjee S, Elson J, Regan L, Jurkovic D. (2001) Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies detected by threedimensional ultrasound screening. *Obstet Gynecol* 98:1099–1103.
- Wold A , Pham N, Arici A. (2006) Anatomic factors in recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 24(1):25-32.
- World Health Organization. (1992) *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*. 10th Edn. Vol. 1, WHO, Geneva Switzerland.
- World Health Organization. (1999) *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. Report of a WHO consultation on obesity. WHO, Geneva Switzerland.
- Wu S, Stephenson MD. (2006) Obstetrical antiphospholipid syndrome. *Semin Reprod Med* 24(1):40-53.
- Yamada H, Kato E, Kobashi G, Ebina Y, Shimada S, Morikawa M, Sakuragi N, Fujimoto S. (2001) High NK cell activity in early pregnancy correlates with subsequent abortion with normal chromosomes in women with recurrent abortion. *Am J Reprod Immunol* 46:132–136.
- Yang C, Stone P, Stewart A. (2006) The epidemiology of recurrent miscarriage: A descriptive study of 1214 prepregnant women with recurrent miscarriage. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 46:316–322.
- Yu D, Wong Y, Cheong Y, Xia E, Li T. (2008) Asherman syndrome--one century later. *Fertil Steril* 89(4):759-779.
- Zinaman M, Clegg E, Brown C, O'Connor J, Selevan S. (1996) Estimates of human fertility and pregnancy loss. *Fertil Steril* 65(3):503-509.