

# Abortamento de Repetição

**Cristiano Caetano Salazar**

**João Sabino Lahorgue da Cunha Filho**

**Denise Schlatter**

**Simone da Silva Mattiello**

**Andréa Cintra Facin**

**Fernando Monteiro de Freitas**

**Eduardo Pandolfi Passos**

*Serviço de Ginecologia e Obstetrícia – Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Universidade Federal do Rio Grande do Sul*

Aborto, pela definição da Organização Mundial de Saúde, significa o término da gravidez antes de 20 semanas de gestação ou com peso fetal inferior a 500g. Cerca de 10 a 15% das gestações entre 4 e 20 semanas são reconhecidas clinicamente como abortamento espontâneo, embora se estime que a taxa real de perda gestacional precoce (até 12 semanas) seja próxima de 50% - isto é, abortos nas 2 a 4 semanas seguintes à concepção, não diagnosticados (RCOG, 1998; Li, 1998; Speroff, 1994). Ademais, o conhecimento sobre a porcentagem de óocitos fertilizados que não se implantam justifica a elevação da estimativa acima.

Abortamento de repetição ou abortamento habitual é definido como três ou mais abortos consecutivos, e ocorre em cerca de 0,5 a 3% dos casais em vida reprodutiva. Com base nas incidências acima, a frequência esperada de três abortamentos consecutivos em um casal seria de 0,3%, o que demonstra que nesses pacientes, em particular, deve existir uma causa subjacente responsável pela frequência adicional (RCOG, 1998).

A paciente com abortamento de repetição usualmente se apresenta como uma pessoa frustrada, ansiosa, temerosa com relação a novas gestações e a possibilidade de novas decepções, ao mesmo tempo que não desiste de tentar um filho. Entretanto, as causas do abortamento habitual são

muitas vezes indeterminadas, e os tratamentos, frustrantes. Em torno de 50% dos casos, é possível identificar uma patologia responsável pelo quadro, e, na maior parte desses casos, existem tratamentos viáveis, como podemos ver adiante.

## Fatores Genéticos

Apesar das anormalidades cromossômicas fetais serem apontadas como a causa mais frequente de abortamentos precoces esporádicos, elas são menos frequentes em mulheres com abortamento de repetição. Cerca de 3 a 8 % dos casais com história de abortamento de repetição possuem uma anormalidade cromossômica identificável, mais comumente uma translocação balanceada, podendo ocorrer tanto no homem como na mulher (Speroff, 1994; RCOG, 1998). Outras anormalidades encontradas são cromossomos em anel, mosaicismo e inversões cromossômicas. A maioria dos autores, portanto, recomenda a realização de cariótipo do casal em investigação para abortamento habitual, especialmente se na família existe história de abortos repetidos, malformação fetal ou retardo mental – embora não exista tratamento para as causas cromossômicas. Podem ocorrer,

também, alterações gênicas, não passíveis de detecção por cariótipo, e problemas na gametogênese.

A cariotipagem dos produtos da concepção fornece informações importantes sobre o prognóstico de futuras gestações em um casal com perdas repetidas, especialmente se os pacientes têm cariótipo normal (Lima & Baracat, 1995; RCOG, 1998). As perdas fetais precoces e espontâneas são associadas, em 50 a 70% dos casos, a alterações cromossômicas, como trissomias autossômicas (50%), monossomias (25%) e poliploidia (20%) (Lima & Baracat, 1995; Stephenson, 1996). A determinação da euploidia ou aneuploidia dos produtos do conceito é muito útil, pois há crescente probabilidade de as gestações subseqüentes apresentarem o mesmo cariótipo. Quando o embrião é aneuploide, 75% abortam antes da oitava semana de gestação, ao passo que nos embriões com desenvolvimento anormal, mas euploides, o pico de abortamento é na 13ª semana, sendo que a frequência aumenta drasticamente após os 35 anos (Lima & Baracat, 1995).

Infelizmente, o tratamento dos casos de abortamento habitual determinado por fatores genéticos tem uma limitação maior, praticamente inexistindo tratamentos. Estima-se que fatores genéticos conhecidos estão associados a apenas 32% de expectativa de uma criança normal (Lima & Baracat, 1995). Os casais com anormalidades cromossômicas devem ser encaminhados a aconselhamento genético. Há possibilidade de tratamento por reprodução assistida, realizando inseminação artificial ou fertilização *in vitro* com gametas heterólogos.

## Fatores Anatômicos

As anormalidades uterinas são encontradas em 9 a 16% das mulheres de abortamento de repetição, podendo teoricamente resultar em uma vascularização insuficiente para uma gestação e limitar o espaço para o desenvolvimento do feto, devido à distorção da cavidade (Stephenson, 1996; RCOG, 1998; Speroff, 1994). Associam-se geralmente a abortamentos de final de primeiro ou durante o segundo trimestre. É difícil, entretanto, avaliar a verdadeira importância dessas anormalidades nos casos de abortamento habitual, já que a incidência de alterações como septo uterino, por exemplo, é semelhante nas mulheres com e sem história reprodutiva normal.

Os defeitos mais comumente encontrados são sinéquias uterinas, septo uterino, útero em T, útero bicorno, didelfos e unicornuado. A investigação diagnóstica compreende a histerossalpin-

gografia, a histeroscopia, a ecografia transvaginal e/ou, em alguns casos, a laparoscopia (Speroff, 1994). Em nosso serviço, utilizamos como rotina a histeroscopia, visto que não há preocupação especial com a permeabilidade tubária, há possibilidade de realização em regime ambulatorial, tem menos chance de infecção e possui, segundo pesquisa realizada em nossas pacientes, uma sensibilidade e uma especificidade maiores para detecção de lesões intracavitárias (Passos et al., 1996). A ultra-sonografia e a histerossalpingografia também são ferramentas diagnósticas eficazes e pouco invasivas na investigação, detectando também alterações no contorno externo do útero.

O tratamento do fator anatômico é controverso. O uso da metroplastia é associado com infertilidade pós-operatória significativa e traz risco de rotura uterina durante o trabalho de parto. A miomectomia laparotômica também é controversa, pois não se sabe até que ponto a retirada de um mioma subseroso ou intramural pode beneficiar as pacientes com abortamento. O uso da histeroscopia cirúrgica para retirada de miomas, pólipos, sinéquias e septo uterino parece resultar em um prognóstico fértil muito melhor, mas ainda não há ensaios randomizados em relação à gravidez. A cerclagem cervical profilática para pacientes com anormalidades müllerianas é uma possibilidade terapêutica que apresenta resultados contraditórios em diferentes estudos, mas constitui uma opção considerável em pacientes com perdas tardias e anomalias como útero bicorno ou unicorno e em mulheres com hipoplasia uterina por exposição ao dietilstilbestrol (RCOG, 1998; Speroff, 1994). É esta a conduta que rotineiramente tomamos em nosso serviço no tratamento de abortamentos por causa anatômica, com base no trabalho de Acien (1993).

A incompetência istmo-cervical é frequentemente apontada como causa de abortamento de 2º trimestre e pode ser diagnosticada pela história clínica (aborto precedido de rotura espontânea de membranas ou dilatação cervical indolor), histerossalpingografia e histeroscopia. O tratamento também é a cerclagem profilática, embora um importante ensaio clínico randomizado tenha observado redução no nascimento pré-termo, mas sem melhora na sobrevivência fetal (RCOG, 1998). A ultra-sonografia com aferição do comprimento do colo uterino durante o segundo trimestre tem levado algumas pacientes, consideradas de maior risco, a realizar a cerclagem profilática, como parte de um estudo internacional multicêntrico. Além de tudo, há autores propondo a cerclagem profilática transabdominal pré-concepcional como tratamento profilático para pacientes com abortamento de segundo trimestre (RCOG, 1998). Em todas

essas abordagens profiláticas, deve-se considerar o risco anestésico, cirúrgico e obstétrico do procedimento, bem como a maior incidência de infecção ovular em pacientes cercladas.

## Fatores Endocrinológicos

Um dos fatores endocrinológicos mais apontados na etiologia do abortamento habitual é a Insuficiência de Fase Lútea, com prevalência bastante variada: de 3,5 a 28% (Stephenson, 1996; RCOG, 1998; Lima & Baracat, 1995). Esse é o termo que descreve a incapacidade do corpo lúteo em fornecer progesterona suficiente para completar as transformações do endométrio iniciadas pelo estrogênio, o que produziria um ambiente inadequado à implantação do blastocisto. Geralmente produz abortos precoces, entre a quarta e oitava semanas.

A insuficiência lútea pode tanto determinar encurtamento do ciclo menstrual, como atraso (subclínico) na maturação endometrial. O papel da progesterona na manutenção inicial do endométrio pode-se dever à sua atividade imunossupressora, à diminuição dos receptores uterinos para ocitocina e estrogênio, ou à sua capacidade de produzir relaxamento da musculatura lisa.

A investigação de insuficiência lútea é realizada por meio de biópsia endometrial na segunda fase lútea tardia do ciclo (estimada pelo pico urinário ou sanguíneo do LH ou pelo dia da menstruação seguinte), comparando o desenvolvimento do espécime com o do ciclo-padrão, segundo os critérios de Noyes; um atraso de 3 dias ou mais na fase esperada é diagnóstico da patologia (Lima & Baracat, 1995). Ela muitas vezes está associada a hiperprolactinemia, defeitos anatômicos do útero, endometriose e alterações de hormônios tireoideos ou gonadotrofinas.

O tratamento da fase lútea insuficiente classicamente consiste na administração de progesterona exógena por óvulos vaginais ou por via oral alguns dias após a ovulação, ou assim que uma nova gestação é diagnosticada, prolongado o tratamento até 12 a 14 semanas. No entanto, os benefícios do tratamento da insuficiência lútea são incertos quando se revisam os índices de gestação com a suplementação hormonal, e uma metanálise de seis ensaios clínicos com progesterona exógena após a concepção mostrou que não há melhora do prognóstico gestacional (RCOG, 1998).

Uma opção de tratamento testada em ensaios clínicos é a suplementação de HCG. O maior deles não demonstrou benefício, mas uma metanálise com quatro ensaios concluiu que o uso de

HCG na segunda fase estava associado a uma redução de risco de abortamento (OR 0,26) em mulheres com história prévia de oligomenorréia. Entretanto, esses dados devem ser interpretados com cuidado, pois a qualidade metodológica das pesquisas é bastante variável (Scott, 1999a).

Outras endocrinopatias como *diabetes mellitus* e doenças de tireóide também foram relacionadas a abortamentos de repetição. Mulheres diabéticas descontroladas, com nível elevado de hemoglobina glicosilada no primeiro trimestre de gravidez têm um risco significativamente mais alto de abortamento e malformação fetal, entretanto pacientes com diabetes bem controlado não apresentam risco adicional. Por sua vez, tanto o hipotireoidismo como o hipertireoidismo clínicos têm sido implicados em taxas de fertilidade menores, e há autores que descrevem o hipotireoidismo descompensado como causa de abortamentos (presente em 17 a 28% dos casos de abortamento em algumas séries). No entanto, só é recomendado o tratamento de pacientes com doença comprovada de tireóide. Como somente as formas sintomáticas são associadas ao abortamento de repetição, não é necessário fazer rastreamento para diabetes e disfunção tireoidea nas pacientes em investigação para a patologia (RCOG, 1998; Baracat, 19xx).

A hipersecreção de LH, característica da síndrome dos ovários androgênicos, tem sido implicada como causa de abortamentos de repetição. De fato, a prevalência de ovários policísticos (critério ultra-sonográfico) em pacientes com abortamento habitual (57%) é maior do que a população geral (22%) (Li, 1998). Entretanto, um ensaio clínico randomizado recente não conseguiu demonstrar benefício em termos de nascidos vivos com a supressão de LH em mulheres portadoras da síndrome, hipersecretoras de LH (RCOG, 1998).

Uma história de subfertilidade, particularmente de defeitos ovulatórios, está presente em 25 a 30% das mulheres com abortamentos de repetição, conferindo um pobre prognóstico em termos de gestações futuras. Níveis elevados de FSH são encontrados em uma pequena proporção dessas mulheres (1 a 2%); quando presentes, é necessário aconselhamento, pelo risco de falência ovariana precoce (Lima & Baracat, 1995; RCOG, 1998).

## Fatores Imunológicos

Uma parcela dos casos de abortamentos de repetição apresenta alterações imunológicas identificáveis. O fator imunológico mais bem estudado é a chamada Síndrome dos Antifosfolípide-

os, determinante de auto-imunidade. A presença de anticorpos antifosfolípidos - anticorpo lúpico anticoagulante e anticorpo anticardiolipina - é detectada em 15% a 20% das pacientes com abortamento habitual, em comparação a menos de 2% nas pacientes com história obstétrica de baixo risco (RCOG, 1999; Stephenson, 1996). Esses anticorpos podem explicar possíveis alterações inflamatórias sobre o blastocisto, o sítio de implantação ou sobre a placenta, causando dano vascular e perda fetal. Existe associação entre a síndrome e problemas reumáticos (lupus, artrite reumatóide, etc.).

Essa é uma causa potencialmente tratável. Os casos de abortamento habitual associados à síndrome antifosfolípídica sem intervenção farmacológica têm prognóstico fetal reservado, em torno de 10 a 13% (Aquino, 1999). O tratamento com corticosteróides na gestação, proposto inicialmente, não demonstrou melhora no índice de gestações a termo, e pode se associar a significativa morbidade materno-fetal - salvo nos casos de síndromes reumatológicas onde o medicamento tem indicações específicas. Por sua vez, um ensaio clínico randomizado de 1997 demonstrou melhora no índice de nascidos vivos de 40% com o uso de ácido acetilsalicílico (75mg ao dia, desde a positividade do teste urinário para gestação) e de 70% quando utilizado o medicamento associado a heparina de baixa dose (5.000 UI subcutâneas a cada 12 horas, a partir da detecção da atividade cardíaca fetal por ultra-sonografia) - ambas as drogas descontinuadas a partir de 34 semanas de gestação. Esse benefício vem sendo demonstrado em outros estudos clínicos de boa qualidade, embora algumas publicações não mostrem resultados tão bons (Aquino, 1999; RCOG, 1998).

Recomenda-se, devido a diferenças interlaboratoriais, variações séricas periódicas nos níveis de anticorpos, risco de infecções à época do exame e problemas na standardização dos testes, que o diagnóstico de síndrome dos antifosfolípidos só seja firmado após a positividade de dois exames coletados com pelo menos seis semanas de intervalo.

Alguns estudos retrospectivos sugerem um defeito trombofílico nas pacientes com abortamentos repetidos. Há relatos de um aumento na prevalência dos inibidores naturais da coagulação (anti-trombina M, proteína C e proteína S), bem como hiper-homocisteinemia. Também, a resistência à proteína C ativada tem sido descrita com frequência variável nessas pacientes. Essa patologia é na maior parte dos casos congênita, secundária à mutação no gene do fator V de Leiden - a patologia trombofílica familiar mais prevalente. Há muitos estudos sendo realizados, inclusive sobre tratamentos trombofiláticos; se esses devem ser indica-

dos a todas as pacientes com abortamento habitual ou somente às sintomáticas, é uma pergunta atualmente sem resposta (RCOG, 1998).

Suspeita-se da presença de um *fator aloimune* na gênese de alguns casos de abortamento de repetição, isto é, existe a formação de anticorpos maternos contra o material genético paterno existente no feto, e não ocorre a resposta imunológica adequada que evite a rejeição desse material - mais especificamente, há ausência de anticorpos leucocitotóxicos, anticorpos bloqueadores maternos ou fatores imunossupressivos específicos. Alguns autores recomendam a tipagem rotineira de HLA, mas essa conduta não tem suporte científico. Há propostas de terapia com objetivo de desenvolver tolerância imunológica: injeção de leucócitos autólogos (do parceiro ou não), membrana trofoblástica ou imunoglobulinas. Os resultados são variáveis, mas a última metanálise (Scott, 1999), incluindo 17 estudos controlados por placebo, mostraram que pode existir um pequeno aumento (6,6%, isto é, 61,6% contra 68,2%) no índice de nascidos vivos, quando injetados leucócitos paternos, mas essa diferença não é estatisticamente significativa. Um estudo com 36 pacientes que receberam sangue autólogo irradiado e hemolisado demonstrou uma melhora no índice de nascidos vivos de 64% para 86%, em comparação ao índice prévio das mesmas pacientes (Pfeiffer et al., 1998).

Há estudos com relação aos níveis das várias citocinas no soro, expressão de proteínas leucocitárias marcadoras de atividade, citotoxicidade ao trofoblasto *in vitro*, predomínio de subpopulações de leucócitos em endométrio ou material de aborto, expressão endometrial de substâncias imunomoduladoras e muitos outros trabalhos procurando entender a participação do sistema imune na gênese dos abortamentos de causa desconhecida (Hey et al., 1995; Hill et al., 1999; Tulppala et al., 1995; Garcia-Velasco & Arici, 1999). Em nosso serviço, estamos implantando um protocolo de investigação de alguns fatores imunológicos locais, especialmente a Interleucina-2, nas pacientes com abortamento habitual.

## Fatores Infeciosos

Há um certo número de publicações implicando agentes infecciosos específicos na gênese dos abortamentos de repetição (Li, 1998; Stephenson, 1996). Sabe-se que qualquer infecção materna severa que leve a bacteremia ou viremia pode causar abortamento esporádico, inclusive, há patógenos relacionados diretamente a aborto de primeiro ou segundo trimestre, como toxoplasmose



se (somente na primoinfecção) e rubéola. Entretanto, não há evidências de que qualquer agente bacteriano ou viral possa causar abortamento habitual, pois, para isso, o germe deveria permanecer no trato genital por muito tempo (até mesmo anos), sem causar sintomas ou causando apenas distúrbios mínimos, evitando sua detecção. Assim, toxoplasmose, rubéola, citomegalovirose, herpes, listeriose e outros agentes não podem ser responsabilizados pelos abortamentos repetidos, sendo o seu rastreamento rotineiro não fundamentado (Speroff, 1994; RCOG, 1998). A infecção por clamídia ou ureaplasma pode teoricamente ter alguma relação, pela possibilidade de cronificação "assintomática" – inclusive há estudos que mostram uma prevalência aumentada de anticorpos anti-clamídia em mulheres com 3 abortamentos ou mais. Entretanto as evidências de alguma implicação no aborto habitual não são consistentes (Speroff, 1994).

A presença de vaginose bacteriana no primeiro trimestre da gestação é apontada como fator de risco para aborto de segundo trimestre ou parto pré-termo, mas não existe associação com aborto de primeiro trimestre. Até mesmo esse dado, no entanto, é refutado por alguns trabalhos, necessitando mais estudos com relação a abortamento e prognóstico gestacional na persistência dessa infecção (RCOG, 1998).

Alguns trabalhos consideram o achado de endometrite em biópsias de endométrio ou histeroscopia um fator possivelmente relacionado nas pacientes com abortamentos. Recomenda-se o tratamento da patologia com doxiciclina, azitromicina ou equivalente, mas não há estudos que avaliem o benefício dessa conduta em relação ao abortamento habitual (Stephenson, 1996).

## Fatores Ambientais

O hábito de fumar, alcoolismo e grande consumo de café estão associados ao aumento do risco de abortamento recorrente, segundo algumas publicações menos recentes (Speroff, 1994). Gases anestésicos, tetracloretileno (usado na limpeza a seco), isotretinoína (anti-acneico) são substâncias passíveis de causar abortamentos espontâneos, mas não há trabalhos relacionando a persistência do seu efeito a abortamentos de repetição.

## Fatores de Receptividade Endometrial

Algumas substâncias relacionadas à receptividade endometrial poderiam explicar parte dos

casos de abortamentos de repetição: proteína placentária 14 (PP14), MUC1, CA-125, integrinas, receptores para estrógeno e progesterona, etc. (Dalton et al., 1995; Hey et al., 1995; Tulppala et al., 1995). Essa é uma área de grande potencial para estudo, embora em muitos desses casos, mesmo se identificando um agente relacionado, as possibilidades terapêuticas sejam limitadas.

## Abortamento de Repetição Não-Explicado

Não se define uma causa para o abortamento habitual em cerca de metade das pacientes. Pelo menos, não existe em grande parte das pacientes um fator identificado, à luz dos conhecimentos e tecnologia atual. Para esses pacientes, a recomendação da maioria dos consensos é de que nenhum tratamento seja administrado, pois não há defeito específico a modificar (RCOG, 1998; Li, 1998).

Recomenda-se, sim, que se oportunize à paciente o chamado *tender loving care* - um conjunto de medidas de suporte com abordagem integral e multidisciplinar, consistindo de coleta minuciosa da história, investigação diagnóstica, explicações sobre a patologia de forma compreensível e aconselhamento. Idealmente, as pacientes deveriam ser manejadas em centro de referência especializado no tratamento de pacientes com abortos de repetição, sendo importante incluir protocolo padronizado do centro, algoritmos de investigação estruturados, acompanhamento pré-natal de alto risco, folhetos informativos aos pacientes, ampla disponibilidade de consultas, facilidade de acesso e contato com a equipe médica, relação médico-paciente satisfatória, enfermagem especializada e disponibilidade de ultra-sonografia. Segundo Li (1998), as gestantes de risco deveriam realizar acompanhamento ultra-sonográfico semanal durante os primeiros meses, e a equipe deveria estar disponível à paciente para quaisquer intercorrências ou dúvidas, até o momento do nascimento.

De forma inexplicada, os índices de abortamento parecem diminuir com esse tipo de suporte. Em um ensaio clínico recente, Clifford et al. (1997, apud Li, 1998) confirmaram que o suporte especializado das gestações iniciais produziram um benefício significativo em termos de gestação: o índice de abortamento dos que receberam e não receberam o *tender loving care* foi de 26 e 51 %, respectivamente.

Tratamentos sem valor comprovado não deveriam ser oferecidos. Há propostas de utilização de terapias empíricas para pacientes sem causa de abortamento determinadas, como cerclagem

profilática, progesterona e ácido acetilsalicílico para todas as pacientes, clomifeno na primeira fase do ciclo etc. Entretanto, essas terapias só deveriam ser levadas adiante em pesquisas clínicas bem-estruturadas.

### Considerações Finais

Apesar de a investigação e as tentativas de tratamento do abortamento habitual darem margem a grandes frustrações, é necessário lembrar que o risco de aborto após três perdas sucessivas é, de fato, de 30 a 45%. Pelos estudos observacionais, a chance de se ter uma gravidez normal, após três abortos consecutivos, sem nenhum nativivo anteriormente, é de 55 a 60%, e é de 70% nos casais com gravidez normal prévia (Speroff, 1994). Dessa forma, a despeito da ausência de tratamentos, o prognóstico gestacional é favorável com novas tentativas.

Espera-se que, nos próximos anos, respostas mais esclarecedoras surjam neste campo e novas possibilidades terapêuticas sejam propostas, para que os casais com abortamentos de re-

petição possam contar com melhores resultados.

### Leituras Suplementares

1. Acién P. Reproductive performance of women with uterine malformations. *Hum Reprod* 1993; 8 (1): 122-6.
2. Li TC. Guides for practioners; rcurrent miscarriage: principles of management. *Hum Reprod* 1998; 13 (2): 478-82.
3. Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 1999b. Oxford: Update Software.
4. Speroff L. Abortamento de Repetição. In: Speroff. *Endocrinologia ginecológica*. 5. ed. 1994. p. 881-90.
5. Stpehenson MD. Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples. *Fertil Steril* 1996; 66 (1): 24-9.
6. RCOG (The Royal College of Obstetricians and Gynecologists). The management of recurrent miscarriage. In: RCOG guidelines, 1998. Available from: <http://www.rcog.org.uk/guidelines/recurrent.html>.

**FAÇA UMA VISITA  
A HOME PAGE  
DA FEBRASGO**

**[www.febrasgo.org.br](http://www.febrasgo.org.br)**