

Fatores associados ao aborto espontâneo: uma revisão sistemática

Maria Tânia Silva Oliveira ¹

 <https://orcid.org/0000-0003-4202-8477>

Márcio Vasconcelos Oliveira ⁵

 <https://orcid.org/0000-0002-8959-0478>

Caline Novais Teixeira Oliveira ²

 <https://orcid.org/0000-0003-3094-4363>

Lucas Miranda Marques³

 <https://orcid.org/0000-0002-8276-8149>

Cláudio Lima Souza ⁴

 <https://orcid.org/0000-0002-8094-8357>

¹ Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva. Instituto Multidisciplinar em Saúde. Universidade Federal da Bahia. Campus Anísio Teixeira. Rua Hormindo Barros, 58, Quadra 17, Lote 58. Bairro Candeias. Vitória da Conquista, BA, Brasil. CEP: 45.029-094. E-mail: taniaro75@hotmail.com

² Programa de Pós-Graduação em Biologia e Biotecnologia de Microrganismos. Universidade Estadual de Santa Cruz. Ilhéus, BA, Brasil.

³⁻⁵ Instituto Multidisciplinar em Saúde. Universidade Federal da Bahia. Vitória da Conquista, BA, Brasil.

Resumo

Objetivos: compilar estudos produzidos acerca dos fatores de risco genéticos e não genéticos associados a ocorrência de aborto espontâneo.

Métodos: trata-se de um artigo de revisão sistemática, com estudos publicados entre janeiro de 2008 a novembro de 2018 nas bases de dados SciELO, PubMed, Lilacs e BVS.

Resultados: um total de 567 artigos foram encontrados. Após aplicação dos critérios de elegibilidade definidos, 44 artigos compuseram a presente revisão com a maioria publicada na Ásia, entre os anos de 2008 a 2011, e 10 artigos publicados no Brasil. Causas não genéticas, como fatores sociodemográficos e estado de saúde, estiveram entre as condições mais associadas ao abortamento espontâneo. No continente asiático houve predominância na correlação do aborto espontâneo com fatores relacionados ao estilo de vida como obesidade, tabagismo e atividades laborais; já nas Américas destacam-se causas relacionadas aos fatores sociodemográficos, como baixa renda e baixa escolaridade.

Conclusões: os fatores de risco diferem em relação a região de ocorrência, sendo importante a realização de estudos detalhados para que sejam capazes de subsidiar a implantação de políticas públicas e, assim, minorar a ocorrência de abortos.

Palavras-chave Aborto espontâneo, Fatores de risco, Reprodução, Revisão sistemática



Introdução

O aborto espontâneo é a adversidade gestacional mais comum, sendo, muitas vezes, de etiologia desconhecida. Na maioria das pacientes, tem causa multifatorial, o que torna sua investigação difícil.¹⁻³ O problema é definido como a interrupção da gravidez de forma involuntária, até 20-22 semanas gestacionais.⁴ Sua forma recorrente é caracterizada pela perda de três ou mais gestações, de forma consecutiva.²

De todas as gestações diagnosticadas, 15 a 20% terminam em aborto espontâneo, a maioria dentro das primeiras 13 semanas de gestação.^{4,5} Entre as consequências, destacam-se os prejuízos emocionais e psicológicos para os casais envolvidos, existindo ainda o risco de morte da gestante em decorrência de complicações, além de custo elevado para os cofres públicos, constituindo importante problema de Saúde Pública.⁶

O aborto espontâneo possui origem multifatorial, de causas genéticas e não genéticas, que podem estar interligadas. Dentre os fatores genéticos, destacam-se as anormalidades cromossômicas e polimorfismos; como causas não genéticas, sobressaem a presença de agentes infecciosos, causas socioeconômicas, ambientais, ocupacionais, história de vida e distúrbios endócrinos e trombofílicos.^{5,7} Estima-se que 25% dos abortos espontâneos seriam evitáveis se os fatores de risco pudessem ser atenuados. Entretanto, cerca de 50% dos casos de aborto tem causas desconhecidas.^{5,8}

Diante do exposto e da grande variedade de estudos que abordaram possíveis causas e fatores de risco acerca do aborto espontâneo e, levando em consideração as variações relacionadas a população e região estudada, este estudo teve como objetivo revisar o conhecimento científico produzido nos últimos 10 anos sobre o tema.

Existe um grande número de publicações relacionadas aos fatores de risco associados ao aborto espontâneo. Entretanto, devido às diferenças acerca de hábitos de vida, comportamentos e circunstâncias ambientais, torna-se difícil extrapolar as causas para todas as mulheres do mundo. Foi possível verificar que existe um grande empenho da comunidade científica em investigar os vários fatores de risco envolvidos com essa adversidade gestacional. Contudo, é necessário fazer um levantamento das possíveis causas de maneira regionalizada, para que sejam implementadas políticas públicas de investigação e tratamento/atenuação dos principais fatores de risco, adequados às suas populações, a fim de contribuir para a redução das taxas de aborto espontâneo.

Métodos

Trata-se de uma revisão sistemática que foi conduzida de acordo com a recomendação PRISMA (Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises).

Critérios de elegibilidade

a) Tipos de estudos: Artigos que envolveram investigações de fatores associados ao aborto espontâneo, no período de janeiro de 2008 a novembro de 2018, publicados em inglês, português e espanhol. Foram incluídos artigos clínicos originais, experimentais, séries e relatos de casos, e excluídos artigos de revisão, pesquisas com fertilização *in vitro*. Foram consideradas perdas para esta revisão a indisponibilidade do artigo completo em versão gratuita.

b) Tipos de participantes: Pacientes que apresentaram aborto espontâneo isolado ou recorrente. Foram incluídos trabalhos com aborto voluntário que apresentaram dados isolados de aborto espontâneo.

c) Tipos de intervenção: Os artigos que englobam a presente revisão tratam da investigação de fatores genéticos e não genéticos associados ao abortamento espontâneo em qualquer idade gestacional, com diagnóstico precoce ou tardio, porém dada a natureza do evento, houve acompanhamento (coorte, caso-controle) sem intervenção.

d) Tipos de resultados: Identificação dos fatores de risco que contribuíram para o abortamento espontâneo.

Fontes de informação

A busca de artigos foi realizada entre outubro e dezembro de 2018, nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *United States National Library of Medicine* (PubMed), Literatura da América Latina e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS).

A estratégia de busca utilizada para todas as bases de dados com utilização de unitermos foi: *spontaneous abortion* or *miscarriage*, aborto ou aborto espontâneo, ou aborto espontâneo e fatores de risco.

A seleção de artigos foi realizada de forma independente por dois autores (Oliveira MTS e Oliveira CNT). Em seguida realizou-se a verificação da duplicidade dos artigos nas bases de dados e a leitura dos resumos, excluindo aqueles que não abordavam fatores de risco do aborto espontâneo. Por fim, estabeleceu-se a leitura na íntegra dos artigos, incluindo apenas os que abordavam fatores de risco associados ao desenvolvimento de aborto espontâneo. Dúvidas foram resolvidas pelo consenso das autoras.

Após a leitura dos artigos já apontados, extraíram-se os dados de cada estudo incluído na presente revisão, utilizando um formulário padronizado disponível em material suplementar.

Foram extraídas informações de cada estudo sobre: (1) características dos estudos (ano de publicação, idioma, localização geográfica e metodologia utilizada); (2) objetivos dos estudos (fatores de risco genéticos e não genéticos).

Dois revisores trabalharam de maneira independente e determinaram os principais riscos de viés nos estudos avaliados, verificando que o viés de seleção, sobrevivência e de Berkson foram os principais para

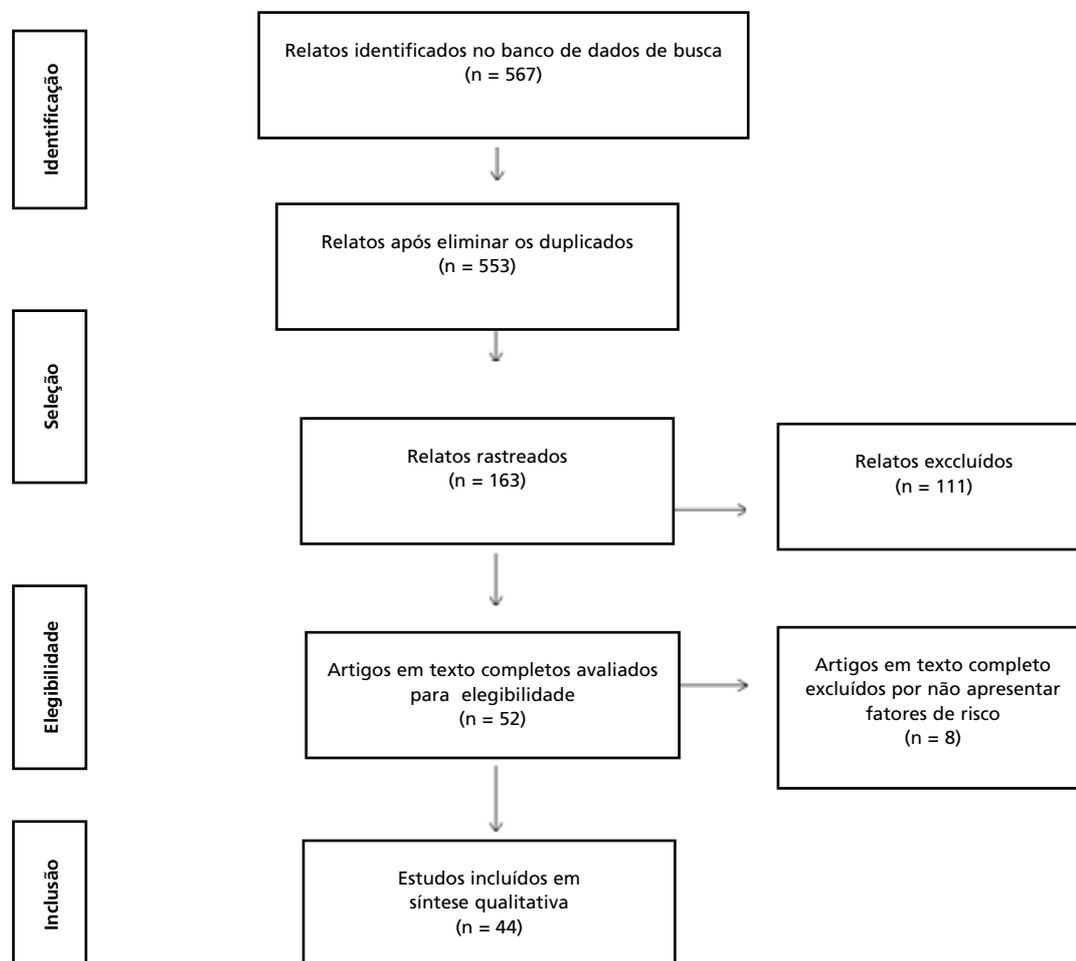
estudos caso-controle. Para os estudos transversais, observou-se maior risco para viés de instrumento, de entrevistador, de detecção e memória. Para os estudos de coorte, verificou-se maior risco para viés de perda de acompanhamento e de memória.

Resultados

Após a aplicação dos unitermos, foram encontrados 567 artigos, distribuídos da seguinte forma: 82 na SciELO, 370 na PubMed, 13 na Lilacs, e 102 na BVS. Foram identificados os artigos presentes em mais de uma base de dados e utilizando critérios de

Figura 1

Fluxograma de seleção de estudos, Adaptado do PRISMA.



elegibilidade previamente estabelecidos, ao final, 44 artigos foram selecionados e compõem a presente revisão. A Figura 1 mostra a seleção e a distribuição dos artigos, segundo as bases de dados pesquisadas, desde a primeira busca até aplicação de todos os critérios de seleção.

A maior parte dos artigos foi publicada no período de 2008 a 2011 (38,6% / n = 17). O restante, entre 2012 a 2015 (34,1% / n = 15) e 2016 a 2018 (27,3% / n = 12). O idioma predominante das publicações foi o inglês (75,0% / n = 33), seguido do português (18,2% / n=8) e espanhol (6,8% / n = 3).

Sobre a distribuição dos artigos quanto à localização geográfica, foi verificado que a América do Sul (31,8% / n = 14) e Ásia (34,1% / n = 16) foram os continentes com maior produção sobre o tema. No Brasil, foram escritos 22,7% (n = 10) estudos tratando do tema.

No que diz respeito às metodologias utilizadas nos estudos, a maior parte dos artigos utilizou a estratégia caso-controle (54,5% / n = 24), e, com relação a fonte de dados, a maioria foi realizada através da coleta e análise de material biológico (31,8%/ n=14). As amostras biológicas consistiram, em sua maioria, por sangue periférico, tecido placentário e secreção vaginal (Tabela 1).

Sobre o objetivo principal, 25 artigos (56,8%) versaram sobre fatores de risco não genéticos e 19 (43,2%) sobre fatores de risco genéticos. Dentre as causas não genéticas, destacam-se: fatores sociodemográficos que envolve idade materna > 35 anos, menor escolaridade, caracterizado por mulheres que tiveram até 8 anos de estudo, multiparidade, menarca precoce, e menor renda familiar, e estado de saúde (hipertensão, cardiopatias, sobrepeso e obesidade) (38,6%/n = 17), além de fatores infecciosos, que englobam a infecção por citomegalovírus, rubéola, toxoplasmose, vaginose bacteriana (11,3%/ n = 5), contaminantes ambientais (2,3%/ n=1) e alterações hormonais, incluindo progesterona, hiperinsulinemia e hiperandrogenia (4,6%/n = 2). As causas genéticas incluíram: polimorfismos gênicos e, HLA-A*31, HLA-A*24, HLA-B*35, -1154G>, fatores de crescimento endotelial vascular (VEGF, SFT-1), citocinas (IL-18, IL-1 β , IL-10), genótipos (MTHFR, Tim 3), alterações cromossômicas, doenças cardíacas congênitas e receptores para vitamina D (VDR). As principais características dos artigos estudados estão apresentadas na Tabela 2.

Tabela 1

Características metodológicas dos estudos.

	N	%
Desenho do estudo		
Caso-controle	24	54,5
Transversal	11	25,0
Coorte (prospectivo/retrospectivo)	08	18,2
Descritivo	01	2,3
Fonte de dados		
Amostra biológica	14	31,8
Entrevista/questionário e amostra biológica	11	25,0
Questionário / entrevista	08	18,2
Base de dados	04	9,1
Prontuário	03	6,8
outros	03	6,8
Descritivo	01	2,3
Tipos de projetos		
Unicêntrico	37	84,1
Multicêntrico	07	15,9

Tabela 2

Caracterização dos artigos selecionados para a revisão.

Autor / Ano	Desenho do estudo	Fatores associados ao aborto espontâneo
Baba <i>et al.</i> ^{23/} 2011	Estudo de caso-controle	Tabagismo, Atividade laboral e histórico de aborto espontâneo.
Zhang <i>et al.</i> ^{9/} 2010	Estudo de caso-controle	Histórico de aborto familiar, tabagismo passivo, IMC acima de 24.
Zhou <i>et al.</i> ^{5/} 2016	Estudo de coorte	História de aborto na mãe, idade >35 anos, obesidade, sobrepeso, baixo peso, hipertensão, menstruação irregular, leucorréia, IgG para citomegalovírus.
Madar <i>et al.</i> ^{17/} 2013	Estudo de caso-controle	Perfil elevado de citocinas pró-inflamatórias e redução da alfa-1-antitripsina.
Silva <i>et al.</i> ^{41/} 2015	Estudo de caso-controle	O alelo HLA-A*34 é fator de risco para o aborto e os alelos HLA-A*24, HLA-B*35 são associados à proteção contra o aborto.
Alijotas-Reig <i>et al.</i> ^{18/} 2010	Estudo de caso-controle	Presença do anticorpo anti- β -glicoproteína-I.
Al-Khateeb <i>et al.</i> ^{16/} 2011	Estudo de caso-controle	IMC, menarca e redução de IL-18
Miskovic <i>et al.</i> ^{15/} 2011	Estudo de caso-controle	Histórico de aborto familiar e entre os parentes de 1º, 2º e 3º grau
Xu <i>et al.</i> ^{1/} 2014	Estudo de caso-controle	Histórico de aborto espontâneo, dormir tarde e trabalho noturno
Hure <i>et al.</i> ^{25/} 2012	Estudo prospectivo coorte	Tabagismo, problemas de infertilidade, nível de educação e atividade física
Ostojic' <i>et al.</i> ^{44/} 2008	Estudo de caso-controle	Polimorfismo do IGF-2 em parceiros de mulheres
Whitcomb <i>et al.</i> ^{13/} 2008	Estudo de caso-controle	Idade materna elevada e níveis elevados de tromboetina
Parveen <i>et al.</i> ^{37/} 2013	Estudo de caso-controle	Reduções de alguns haplótipos do IL-10
Vidyardhari <i>et al.</i> ^{40/} 2015	Estudo de caso-controle	Polimorfismo da IL-10
Rodriguez-Guillen <i>et al.</i> ^{28/} 2010	Estudo de caso-controle	Emprego remunerado materno e o tabagismo paterno e polimorfismo dos genótipos MTHFR.
Rah <i>et al.</i> ^{43/} 2012	Estudo de caso-controle	Polimorfismo KDR-604T/C
Lee <i>et al.</i> ^{42/} 2010	Estudo de caso-controle	Polimorfismo do -1154G>
Correia <i>et al.</i> ^{14/} 2018	Série de estudos transversais	Estudado inferior a oito anos, conhecimento sobre a pílula do dia seguinte e não ter filhos

continua

Tabela 2

Caracterização dos artigos selecionados para a revisão.

Autor / Ano	Desenho do estudo	Fatores associados ao aborto espontâneo
Mora-Alferez <i>et al.</i> ^{4/} 2016	Estudo transversal descritivo	Alteração cromossômica, aneuploidias com predomínio das trissomias e aumento da idade materna
Barbaresco <i>et al.</i> ^{33/} 2014	Estudo transversal	Sorologia positiva para um citomegalovírus, rubéola e toxoplasmose
Guimarães <i>et al.</i> ^{26/} 2011	Estudo transversal	Maior ocorrência em áreas contaminadas, porém sem associação significativas
Cecatti <i>et al.</i> ^{12/} 2010	Estudo transversal	Idade materna elevada, mais de 1 filho nascido vivo, não ser da região Sul, menor escolaridade e ter parceiro estável.
Garcia <i>et al.</i> ^{29/} 2009	Estudo de caso-controle	Redução de progesterona e baixos níveis de Progestogênio.
Noguez <i>et al.</i> ^{19/} 2008	Estudo transversal	Idade da menarca de 11 e 13 anos, presença de três ou mais filhos
Morales-Machin <i>et al.</i> ^{3/} 2009	Estudo de caso-controle	Polimorfismo não foi demonstrado C677T da MTHFR
Li <i>et al.</i> ^{38/} 2017	Estudo de caso-controle	Elevação de vitamina D na decídua
Kiss <i>et al.</i> ^{2/} 2009	Estudo transversal	Anormalidades cromossômicas
Rolnik <i>et al.</i> ^{45/} 2010	Estudo descritivo	Alterações citogenéticas e trissomia do cromossomo 16
Pang <i>et al.</i> ^{8/} 2013	Estudo de caso-controle	Elevação de VEGF e sFlt-1 na vilosidade coriônica
Zhuang <i>et al.</i> ^{39/} 2018	Estudo de caso-controle	Elevação de Tim-3
Zhao <i>et al.</i> ^{27/} 2017	Estudo de caso-controle	Idade gestacional, o tabagismo passivo, exposição a metais pesados
Matin <i>et al.</i> ^{34/} 2017	Estudo transversal	Contaminação por <i>T. gondii</i>
Rashid <i>et al.</i> ^{11/} 2017	Estudo prospectivo de coorte	Paridade, gravidez precoce IMC, idade gestacional, restrição no crescimento fetal e status socioeconômico
Ruiz-Delgado <i>et al.</i> ^{46/} 2017	Estudo prospectivo de coorte	Síndrome de plaquetas pegajosas .
Koerten <i>et al.</i> ^{48/} 2016	Estudo transversal	Problemas cardíacos
Bhandari <i>et al.</i> ^{21/} 2015	Estudo coorte retrospectivo	Obesidade

continua

Tabela 2

conclusão

Caracterização dos artigos selecionados para a revisão.

Autor / Ano	Desenho do estudo	Fatores associados ao aborto espontâneo
Kazerooni <i>et al.</i> ^{47/} 2012	Estudo de caso-controle	Hiperinsulinemia, hiperandrogenemia, hipofibrinólise e hiper-homocisteinemia, mutações de proteína C ativada e fator V de Leiden
Borsari <i>et al.</i> ^{20/} 2013	Estudo prospectivo e caso-controle	Menor escolaridade, menor renda familiar e maior frequência de sentimentos negativos na suspeita e na confirmação de gravidez.
O'Dwyer <i>et al.</i> ^{22/} 2012	Estudo prospectivo observacional coorte	Obesas primigestas
McElroy <i>et al.</i> ^{24/} 2012	Estudo prospectivo	Tabagismo materno e residência rural
Rodríguez-Guillén <i>et al.</i> ^{28/} 2010	Estudo de caso-controle	Polimorfismos MTHFR
Seo <i>et al.</i> ^{30/} 2017	Estudo transversal	Presença de <i>L. amnionii</i> , <i>A. vaginae</i> , <i>S. sanguinegens</i>
Reid <i>et al.</i> ^{32/} 2017	Estudo de coorte	Presença de infecção por <i>Chlamydia trachomatis</i>
Mengistie <i>et al.</i> ^{31/} 2014	Estudo transversal	Presença de vaginose bacteriana

Discussão

Ao analisar os 44 estudos incluídos nesta revisão, observou-se que grande parte dos artigos era destinada a identificação de fatores relacionados ao aborto espontâneo idiopático ou recorrente. Existem várias causas hereditárias do aborto espontâneo, que incluem anormalidades cromossômicas estruturais e numéricas, mutações, polimorfismos genéticos. Entretanto, vários pesquisadores no mundo começaram a investigar também os fatores não genéticos.⁹ Nesta revisão, verificou-se que as publicações dos últimos 10 anos abordaram fatores genéticos e não-genéticos de maneira equivalente (43,2% e 56,8%, respectivamente). Entretanto, alguns artigos que abordavam as características genéticas também abordavam fatores não genéticos associados ao abortamento espontâneo, evidenciando a necessidade de investigar quais outras causas poderiam apresentar um papel importante nesta complicação obstétrica.

Em relação à metodologia utilizada pelos estudos, a maior parte utilizou caso-controle, que é eficaz para investigar causalidade ou fatores de risco. É importante salientar que a maioria dos estudos apresentou critérios bem estabelecidos no grupo controle, no qual as mulheres não poderiam possuir história de aborto espontâneo e ter no mínimo um filho nascido vivo e, no grupo de caso, deveriam apresentar história de mais de um aborto. Também foi possível verificar que os trabalhos sempre apresentavam comparação de resultados em relação a outros estudos. Entretanto alguns enfatizavam que os fatores de risco não deveriam ser extrapolados para outros países ou nacionalidades devido a diferenças nos hábitos de vida e circunstâncias ambientais.¹ Esta revisão traz abordagens em diferentes países dos principais continentes do mundo em relação as causas genéticas e não genéticas.

Dentre os principais fatores associados ao aborto espontâneo de causas não genéticas, chama atenção o fato de que, no continente Asiático, houve predominância de fatores relacionados ao estilo de vida como obesidade, tabagismo e atividades laborais; já nas Américas destacam-se as causas relacionadas a fatores sociodemográficos como baixa renda e baixa escolaridade.

Sobre os fatores de risco não genéticos para o aborto espontâneo, destacaram-se, neste levantamento: fatores sociodemográficos (idade materna, idade na menarca, escolaridade e renda), estado de saúde (IMC, obesidade), estilo de vida (tabagismo), histórico gestacional (aborto progresso, aborto

familiar), excesso de atividade laboral, fatores infecciosos (contaminação por citomegalovírus, rubéola, toxoplasma e vaginose bacteriana) e hormonais (alteração de progesterona, hiperinsulinemia e hiperandrogenia).

A idade materna elevada, acima de 35 anos, foi considerada fator de risco para o aborto espontâneo e malformações fetais devido a senilidade dos óvulos que ficam mais sujeitos a alterações cromossômica, em caso de fertilização.¹⁰ Um aumento de 5 anos na idade materna eleva o risco de aborto espontâneo em 1,5 vezes.^{5,11,12,13} No entanto, alguns estudos encontraram associação contrária.^{1,14-18} Uma explicação para essa divergência reside no fato de que os estudos que associaram a idade materna acima de 35 anos com o aborto foram realizados em países desenvolvidos, onde as mulheres, provavelmente, engravidam com idade mais avançada; e os estudos que abordam idade materna abaixo de 35 anos como fator de risco foram realizados em países em desenvolvimento, onde as mulheres engravidam mais cedo, elevando a probabilidade de aborto. A menarca precoce foi outro importante fator associado ao aborto espontâneo, por acelerar a puberdade e a ocorrência de gestação em idades menores, quando o corpo da mulher ainda não tem a completa maturidade.^{14,19}

Nesta revisão, a menor escolaridade (mulheres que tiveram até 8 anos de estudo) foi um importante fator de risco para a ocorrência do aborto espontâneo. A desinformação leva um atraso no pré-natal, o que dificulta a identificação precoce de alterações gestacionais, tornando difícil a realizações de ações preventivas e terapêuticas em tempo de evitar o aborto.^{12,14} Vale ressaltar que estes estudos foram realizados no Brasil. Devido à sua dimensão continental, estes dados podem variar em relação ao contexto regional, e o menor acesso às informações e serviços de saúde está relacionado também com a renda baixa de mulheres.^{11,20,21}

Em relação aos fatores de risco para o abortamento espontâneo relacionados ao estado de saúde, destaca-se o aumento de peso corporal, caracterizado pelo sobrepeso e obesidade. Esta associação pode ser explicada pelas várias alterações endócrinas e metabólicas, como secreção alterada e ação ineficaz da insulina, leptina, resistina, grelina, além de alterações no metabolismo dos esteroides que podem conduzir ao aborto espontâneo.^{5,9,11,16,21,22} Em contrapartida, esta associação não foi verificada em outros estudos,^{9,18,20} que encontraram uma fertilidade aumentada em mulheres obesas. Contudo, a chance de abortamento nestas mulheres também foi maior do que nas eutróficas. Este achado demonstra

que os distúrbios metabólicos causados pela obesidade podem alterar o organismo da mulher e afetar o desenvolvimento fetal, levando a um abortamento.

Entre os fatores de risco associados ao estilo de vida, o tabagismo materno proporciona um efeito aditivo no desenvolvimento do aborto espontâneo, devido à calcificação e insuficiência placentária com hipóxia fetal por privação de fluxo sanguíneo, além de desencadear placenta prévia, deslocamento prematuro de placenta e, ainda, atravessar a barreira transplacentária, causando problemas ao feto como restrição do crescimento fetal.²³⁻²⁶ Como em outros casos, esta relação não foi identificada em outros estudos.^{9,16,18} O aborto espontâneo foi associado também ao tabagismo passivo em mulheres jovens japonesas,^{9,23,27} com aumento de 11,5% em mulheres de 20 a 29 anos e 5,8% em mulheres de 30 a 39 anos, constituindo um problema emergente de saúde pública no Japão para mulheres em idade reprodutiva.

A história pregressa de aborto espontâneo também é relatada como um importante fator de risco. Esta associação indica que a etiologia do aborto espontâneo pode ser de ordem genética, sendo uma das explicações para aborto espontâneo recorrente.^{1,5,9,15,18,23}

A jornada de trabalho materna, caracterizada pelo trabalho noturno e carga horária elevada, também foi verificada como fator de risco para aborto espontâneo em mulheres japonesas,²³ chinesas¹ e mexicanas.²⁸ O estresse no trabalho em mulheres que possuem jornada de trabalho integral associa-se à distúrbios menstruais, interferindo, dessa forma, na saúde reprodutiva, podendo elevar o risco de aborto espontâneo.²³

A redução do progestogênio em mulheres também se mostrou associada à ameaça ou abortamento concretizado, sendo importante hormônio na formação do corpo lúteo no início da gestação, podendo desencadear sangramentos e aborto.²⁹

Em relação aos fatores infecciosos, foi verificada associação entre o aborto espontâneo e a microbiota vaginal, com presença de microrganismos causadores da vaginose bacteriana, sendo necessários novos estudos para verificar esta relação.^{30,31} Um estudo realizado na Inglaterra pesquisou a prevalência de *Chlamydia* em gestantes, mas não foi observada associação com o aborto espontâneo.³² Foi identificada, também, relação positiva entre *Toxoplasma gondii* e aborto espontâneo.^{33,34} Estes estudos demonstram, ainda, que a soropositividade de um agente infeccioso causador da toxoplasmose, rubéola e citomegalovírus, pode ocasionar o aborto espontâneo. A realização de

exames laboratoriais, que demonstram infecção prévia para citomegalovírus antes da gestação, também esteve associada a maior risco para o aborto espontâneo.⁵

No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) preconiza a realização do exame ginecológico com exame especular e coleta para exame citopatológico logo na primeira consulta de pré-natal, e realização de sorologias para sífilis, HIV, toxoplasmose IgG e IgM, Hepatite B, exame de urina e Urocultura. A Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) recomenda, além dos exames já citados, a realização de sorologias para Hepatite C, Rubéola e pesquisa de *Chlamydia trachomatis*. Estes achados têm importante impacto no desfecho da gravidez, e confirmam a necessidade da realização do diagnóstico precoce da gestação e realização de exames dentro dos prazos preconizados, de forma que possa estabelecer tratamento em tempo hábil e redução das chances de aborto espontâneo, além de incorporar ações de aconselhamento, pré-concepção e triagem da população de alto risco.^{35,36}

Além da pesquisa de microrganismos que podem estar associados ao aborto espontâneo, vale salientar que alguns trabalhos também identificaram elevações nas concentrações de citocinas como IL-1, IL-18 e IL-10. No período da implantação do óvulo, é necessária a invasão dos blastocistos e a angiogênese. Este processo é mediado pela exposição precoce das citocinas pró-inflamatórias do perfil TH1. Entretanto, se esta exposição permanecer por um período mais prolongado, pode ser severamente prejudicial e ocasionar o aborto espontâneo.³⁷ Os trabalhos analisados identificaram alterações de citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β , IL-18^{13,16,17,38,39} e a IL-10, que pode ter efeito anti-inflamatório ou pró-inflamatório.^{37,40} Outra contribuição do sistema imune no aborto espontâneo refere-se como uma alorresposta, em que os Antígenos Leucocitários Humanos (HLA) estimulam o sistema imune materno contra a presença do feto.⁴¹

Em relação às alterações genéticas, destacam-se os polimorfismos do fator de crescimento endotelial vascular – VEGF (sendo este um importante fator na regulação da angiogênese fetal e placentária),^{8,42} polimorfismo do receptor de VEGF⁴³ e polimorfismo do fator de crescimento semelhante à insulina-2 - IGF-2 (principal fator de crescimento feto-placentário que estimula a invasão e crescimento de trofoblastos).⁴⁴

As anormalidades cromossômicas representam uma das principais causas de perda gestacional, sendo necessária uma análise kariotípica nos casais. Essas alterações foram encontradas em 9,3% dos

casos com predominância mosaicismo,² 68,8% com predominância de trissomia autossômica,⁴ e 55,4% com predominância da trissomia do cromossomo 16.⁴⁵

Distúrbios venosos e cardiovasculares podem estar associados ao aborto espontâneo. Foi observada associação de trombofilia e o aborto espontâneo,^{46,47} podendo desencadear trombose venosa útero-placentária, caracterizando uma possível etiologia para o aborto espontâneo. Um estudo que foi realizado em três países (Japão, Hungria e Alemanha) demonstrou que mulheres com cardiopatias congênitas tem risco aumentado de desenvolver aborto espontâneo se comparadas às mulheres saudáveis.⁴⁸

Como pode ser observado, a etiologia do aborto espontâneo é bastante heterogênea e 50% não possuem causas identificadas. Entre os fatores genéticos abordados nesta revisão, estiveram associ-

ados ao aborto espontâneo: desequilíbrio de citocinas, polimorfismos em alelos, fatores de crescimento endotelial vascular, genótipos, alterações cromossômicas, doenças cardíacas congênitas e receptores para vitamina D. E, dentre os fatores de risco não genéticos, destacam-se os fatores sociodemográficos, como idade, escolaridade, fatores endócrinos e infecciosos.

Contribuição dos autores

Oliveira MTS e Oliveira CNT contribuíram na pesquisa e escrita do manuscrito. Marques LM e Souza CL contribuíram na concepção metodológica e revisão da versão final. Oliveira MV contribuiu em todas as fases de concepção do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do artigo.

Referências

- Xu G, Wu Y, Yang L, Yuan L, Guo H, Zhang F, Guan Y, Yao W. Risk factors for early miscarriage among Chinese: A hospital-based case-control study. *Fertil Steril*. 2014; 101 (6): 1663-70.
- Kiss A, Rosa RFM, Zen PRG, Pfeil JN, Graziadio C, Paskulin GA. Anormalidades cromossômicas em casais com história de aborto recorrente. *Rev Bras Ginecol Obs*. 2009;31(2):68-74.
- Morales-Machín A, Borjas-fajardo L, Zabala W, Alvarez F, Delgado W. Polimorfismo C677T del gen de la Metiltetrahidrofolato Reductasa como factor de riesgo en mujeres con aborto recorrente. *Invest Clin*. 2009; 50 (3): 327-33.
- Mora-Alferez AP, Paredes D, Rodríguez O, Quispe E, Chavesta F, Zighelboim EK, Michelena M. Anomalías Cromosômicas en Abortos espontáneos. *Rev Peru Ginecol Obstet*. 2016;62 (2): 141-51.
- Zhou H, Liu Y, Liu L, Zhang M, Chen X, Qi Y. Maternal pre-pregnancy risk factors for miscarriage from a prevention perspective: a cohort study in China. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2016;206:57-63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.07.514>
- Nery IS, Gomes IS. Motivos e sentimentos de mulheres acerca do aborto espontâneo Metodologia Referencial Teórico. *Enferm Obs*. 2014; 1 (1): 19-24.
- Diejomaoh MFE. Recurrent Spontaneous Miscarriage Is Still a Challenging Diagnostic and Therapeutic Quagmire. *Med Princ Pract*. 2015; 24 (suppl. 1):38-55.
- Pang L, Wei Z, Li O, Huang R, Qin J, Chen H, Fan X, Chen Z J. An Increase in Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and VEGF Soluble Receptor-1 (sFlt-1) Are Associated with Early Recurrent Spontaneous Abortion. *PLoS One*. 2013;8(9):1-6.
- Zhang BY, Wei YS, Niu JM, Li Y, Miao ZL, Wang ZN. Risk factors for unexplained recurrent spontaneous abortion in a population from southern China. *Int J Gynecol Obstet*. 2010; 108 (2): 135-8.
- Curcio HR, Hernández, Katuska M, Colón JA. Enfermedad trofoblástica gestacional diagnosticada en restos ovulares obtenidos de pacientes con abortos espontáneos. *Rev Obs Ginecol Venez*. 2016;76(2):76-84.
- Rashid H, Ma E, Ferdous F, Ekström EC, Wagatsuma Y. First-trimester fetal growth restriction and the occurrence of miscarriage in rural Bangladesh : A prospective cohort study. *PLoS One*. 2017;12 (7): 1-11.
- Cecatti JG, Guerra GV de QL, Sousa MH, Menezes GM de S. Aborto no Brasil : um enfoque demográfico. *Rev Bras Ginecol Obs*. 2010;32(3):105-11.
- Whitcomb BW, Schisterman EF, Klebanoff MA, Baumgarten M, Luo X, Chegini N. Circulating levels of cytokines during pregnancy: thrombopoietin is elevated in miscarriage. *Fertil Steril*. 2008;89(6):1795-802.
- Correia LL, Rocha HAL, Leite ÁJM, Campos JS, Silva AC, Machado MMT, Rocha SGM, Gomes TN, Cunha AJLA. Tendência de abortos espontâneos e induzidos na região semiárida do Nordeste do Brasil : uma série transversal. *Rev Bras Saúde Mater Infant*. 2018;18(1):133-42.
- Miskovic S, Culic V, Konjevoda P, Pavelic J. Positive reproductive family history for spontaneous abortion: Predictor for recurrent miscarriage in young couples. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012;161(2):182-6.
- Al-Khateeb GM, Sater MS, Finan RR, Mustafa FE, Al-Busaidi AS, Al-Sulaiti MA, Almawi WY. Analysis of interleukin-18 promoter polymorphisms and changes in interleukin-18 serum levels underscores the involvement of interleukin-18 in recurrent spontaneous miscarriage. *Fertil*

- Steril. 2011;96(4):921-6.
17. Madar T, Shahaf G, Sheiner E, Brazg J, Levinson J, Yaniv Salem SY, Twina G, Baron J, Mozar M, Holcberg G, Lewis . Low levels of circulating alpha-1 antitrypsin are associated with spontaneous abortions. *J Matern Neonatal Med.* 2013;26(18):1782-7.
 18. Alijotas-Reig J, Ferrer-Oliveras R, Rodrigo-Anoro MJ, Farran-Codina I, Cabero-Roura L, Vilardell-Tarres M. Anti- β 2-glycoprotein-I and anti-phosphatidylserine antibodies in women with spontaneous pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2010;93(7):2330-6.
 19. Noguez PT, Muccillo-baisch AL, Cezar-vaz MR, Cristina M. Aborto espontâneo em mulheres residentes nas proximidades do parque industrial do município do Rio Grande - RS. *Texto Context Enferm.* 2008;17(3):435-46.
 20. Borsari CMG, Nomura RMY, Benute GRG, Lucia MCS, Francisco RP, Zugaib M. Aborto provocado em mulheres da periferia da cidade de São Paulo : vivência e aspectos socioeconômicos. *Rev Bras Ginecol Obs.* 2013;35(1):27-32.
 21. Bhandari HM, Tan BK, Quenby S. Superfertility is more prevalent in obese women with recurrent early pregnancy miscarriage. *BJOG.* 2015;123:217-22.
 22. O' Dwyer V, Monaghan B, Kennelly MM, Turner MJ, Farah N. Miscarriage after Sonographic Confirmation of an Ongoing Pregnancy in Women with Moderate and Severe Obesity. *Obes Facts.* 2012;5:393-8.
 23. Baba S, Noda H, Nakayama M, Waguri M, Mitsuda N, Iso H. Risk factors of early spontaneous abortions among Japanese: A matched casecontrol study. *Hum Reprod.* 2011;26(2):466-72.
 24. McElroy JA, Bloom T, Moore K, Geden B, Everett K, Bullock LF. Perinatal Mortality and Adverse Pregnancy Outcomes in a Low- Income Rural Population of Women who Smoke. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2012; 94 (4): 223-9.
 25. Hure AJ, Powers JR, Mishra GD, Herbert DL, Byles JE, Loxton D. Miscarriage, preterm delivery, and stillbirth: Large variations in rates within a cohort of Australian women. *PLoS One.* 2012;7(5):1-8.
 26. Guimarães MT, Cunha MG, Carvalho DP, Sampaio T, Braga ALF, Pereira LAA. Desfechos relacionados à gravidez em áreas contaminadas, SP, Brasil. *Rev. bras. epidemiol.* 2011; 14(4):598-608.
 27. Zhao R, Wu Y, Zhao F, Lv Y, Huang D, Wei J, Ruan C, Huang M, Deng J, Huang D, Qiu X. The risk of missed abortion associated with the levels of tobacco, heavy metals and phthalate in hair of pregnant woman. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96 (51): e9388.
 28. Rodríguez-guillén MR, Torres-sánchez L, Chen J, Galván-M, Silva-zolezzi I, Blanco-muñoz J, Hernández-Valero MA, López-Carrillo L. Dietary consumption of B vitamins, maternal MTHFR polymorphisms and risk for spontaneous abortion. *Salud Publica Mex.* 2010;51(655):19-25.
 29. Garcia CAB, Novak AP, Maygua JO. Progesterone as a forecasting factor for threats of abortion. *Gac Médica Bolív.* 2009;32(2):11-6.
 30. Seo SS, Arokiyaraj S, Kim MK, Oh HY, Kwon M, Kong JS, Shin MK, Yu YL, Lee JK. High Prevalence of Leptotrichia amnionii, Atopobium vaginae, Sneathia sanguinegens, and Factor 1 Microbes and Association of Spontaneous Abortion among Korean Women. *Biomed Res Int.* 2017;2017: 5435089.
 31. Mengistie Z, Woldeamanuel Y, Asrat D, Adera A. Prevalence of bacterial vaginosis among pregnant women attending antenatal care in Tikur Anbessa University Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Res Notes.* 2014;7:1-5.
 32. Reid F, Oakeshott P, Kerry SR, Hay PE, Jensen JS. Chlamydia related bacteria (Chlamydiales) in early pregnancy : community-based cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(2):119.e9-119.e14.
 33. Barbaresco AA, Costa TL, Avelar JB, Rodrigues IMX, Amaral WN , Castro AM. Infecções de transmissão vertical em material abortivo e sangue com ênfase em Toxoplasmose gondii. *Rev Bras Ginecol Obs.* 2014;36(1):17-22.
 34. Matin S, Shahbazi G, Namin ST, Moradpour R, Feizi F, Piri-dogahe H. Comparison of Placenta PCR and Maternal Serology of Aborted Women for Detection of Toxoplasma gondii in Ardabil, Iran. *Korean J Parasitol.* 2017;55(6):607-11.
 35. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Cadernos de Atenção Básica: Aenção ao Pré-natal de Baixo Risco. 1 ed. Brasília, DF; 2013.
 36. FEBRASGO (Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia). Manual de Assistência Pré-natal 2014. 2 ed. São Paulo; 2014. Available from: isbn: 978-85-64319-24-0
 37. Parveen F, Shukla A, Agarwal S. Cytokine gene polymorphisms in northern Indian women with recurrent miscarriages. *Fertil Steril.* 2013;99(2):433-440.e2.
 38. Li N, Wu HM, Hang F, Zhang YS, Li MJ. Women with recurrent spontaneous abortion have decreased 25 (OH) vitamin D and VDR at the fetal-maternal interface. *Brazilian J Med Biol Res.* 2017;50(11):1-6.
 39. Zhuang X, Xia X, Liu L, Zhang Y, Zhang X, Wang C. Expression of Tim-3 in peripheral blood mononuclear cells and placental tissue in unexplained recurrent spontaneous abortion. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(38):1-4.
 40. Vidyadhari M, Sujatha M, Krupa P, Jyothy A, Nallari P, Venkateshwari A. A functional polymorphism in the promoter region of interleukin-10 gene increases the risk for spontaneous abortions - a triad study. *J Assist Reprod Genet.* 2015;32(7):1129-34.
 41. Silva FF, Mesquita ERBPL, Patricio FJB, Corrêa R da GCF, Ferreira ECMF, Chein MB da C, Brito LMO. Associação de alelos HLA e aborto espontâneo recorrente em uma população de São Luís/Maranhão, na região Nordeste do Brasil. *Rev Bras Ginecol Obs.* 2015;37(8):347-52.
 42. Lee HH, Hong SH, Shin SJ, Ko JJ, Oh D, Kim NK. Association study of vascular endothelial growth factor polymorphisms with the risk of recurrent spontaneous abortion. *Fertil Steril.* 2010;93(4):1244-7.
 43. Rah H, Jeon YJ, Lee BE, Choi DH, Yoon TK, Lee WS, Kim NK. Association of kinase insert domain-containing receptor (KDR) gene polymorphisms with idiopathic recur-

- rent spontaneous abortion in Korean women. *Fertil Steril.* 2013;99(3):753-60.e8.
44. Ostojic S, Pereza N, Volk M, Kapovic M, Peterlin B. Genetic predisposition to idiopathic recurrent spontaneous abortion: Contribution of genetic variations in IGF-2 and H19 imprinted genes. *Am J Reprod Immunol.* 2008;60(2):111-7.
45. Rolnik DL, Carvalho MHB, Catelani ALPM, Pinto APAR, Lira JBG, Kusagari NK, Belline P, Chauffaille ML. Análise citogenética em material de abortamento espontâneo. *Rev Assoc Med Bras.* 2010; 56 (6): 681-3.
46. Ruiz-Delgado GJ, Cantero-Fortiz Y, Mendez-Huerta MA, Leon-Gonzalez M, Nunez-Cortes AK, Leon-Pena AA, Olivares-Gazca JC, Ruiz-Arguelles GJ. Primary Thrombophilia in Mexico XII : Miscarriages Are More Frequent in People with Sticky Platelet Syndrome. *Turk J Hematol.* 2017; 34: 239-43.
47. Kazerooni T, Ghaffarpasand F, Asadi N, Dehkoda Z. Correlation between thrombophilia and recurrent pregnancy loss in patients with polycystic ovary syndrome : A comparative study. *J Chinese Med Assoc.* 2013; 76 (5): 282-8.
48. Koerten M, Niwa K, Szatmári A, Hajnalka B, Ruzsa Z, Nagdyman N, Niggemeyer E, Peters B, Schneider KM, Kuschel B, Mizuno Y, Berger F, Kaemmerer H, Bauer UMM. Frequency of Miscarriage/Stillbirth and Terminations of Pregnancy Among Women With Congenital Heart Disease in Germany, Hungary and Japan. *Circ J.* 2016; 80 (8): 1846-51.

Recebido em 3 de Maio de 2019

Versão final apresentada em 3 de Fevereiro de 2020

Aprovado em 4 de Março de 2020