Recurrent pregnancy loss
Perda gestacional recorrente

Sofia Bessa Monteiro[1], Andrea Lebre[2], Fátima Serrano[3], Inês Martins[4], Isabel Reis[5], Jorge Lima[6], Teresa Bombas[7]
on behalf of the SPOMMF – Sociedade Portuguesa de Obstetrícia e Medicina Materno-Fetal.

INTRODUÇÃO

A perda gestacional (PG) é a complicação mais frequente da gravidez e ocorre em cerca de 15% das conceções clinicamente conhecidas.

A perda gestacional recorrente (PGR) é muito menos frequente. A sua prevalência varia entre 1 a 5% dos casais, consoante a definição utilizada[1].

Apesar de 70% dos casais com apenas duas perdas anteriores apresentarem uma gravidez subsequente bem sucedida(sem qualquer intervenção médica), evidência recente demonstrou que os resultados do estudo etiológico são semelhantes após dois ou três abortamentos prévios, o que favorece um início mais precoce do estudo destas situações[2,3,4].

A presente norma pretende aconselhar na escolha dos exames e terapêuticas mais adequadas nos casos de PGR, nem sempre havendo possibilidade nos serviços de seguir estas recomendações.

1. Assistente Hospitalar de Ginecologia e Obstetrícia, Serviço de Obstetrícia do Centro Hospitalar Universitário de S. João; assistente convidada da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.
2. Assistente Hospitalar Graduada de Ginecologia e Obstetrícia, Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, Departamento da Mulher e da Medicina Reprodutiva, Centro Materno-Infantil do Norte, Centro Hospitalar e Universitário do Porto.
3. Assistente Hospitalar Sénior, Departamento de Medicina Materno-Fetal do Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central; Professora Auxiliar Convidada, Comprehensive Health Research Centre (CHRC), NOVA Medical School | Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa.
4. Assistente Hospitalar de Ginecologia e Obstetrícia, Departamento de Obstetrícia, Ginecologia e Medicina da Reprodução do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte – Hospital de Santa Maria.
5. Assistente Hospitalar Graduada Sénior, Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Braga.
6. Assistente Hospitalar, Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital da Luz, Lisboa; Professor Auxiliar Convidado, Comprehensive Health Research Centre (CHRC), NOVA Medical School | Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa.
7. Assistente Graduada em Ginecologia e Obstetrícia; Serviço de Obstetrícia A, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

- Define-se perda gestacional como aquela que ocorre após a gravidez ser reconhecida clinicamente e até às 24 semanas de gestação, excluindo a gravidez ectópica e a gravidez molar
- Pode iniciar-se o estudo etiológico de PGR após duas perdas gestacionais (do mesmo casal, consecutivas ou não)
- A maioria dos casais com duas perdas anteriores apresenta, sem intervenção médica, uma gravidez subsequente bem sucedida

ESTUDO ETIOLÓGICO E TRATAMENTO

1. Hábitos/estilo de vida

- A primeira consulta deve incluir uma anamnese detalhada, podendo esta permitir um estudo etiológico mais dirigido.
- Parece existir uma associação entre factores do estilo de vida e PGR, como o **tabaco** e **álcool**, pelo que a sua evicção deve ser aconselhada[5]. A **exposição a tóxicos** (metais pesados, pesticidas) deve ser evitada na gravidez, embora não exista evidência científica suficiente da sua relação com a PGR. Não existe evidência consistente que recomende a suplementação com multivitamínicos no contexto da PGR[6,7,8]. Apenas a suplementação com vitamina D deve ser considerada, como detalhado no ponto 4.5).
- O **stress** tem sido associado à PGR, mas não está esclarecido se é fator causal ou resultante da perda[9]. Existem resultados divergentes quanto à associação entre **exercício físico** durante o 1.º trimestre e o abortamento espontâneo[10].
- O **baixo peso** materno aparenta estar associado a perdas esporádicas e não recorrentes, mas a **obesidade** é um forte fator de risco para PGR[11].

2. Fatores genéticos

As anomalias genéticas são reconhecidas como causa de PGR, sendo a prevalência estimada entre 39-59%[12,13]. A trissomia 16 é a causa mais comum de abortamento e aumenta com a idade materna[14].

Em 2 a 5% dos casais com PGR, pelo menos um dos progenitores tem uma anomalia genética equilibrada. Estes portadores são fenotipicamente normais mas têm aumento do risco de abortamento[15].

2.1. Estudo Genético no produto de conceção

É possível determinar se uma PG se deve à presença de uma aneuploidia fetal analisando o produto de conceção. Atualmente, o array-CGH é a técnica recomendada, uma vez que não está limitada pela falha da cultura celular ou pela contaminação materna[16].

Estudos recentes apoiam o estudo sistemático do produto de conceção com array-CGH a partir da segunda PG, permitindo este resultado orientar estudos adicionais. Realizando o estudo sistemático do produto de conceção, associado ao estudo etiológico das causas mais frequentes de PGR, é possível encontrar uma explicação provável ou definitiva para as perdas em 90% dos casais[17].

2.2. Estudo Genético no casal

O cariótipo do casal não é recomendado por rotina e deve ser realizado de acordo com a história clínica: filho anterior com anomalia congénita, história familiar ou deteção de translocação no produto de conceção[18]. Pode ser considerado a partir da terceira PG, se o estudo inicial não orientar para outras etiologias e o produto de conceção não tiver aneuploidias que justifiquem a perda.

Os casais devem ser informados que, mesmo quando são identificadas alterações no cariótipo, a taxa cumulativa de gravidez é boa, apesar do maior risco de abortamento. O aconselhamento genético pode ajudar na decisão de tentar uma nova gravidez, desistir das tentativas ou optar por doação de gâmetas, teste genético pré-implantação (PGT) ou diagnóstico pré-natal (DPN).

2.3. Teste Genético Pré-implantação (PGT)

A realização de PGT para doenças monogénicas (PGT-M) ou PGT para anomalias estruturais (PGT-SR) pode ser uma alternativa ao teste invasivo pré-natal, quando os progenitores apresentam alterações que acarretam risco aumentado de transmissão destas doenças. Em casos de PGR com aneuploidias recorrentes no produto de conceção, se o restante estudo etiológico não apresentar alterações, o PGT para Aneuploidias (PGT-A) permanece uma opção. No entanto, não está provado que aumente a taxa de nados-vivos e pode levar à rejeição de embriões que dariam origem a fetos cromossomicamente normais[17,19].

- Deve ser efetuado o estudo do produto de conceção após o segundo abortamento, utilizando a técnica de array-CGH
- O cariótipo do casal não deve ser realizado por rotina. Pode ser considerado após avaliação individualizada
- Os casais devem receber aconselhamento genético se apresentarem: alterações no cariótipo; produto de concepção com translocação desequilibrada/inversão; risco aumentado de doença monogénica ou anomalias cromossómicas estruturais
- Deve ser discutida a hipótese de PGT-A em casos específicos, informando que não há superioridade em relação à atitude expectante

3. Fatores anatómicos

Existe uma associação entre a presença de anomalias uterinas e a PGR. Uma vez que a sua prevalência não está bem estabelecida, variando consoante as diferentes classificações utilizadas, também as suas implicações reprodutivas não são bem conhecidas[17,20]. Recomenda-se a classificação da European Society of Human Reproduction and Embryology/European Society for Gynaecological Endoscopy (ESHRE/ESGE) para as anomalias uterinas congénitas.

A Ecografia 3D é o exame de primeira linha para o diagnóstico de anomalias uterinas. Se não estiver disponível, poderá ser utilizada a ecografia 2D complementada por histeroscopia, a histerossonografia e a RMN[17]. Em anomalias mais complexas, deve ser utilizada a RMN e a avaliação endoscópica para complementar a avaliação inicial[21,22].

3.1. Anomalias uterinas congénitas

A prevalência das anomalias uterinas congénitas nas

mulheres com PGR estima-se entre os 13 e os 25%[23]. As mais frequentes são o útero septado, bicórneo, didelfos e unicórnio[2,24]. Apesar destas anomalias se associarem mais frequentemente ao abortamento no 2.º trimestre, o útero septado e o bicórneo estão também associados a PGR do 1.º trimestre[25].

Não existem estudos randomizados que demonstrem a eficácia da ressecção histeroscópica do septo uterino em mulheres com PGR. Estudos observacionais sugerem benefício, com uma redução da taxa de abortamento e uma meta-análise demonstrou uma diminuição da probabilidade de abortamento em mulheres tratadas por histeroscopia, sem diferença nas taxas de conceção[25]; não existe evidência que permita considerar a cirurgia nos outros tipos de anomalia uterina congénita[26].

3.2. Anomalias uterinas adquiridas

Podem ser diagnosticadas no decurso do estudo ecográfico realizado por rotina em mulheres com PGR, mas a sua associação não é clara. O tratamento deve ser individualizado e de acordo com a sintomatologia associada[20].

3.2.1. Miomas

A evidência acerca das consequências dos miomas na gravidez é muito limitada e após ajuste para potenciais fatores confundidores como a idade e a raça, não parece aumentar o risco de perda gestacional[27].

Embora uma revisão sistemática não tenha demonstrado que o tratamento reduza a taxa de abortamento, alguns estudos retrospectivos sugerem que a miomectomia histeroscópica poderá reduzir as perdas gestacionais em algumas mulheres com miomas submucosos[28,29]. Mulheres com miomas que não distorçam a cavidade uterina conseguem uma alta taxa de nados vivos sem qualquer intervenção[30].

3.2.2. Pólipos endometriais

Não existem dados que avaliem o efeito dos pólipos endometriais na PGR bem como o benefício da cirurgia nestas mulheres, pelo que a orientação clínica deve ser semelhante à da população em geral[31].

3.2.3. Sinéquias uterinas

Existe evidência reduzida de maior risco de abortamento nas mulheres com sinéquias uterinas se o endométrio apresentar espessura inferior a 5 mm[32], mas não há evidência científica robusta do benefício da sua remoção cirúrgica[2].

3.3. Insuficiência Cervical

A insuficiência cervical é uma das principais causas de abortamento no 2.º trimestre.

A sua etiologia permanece por esclarecer e o diagnóstico é essencialmente clínico, baseado na história prévia, em clínica de insuficiência cervical ou numa avaliação ecográfica sugestiva[33,34,35,36,37].

3.4. Endometrite crónica

É caraterizada por um infiltrado de plasmócitos a nível do endométrio e está associada à disbiose vaginal e endometrial, estando associadas a PGR. O tratamento com antibióticos parece aumentar a taxa de nados-vivos; no entanto, serão necessários mais estudos prospetivos e ensaios clínicos randomizados antes do seu rastreio poder ser recomendado na prática clínica[2].

- Devem ser excluídas as anomalias uterinas, idealmente por ecografia 3D endovaginal.
- A resseção histeroscópica do septo uterino pode ser considerada; perante outras anomalias uterinas congénitas ou adquiridas, a decisão quanto à terapêutica deve ser individualizada
- Em mulheres com PGR de 2.º trimestre sugestiva de insuficiência cervical, deve ser avaliado o colo uterino de forma seriada e pode ser considerada a realização de ciclorrafia
- Não é recomendado o rastreio de endometrite crónica

4. Fatores endocrinológicos/metabólicos

4.1. Disfunção tiroideia

A patologia tiroideia está associada a infertilidade e a maus desfechos obstétricos[38].

4.1.1. Hipotiroidismo

A associação entre hipotiroidismo e PGR está bem documentada[2]. O hipotiroidismo clínico deve ser tratado[39,40], mas a evidência é escassa sobre a vantagem do tratamento com levotiroxina em mulheres com hipotiroidismo subclínico (HSC)[41].

4.1.2. Hipertiroidismo

O hipertiroidismo está associado a um risco aumentado de abortamento esporádico, mas não existem estudos que relatem associação à PGR[42]. O tratamento é universalmente recomendado[39].

4.1.3. Auto-anticorpos tiroideus (AAT)

Os anticorpos anti-peroxidase (antiTPO) são os AAT mais associados à PGR e em mulheres em idade reprodutiva têm uma prevalência de 8 a14%. Os anticorpos anti-tireoglobulina (antiTG) também são frequentes em mulheres com PGR, não sendo encontrada associação com os anticorpos anti-receptor de TSH (TRAb)[38].

O tratamento com levotiroxina não está indicado em mulheres eutiroideias com AAT, por não reduzir a taxa de abortamentos, nem aumentar a taxa de nados-vivos[3,43].

4.2. Diabetes Mellitus (DM), Síndrome do ovário poliquístico (SOP) e insulinorresistência (IR)

Um controlo glicémico adequado na pré-conceção e durante o 1.º trimestre, com valores de HbA1c <6,5%, diminui os riscos de maus desfechos obstétricos, nomeadamente de PGR, nas mulheres com DM[44].

A associação entre SOP e PGR não tem sido clara,parecendo dever-se à associação entre SOP e síndrome metabólico[3,44,45].

A metformina é um agente hipoglicemiante que aumenta a sensibilidade à insulina e melhora os desfechos obstétricos nas mulheres com SOP e insulinorresistência, reduzindo os abortamentos esporádicos. Porém não existe evidência do seu efeito a nível da PGR[46,47].

4.3. Hiperprolactinemia

A prolactina (PRL) é uma hormona essencial na produção de progesterona, mas não tem sido associada à PGR de forma consistente. Deve ser avaliada se as mulheres apresentarem sintomatologia sugestiva de hiperprolactinemia, tal como oligo/amenorreia[48].

A escassez e inconsistência dos estudos leva a que a indicação para tratamento com medicação dopaminérgica não seja consensual[2,49].

4.4. Defeito da fase lútea

A progesterona é uma hormona essencial à criação e manutenção da gravidez inicial. O defeito de fase lútea, descrito como uma condição de exposição insuficiente à progesterona, foi considerada uma das possíveis etiologias dos abortamentos euplóides[50]. Porém, a sua relevância clínica tem sido posta em causa, devido à falta de consenso na sua definição e à ausência de exames diagnósticos sensíveis e específicos[2,38,49,51].

A eventual suplementação com progesterona é abordada no ponto 8).

4.5. Vitamina D

A deficiência de vitamina D (VD) , que parece ter efeitos imuno-moduladores, tem sido associada a maus desfechos obstétricos[52]. Num estudo retrospetivo, a deficiência em VD (< 30 ng/ml) foi encontrada em 47,4% das mulheres com PGR e associada a uma maior prevalência de autoanticorpos implicados na fisiopatologia da PGR[53]. Dada a significativa prevalência de deficiência de VD, a sua associação a maus desfechos obstétricos e a aparente inocuidade da sua suplementação, é de considerar a sua administração profilática em mulheres com PGR, apesar da fraca evidência científica[2,17].

- Deve ser doseada a TSH e T4 livre; se TSH > 2.5 mUI/l, dosear os anticorpos anti-TPO; a avaliação deve ser conjunta com endocrinologia se doseamentos alterados
- O hipotiroidismo clínico deve ser tratado com levotiroxina para manter a TSH entre 0.5 e 2.5 mUI/l
- No HSC, se valores de TSH >4 mUI/l ou > 2.5mUI/l com anticorpos anti-TPO positivos, ponderar terapêutica com levotiroxina
- Mulheres eutiroideias com anticorpos anti-tiroideus positivos não devem ser tratadas com levotiroxina
- Deve ser avaliada a HbA1c em todas as mulheres com PGR para exclusão de mau controlo metabólico
- Não há indicação para avaliação de défice de fase lútea nem de SOP, insulinorresistência ou prolactina, se ausência de clínica sugestiva
- Não há evidência do benefício da metformina na PGR
- Deve ser considerada, na pré-conceção, a ministração profilática de vitamina D às mulheres com PGR

5. Trombofilias

A trombofilia é causada por defeitos hereditários ou adquiridos, sendo definida como uma predisposição para a trombose e estando associada ao insucesso obstétrico[54].

5.1. Trombofilia adquirida – Síndrome de Anticorpos Antifosfolípidos

A Síndrome de Anticorpos Antifosfolípidos (SAAF) é uma causa bem estabelecida de PGR e associa-se também a outras complicações obstétricas e a trombose vascular[55,56].

O diagnóstico implica, entre outros, a existência de perdas gestacionais (3 ou mais perdas antes das 10 semanas de gestação ou de uma ou mais mortes fetais, após a exclusão de outras causas de PGR) e a presença de anticorpos antifosfolípidos (AAF)[56]. Os AAF estão presentes em 1 a 5% da população obstétrica em geral e em cerca de 15% das mulheres com PGR. Apenas devem ser pesquisados o anticoagulante lúpico, os anticorpos anticardiolipina e anti-β2-Glicoproteína1, não estando atualmente recomendada a pesquisa de outros AAF. Do mesmo modo, apenas níveis moderados ou elevados de anticorpos anticardiolipina e anti-β2-Glicoproteína 1 (> 40 MPL ou GPL) devem ser critério para a SAAF. A presença de anticoagulante lúpico, a tripla positividade para estes anticorpos, assim como um fenótipo trombótico, condicionam um mau prognóstico obstétrico[55,56].

A SAAF é a causa tratável mais importante de PGR. A heparina de baixo peso molecular (HBPM) associada ao ácido acetilsalicílico (AAS) de baixa dosagem é o tratamento convencional[2,20,55,57,58]. O AAS deve ser iniciado no período pré-concecional. A dose e o início da administração de HBPM vão depender do fenótipo clínico: mulheres sem antecedentes de trombose, devem iniciar HBPM (dose profilática) apenas quando a viabilidade da gravidez estiver confirmada; em situações de PGR com antecedentes de trombose vascular, a HBPM deve ser começada (dose terapêutica) o mais precocemente possível. Nas mulheres previamente anticoaguladas com dicumarínicos, atendendo ao risco teratogénico, a mudança para HBPM deverá ser realizada logo que a gravidez seja identificada e antes da 6.ª semana de gestação.

Na maioria dos casos, o tratamento resulta num filho vivo nas gravidezes subsequentes; em cerca de 20 a 30%, um mau desfecho obstétrico persiste após a terapêutica convencional. Nestes casos de SAAF refratária e naqueles com perfil de alto risco (antecedentes de trombose, tripla positividade para AAF ou SAAF secundária a LES) novas estratégias têm sido preconizadas e a terapêutica com hidroxicloroquina desde a pré-concepção parece mostrar resultados promissores[59,60].

5.2. Trombofilia hereditária

Embora os polimorfismos Factor V Leiden e PT G20210A sejam as trombofilias hereditárias mais prevalentes, a maioria das gestações nestas mulheres, sem qualquer tratamento, termina num filho vivo e não existe uma associação evidente com a PGR[20,61]. Assim, não se recomenda a sua pesquisa no contexto da PGR de primeiro trimestre, nem se preconiza terapêutica na gestação de portadoras assintomáticas[2,54,57,62].

As deficiências de antitrombina, proteínas C e S são raras, não existindo evidência robusta sobre o seu impacto na PGR. A influência de fatores adicionais, genéticos ou ambientais, será provavelmente necessária para provocar complicações obstétricas[2,54].

- Devem ser doseados os AAF (anticorpos anticoagulante lúpico, anticardiolipina e anti-β2--Glicoproteína1). Se positivos, os testes devem ser repetidos, com intervalo mínimo de 12 semanas, para estabelecer o diagnóstico de SAAF.
- Nas mulheres com diagnóstico de SAAF, está recomendado o tratamento com AAS na pré--conceção associado a HBPM durante a gestação
- Não se recomenda a pesquisa de trombofilias hereditárias em mulheres com PGR, exceto se factores de risco adicionais

6. Factores imunológicos

A adequada invasão do trofoblasto e a tolerância materna ao enxerto fetal só são possíveis devido a uma adaptação imunológica complexa,de mecanismos ainda pouco conhecidos. Apesar de alguns estudos[63,64] demonstrarem que a ativação do sistema imune está associada a um aumento da probabilidade de PGR, ainda não foi claramente provada a relação entre um aumento na razão Th1/Th2 e um risco aumentado de PGR[64,65,66,67].

Vários estudos, incluindo uma meta-análise, apontaram para um aumento nas células Natural Killer no sangue periférico (células NKp) em pacientes com PGR; no entanto o que se passa na circulação periférica não reflete o que se passa a nível uterino[68,69,70,71]. Com base nas evidências atuais, a análise das células NK deve ser reservada ao contexto da investigação científica[69,72,73].

O aumento da concentração de TNF-alfa tem sido associado à PGR, assim como a presença de determinados polimorfismos dessa citocina pró-inflamatória[74,75]. No entanto, dada a evidência limitada, a avaliação destas citocinas inflamatórias não está recomendada na prática clínica[2].

Os resultados dos estudos que utilizaram tratamentos imunológicos para a PGR – corticosteróides[76,77], imunoglobulina intravenosa[78,79,80,81], infusão de lípidos[82,83,84], bloqueadores do recetor do TNF-alfa[78], fator estimulador de colónia de granulócitos (G-CSF)[85], transferência de linfócitos alogénicos[86,87] e HBPM[88,89,90] – são inconsistentes e documentam potenciais efeitos adversos importantes associados. Atualmente a imunoterapia está reservada para ensaios clínicos ou condições específicas, tais como doenças autoimunes pré-existentes[20,76,88,91,92].

7. Factores masculinos

Até muito recentemente a PGR foi considerada um problema exclusivamente feminino. Atualmente, a presença de anticorpos anti-espermatozóides tem sido descrita em mulheres com PGR – os resultados são pouco consistentes e a sua relevância desconhecida, pelo que a sua avaliação na prática clínica não está recomendada[76,93].

Há evidência duma associação entre a PGR e anomalias nos espermatozóides. Encontram-se particularmente elevadas a taxa de fragmentação de DNA e aneuploidias, o que pode ser condicionado por determinados estilos de vida, tais como a obesidade, o consumo de tabaco e o exercício físico excessivo[94,95]. São necessários mais estudos para esclarecer esta associação, incluindo a metodologia laboratorial adequada e o seu valor prognóstico, pelo que não está recomendada a sua avaliação na prática clínica[76,96,97]. Deve ser promovido um estilo de vida saudável, mas o tratamento de fatores masculinos (incluindo o uso de antioxidantes e seleção de espermatozóides) não está recomendado para uso clínico[96,97].

- No âmbito clínico, não se recomenda o estudo das populações linfocitárias, citocinas pró-inflamatórias ou anomalias nos espermatozóides para a investigação etiológica da PGR.
- No âmbito clínico, não se recomenda imunoterapia ou uso de antioxidantes para melhorar o desfecho obstétrico dos casais com PGR.

8. Causa inexplicada

Quando a investigação etiológica é inconclusiva, a PGR é classificada como inexplicada[2].

8.1. Prognóstico

A idade materna e o número de perdas anteriores são os fatores de prognóstico determinantes: o risco de PG aumenta rapidamente a partir dos 40 anos e o número de perdas anteriores influencia também de forma negativa a probabilidade de sucesso numa gravidez subsequente[3]. Estão publicadas ferramentas de prognóstico que fornecem uma probabilidade de nado vivo na PGR inexplicada[98,99]. Estas informações devem ser dadas ao casal, uma vez que podem influenciar decisões quanto a estudos etiológicos e orientação terapêutica.

8.2. Terapêutica/abordagem

8.2.1. Hábitos/estilo de vida

Ver "1) Hábitos/Estilo de vida"

8.2.2. Intervenções farmacológicas

i. Progestativos – É vasta a literatura sobre a suplementação com progesterona para prevenção do abortamento[2,3,50].

Revisões sistemáticas têm vindo a demonstrar uma menor taxa de abortamento em mulheres com PGR sob tratamento com progesterona vaginal (400 mg de progesterona micronizada vaginal 2xdia, desde o momento do teste de gravidez positivo até as 12 semanas de gravidez), sem evidência de risco associado à terapêutica. Uma análise de subgrupo pelo número de abortamentos anteriores sugere uma tendência para maior benefício da progesterona com o aumento do número de perdas anteriores[100,101,102].

A progesterona vaginal micronizada em mulheres com antecedentes de 1 ou mais abortamentos e com hemorragia vaginal em idades gestacionais precoces

aumenta a taxa de nados-vivos, embora o mesmo não tenha sido comprovado em mulheres sem abortamentos prévios ou em mulheres com PGR sem história de hemorragia genital[103].

Considerando o perfil de segurança, a terapêutica sugerida é a progesterona micronizada vaginal[3,50,104,105].

ii. Outras terapêuticas – não foram encontrados benefícios significativos no tratamento das mulheres com PGR de causa inexplicada com gonadotrofina coriónica humana[106], heparina e/ou AAS[107,108] ou prednisolona[2,3].

- A suplementação com progesterona micronizada vaginal 400 mg 2xdia, a partir do momento do teste de gravidez positivo até às 12 semanas de gravidez, é recomendada nas mulheres com PGR inexplicada, particularmente se apresentarem hemorragia do 1.º trimestre.
- Não são recomendadas outras terapêuticas na PGR inexplicada

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. Lancet. 2006 Aug 12; 368(9535):601-11. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69204-0

2. ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, Middeldorp S et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. Hum Reprod Open. 2018 Apr 6; 2018(2):hoy004. doi: 10.1093/hropen/hoy004.

3. Coomarasamy A, Dhillon-Smith RK, Papadopoulou A, Al-Memar M, Brewin J, Abrahams VM et al. Recurrent miscarriage: evidence to accelerate action. Lancet. 2021 May 1;397(10285): 1675-1682. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00681-4.

4. van Dijk MM, Kolte AM, Limpens J, Kirk E, Quenby S, van Wely M et al. Recurrent pregnancy loss: diagnostic workup after two or three pregnancy losses? A systematic review of the literature and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2020 Apr 15;26(3):356-367. doi: 10.1093/humupd/dmz048.

5. Maconochie N, Doyle P, Prior S, Simmons R. Risk factors for first trimester miscarriage-results from a UK-population-based case--control study. BJOG. 2007 Feb;114(2):170-86. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.01193.x.

6. Hekmatdoost A, Vahid F, Yari Z, Sadeghi M, Eini-Zinab H, Lakpour N et al. Methyltetrahydrofolate vs Folic Acid Supplementation in Idiopathic Recurrent Miscarriage with Respect to Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T and A1298C Polymorphisms: A Randomized Controlled Trial. PLoS One. 2015 Dec 2;10(12):e0143569. doi: 10.1371/journal.pone.0143569.

7. Balogun OO, da Silva Lopes K, Ota E, Takemoto Y, Rumbold A, Takegata M et al. Vitamin supplementation for preventing miscarriage. Cochrane Database Syst Rev. 2016 May 6;2016(5): CD004073. doi: 10.1002/14651858.CD004073.pub4.

8. Haider BA, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Nov 14;11:CD004905. doi: 10.1002/14651858.CD004905.pub3.

9. Kolte AM, Olsen LR, Mikkelsen EM, Christiansen OB, Nielsen HS. Depression and emotional stress is highly prevalent among women with recurrent pregnancy loss. Hum Reprod. 2015 Apr;30 (4):777-82. doi: 10.1093/humrep/dev014.

10. Hegaard HK, Ersbøll AS, Damm P. Exercise in Pregnancy: First Trimester Risks. Clin Obstet Gynecol. 2016 Sep;59(3):559-67. doi: 10.1097/GRF.0000000000000200

11. Boots C, Stephenson MD. Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review. Semin Reprod Med. 2011 Nov;29(6):507-13. doi: 10.1055/s-0031-1293204.

12. van den Berg MM, van Maarle MC, van Wely M, Goddijn M. Genetics of early miscarriage. Biochim Biophys Acta. 2012 Dec;1822(12):1951-9. doi: 10.1016/j.bbadis.2012.07.001.

13. Maisenbacher MK, Merrion K, Kutteh WH. Single-nucleotide polymorphism microarray detects molar pregnancies in 3% of miscarriages. Fertil Steril. 2019 Oct;112(4):700-706. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.06.015

14. Hardy K, Hardy PJ, Jacobs PA, Lewallen K, Hassold TJ. Temporal changes in chromosome abnormalities in human spontaneous abortions: Results of 40 years of analysis. Am J Med Genet A. 2016 Oct;170(10):2671-80. doi: 10.1002/ajmg.a.37795.

15. Hong Li Y, Marren A. Recurrent pregnancy loss: A summary of international evidence-based guidelines and practice. Aust J Gen Pract. 2018 Jul;47(7):432-436. doi: 10.31128/AJGP-01-18-4459

16. Mathur N, Triplett L, Stephenson MD. Miscarriage chromosome testing: utility of comparative genomic hybridization with reflex microsatellite analysis in preserved miscarriage tissue. Fertil Steril. 2014 May;101(5):1349-52. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.004.

17. Papas RS, Kutteh WH. A new algorithm for the evaluation of recurrent pregnancy loss redefining unexplained miscarriage: review of current guidelines. Curr Opin Obstet Gynecol. 2020 Oct; 32(5):371-379. doi: 10.1097/GCO.0000000000000647

18. Franssen MT, Korevaar JC, Leschot NJ, Bossuyt PM, Knegt AC, Gerssen-Schoorl KB et al. Selective chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: case-control study. BMJ. 2005 Jul 16;331(7509):137-41. doi: 10.1136/bmj.38498.669595.8F

19. Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida, CNPMA.Deliberação do CNPMA "Testes Genéticos Pré-implantação". 19 de novembro de 2021.

20. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG.Green-Top Guideline Number 17. The investigation and

treatment of couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage. RCOG, 2011.

21. Grimbizis GF, Di Spiezio Sardo A, Saravelos SH, Gordts S, Exacoustos C, Van Schoubroeck D et al. The Thessaloniki ESHRE/ESGE consensus on diagnosis of female genital anomalies. Hum Reprod. 2016 Jan;31(1):2-7. doi: 10.1093/humrep/dev264.

22. Graupera B, Pascual MA, Hereter L, Browne JL, Úbeda B, Rodríguez I et al. Accuracy of three-dimensional ultrasound compared with magnetic resonance imaging in diagnosis of Müllerian duct anomalies using ESHRE-ESGE consensus on the classification of congenital anomalies of the female genital tract. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015 Nov;46(5):616-22. doi: 10.1002/uog.14825.

23. Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. Hum Reprod Update. 2008 Sep-Oct;14 (5):415-29. doi: 10.1093/humupd/dmn018.

24. Chan YY, Jayaprakasan K, Zamora J, Thornton JG, Raine-Fenning N, Coomarasamy A. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review. Hum Reprod Update. 2011 Nov-Dec;17(6):761-71. doi: 10.1093/humupd/dmr028

25. Venetis CA, Papadopoulos SP, Campo R, Gordts S, Tarlatzis BC, Grimbizis GF. Clinical implications of congenital uterine anomalies: a meta-analysis of comparative studies. Reprod Biomed Online. 2014 Dec;29(6):665-83. doi: 10.1016/j.rbmo.2014.09.006.

26. Akhtar MA, Saravelos SH, Li TC, Jayaprakasan K; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reproductive Implications and Management of Congenital Uterine Anomalies: Scientific Impact Paper No. 62 November 2019. BJOG. 2020 Apr;127(5):e1-e13. doi: 10.1111/1471-0528.15968

27. Hartmann KE, Velez Edwards DR, Savitz DA, Jonsson-Funk ML, Wu P, Sundermann AC et al. Prospective Cohort Study of Uterine Fibroids and Miscarriage Risk. Am J Epidemiol. 2017 Nov 15;186(10):1140-1148. doi: 10.1093/aje/kwx062

28. Bosteels J, van Wessel S, Weyers S, Broekmans FJ, D'Hooghe TM, Bongers MY et al. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Dec 5;12(12):CD009461. doi: 10.1002/14651858.CD009461.pub4.

29. Jaslow CR. Uterine factors. Obstet Gynecol Clin North Am. 2014 Mar;41(1):57-86. doi: 10.1016/j.ogc.2013.10.002.

30. Saravelos SH, Yan J, Rehmani H, Li TC. The prevalence and impact of fibroids and their treatment on the outcome of pregnancy in women with recurrent miscarriage. Hum Reprod. 2011 Dec;26(12):3274-9. doi: 10.1093/humrep/der293.

31. de Azevedo JM, de Azevedo LM, Freitas F, Wender MC. Endometrial polyps: when to resect? Arch Gynecol Obstet. 2016 Mar;293(3):639-43. doi: 10.1007/s00404-015-3854-3.

32. Baradwan S, Shafi D, Baradwan A, Bashir MS, Al-Jaroudi D. The effect of endometrial thickness on pregnancy outcome in patients with Asherman's syndrome post-hysteroscopic adhesiolysis. Int J Womens Health. 2018 Feb 12;10:77-82. doi: 10.2147/IJWH.S151283

33. McNamee KM, Dawood F, Farquharson RG. Mid-trimester pregnancy loss. Obstet Gynecol Clin North Am. 2014 Mar;41(1):87-102. doi: 10.1016/j.ogc.2013.10.007.

34. Areia AL, Rocha A, Nunes E, Pereira E, Afonso MC, Monteiro MJ. Norma de Orientação Clínica SPOMMF: Rastreio de colo curto. Acta Obstet Ginecol Port 2021;15(2):191-19

35. Thakur M, Mahajan K.Cervical Incompetence. [Updated 2021 Sep 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525954/.

36. Sneider K, Christiansen OB, Sundtoft IB, Langhoff-Roos J. Recurrence of second trimester miscarriage and extreme preterm delivery at 16-27 weeks of gestation with a focus on cervical insufficiency and prophylactic cerclage. Acta Obstet Gynecol Scand. 2016 Dec;95(12):1383-1390. doi: 10.1111/aogs.13027

37. Drakeley AJ, Roberts D, Alfirevic Z. Cervical stitch (cerclage) for preventing pregnancy loss in women. Cochrane Database Syst Rev. 2003;2003(1):CD003253. doi: 10.1002/14651858.CD003253

38. Amrane S, McConnell R. Endocrine causes of recurrent pregnancy loss. Semin Perinatol. 2019 Mar;43(2):80-83. doi: 10.1053/j.semperi.2018.12.004.

39. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. Thyroid. 2017 Mar;27(3):315-389. doi: 10.1089/thy.2016.0457. Erratum in: Thyroid. 2017 Sep;27(9):1212.

40. Centeno M, Carvalho MR, Monteiro MJ, Massa AC, Belo S, Namora G et al. Norma de Orientação Clínica SPOMMF: Doença Tiroideia na Gravidez. Acta Obstet Ginecol Port 2021;15(4):400-406

41. Maraka S, Mwangi R, McCoy RG, Yao X, Sangaralingham LR, Singh Ospina NM et al. Thyroid hormone treatment among pregnant women with subclinical hypothyroidism: US national assessment. BMJ. 2017 Jan 25;356:i6865. doi: 10.1136/bmj.i6865.

42. Anselmo J, Cao D, Karrison T, Weiss RE, Refetoff S. Fetal loss associated with excess thyroid hormone exposure. JAMA. 2004 Aug 11;292(6):691-5. doi: 10.1001/jama.292.6.691.

43. Dhillon-Smith RK, Middleton LJ, Sunner KK, Cheed V, Baker K, Farrell-Carver S et al. Levothyroxine to increase live births in euthyroid women with thyroid antibodies trying to conceive: the TABLET RCT. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2019 Oct. PMID: 31617987.

44. Krog MC, Nielsen HS, Christiansen OB, Kolte AM. Reproductive Endocrinology in Recurrent Pregnancy Loss. Clin Obstet Gynecol. 2016 Sep;59(3):474-86. doi: 10.1097/GRF.0000000000000225

45. Matjila MJ, Hoffman A, van der Spuy ZM. Medical conditions associated with recurrent miscarriage-Is BMI the tip of the iceberg? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017 Jul;214:91-96. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.05.003

46. Ke RW. Endocrine basis for recurrent pregnancy loss. Obstet Gynecol Clin North Am. 2014 Mar;41(1):103-12. doi: 10.1016/j.ogc.2013.10.003.

47. Sharpe A, Morley LC, Tang T, Norman RJ, Balen AH. Metformin for ovulation induction (excluding gonadotrophins) in women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Dec 17;12(12):CD013505. doi: 10.1002/14651858.CD013505.

48. Vomstein K, Aulitzky A, Strobel L, Bohlmann M, Feil K, Rudnik-Schöneborn S et al. Recurrent Spontaneous Miscarriage: a Comparison of International Guidelines. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2021 Jul;81(7):769-779. doi: 10.1055/a-1380-3657.

49. Tulandi T, Al-Fozan HM (2021).Recurrent pregnancy loss: Management. In UpToDate, 2021 Apr.

50. Devall AJ, Coomarasamy A. Sporadic pregnancy loss and recurrent miscarriage. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2020 Nov;69:30-39. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.09.002

51. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Reproductive Endocrinology and Infertility. Diagnosis and treatment of luteal phase deficiency: a committee opinion. Fertil Steril. 2021 Jun;115(6):1416-1423. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.02.010

52. Gonçalves DR, Braga A, Braga J, Marinho A. Recurrent pregnancy loss and vitamin D: A review of the literature. Am J Reprod Immunol. 2018 Nov;80(5):e13022. doi: 10.1111/aji.13022

53. Ota K, Dambaeva S, Han AR, Beaman K, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. Vitamin D deficiency may be a risk factor for recurrent pregnancy losses by increasing cellular immunity and autoimmunity. Hum Reprod. 2014 Feb;29(2):208-19. doi: 10.1093/humrep/det424.

54. American College of Obstetricians and Gynecologists Women's Health Care Physicians. ACOG Practice Bulletin No. 138: Inherited thrombophilias in pregnancy. Obstet Gynecol. 2013 Sep;122(3):706-17. doi: 10.1097/01.AOG.0000433981.36184.4e.

55. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 132: Antiphospholipid syndrome. Obstet Gynecol. 2012 Dec;120(6):1514-21. doi: 10.1097/01.AOG.0000423816.39542.0f.

56. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost. 2006 Feb;4(2):295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x

57. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Fertil Steril. 2012 Nov;98(5):1103-11. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.048.

58. Cohen H, Cuadrado MJ, Erkan D, Duarte-Garcia A, Isenberg DA, Knight JS et al. 16th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Treatment Trends. Lupus. 2020 Oct;29(12):1571-1593. doi: 10.1177/0961203320950461

59. de Jesús GR, Benson AE, Chighizola CB, Sciascia S, Branch DW. 16th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Obstetric Antiphospholipid Syndrome. Lupus. 2020 Oct;29(12):1601-1615. doi: 10.1177/0961203320954520.

60. Ruffatti A, Tonello M, Hoxha A, Sciascia S, Cuadrado MJ, Latino JO et al. Effect of Additional Treatments Combined with Conventional Therapies in Pregnant Patients with High-Risk Antiphospholipid Syndrome: A Multicentre Study. Thromb Haemost. 2018 Apr;118(4):639-646. doi: 10.1055/s-0038-1632388

61. Serrano F, Lima ML, Lopes C, Almeida JP, Branco J. Factor V Leiden and prothrombin G20210A in Portuguese women with recurrent miscarriage: is it worthwhile to investigate? Arch Gynecol Obstet. 2011 Nov;284(5):1127-32. doi: 10.1007/s00404-010-1834-1

62. Skeith L, Carrier M, Kaaja R, Martinelli I, Petroff D, Schleußner E, Laskin CA, Rodger MA. A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia. Blood. 2016 Mar 31;127(13):1650-5. doi: 10.1182/blood-2015-12-626739.

63. Kwak-Kim JY, Chung-Bang HS, Ng SC, Ntrivalas EI, Mangubat CP, Beaman KD et al. Increased T helper 1 cytokine responses by circulating T cells are present in women with recurrent pregnancy losses and in infertile women with multiple implantation failures after IVF. Hum Reprod. 2003 Apr;18(4):767-73. doi: 10.1093/humrep/deg156

64. Yuan J, Li J, Huang SY, Sun X. Characterization of the subsets of human NKT-like cells and the expression of Th1/Th2 cytokines in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion. J Reprod Immunol. 2015 Aug;110:81-8. doi: 10.1016/j.jri.2015.05.001.

65. Raghupathy R, Makhseed M, Azizieh F, Omu A, Gupta M, Farhat R. Cytokine production by maternal lymphocytes during normal human pregnancy and in unexplained recurrent spontaneous abortion. Hum Reprod. 2000 Mar;15(3):713-8. doi: 10.1093/humrep/15.3.713.

66. Lee SK, Na BJ, Kim JY, Hur SE, Lee M, Gilman-Sachs A et al. Determination of clinical cellular immune markers in women with recurrent pregnancy loss. Am J Reprod Immunol. 2013 Nov;70(5):398-411. doi: 10.1111/aji.12137.

67. King K, Smith S, Chapman M, Sacks G. Detailed analysis of peripheral blood natural killer (NK) cells in women with recurrent miscarriage. Hum Reprod. 2010 Jan;25(1):52-8. doi: 10.1093/humrep/dep349.

68. Seshadri S, Sunkara SK. Natural killer cells in female infertility and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2014 May-Jun;20(3):429-38. doi: 10.1093/humupd/dmt056

69. Kuon RJ, Müller F, Vomstein K, Weber M, Hudalla H, Rösner S et al. Pre-Pregnancy Levels of Peripheral Natural Killer Cells as Markers for Immunomodulatory Treatment in Patients with Recurrent Miscarriage. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2017 Aug;65(4):339-346. doi: 10.1007/s00005-017-0457-7.

70. Tohma YA, Musabak U, Gunakan E, Akilli H, Onalan G, Zeyneloglu HB. The Role of Analysis of NK Cell Subsets in Peripheral Blood and Uterine Lavage Samples in Evaluation of Patients with Recurrent Implantation Failure. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2020 Nov;49(9):101793. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.101793.

71. Kuon RJ, Weber M, Heger J, Santillán I, Vomstein K, Bär C et al. Uterine natural killer cells in patients with idiopathic recurrent miscarriage. Am J Reprod Immunol. 2017 Oct;78(4). doi: 10.1111/aji.12721

72. Toth B, Vomstein K, Togawa R, Böttcher B, Hudalla H, Strowitzki T et al. The impact of previous live births on peripheral and uterine natural killer cells in patients with recurrent miscarriage. Reprod Biol Endocrinol. 2019 Aug 31;17(1):72. doi: 10.1186/s12958-019-0514-7.

73. Lee BE, Jeon YJ, Shin JE, Kim JH, Choi DH, Jung YW et al. Tumor necrosis factor-α gene polymorphisms in Korean patients with recurrent spontaneous abortion. Reprod Sci. 2013 Apr;20(4):408-13. doi: 10.1177/1933719112459237.

74. Kim JA, Bang CH, Song GG, Kim JH, Choi SJ, Jung JH. Tumour necrosis factor alpha gene polymorphisms in women with recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. Hum Fertil (Camb). 2020 Sep;23(3):159-169. doi: 10.1080/14647273.2018.1543899.

75. Tang AW, Alfirevic Z, Turner MA, Drury JA, Small R, Quenby S. A feasibility trial of screening women with idiopathic recurrent miscarriage for high uterine natural killer cell density and randomizing to prednisolone or placebo when pregnant. Hum Reprod. 2013 Jul;28(7):1743-52. doi: 10.1093/humrep/det117.

76. Gomaa MF, Elkholy AG, El-Said MM, Abdel-Salam NE. Combined oral prednisolone and heparin versus heparin: the effect on peripheral NK cells and clinical outcome in patients with unexplained recurrent miscarriage. A double-blind placebo randomized controlled trial. Arch Gynecol Obstet. 2014 Oct;290(4):757-62. doi: 10.1007/s00404-014-3262-0.

77. Winger EE, Reed JL. Treatment with tumor necrosis factor inhibitors and intravenous immunoglobulin improves live birth rates in women with recurrent spontaneous abortion. Am J Reprod Immunol. 2008 Jul;60(1):8-16. doi: 10.1111/j.1600-0897.2008.00585.x.

78. Winger EE, Reed JL. Treatment with tumor necrosis factor inhibitors and intravenous immunoglobulin improves live birth rates in women with recurrent spontaneous abortion. Am J Reprod Immunol. 2008 Jul;60(1):8-16. doi: 10.1111/j.1600-0897.2008.00585.x

79. Ata B, Tan SL, Shehata F, Holzer H, Buckett W. A systematic review of intravenous immunoglobulin for treatment of unexplained recurrent miscarriage. Fertil Steril. 2011 Mar 1;95(3):1080-5.e1-2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.12.021.

80. Saab W, Seshadri S, Huang C, Alsubki L, Sung N, Kwak-Kim J. A systemic review of intravenous immunoglobulin G treatment in women with recurrent implantation failures and recurrent pregnancy losses. Am J Reprod Immunol. 2021 Apr;85(4):e13395. doi: 10.1111/aji.13395.

81. Dakhly DM, Bayoumi YA, Sharkawy M, Gad Allah SH, Hassan MA, Gouda HM et al. Intralipid supplementation in women with recurrent spontaneous abortion and elevated levels of natural killer cells. Int J Gynaecol Obstet. 2016 Dec;135(3):324-327. doi: 10.1016/j.ijgo.2016.06.026

82. Meng L, Lin J, Chen L, Wang Z, Liu M, Liu Y et al. Effectiveness and potential mechanisms of intralipid in treating unexplained recurrent spontaneous abortion. Arch Gynecol Obstet. 2016 Jul;294(1):29-39. doi: 10.1007/s00404-015-3922-8.

83. Plaçais L, Kolanska K, Kraiem YB, Cohen J, Suner L, Bornes M et al. Intralipid therapy for unexplained recurrent miscarriage and implantation failure: Case-series and literature review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2020 Sep;252:100-104. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.06.017.

84. Eapen A, Joing M, Kwon P, Tong J, Maneta E, De Santo C et al. RESPONSE study group. Recombinant human granulocyte- colony stimulating factor in women with unexplained recurrent pregnancy losses: a randomized clinical trial. Hum Reprod. 2019 Mar 1;34(3):424-432. doi: 10.1093/humrep/dey393

85. Hajipour H, Nejabati HR, Latifi Z, Hamdi K, Bahrami-Asl Z, Fattahi A et al. Lymphocytes immunotherapy for preserving pregnancy: Mechanisms and Challenges. Am J Reprod Immunol. 2018 Sep;80(3):e12853. doi: 10.1111/aji.12853.

86. Cavalcante MB, Sarno M, Barini R. Lymphocyte immunotherapy in recurrent miscarriage and recurrent implantation failure. Am J Reprod Immunol. 2021 Apr;85(4):e13408. doi: 10.1111/aji.13408.

87. Rasmark Roepke E, Bruno V, Nedstrand E, Boij R, Strid CP, Piccione E et al. Low-molecular-weight-heparin increases Th1- and Th17-associated chemokine levels during pregnancy in women with unexplained recurrent pregnancy loss: a randomised controlled trial. Sci Rep. 2019 Aug 23;9(1):12314. doi: 10.1038/s41598-019-48799-6.

88. Bruno V, Svensson-Arvelund J, Rubér M, Berg G, Piccione E, Jenmalm MC, Ernerudh J. Effects of low molecular weight heparin on the polarization and cytokine profile of macrophages and T helper cells in vitro. Sci Rep. 2018 Mar 8;8(1):4166. doi: 10.1038/s41598-018-22418-2.

89. Jiang F, Hu X, Jiang K, Pi H, He Q, Chen X. The role of low molecular weight heparin on recurrent pregnancy loss: A systematic review and meta-analysis. Taiwan J Obstet Gynecol. 2021 Jan;60(1):1-8. doi: 10.1016/j.tjog.2020.11.001

90. Woon EV, Day A, Bracewell-Milnes T, Male V, Johnson M. Immunotherapy to improve pregnancy outcome in women with abnormal natural killer cell levels/activity and recurrent miscarriage or implantation failure: A systematic review and meta-analysis. J Reprod Immunol. 2020 Nov;142:103189. doi: 10.1016/j.jri.2020.103189

91. Toth B, Würfel W, Bohlmann M, Zschocke J, Rudnik-Schöneborn S, Nawroth F et al. Recurrent Miscarriage: Diagnostic and Therapeutic Procedures. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry Number 015/050). Geburtshil-

fe Frauenheilkd. 2018 Apr;78(4):364-381. doi: 10.1055/a-0586-4568

92. Al-Hussein K, Al-Mukhalafi Z, Bertilsson PA, Jaroudi K, Shoukri M, Hollander J. Value of flow cytometric assay for the detection of antisperm antibodies in women with a history of recurrent abortion. Am J Reprod Immunol. 2002 Jan;47(1):31-7. doi: 10.1034/j.1600-0897.2002.1o013.x.

93. Carlini T, Paoli D, Pelloni M, Faja F, Dal Lago A, Lombardo F et al. Sperm DNA fragmentation in Italian couples with recurrent pregnancy loss. Reprod Biomed Online. 2017 Jan;34(1):58-65. doi: 10.1016/j.rbmo.2016.09.014.

94. Esquerré-Lamare C, Walschaerts M, Chansel Debordeaux L, Moreau J, Bretelle F, Isus F et al. Sperm aneuploidy and DNA fragmentation in unexplained recurrent pregnancy loss: a multicenter case-control study. Basic Clin Androl. 2018 Apr 2;28:4. doi: 10.1186/s12610-018-0070-6

95. McQueen DB, Zhang J, Robins JC. Sperm DNA fragmentation and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 2019 Jul;112(1):54-60.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.03.003.

96. Yifu P, Lei Y, Shaoming L, Yujin G, Xingwang Z. Sperm DNA fragmentation index with unexplained recurrent spontaneous abortion: A systematic review and meta-analysis. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2020 Apr 26:101740. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.101740

97. Cho CL, Agarwal A, Majzoub A, Esteves SC. Clinical utility of sperm DNA fragmentation testing: concise practice recommendations. Transl Androl Urol. 2017 Sep;6(Suppl 4):S366-S373. doi: 10.21037/tau.2017.07.28.

98. Lund M, Kamper-Jørgensen M, Nielsen HS, Lidegaard Ø, Andersen AM, Christiansen OB. Prognosis for live birth in women with recurrent miscarriage: what is the best measure of success? Obstet Gynecol. 2012 Jan;119(1):37-43. doi: 10.1097/AOG.0b013e31823c0413.

99. Brigham SA, Conlon C, Farquharson RG. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. Hum Reprod. 1999 Nov;14(11):2868-71. doi: 10.1093/humrep/14.11.2868.

100. Haas DM, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Oct 31;(10):CD003511. doi: 10.1002/14651858.CD003511.pub3. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2018 Oct 08;10:CD003511.

101. Saccone G, Schoen C, Franasiak JM, Scott RT Jr, Berghella V. Supplementation with progestogens in the first trimester of pregnancy to prevent miscarriage in women with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. Fertil Steril. 2017 Feb;107(2):430-438.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.031

102. Coomarasamy A, Williams H, Truchanowicz E, Seed PT, Small R, Quenby S et al. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages. N Engl J Med. 2015 Nov 26;373(22):2141-8. doi: 10.1056/NEJMoa1504927

103. Coomarasamy A, Devall AJ, Brosens JJ, Quenby S, Stephenson MD, Sierra S et al. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. Am J Obstet Gynecol. 2020 Aug;223(2):167-176. doi: 10.1016/j.ajog.2019.12.006.

104. Kumar A, Begum N, Prasad S, Aggarwal S, Sharma S. Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial. Fertil Steril. 2014 Nov;102(5):1357-1363.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.07.1251.

105. Zaqout M, Aslem E, Abuqamar M, Abughazza O, Panzer J, De Wolf D. The Impact of Oral Intake of Dydrogesterone on Fetal Heart Development During Early Pregnancy. Pediatr Cardiol. 2015 Oct;36(7):1483-8. doi: 10.1007/s00246-015-1190-9

106. Morley LC, Simpson N, Tang T. Human chorionic gonadotrophin (hCG) for preventing miscarriage. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jan 31;(1):CD008611. doi: 10.1002/14651858

107. de Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jul 4;2014(7):CD004734. doi: 10.1002/14651858

108. Zhang T, Ye X, Zhu T, Xiao X, Liu Y, Wei X et al. Antithrombotic Treatment for Recurrent Miscarriage: Bayesian Network Meta-Analysis and Systematic Review. Medicine (Baltimore). 2015 Nov;94(45):e1732. doi: 10.1097/MD.0000000000001732