



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA - TRABALHO FINAL

JOANA RAQUEL DOS SANTOS CANCELA

***Gravidez após Doação de Ovócitos - Da Imunologia às Repercussões
Maternofetais***

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE OBSTETRÍCIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSORA DOUTORA ANA LUÍSA FIALHO AMARAL DE AREIA
DOUTORA HELENA MARIA DA CRUZ LOPES

FEVEREIRO/2022

GRAVIDEZ APÓS DOAÇÃO DE OVÓCITOS - DA IMUNOLOGIA ÀS REPERCUSSÕES MATERNOFETAIS

Artigo de Revisão Narrativa

Joana Raquel dos Santos Cancela¹

¹Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

¹(joanarscan@gmail.com)

Orientadora: Professora Doutora Ana Luísa Fialho Amaral de Areia, Professora Auxiliar Convidada da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; Assistente Hospitalar Graduado de Ginecologia e Obstetrícia do Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra

Co-Orientadora: Doutora Helena Maria da Cruz Lopes, Assistente Hospitalar Graduado de Ginecologia e Obstetrícia do Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra

Trabalho Final do 6.º ano médico com vista à atribuição do grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Medicina.

Área científica: Obstetrícia

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| Resumo ----- | 3 |
| Abstract ----- | 5 |
| Lista de Abreviaturas e Siglas ----- | 7 |
| 1. Introdução ----- | 9 |
| 2. Materiais e Métodos ----- | 11 |
| 3. Discussão ----- | 12 |
| 3.1 Imunologia da Gravidez Espontânea ----- | 12 |
| 3.1.1 Mecanismos Maternos Imunorreguladores ----- | 12 |
| 3.1.2 Apresentação Antigénica Fetal ----- | 15 |
| 3.2 Gravidez após Doação de Ovócitos ----- | 16 |
| 3.2.1 Diferenças Imunológicas em relação à Gravidez Espontânea ----- | 16 |
| 3.2.2 Complicações Maternas ----- | 18 |
| 3.2.2.1 Distúrbios Hipertensivos da Gravidez ----- | 18 |
| 3.2.2.2 Hemorragia ----- | 23 |
| 3.2.2.3 Tipo de Parto ----- | 23 |
| 3.2.2.4 Alterações Placentárias ----- | 24 |
| 3.2.2.5. Riscos a Longo Prazo ----- | 26 |
| 3.2.3 Complicações Fetais ----- | 28 |
| 3.2.4 Riscos associados à Gravidez Múltipla ----- | 30 |
| 3.3.5 Situação Particular ----- | 31 |
| 3.3.5.1 Transferência de embriões a fresco ou congelados? ----- | 31 |
| 4. Conclusão ----- | 32 |
| Agradecimentos ----- | 34 |
| Referências Bibliográficas ----- | 35 |

RESUMO

Objetivos: Este trabalho tem como objetivo analisar quais as diferenças imunológicas que ocorrem numa gravidez após doação de ovócitos em relação à gravidez espontânea e se estas se associam eventualmente a complicações materno-fetais específicas.

Metodologia: Foi realizada uma pesquisa de artigos científicos nas bases de dados eletrónicas “PubMed” e “Web of Science”, publicados entre os anos de 2010 e 2021, em língua inglesa, utilizando os termos de pesquisa: “Pregnancy” AND “Oocyte donation” AND “Maternal outcomes” OR “Fetal outcomes”.

Resultados: Em comparação à gravidez espontânea, a gravidez após doação de ovócitos caracteriza-se por um maior *mismatch* antigénico materno-fetal. Foi demonstrado que existe uma correlação significativa entre o número de *human leucocyte antigen mismatches* e o número de células T CD4⁺CD25^{dim} a nível do sangue periférico de grávidas após doação de ovócitos. Ao invés do que ocorre na gravidez espontânea, na gravidez após doação de ovócitos não é o antigénio *human leucocyte antigen-C* o responsável pela indução de uma resposta linfocítica decidual, mas sim os antigénios *human leucocyte antigen-A*, -DR e -D. Adicionalmente, foi observado um aumento significativo das citocinas como o *interferon-γ*, interleucina-4 e *tumor necrosis factor-α* na gravidez após doação de ovócitos em comparação com a gravidez após fertilização *in vitro* com ovócito autólogo e gravidez espontânea. Tal traduz uma hiperativação de células T *Helper* do Tipo 1 e do Tipo 2. No entanto, dado que se verificou também que, no grupo de grávidas após doação de ovócitos, a razão intracelular *interferon-γ*/interleucina-4 em linfócitos T CD4⁺ estava significativamente diminuída em comparação com o grupo de grávidas após fertilização *in vitro*, pode-se afirmar que a balança favorece a atividade de células T *Helper* do Tipo 2. A maioria dos estudos que documentam complicações materno-fetais associadas à gravidez de feto único e à gravidez múltipla reportam que a doação de ovócitos é um fator de risco independente para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia. Também se verifica uma incidência aumentada de hipertensão gestacional, de parto por cesariana, de parto pré-termo e, ainda, de baixo peso ao nascimento. Em particular para a gravidez múltipla, acresce o risco de rutura prematura de membranas. Relativamente às complicações a longo prazo da gravidez após doação de ovócitos, quer para a mãe quer para a criança, poucas são as informações disponíveis na literatura.

Conclusões: A gravidez após doação de ovócitos caracteriza-se, de facto, por uma imunorregulação diferente da gravidez espontânea, apesar de ainda não totalmente conhecida. A relação mais bem estudada estabelece-se entre a doação de ovócitos e o

desenvolvimento de pré-eclâmpsia, mas outras complicações materno-fetais têm incidência aumentada nestas grávidas. Neste sentido, torna-se imperativo um acompanhamento obstétrico direcionado para as complicações específicas associadas à gravidez após doação de ovócitos.

PALAVRAS-CHAVE

Gravidez, Doação de Ovócitos, Complicações Maternas, Complicações Fetais.

ABSTRACT

Objectives: This study aims to analyze which immunological differences occur in pregnancy after oocyte donation compared to spontaneous pregnancy and if these are eventually associated with specific maternal-fetal complications.

Methodology: A search for scientific articles in the electronic databases "PubMed" and "Web of Science", published between 2010 and 2021, in English, using the search terms: "Pregnancy" AND "Oocyte donation" AND "Maternal outcomes" OR "Fetal outcomes" was performed.

Results: Compared to spontaneous pregnancy, pregnancy after oocyte donation is characterized by greater maternal-fetal antigenic mismatch. It has been shown that there is a significant correlation between the number of human leukocyte antigen mismatches and the number of CD4⁺CD25^{dim} T cells at the peripheral blood level of pregnant women after oocyte donation. Unlike what happens in spontaneous pregnancy, in pregnancy after oocyte donation it is not the human leukocyte antigen-C that is responsible for inducing a decidual lymphocytic response, but rather the human leukocyte antigens -A, -DR and -D. Additionally, a significant increase in the cytokines interferon- γ , interleukin-4 and tumor necrosis factor- α was observed in pregnancy after oocyte donation compared to pregnancy after in vitro fertilization with autologous oocyte and spontaneous pregnancy. This reflects hyperactivation of both Type 1 and Type 2 T Helper cells. However, since it was also found that the intracellular interferon- γ /interleukin-4 ratio in CD4⁺ T lymphocytes in the oocyte donation group was significantly decreased compared to the in vitro fertilization group, it can be stated that the balance favors Type 2 Helper T cell activity. Most studies documenting the maternal-fetal complications associated with single and multiple fetus pregnancies report that oocyte donation is an independent risk factor for the development of preeclampsia. There is also an increased incidence of gestational hypertension, cesarean delivery, preterm delivery, and also low birth weight. In particular for multiple pregnancies, the risk of premature rupture of membranes is increased. Regarding the long-term complications of pregnancy after oocyte donation for both mother and child, little information is available in the literature.

Conclusions: Pregnancy after oocyte donation is indeed characterized by a different immunoregulation from spontaneous pregnancy, although not yet fully known. The most well studied relationship is between oocyte donation and the development of pre-eclampsia, but other maternal-fetal complications have an increased incidence in these pregnant women. In

this sense, an obstetric follow-up directed to the specific complications associated with pregnancy after oocyte donation becomes imperative.

KEYWORDS

Pregnancy, Oocyte donation, Maternal outcomes, Fetal outcomes.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

aOR - *Adjusted Odds Ratio*

BPN - Baixo Peso ao Nascimento

Célula T CD8⁺ - Célula T Citotóxica

Célula T CD4⁺ - Célula T *Helper*

C4d - Produto de degradação do Fator Complemento C4

DHG - Distúrbios Hipertensivos da Gravidez

DC - Deciduíte Crónica

DCV - Doença Cardiovascular

dNK - *Decidual Natural Killer*

DO - Doação de Ovócito

FIV - Fertilização *in Vitro*

GE - Gravidez Espontânea

GIG - Grande para a Idade Gestacional

HLA - *Human Leucocyte Antigen*

HAM - Hormona Antimülleriana

HTG - Hipertensão Gestacional

IC - Intervalo de Confiança

ICSI - *Intra Cytoplasmic Sperm Injection*

IL - Interleucina

IMC - Índice de Massa Corporal

INF- γ - *Interferon Gamma*

KIR - *Killer Immunoglobulin-like Receptors*

LIG - Leve para a Idade Gestacional

MHC - *Major Histocompatibility Complex*

mRNA - *Messenger Ribonucleic Acid*

NK - *Natural Killer*

OA - Ovócito Autólogo

OR - *Odds Ratio*

PE - Pré-Eclâmpsia

PIBF - *Progesterone Induced Blocking Factor*

PMA - Procriação Medicamente Assistida

RCF - Restrição de Crescimento Fetal

RN - Recém-Nascido

RPM - Ruptura Prematura de Membranas

RR - Risco Relativo

TEV - Trofoblasto Extraviloso

TGF- β - *Transforming Growth Factor Beta*

Th1 - Linfócito T *Helper* do Tipo 1

Th2 - Linfócito T *Helper* do Tipo 2

TNF- α - *Tumor Necrosis Factor Alpha*

TNF- β - *Tumor Necrosis Factor Beta*

Treg – Linfócito T Regulador

VOI - Vilosite de Origem Indeterminada

1. INTRODUÇÃO

A primeira gravidez bem-sucedida após doação de ovócitos (DO) no mundo ocorreu em 1984 (1). Desde então, a técnica de fertilização *in vitro* (FIV)/*intra cytoplasmic sperm injection* (ICSI) com DO tem vindo a ocupar um lugar de destaque entre as diversas técnicas de procriação medicamente assistida (PMA).

O relatório mais recente do Comitê Internacional de Monitorização das Técnicas de PMA de 2017, reportou que, a nível mundial, dos cerca de 2 milhões de ciclos realizados com recurso a técnicas de PMA, 6,2% corresponderam à transferência de embriões por DO. Este relatório evidenciou também que a taxa de sucesso associada a uma gravidez após DO foi de 33,1%, sendo superior às taxas de sucesso da uma gravidez associada a FIV ou ICSI com ovócito autólogo (OA), sendo respetivamente de 25,7% e 24,7%. (2)

Na Europa, assiste-se igualmente a um número elevado de gravidezes após DO. Segundo os dados da Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia de 2017, um total de 940 503 ciclos foram realizados com técnicas de PMA e, destes, 7,4% foram com recurso a DO. (3)

Em Portugal, a partir do ano de 2006 tornou-se possível recorrer à DO. (4) Desde então, o número de mulheres a recorrer a DO tem vindo a aumentar. O primeiro relatório de atividade em PMA, de 2009, regista 232 ciclos de DO e, em 2018, o número de ciclos de DO foi de 1 102, o que corresponde a um aumento de 475%. O relatório de 2018 aponta que das 2 733 crianças que foram concebidas com recurso a técnicas de PMA, um total de 284 crianças nasceram de gravidezes após DO, o que corresponde, aproximadamente, a 10,4% de todas as crianças. (5)

As mulheres não conseguem obter uma gravidez com os seus próprios gametas por diversas causas, envolvendo principalmente situações relacionadas com o envelhecimento ovárico precoce (falência ovárica prematura), iatrogenia decorrente de tratamentos de quimioterapia e radioterapia em contexto de doenças oncológicas e outras, insucesso repetido em tentativas de FIV ou ICSI, exérese cirúrgica, ausência congénita de ovários e, ainda, devido a fatores genéticos. (6-8)

Sabe-se que a normal relação imunológica ao nível da interface materno-fetal promove o crescimento e desenvolvimento do feto semialogénico. Esta relação imunológica é determinada, por um lado, pela apresentação antigénica fetal, através de moléculas do *major*

histocompatibility complex (MHC) de classe I polimórficas [*human leucocyte antigen* (HLA)-C] e não polimórficas (HLA-G e HLA-E) à superfície das células do trofoblasto e, por outro lado, pelos mecanismos imunorreguladores maternos, que englobam as células T reguladoras (Treg), as células *Natural Killer* (NK), os macrófagos e as células dendríticas presentes na decídua. (9-12)

Por sua vez, a gravidez após DO constitui um desafio para o sistema imunitário materno, tendo este que se adaptar a um embrião totalmente alogénico, sendo os mecanismos de imunorregulação estabelecidos ao nível da interface materno-fetal mais complexos do que numa gravidez espontânea (GE).

Atualmente, dado que a DO é cada vez mais a técnica de PMA de eleição, é crucial que os obstetras estejam bem informados acerca das implicações específicas nestas gestações, de modo a providenciar um melhor acompanhamento médico.

A presente revisão da literatura tem como objetivos explorar quais as alterações imunológicas que ocorrem numa gravidez após DO e a sua eventual associação a maior risco de complicações materno-fetais.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Para este artigo de revisão foi realizada uma pesquisa nas bases de dados eletrônicas “PubMed” e “Web of Science”, com a finalidade de identificar todos os artigos de revisão publicados entre os anos de 2010 e 2021, em língua inglesa. Foram utilizados os seguintes termos de pesquisa: “Pregnancy” AND “Oocyte donation” AND “Maternal outcomes” OR “Fetal outcomes”. Todos os artigos de interesse foram analisados, assim como as referências destes mesmos artigos que evidenciaram relevância para o cumprimento dos objetivos deste artigo de revisão. Dos artigos selecionados, foram excluídos os que incluíam estudos realizados em contexto de síndrome de Turner.

Adicionalmente foram consultados os *websites* do Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida e o da Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia para recolha de dados estatísticos.

Um total de 49 referências bibliográficas foram selecionadas para a realização deste artigo de revisão narrativa.

3. DISCUSSÃO

3.1 IMUNOLOGIA DA GRAVIDEZ ESPONTÂNEA

Nas últimas décadas, inúmeros clínicos e imunologistas têm-se dedicado ao estudo da imunologia da reprodução, com o intuito de decifrar quais os mecanismos imunitários e os sistemas de reconhecimento materno, inato e adaptativo, que permitem uma gravidez sem intercorrências.

À luz do conhecimento atual, sabe-se que a relação imunológica entre a mãe e o feto não se enquadra corretamente no paradigma do enxerto, como inicialmente se equacionava. (10) De facto, de acordo com as regras clássicas da imunidade associada à transplantação, os antígenos paternos deveriam ser reconhecidos como não pertencentes ao organismo materno e dar origem a uma resposta imunitária deletéria, no sentido de rejeição do embrião. Contudo, tal não ocorre. Seria, então, plausível pensar que os antígenos fetais não são reconhecidos. No entanto, os dados demonstram que a gravidez é, de facto, reconhecida pelo sistema imunitário materno através da existência de anticorpos antifetais, antiplacentares e antiparentais no soro de mulheres que tiveram uma gravidez bem-sucedida. (9) Como tal, o reconhecimento de antígenos fetais pelo sistema imunitário materno não compromete a gravidez, sendo, ao invés, fundamental para a sobrevivência e crescimento fetais no decorrer de 40 semanas de gestação.

Assim, constata-se que a relação imunológica entre a mãe e o feto é determinada, por um lado, pela apresentação antigénica fetal e, por outro, pelo reconhecimento e reação a estes antígenos pelo sistema imunitário materno.

3.1.1 MECANISMOS MATERNOS IMUNORREGULADORES

O reconhecimento dos antígenos fetais é da responsabilidade de células imunitárias presentes na decídua, que são essencialmente linfócitos T, células NK, macrófagos e células dendríticas. As populações destas células no tecido uterino alteram-se bastante. No primeiro trimestre de gravidez, ~70-80% são células NK decíduais (dNK), 5-15% são células T decíduais e ~10-15% são macrófagos decíduais. Já no termo da gravidez, as células T decíduais são a população predominante, constituindo 40-70% dos leucócitos e as células dNK e macrófagos decíduais correspondem a ~20-50% e ~10-15%, respetivamente. (13, 14)

Após o reconhecimento de antígenos fetais pelo sistema imunitário materno, gera-se uma variedade de respostas protetoras, de modo a proporcionar as condições ideais para o correto desenvolvimento fetal.

Um destes mecanismos protetores envolve as células Treg. Estas têm como principais funções a regulação ou supressão da atividade de outras células do sistema imunitário e o reconhecimento de antígenos “self” e “non-self”. Estas células podem ser originadas por duas vias distintas. Por um lado, as células Treg “naturais” originam-se a partir de um processo seletivo no timo, onde as células T interagem com autoantígenos. Por outro lado, as células Treg adaptativas, que são as mais relevantes para a reprodução e gravidez, são produzidas a nível dos tecidos periféricos após reconhecimento de antígenos “non-self”. As células Treg são de extrema importância para o estabelecimento de tolerância fetal antígeno-específica e para a prevenção de uma resposta inflamatória exacerbada. Sabe-se que estas células são responsáveis pela regulação da resposta citotóxica resultante do reconhecimento de antígenos HLA-C fetais por parte das células T citotóxicas (CD8⁺). Adicionalmente, foi observado que a deficiência de células Treg na grávida está associada a infertilidade inexplicável, aborto e pré-eclâmpsia (PE), o que traduz a sua importância para a manutenção da gravidez. (14)

Outro componente protetor engloba as células NK. Estas são linfócitos efetores que atuam através da produção de citocinas e quimiocinas. Estas expressam diversos recetores complementares que medeiam tanto sinais ativadores como inibitórios. Ao nível da decidua existe uma subpopulação de células NK, funcional e fenotipicamente diferentes, as células dNK. As células dNK CD56^{bright} expressam uma variedade de recetores, nomeadamente os *killer immunoglobulin-like receptors* (KIR) que reconhecem os antígenos HLA-C. Esta interação possibilita a libertação de fatores de crescimento angiogénicos por parte das células dNK que permitem a correta infiltração das células do trofoblasto no tecido materno. A expressão de níveis elevados de KIR constitui o aspecto característico destas células. Após a ligação de moléculas MHC de classe I a estes recetores são veiculados sinais inibitórios que bloqueiam a atividade citotóxica das células dNK. Assim, a gravidez não complicada associa-se a baixa atividade citotóxica destas células. (9, 11, 15) Adicionalmente, as células dNK, juntamente com macrófagos maternos, produzem um conjunto de enzimas, nomeadamente metaloproteases, que iniciam a separação das células musculares lisas, permitindo, deste modo, a remodelação das artérias espiraladas pelo TEV. (11)

Para além das células Treg e dNK, as citocinas desempenham um papel crucial na manutenção da gravidez. Estas funcionam como mediadores da comunicação intercelular e

são produzidas principalmente por células T *Helper* (CD4⁺). Estes podem diferenciar-se em linfócitos T *Helper* do Tipo 1 (Th1) ou linfócitos T *Helper* do Tipo 2 (Th2). Os linfócitos Th2 produzem interleucinas (IL) 4, -5, -6 e -10 que são predominantemente anti-inflamatórias e estão envolvidas numa resposta humoral. Contrariamente, os linfócitos Th1 libertam IL-2, *interferon gamma* (INF- γ) e *tumor necrosis factor* (TNF)- α e - β que favorecem um ambiente pró-inflamatório. Sabe-se que o IFN- γ leva à ativação de células T CD8⁺ e de células dNK que, por sua vez, conduzem à destruição do trofoblasto. O IFN- γ inibe também a proliferação de células Th2 e, conseqüentemente, conduz à diminuição da maturação de células B e da síntese de imunoglobulinas. Em relação ao contributo do TNF- α na gravidez, sabe-se que esta citocina conduz à inibição da proliferação de células do trofoblasto. Nas fases iniciais da gravidez para a boa implantação do blastocisto é essencial uma estimulação moderada de linfócitos Th1. No entanto, ao longo da gestação, verifica-se uma redução da relação IFN- γ /IL-4, indicando que, na fase final da gravidez, há um predomínio de linfócitos Th2 em detrimento de linfócitos Th1. Assim, a imunidade humoral tem uma importante função na manutenção da tolerância materna. O correto equilíbrio entre as citocinas produzidas por linfócitos Th1 e Th2 é fundamental para o normal desenvolvimento fetal e uma falha na atuação de alguns destes elementos pode conduzir a uma má implantação do blastocisto. (9)

A progesterona contribui igualmente para a imunomodulação associada à gravidez. Os efeitos imunológicos da progesterona são mediados pelo *progesterone induced blocking factor* (PIBF). Níveis elevados de progesterona estimulam a síntese de PIBF pelas células T que contêm recetores para progesterona. Altas concentrações de PIBF promovem a diferenciação de células T CD4⁺ em células Th2, que promovem um ambiente uterino anti-inflamatório característico, e a supressão da resposta imunitária inata materna, inibindo a atividade de macrófagos e células dNK. Por outro lado, baixas concentrações de PIBF associam-se a parto pré-termo (PPT) ou abortamento, demonstrando a importância desta hormona para a manutenção da gravidez. (9) Esta hormona permite, de igual modo, a redução da contratilidade uterina, já que concentrações adequadas de progesterona no miométrio neutralizam a atividade estimulante de prostaglandinas e da oxitocina e, ainda, facilita o estabelecimento da circulação uteroplacentária, dado que pode promover a invasão do TEV na decídua ao inibir a sua apoptose. (16)

Para o êxito da gravidez é também essencial a exposição prévia ao plasma seminal. Este é uma fonte importante de agentes indutores de células Treg, como o *transforming growth factor beta* (TGF- β) e a prostaglandina E, e o coito é um fator chave que contribui para a expansão do *pool* de células Treg induzíveis. Em murinos, o coito inicia uma sequência de eventos em que as células dendríticas apresentam antígenos do plasma seminal e,

consequentemente, induzem a ativação de células T. Estas células Treg antígeno-específicas paternas circulam através do sangue e acumulam-se a nível dos gânglios linfáticos uterinos antes da implantação. Após a implantação, estas rapidamente acumulam-se no útero e estabelece-se, assim, a tolerância paterna antígeno-específica. Eventos semelhantes podem ocorrer no trato genital da mulher, onde o fluido seminal induz alterações nas células imunitárias, de modo a induzir células Treg antígeno-específicas paternas. (11, 14)

3.1.2 APRESENTAÇÃO ANTIGÉNICA FETAL

O feto em si não está em contacto direto com o tecido materno. Após a adesão do blastocisto ao epitélio uterino, as células do trofoblasto invadem a camada decidual materna, formando uma interface entre os compartimentos fetal e materno. O trofoblasto vai diferenciar-se em sinciotrofoblasto, principal tecido fetal em contacto com o tecido materno, em citotrofoblasto viloso e, ainda, em trofoblasto extraviloso (TEV), células mais invasivas cujo papel fundamental é o de remodelação endotelial das artérias espiraladas. As diferentes células do trofoblasto apresentam características imunológicas específicas, particularmente no que se refere à expressão de antígenos HLA. O sinciotrofoblasto e o citotrofoblasto não expressam antígenos MHC classe I nem classe II à sua superfície e, portanto, não têm capacidade para ativar uma resposta imunitária materna. Por sua vez, as células do TEV expressam antígenos classe I HLA-C polimórficas e moléculas HLA-E e HLA-G não polimórficas. (9-11, 15, 17)

Os antígenos HLA-C paternos à superfície das células do TEV são diretamente reconhecidos por células T CD8⁺ deciduais e dNK. A importância do antígeno HLA-C na gravidez resulta essencialmente da sua interação com os recetores inibitórios expressos em células dNK, os KIR, permitindo uma correta invasão do TEV na decídua. (11, 15) O estudo pioneiro de Tilburgs *et al.* (2009) demonstrou uma correlação significativa entre o *mismatch* de HLA-C, ou seja, a incompatibilidade entre o HLA-C materno e fetal, e a percentagem de células T CD4⁺CD25^{dim} ativadas na decídua de gravidezes não complicadas. Concluíram também que em gravidezes com HLA-C *mismatch* existem células Treg CD4⁺CD25^{bright} funcionais na decídua *parietalis*, o que não se verificou em gravidezes com HLA-C *match*. Assim, concluíram estes autores que as células T CD4⁺ deciduais reconhecem especificamente os antígenos HLA-C fetais, mas são impedidas de induzir uma resposta imunitária destrutiva em gravidezes não complicadas. (15)

Os antígenos HLA-E e HLA-G previnem também a citotoxicidade mediada pelas células dNK através de sinais inibitórios. Adicionalmente, o antígeno HLA-G induz a apoptose

de células T CD8⁺, reduzindo a sua atividade citotóxica. (11) Por outro lado, o polimorfismo limitado do antígeno HLA-G, com apenas alguns alelos identificados, assegura que o HLA-G de origem materna e paterna sejam muito semelhantes e, conseqüentemente, a molécula paterna, expressa no trofoblasto, não induz uma resposta imunitária materna adversa. (9)

3.2 GRAVIDEZ APÓS DOAÇÃO DE OVÓCITOS

3.2.1 DIFERENÇAS IMUNOLÓGICAS EM RELAÇÃO À GRAVIDEZ ESPONTÂNEA

As grávidas após DO representam uma população parturiente única, uma vez que o embrião contém genes paternos e genes da dadora. Como tal, a natureza totalmente alogénica do feto vai provocar alterações imunológicas distintas das que ocorrem na GE.

Um aspecto importante a ter em consideração ao investigar as alterações imunológicas associadas à gravidez após DO é saber qual o motivo subjacente à necessidade de recorrer a DO. Por exemplo, sabe-se que uma das principais causas de falência ovárica prematura primária é autoimune. Assim, é plausível equacionar que os mecanismos imunológicos envolvidos na génese de uma falência ovárica prematura autoimune possam contribuir para as diferenças imunológica entre a gravidez após DO e a GE. (12)

Comparativamente à GE, a gravidez após DO apresenta um maior *mismatch* antigénico maternofetal. Tendo em conta os cinco antígenos HLA mais imunogénicos (HLA-A, -B, -C, -DR e -DQ), o número máximo de *mismatch* numa GE é de 5, que corresponde aos antígenos paternos. Na gravidez após DO, o *mismatch* pode alcançar um máximo de 10, já que nenhum dos genes herdados são maternos. (12)

Ao avaliar a imunorregulação subjacente a uma gravidez após DO sem complicações, van der Hoorn *et al.* (2013) verificaram a presença de populações de células T CD4⁺CD25⁺ *bright* e *dim* mais elevadas, com significado estatístico, em células mononucleares do sangue periférico de grávidas após DO e após FIV com OA em comparação com a GE. Também foi verificada uma correlação positiva entre o número de HLA *mismatches* e a percentagem de células T CD4⁺CD25^{dim} a nível do sangue periférico de grávidas após DO, mas não na gravidez após FIV com OA e GE. Verificou-se que os antígenos HLA-A, -DR e -DQ foram os responsáveis pelo aumento do número de células T CD4⁺CD25^{dim} no sangue periférico. Tal contrasta com o que se sucede numa GE, em que é o antígeno HLA-C que influencia esta população de células. Os estudos funcionais realizados mostraram que as células mononucleares do sangue periférico de grávidas após DO com um *mismatch* HLA-DR

apresentaram menor proliferação após estímulo com sangue do seu próprio cordão umbilical do que gravidezes após FIV com OA e após GE. Mesmo em gravidezes após DO com dois *mismatches* HLA-DR, a resposta aloimune ao sangue do cordão umbilical foi menor do que na GE. (18)

Chernyshov *et al.* (2007) para melhor compreenderem as alterações imunológicas subjacentes à gravidez após DO, avaliaram a produção intracelular de INF- γ (Th1), IL-4 (Th2) e TNF- α (Th1) por linfócitos T CD4⁺ e também a expressão dos recetores de quimiocinas, CXCR3 e CCR4, em linfócitos T CD4⁺ em 88 mulheres (23 grávidas após DO, 33 grávidas após FIV com OA e 32 GE, no primeiro trimestre de gravidez). Após análise por citometria de fluxo de células mononucleares no sangue periférico, verificou-se aumento significativo de linfócitos T CD4⁺ produtores de INF- γ em grávidas após DO em comparação com o grupo FIV ($p < 0,01$) e o grupo GE ($p < 0,02$) de mulheres. Não foram observadas diferenças na produção de INF- γ entre os grupos FIV e GE. Observou-se também aumento significativo de linfócitos T CD4⁺ produtores de IL-4 no grupo DO em comparação com os grupos FIV e GE, mas não foram observadas diferenças na produção de IL-4 entre os grupos FIV e GE. Outro método de analisar estes dados foi através da comparação da razão entre INF- γ (Th1) e IL-4 (Th2) em todos os grupos. A razão intracelular INF- γ /IL-4 em linfócitos T CD4⁺ no grupo DO estava diminuída significativamente em comparação com o grupo FIV ($p < 0,05$). A percentagem de linfócitos T CD4⁺ produtores de TNF- α encontrava-se aumentada no grupo DO em comparação com o grupo FIV ($p < 0,05$) e o grupo GE ($p < 0,05$). Não se verificou nenhuma diferença estatística em relação à produção de TNF- α nos restantes grupos de mulheres (Tabela 1).

Tabela 1

Produção Intracelular por Linfócitos T CD4⁺.

| Grupos | N.º Total de Grávidas | Produção Intracelular por Linfócitos T CD4 ⁺ | | | | | | | |
|------------|-----------------------|---|-------|-------|--------|---------------|-------|---------------------|-------|
| | | INF- γ | P | IL-4 | P | TNF- α | P | INF- γ /IL-4 | P |
| GE | 32 | 21,60% | | 2,41 | | 40,90% | | 9,98% | |
| DO | 23 | 26,70% | <0,02 | 3,25% | <0,01 | 50,40% | <0,05 | 8,97% | - |
| FIV com OA | 33 | 21,90% | <0,01 | 2,17% | <0,001 | 41,50% | <0,05 | 11,90% | <0,05 |

Abreviaturas: GE, Gravidez Espontânea; DO, Doação de Ovócitos; FIV com OA, Fertilização *In Vitro* com Ovócito Autólogo; INF- γ , Interferon Gamma; IL-4, Interleucina - 4; TNF- α , Tumor Necrosis Factor Alpha

A partir da análise destes dados, verifica-se que na gravidez após DO há uma hiperativação de células Th1 e Th2. No entanto, dado que a razão intracelular INF- γ /IL-4 em linfócitos T CD4⁺ no grupo DO estava significativamente diminuída em comparação com o grupo FIV, pode-se afirmar que a balança favorece a atividade de células Th2. Por sua vez, ao analisar a expressão dos recetores CXCR3 (expresso em células Th1) e CCR4 (expresso

em células Th2), os resultados mostraram que os linfócitos T CD4⁺CCR4⁺ se encontravam significativamente aumentados em grávidas após DO em comparação com grávidas após FIV e GE. Adicionalmente, observou-se que a razão entre CXCR3/CCR4 estava significativamente diminuída no grupo DO em comparação com a GE (p<0,05), o que parece traduzir um efeito Th2 mais expressivo na gravidez alogénica do que na GE. (19)

3.2.2 COMPLICAÇÕES MATERNAS

3.2.2.1 DISTÚRBIOS HIPERTENSIVOS DA GRAVIDEZ

A PE é uma complicação relativamente frequente na gravidez, afetando cerca de 2 a 7% de todas as gestações e constitui uma das principais causas de morbimortalidade perinatal e materna. (20) É definida como hipertensão gestacional (HTG), isto é, hipertensão arterial que surge após as 20 semanas de gestação, acompanhada de proteinúria ou HTG não concomitante com proteinúria, mas com evidência de disfunção de órgão, como lesão renal aguda, lesão hepática, neurológica ou hematológica. (21)

A maioria dos autores defende que a placenta desempenha um papel importante na patogénese da PE, uma vez que após a dequitação há resolução do quadro clínico. A placentação normal requer uma correta progressão das células do trofoblasto no tecido materno e uma remodelação endotelial das artérias espiraladas, de modo a condicionar uma circulação uteroplacentar de alto fluxo e baixa resistência. Foi postulado que o crescimento e diferenciação anómalos das células do trofoblasto estão associados ao desenvolvimento de PE, podendo ocorrer em qualquer momento após as primeiras fases de implantação do blastocisto. Tal conduz a stress oxidativo placentar que vai gerar uma resposta materna inflamatória, sistémica (vascular) e não específica. Esta resposta materna inflamatória e sistémica corresponde à fase clínica da PE. (22-24)

Sabe-se que a PE surge mais frequentemente em primeiras gravidezes, após mudança de paternidade ou após um prolongado intervalo entre gravidezes e, ainda, em mulheres que utilizam contraceptivos de barreira. Adicionalmente, mulheres que concebem com recurso a espermatozóides obtidos cirurgicamente e que nunca foram expostas ao sémen do parceiro apresentam um risco mais elevado de PE em comparação com mulheres que previamente foram expostas ao sémen do parceiro. (22-24) Estas evidências apoiam a hipótese de que a intolerância imunológica materna desempenha um fator-chave na patogénese da PE.

Hilby *et al.* (2004) concluíram que a interação entre os KIR expressos em células dNK maternas e as moléculas HLA de classe I fetais tem uma função fisiológica na regulação do desenvolvimento da placenta. Com base nos genes que compõem a família KIR, podem ser distinguidos dois haplótipos KIR distintos, denominados A e B. O haplótipo A tem sete KIR *loci* com apenas um recetor ativador, KIR2DS4. No entanto, o alelo mais comum do KIR2DS4 tem uma deleção, o que faz com que os indivíduos com dois haplótipos A geralmente não tenham recetores ativadores. O haplótipo B é caracterizado pela presença de um *loci* extra que não estão presentes no haplótipo A, a maioria dos quais codifica recetores ativadores (KIR2DS1, 2, 3, 5 e KIR2DL5), assim como dois recetores inibitórios, KIR2DL2 e KIR2DL5. Ao considerar o antigénio HLA-C como ligando para recetores KIR, todos os alotipos HLA-C podem ser agrupados em dois grandes KIR epítópos, C1 e C2. O grupo C1 são ligandos para KIR2DL2/3 inibitório e KIR2DS2 ativadores e o grupo C2 são ligandos para KIR2DL1 inibitório e KIR2DS1 ativador. O estudo efetuado demonstrou que a combinação de um genótipo AA materno com um grupo HLA-C2 fetal está significativamente associada a PE. Isto significa que se o feto expressa o alotipo C2, é prejudicial para uma correta placentação a mãe não ter KIR ativadores. (25)

Foi evidenciado também que a compatibilidade HLA entre a dadora e a recetora é relevante para uma gravidez após DO não complicada, uma vez que foi observada incidência mais elevada de distúrbios hipertensivos nas gravidezes após DO em que a dadora não é familiar da recetora. (26)

O estudo de van Bentem *et al.* (2020) revela que o aumento do número de *mismatch* de antigénios HLA classe II se associou ao surgimento de PE em gravidezes após DO (*Odds Ratio* (OR): 3,8; Intervalo de Confiança (IC) 95%: 1,6-9,0; p=0,003). A influência do *mismatch* de antigénios HLA classe II no desenvolvimento de PE pode ser explicada pela indução de uma resposta imunitária materna celular, mais especificamente de células T CD4⁺, em vez de uma resposta humoral. As células fetais ao expressarem tanto antigénios paternos como antigénios da dadora desencadeiam uma resposta imunitária materna predominantemente pró-inflamatória e menos reguladora. (27) Este estudo avaliou, de igual modo, separadamente o *mismatch* dos antigénios HLA-DR e HLA-DQ em gestações após DO não complicadas e em gestações após DO complicadas com PE. Os resultados foram respetivamente de OR: 9,2; IC 95%: 1,8-47,2; p=0,008 e de OR: 5,5; IC 95%: 1,5-19,6; p=0,009, o que mostra o impacto destes antigénios no desenvolvimento de PE em gravidezes após DO. (27)

No estudo retrospectivo de Klatsky *et al.* (2010) compararam-se 77 gravidezes após DO e 81 gravidezes após FIV com OA. Verificou-se que as grávidas após DO apresentaram maior

incidência de HTG (aOR: 4,2; IC 95%: 1,5-11,9) e de PE (aOR: 4,0; IC 95%: 1,2-13,8), após ajuste para a idade materna, paridade, gestação múltipla e criopreservação de embriões (Tabela 2). (28)

Le Ray *et al.* (2012) estudaram 380 mulheres com idade igual ou superior a 43 anos (236 por GE, 40 com gravidez após FIV após OA e 104 com gravidez após DO). As taxas de incidência de PE foram de 3,8% na GE, de 10% em gravidezes após FIV com OA e de 19,2% em gravidezes após DO ($p < 0,001$). Foi verificado que, após ajuste, o risco de PE foi significativamente mais elevado em mulher que recorreram a DO em comparação com GE, com um aOR de 3,3 (1,2-8,9). De entre as 326 gravidezes de feto único, a taxa PE foi de 3,9% na GE, de 11,8% em gravidezes após FIV com OA e de 12,9% ($p = 0,011$) em gravidezes após DO (Tabela 2). (29)

Stoop *et al.* (2012) realizaram um estudo de coorte com um total de 410 gravidezes (205 gravidezes após DO com 205 gravidezes após FIV com OA). A DO foi associada a um risco acrescido de HTG (OR: 1,502; IC 95%: 1,024-2,204), independentemente da idade, paridade e pluralidade da recetora e independentemente da idade da dadora ou do parceiro (Tabela 2). (30)

Levron *et al.* (2014) realizaram um estudo retrospectivo de coorte que comparou dois grupos de pacientes que conceberam através de FIV: um grupo com ovócitos de dador (139 mulheres) e o outro com OA (126 mulheres). Apenas gravidezes de feto único foram incluídas neste trabalho. Ao analisar a incidência de PE e de HTG nestas grávidas, concluiu-se que esta foi significativamente maior em mulheres que conceberam após DO em comparação com mulheres que conceberam com OA (25% vs 10%, $p < 0,01$). Da análise do subgrupo de mulheres com idade inferior ou igual a 45 anos verificou-se que a taxa de distúrbios hipertensivos da gravidez permaneceu significativamente maior em mulheres que conceberam após DO (22% vs 10%, $p = 0,02$). Após o ajuste para a idade materna, paridade e hipertensão crónica, demonstrou-se que a DO está independentemente associada a maior taxa de distúrbios hipertensivos da gravidez ($p = 0,01$) (Tabela 2). (24)

van Dorp *et al.* (2014) analisaram os *outcomes* obstétricos de 61 grávidas após DO, com feto único, em comparação com 192 grávidas após FIV com OA, com idades idênticas e com feto único também. Os resultados obtidos evidenciaram que a DO se associou a taxas mais elevadas de HTG em comparação com a FIV após OA (OR 1,99; IC 95%: 1,02–3,89) (Tabela 2). (31)

A revisão sistemática e meta-análise realizada por Masoudian *et al.* (2016) incluiu 19 estudos e teve como objetivo determinar se a gravidez após DO, comparativamente à gravidez após FIV com OA e à GE, se associa a aumento do risco para PE ou HTG. Os dados obtidos demonstraram que recorrer à DO aumenta o risco de PE, em comparação com FIV com OA (OR: 2,54; IC 95%:1,98-3,24; $p<0,0001$) e com a GE (OR: 4,34; IC 95%: 3,10-6,06; $p<0,0001$). O risco de HTG também foi significativamente mais elevado na gravidez após DO em relação à gravidez após FIV com OA (OR: 3,00; IC 95%: 2,44-3,70; $p<0,0001$) e à GE (OR:7,94; IC 95%: 1,73-36,36; $p=0,008$) (Tabela 2). (32)

A revisão sistemática de Blázquez *et al.* (2016) englobou 11 estudos de coorte publicados entre janeiro de 1994 e abril de 2015. Da análise destes verificou-se que a DO aumenta três vezes a probabilidade de, durante a gestação, se desenvolver PE, com aOR de 3,12 sob um método de efeitos fixos (FEM: sem heterogeneidade entre os estudos). O aOR sob um modelo de efeitos aleatórios foi de 2,9 (REM: heterogeneidade entre os estudos). A análise da meta-regressão mostrou que nem a gravidez múltipla (estimativa=0,08; $p=0,19$) nem a idade do doente (estimativa=-2,29; $p=0,13$) significativamente explicavam a variabilidade do efeito de DO no desenvolvimento de PE. A estatística Q foi de 12,78 ($p=0,237$), sugerindo ausência de heterogeneidade entre os estudos. (20)

No estudo de coorte retrospectivo de Jeve *et al.* (2016) foram incluídas todas as mulheres que conceberam após DO e que tiveram um nado vivo após as 24 semanas de gestação entre janeiro de 2007 e dezembro de 2014. Dois grupos de controlo, com idades idênticas, foram usados para comparação: um grupo de mulheres que conceberam após FIV com OA e outro grupo de mulheres que conceberam espontaneamente. Cada grupo incluía 45 mulheres. Os resultados mostraram que 15 (33%) gravidezes no grupo de estudo se complicaram com distúrbios hipertensivos, assim como 3 (7%) gravidezes após FIV com AO e 3 (7%) GE. O risco de distúrbios hipertensivos da gravidez foi significativamente maior no grupo DO (OR: 5,85; IC 95%: 1,42-23,9; $p=0,01$) (Tabela 2). (8)

O estudo retrospectivo de Altmann *et al.* (2021), que incluiu 115 gravidezes após DO, evidenciou que a DO se associa a risco aumentado de PE, já que esta se desenvolveu em 16,1% das gravidezes com feto único, em 22,7% das gravidezes gemelares e em 22,2% das gravidezes triplas ou quádruplas. (33)

Tabela 2

Resultados dos estudos sobre distúrbios hipertensivos da gravidez.

| Estudos | Grupos | N.º Total de Grávidas | Pré-Eclâmpsia | | | | Hipertensão Gestacional | |
|--------------------------------|---------------|-----------------------|-----------------|------|-----------|---------|-------------------------|-------------|
| | | | Taxa Incidência | aOR | IC 95% | P | aOR | IC 95% |
| Klatsky <i>et al.</i> (2010) | DO | 77 | - | 4,0 | 1,2-13,8 | - | 4,0 | 1,5-11,9 |
| | FIV com OA | 81 | - | | | | | |
| Le Ray <i>et al.</i> (2012) | GE | 236 | 3,8% | 3,3 | 1,2-8,9 | <0,001 | - | - |
| | DO | 104 | 19,2% | | | | - | - |
| | FIV com OA | 40 | 10,0% | - | - | - | - | |
| | GE * | - | 3,9% | - | - | - | - | |
| | DO * | - | 12,9% | - | - | 0,011 | - | - |
| | FIV com OA * | - | 11,8% | - | - | - | - | - |
| Stoop <i>et al.</i> (2012) | DO | 205 | - | - | - | - | 1,502 | 1,024-2,204 |
| | FIV com OA | 205 | - | - | - | - | | |
| Levron <i>et al.</i> (2014) | DO | 139 | 25% | | | <0,01 | | |
| | FIV com OA | 126 | 10% | | | | | |
| | DO ** | - | 22% | | | 0,02 | | |
| | FIV com OA ** | - | 10% | | | | | |
| Van Dorp <i>et al.</i> (2014) | DO | 61 | - | - | - | - | 1,99 | 1,02-3,89 |
| | FIV com OA | 192 | - | - | - | - | | |
| Masoudian <i>et al.</i> (2016) | GE | - | - | 4,34 | 3,10-6,06 | <0,0001 | - | - |
| | DO | - | - | | | | - | - |
| | FIV com OA | - | - | | | | 2,54 | 1,98-3,24 |
| Jeve <i>et al.</i> (2016) | GE | 45 | 7% | | | | | |
| | DO | 45 | 33% | | | | | |
| | FIV com OA | 45 | 7% | | | | | |

* Gravidez de feto único

** Idade <45 anos

Abreviaturas: GE, Gravidez Espontânea; DO, Doação de Ovócitos; FIV com OA, Fertilização *In Vitro* com Ovócito Autólogo; aOR, *Adjusted Odds Ratio*; IC, *Intervalo de Confiança*

O estudo prospetivo de Pimentel *et al.* (2019) pertinentemente tentou determinar quais os fatores de risco para PE em gestantes que conceberam após DO. Após a análise univariada, os fatores de risco encontrados foram os seguintes: primiparidade, primipaternidade, índice de massa corporal (IMC) e hormona antimülleriana (HAM) da gestante e HAM da dadora. Na análise multivariada, o IMC da gestante (OR: 1,2; IC 95%: 1,1-1,4; p=0,0474) e a HAM da dadora (OR: 1,2; IC 95%: 1,2-1,4; p=0,0481) foram os fatores de risco com significado estatístico para o desenvolvimento de PE. (34) Os autores colocam a hipótese de que, em contexto de uma gravidez após DO, a autoimunidade contra as células da granulosa e zona pelúcida é suscetível de estar presente não só nas gestantes, mas também na dadora, já que a concentração sérica de HAM não constitui um fator de exclusão

para DO. Neste estudo, 4,8% das dadoras apresentavam uma concentração sérica de HAM inferior a 1,1 ng/mL.

3.2.2.2 HEMORRAGIA

A meta-análise realizada por van der Hoorn *et al.* (2010) reporta risco aumentado de hemorragia vaginal no 1º trimestre e de hemorragia pós-parto em contexto de uma gravidez após DO. (12)

No estudo de coorte de Stoop *et al.* (2012) foi verificado aumento significativo da incidência de hemorragia vaginal no 1º trimestre em gravidezes após DO em comparação com gravidezes após FIV com OA: 20,6% vs 10,3% ($p=0,005$). (30)

No estudo de coorte conduzido por Le Ray *et al.* (2012) foi feita uma associação positiva entre hemorragia pós-parto grave e gravidez após DO (14,4% no grupo DO vs. 5% no grupo FIV com OA e 4,7% em GE, $p= 0,0008$). Contudo, a associação não se manteve após o ajuste para o modo de parto, tipo de gravidez, paridade e peso de nascimento. (29)

O estudo de Altmann *et al.* (2021) reporta que, na gravidez após DO, as perdas hemorrágicas periparto apresentam um valor estatisticamente significativo, sendo que perdas hemorrágicas com volume >500mL se verificaram em 25% das gravidezes com feto único, em 29% das gravidezes gemelares e em 28,6% das gravidezes triplas/quádruplas e que hemorragia severa, isto é, volume >1500mL, ocorreu entre 9 a 29% de todas as gravidezes. (33)

3.2.2.3 TIPO DE PARTO

A meta-análise realizada por van der Hoorn *et al.* (2010) reporta risco aumentado de parto por cesariana em mulheres que recorreram a DO, com incidência de 40 a 76%. (12)

No estudo de coorte conduzido por Le Ray *et al.* (2012) conclui-se que 44,8% das gestantes tiveram parto por cesariana, sendo a taxa de cesariana significativamente maior no grupo de mulheres com gravidez após DO em comparação com os restantes grupos ($p=0,001$). Esta diferença manteve-se mesmo após a exclusão de gravidez múltipla, PPT e PE, com uma incidência de parto por cesariana de 33,9% no grupo de mulheres com GE, 33,3% no grupo de mulheres com gravidez após FIV sem DO e 57,8% no grupo de mulheres com gravidez após DO ($p=0,011$). (29)

No estudo retrospectivo de coorte, Levron *et al.* (2014) realizou uma análise de um subgrupo de doentes com a mesma idade (idade inferior a 45 anos) que englobou 78 gravidezes após DO e 126 após FIV sem DO. Os grupos eram semelhantes em relação à nuliparidade e condições médicas pré-existentes e incluiu apenas gravidezes de feto único. Similarmente a relatórios anteriores, a taxa de cesariana foi significativamente maior no grupo após DO (85%) em comparação com o grupo FIV ($p < 0,01$). (24)

Em linha com os estudos acima mencionados, van Dorp *et al.* (2014) reportam, de igual modo, o aumento significativo de partos por cesariana em gravidezes após DO em comparação com gravidezes após FIV sem DO. (31)

O estudo de Altmann *et al.* (2021) evidência que a grande maioria dos partos, em gravidezes após DO, foi realizada por cesariana. Realizou-se cesariana em 83,9% das gravidezes de feto único, em 88,4% das gravidezes gemelares e em todas as gravidezes triplas/quádruplas. Verificou-se também que a maior parte das cesarianas foi não planeada ou emergente, principalmente devido a trabalho de parto pré-termo, a rutura prematura de membranas (RPM), a *stress fetal major* por evidência de patologia cardíaca, a parto prolongado, a apresentação fetal anómala, a RCF de um dos fetos em gravidezes multifetais, a descolamento prematuro da placenta ou a hemorragia severa durante o parto. (33)

3.2.2.4 ALTERAÇÕES PLACENTÁRIAS

O tecido placentar de uma gravidez concebida após DO constitui um bom modelo para o estudo das complexas interações imunológicas que ocorrem a nível da interface materno-fetal. As patologias placentares que se pensam estar associadas à gravidez após DO são resultado de processos imunomediados e incluem vilosite de origem indeterminada (VOI), decíduite crónica (DC), com ou sem células plasmáticas, intervilosite crónica massiva, enfarte placentar e alterações isquémicas, as mesmas observadas em casos de PE. (11, 12, 17, 35, 36)

Em geral, os patologistas definem a VOI como a presença de células inflamatórias crónicas, principalmente linfócitos e macrófagos, que se infiltram no estroma viloso, na ausência de evidência histológica de uma causa infecciosa. Esta está presente em 5 a 15% das placentas do terceiro trimestre. Associa-se a restrição do crescimento fetal (RCF) e ao nascimento de um nado morto. (37) Como as células T CD8⁺ e os macrófagos fetais se acumulam junto às células estromais placentares do feto, parece que a VOI resulta de uma resposta imunológica materna ao feto semialogénico. Um estudo reportou o aumento da

incidência de VOI em gravidezes após DO para o dobro, sugerindo que uma resposta inflamatória imunomediada excessiva pode estar presente nestas gravidezes. No entanto, um outro estudo relatou que a incidência de VOI na gravidez após DO foi semelhante à que se observou na gravidez após FIV com OA. Como tal, são necessários estudos adicionais para confirmar a relação com a VOI.

Por sua vez, a DC é diagnosticada se, a nível da decídua basal, está presente um infiltrado inflamatório crónico (células mononucleares superior ou igual a 20, com ou sem células plasmáticas). Num estudo caso-controlo foram analisadas um total de 96 placentas de gravidezes por FIV (36 após DO e 55 com recurso a OA). Desta análise observou-se que as placentas após DO foram significativamente mais suscetíveis de apresentar certos resultados patológicos: VOI ($p < 0,001$), DC ($p = 0,034$), aumento de fibrina perivilosidades ($p = 0,001$), alteração/enfarte isquémico ($p = 0,001$) e trombo intervilloso ($p = 0,008$). No entanto, não houve qualquer significado estatístico relativamente à vasculopatia decidual, ao aumento dos nós sinciciais ou hematomas retroplacentares.

Num estudo que incluiu 33 placentas após DO e 60 placentas após FIV com OA foi demonstrado que, na gravidez após DO, a DC severa e difusa com deposição densa de fibrina é um achado característico a nível da membrana basal, local onde o TEV invade a decídua materna. A DC foi identificada em 15 das 33 placentas após DO (45%) e em apenas 5 das 60 placentas após FIV com OA (8%) ($p = 0,00002$). A acumulação de linfócitos maternos sugere o conflito entre as células imunitárias da mãe e do feto. Demonstrou-se que as populações linfocíticas predominantes são células T CD4⁺ e células NK CD56⁺. As células T CD4⁺ reconhecem antígenos MHC de classe I e o *mismatch* de antígenos HLA-DR e HLA-DQ entre a mãe e o feto está correlacionado com o aumento de células T CD4⁺ a circular no sangue periférico materno, em gravidezes após DO não complicadas. (18) Estas células T CD4⁺ ativadas podem atacar o tecido fetal e os depósitos densos de fibrina podem ser um indicador deste conflito. Os autores não objetivaram diferenças entre os dois grupos em relação à contagem das células T CD8⁺. Esta descoberta tem importância, já que o infiltrado inflamatório predominante na VOI é composto por células T CD8⁺. Assim, o padrão inflamatório observado em placentas após DO é claramente distinto do encontrado em casos de VOI. Este estudo também demonstrou que a DC com deposição de fibrina está associada a aumento de nós sinciciais. Estes estavam presentes em 90% das placentas após DO. Os nós sinciciais representam a fase final da cascata da apoptose em células do sinciotrofoblasto e correspondem a protusões da membrana apical do sinciotrofoblasto que contêm núcleos apoptóticos velhos. Apoptose do trofoblasto viloso, e consequentemente a formação de nós sinciciais, está aumentada em casos de PE. Tendo em consideração a incidência aumentada

de HTG no grupo que recorreu a FIV com DO, a observação de nós sinciciais aumentados não foi totalmente inesperada. Contudo, o aumento dos nós sinciciais na gravidez após DO não foi encontrado em nenhum outro estudo. (36)

Um estudo, baseado apenas na análise de placentas após DO, observou que as placas coriônicas de mulheres com gravidez não complicada se caracterizavam por um infiltrado inflamatório difuso. Uma forte correlação foi objetivada entre a lesão inflamatória na placa coriônica e DC, intervilosite, deposição de fibrina e infiltração de células plasmáticas na decídua. (38) Curiosamente, quando se detetaram lesões inflamatórias na placa coriônica, a incidência de PE foi nula comparativamente com a incidência de PE em placentas sem inflamação (45,5%), independentemente da idade materna. (38) Portanto, é colocada a hipótese de que a ativação inflamatória a nível da placa coriônica pode desempenhar um papel protetor contra a PE.

A deposição do produto de degradação do fator de complemento C4 (C4d), está associada a uma rejeição antigénio-mediada a um aloenxerto. A deposição de C4d na placenta é observada em situações com VOI, PTT espontâneo, enfarte placentar e PE. (11) A deposição de C4d na placenta é significativamente maior em mulheres com PE, independentemente de a gravidez ser espontânea ou após DO. (39) Importa realçar que a deposição difusa de CD4 não se observa nas vilosidades coriônicas em contexto de uma gravidez após DO não complicada, sugerindo que a deposição C4d placentar pode ser um sinal de rejeição fetal mediada por anticorpos na PE. A expressão placentar de *messenger ribonucleic acid* (mRNA) para proteínas reguladoras do complemento, tais como CD46, CD55 e CD59, está significativamente reduzida tanto em gravidezes não complicadas, como em gravidezes complicadas com PE (39), enquanto que a expressão de mRNA placentar para CD55 e CD59 está aumentada em gravidezes autólogas com PE. (40) Portanto, a inibição de proteínas reguladoras do complemento na placenta é uma característica única da gravidez após DO e tal pode desencadear a deposição C4d nos sinciotrofoblastos.

3.2.2.5 RISCOS A LONGO PRAZO

A gravidez após DO acarreta um risco aumentado para distúrbios hipertensivos da gravidez, como a HTG e a PE. Sabe-se que a presença de distúrbios hipertensivos na gravidez aumenta, para cerca do dobro, o risco de a mulher vir a desenvolver doença cardiovascular (DCV) mais tarde ao longo da vida, em comparação com mulheres que tiveram uma gravidez normotensa. (41) Estas mulheres têm um risco acrescido para o desenvolvimento de hipertensão crónica, disfunção renal, dislipidémia, diabetes e

aterosclerose subclínica. (41) Contudo, a fisiopatologia subjacente para este aumento de risco para DCV ainda não se encontra bem estabelecida.

Múltiplas meta-análises evidenciaram que mulheres com distúrbios hipertensivos da gravidez têm um risco aumentado de DCV que não era explicado após ajuste para as variáveis de confusão. Em mulheres com PE prévia, o risco relativo (RR) para doença coronária variava entre 2,06 e 2,507 e o RR para doença cerebrovascular entre 1,53 e 3,13. A doença arterial periférica apenas foi avaliada numa meta-análise, com base em três estudos, que demonstrou um risco aumentado de 1,87 vezes (IC 95%: 0,94 a 3,37) em mulheres com PE ou eclâmpsia prévias.

O risco de DCV depende também de características específicas da gravidez. A instalação precoce de PE (<37 semanas de gestação) conduz a um risco marcadamente mais elevado de DCV em comparação com um início tardio (RR: 7,71; IC 95%: 4,40-13,52 vs RR: 2,16; IC 95%: 1,86-2,52). Também a associação de PE com um recém-nascido (RN) leve para a idade gestacional (LIG) ou com PPT acarreta risco aumentado de DCV em comparação com apenas PE após ajuste para as variáveis de confusão (RR: 3,3; IC 95%: 2,37-4,57 vs RR: 5,38; IC 95%: 3,74-7,74 e RR: 2,14; IC 95%: 1,73-2,65, respetivamente). Numa gravidez subsequente a uma gravidez complicada por PE, o risco de PE é de aproximadamente 15%. Mulheres com PE recorrente têm um risco superior de doença cardíaca isquémica (RR: 2,40; IC 95%: 2,15-2,68), de doença cerebrovascular (RR: 1,69; IC 95%: 1,21-2,35) e de eventos cardiovasculares e hospitalização (RR: 1,57; IC 95%: 1,31-1,90) em comparação com mulheres com uma gravidez não complicada.

O risco de DCV em mulheres com HTG, em comparação com as mulheres com PE, não está tão bem documentado. Uma revisão recente mostrou que o risco de DCV fatal e não-fatal, bem como doença cardíaca isquémica e acidente vascular cerebral, foi superior em mulheres que tiveram HTG do que nas mulheres com uma gravidez não complicada (RR: 1,89; IC 95%: 1,31-2,72 vs RR: 1,44; IC 95%: 1,30-1,60 e RR: 1,41; IC 95%: 1,20-1,65, respetivamente). Um grande estudo populacional demonstrou que as mulheres com HTG tinham um risco 1,8 vezes maior de desenvolver DCV subsequente (IC 95%: 1,7-2,0), um risco 1,7 vezes maior de doença cardíaca coronária subsequente (IC 95%: 1,3-2,1) e um risco 1,3 vezes mais elevado de desenvolver doença cerebrovascular (IC 95%: 0,9-1,7) em comparação com as mulheres sem um HDP. Adicionalmente, mulheres com HTG em combinação com um RN LIG e PPT apresentaram maior risco de DCV após o ajuste para a maioria das variáveis de confusão, mas não quando se ajustou tendo em conta o tabagismo, IMC e hipertensão pré-existente (RR: 2,3; IC 95%: 2,3-3,0).

Dado o risco importante de DCV na gravidez após DO complicada com DHG, é necessária uma vigilância regular dos fatores cardiovasculares, de modo a prevenir o aparecimento de DCV. No entanto, não existem recomendações formais relativamente ao seguimento CV destas pacientes.

Para além do risco de DCV acrescido, seria também interessante perceber quais as possíveis implicações futuras relacionadas com o microquimerismo fetal, isto é, a presença de células geneticamente diferentes (células fetais) em circulação no sangue materno. Sabe-se que as células fetais podem permanecer décadas no sangue periférico materno sem causar dano. Contudo, no contexto de uma gravidez após DO, em que as células fetais são totalmente alogénicas, é plausível equacionar uma possível resposta imunológica contra estas células em circulação a médio-longo prazo. Williams *et al.* (2009) demonstraram a persistência de células fetais alogénicas até 9 anos após o parto em mulheres saudáveis que conceberam após DO e que tiveram um RN do sexo masculino. Os autores vão mais longe e, inclusivamente, colocam a possibilidade da existência de um mecanismo através do qual estas células alogénicas evitam a deteção por parte do sistema imunitário e que o reconhecimento deste mecanismo se possa aplicar na área da transplantação. (42)

3.2.3 COMPLICAÇÕES FETAIS

No estudo de Klatsky *et al.* (2010) verificou-se que a taxa de PPT associada à gravidez após DO foi significativamente mais elevada (34%) em relação à da gravidez após FIV com OA (19%), mesmo após o ajuste para a multiparidade (OR: 2,6). Os grupos não diferiram relativamente ao peso médio de nascimento dos fetos únicos ou à taxa de baixo peso ao nascimento (BPN) controlada para a idade gestacional. No entanto, estes resultados não tiveram em conta o facto de a incidência dos DHG ser mais elevada também neste grupo. (28)

No estudo de coorte descrito por Le Ray *et al.* (2012), a gravidez após DO associou-se a um aumento significativo de BPN (38% vs. 31,8%, $p < 0,001$) e a PPT (29,7% vs. 26,2%, $p = 0,006$) em comparação com a gravidez após FIV com OA. No entanto, após análise multivariada, o único fator de risco significativamente associado ao risco de PPT, com $aOR = 8,9$; IC 95%: 4,0-19,9, é a gravidez gemelar. (29)

O estudo realizado por Malchau *et al.* (2013), entre 1995 e 2010, analisou os resultados perinatais de crianças dinamarquesas nascidas do decurso de uma gravidez após DO em comparação com a FIV, ICSI autólogas e GE. Constatou-se que os fetos únicos de gravidez após DO apresentaram uma incidência significativamente maior de PPT e BPN em

comparação com os três grupos de controlo. As aOR para BPN apresentaram elevado significado estatístico no grupo DO quando comparado com os grupos ICSI (aOR: 1,8) e GE (aOR: 2,6). Os fetos únicos de gravidez após DO tiveram um risco aumentado de PPT em comparação com os grupos de controlo: FIV (aOR: 1,8), ICSI (aOR: 2,5) e GE (aOR: 3,4). Quanto à admissão em unidades de cuidados intensivos neonatais, uma maior percentagem significativa de crianças nascidas de uma gravidez após DO foi admitida em comparação com os três grupos de controlo. (43)

A meta-análise de Adam *et al.* (2015) que incluiu 23 estudos evidencia que as gravidezes após DO estão associadas a um risco significativamente maior de RN com BPN (<2500g) (RR: 1,18) e muito BPN (<1500g) (RR: 1,24). Acresce que, em comparação com a gravidez após FIV com OA, a gravidez após DO associa-se mais vezes a PPT (RR: 1,26) e também a prematuros com BPN (RR: 1,24). (44)

O estudo americano de Boulet *et al.* (2018), com base em dados recolhidos entre 2006 e 2015, comparou a incidência de PPT e o crescimento fetal em RN de gravidezes após DO e após FIV com OA. Entre as transferências de embriões a fresco, os RN de gravidezes após DO apresentaram maior probabilidade de serem prematuros (aOR=1,32; IC 95%: 1,27-1,38) ou de serem grandes para a idade gestacional (GIG) (aOR=1,27; IC 95%: 1,21-1,33), mas menor probabilidade de serem LIG (aOR=0,81; IC 95%: 0,77-0,85). Entre as transferências de embriões descongelados, os RN de gravidezes após DO apresentaram maior probabilidade de serem prematuros (aOR=1,57; IC 95%: 1,48-1,65) ou de serem LIG (aOR=1,22; IC 95%: 1,14-1,31), mas menor probabilidade de serem GIG (aOR=0,87; IC 95%: 0,82-0,92). Os resultados sugerem, assim, que recorrer a DO está associada a risco aumentado de PPT independentemente de serem utilizados embriões a fresco ou descongelados. No entanto, o estado do embrião influencia o crescimento fetal, sendo que o risco do RN ser LIG se encontrou aumentado na gravidez após DO apenas quando se utilizou um embrião descongelado. (45)

O estudo de Altmann *et al.* (2021) reporta que, em gravidezes após DO, PPT ocorreu em 35% das gravidezes de feto único, em 63% em gravidezes gemelares dicoriónicas e em 89% das gravidezes triplas/quádruplas. 22% das gravidezes triplas/quádruplas resultaram em morte perinatal devido a prematuridade severa. (33)

Segundo Malchau *et al.* (2013) a taxa global de malformações apresenta elevado significado estatístico em fetos únicos de gravidezes após DO quando comparado com a GE, mas foi semelhante quando comparado com os grupos IVF ou ICSI. No total, pelo menos uma

malformação foi diagnosticada em 10,3% dos fetos únicos de gravidezes após DO e em 6,1% dos fetos únicos por GE ($p=0.012$). Contudo, outros estudos não reportam este aumento da incidência de malformações congênitas em crianças resultantes de gravidezes após DO. (43)

Apesar dos estudos acima descritos mencionarem um risco acrescido de complicações perinatais na gravidez após DO, outros reportam não haver risco aumentado. (7, 8, 12, 30, 31, 35, 46)

Importa salientar que a análise das complicações maternofetais deve ser cuidadosa, já que vários fatores podem influenciar o seu aparecimento, para além da DO. A técnica de FIV tem demonstrado estar associada a complicações perinatais adversas, tais como PPT, BPN, RCIU e PE. (17) Atualmente, a infertilidade associada a idade avançada é um dos principais motivos pelos quais se recorre a DO, principalmente em mulheres com idade >40 anos. Contudo, a idade avançada, por si só, está associada a maior risco de complicações maternofetais. Tendo em conta estas considerações, é vital, ao interpretar os resultados de estudos sobre os *outcomes* da gravidez após DO, que a seleção dos controlos seja feita criteriosamente.

3.2.4. RISCOS ASSOCIADOS À GRAVIDEZ MÚLTIPLA

A maioria dos estudos que englobam gravidezes após DO incluem apenas as de feto único, sendo poucos os que avaliam as complicações maternofetais associadas à gravidez gemelar após DO. (7, 47, 48)

Ao estudar 56 gravidezes gemelares após DO e 56 gravidezes gemelares após FIV com OA, Sekhon *et al.* (2014) chegaram à conclusão de que a DO aumenta o risco de HTG (32,1% vs 13,0%) e de PE (28,3 vs 13,0%). Contudo, não se verificou aumento do risco para PPT ou BPN no grupo de mulheres que conceberam com DO. (7)

O estudo observacional retrospectivo de 338 gravidezes após DO (225 de feto único e 113 múltiplas) e de 447 nados vivos evidenciou uma incidência significativamente maior de complicações maternas, obstétricas e neonatais em gravidezes múltiplas comparativamente às gravidezes de feto único, nomeadamente em relação a PE (24,8% vs 8%), RPM (9,7% vs 1,8%), PPT (54,9% vs 10,2%) e parto por cesariana (81,4% vs 64%) ($p<0,05$). Este estudo de Clua *et al.* (2015) reporta também uma incidência aumentada de BPN (<2500 g) (61,1% vs 8,2%), admissões na unidade de cuidados intensivos (15,2% vs 4,7%) e mortalidade perinatal (13,5% vs 0%) ($p<0,05$) em gravidezes múltiplas. (47) Estes autores recomendam a

transferência de apenas um único embrião, de modo a mitigar as possíveis complicações associadas.

O estudo caso-controle de Boria *et al.* (2018) comparou 50 mulheres com gravidezes gemelares após DO e 50 mulheres com gravidezes gemelares após FIV com OA. Os resultados mostraram risco aumentado de PE (DO 24% vs OA 8%), parto por cesariana (DO 90% vs OA 66%) e PPT (DO 52% vs OA 32%). Após o ajuste para a idade materna, apenas o risco de PPT permaneceu significativamente superior (OR: 3,2 (1,15-8,86); $p=0,025$). Relativamente aos resultados neonatais, não se verificaram diferenças no peso de nascimento, pH ou índice de Apgar à nascença entre os dois grupos. (48)

3.2.5 SITUAÇÃO PARTICULAR

3.2.5.1 TRANSFERÊNCIA DE EMBRIÕES A FRESCO OU CONGELADOS?

No estudo realizado por Klatsky *et al.* (2010) foi observada uma incidência mais elevada de HTG em gravidezes após transferência de um embrião descongelado (25% vs 15%) e também de PE (10% vs 10%) em comparação com gravidezes após transferência de um embrião a fresco. Apesar de o número de pacientes incluído neste grupo ser reduzido, a utilização de embriões criopreservados constituiu um fator de risco independente para HTG (OR: 5,0) e para PE (OR: 5,7). (28)

Blázquez *et al.* (2018) realizaram um estudo coorte retrospectivo em que analisaram o risco de PE pré-termo, de PE de termo e de HTG em 433 mulheres que se submeteram a ciclos com ovócitos doados, tanto após a transferência de embriões a fresco (353 mulheres) como após transferência de embriões congelados (80 mulheres). Concluiu-se que o processo de congelamento-descongelamento do embrião não se associa a risco aumentado de desenvolver distúrbios hipertensivos durante a gravidez, como PE pré-termo (OR 1,95; IC 95%: 0,72-5,26; $p=0,18$), PE de termo (OR: 0,3; IC 95%: 0,04-2,35; $p=0,25$) e HTG (OR: 1,45; IC 95%: 0,75-2,81; $p=0,27$) em comparação com a transferência de embriões a fresco. Estes resultados vão ao encontro da teoria etiológica de que a PE surge principalmente devido a uma vascularização defeituosa da placenta e que não está necessariamente associada às características do embrião e manipulações associadas. (49)

4. CONCLUSÃO

Atualmente, a técnica FIV/ICSI com DO é uma valiosa adição à lista de opções terapêuticas para mulheres que necessitam de recorrer a técnicas de PMA. Não obstante, o facto de o feto ser, no seu todo, imunologicamente diferente da mãe acarreta riscos não negligenciáveis e que são necessários ter em conta.

Assim, a gravidez após DO caracteriza-se por uma hiperativação das células Th1 e Th2. A ativação preferencial de células Th2 e relativa supressão da expressão de recetores de quimiocinas Th1 refletem os mecanismos imunorreguladores adicionais que contribuem para o sucesso de uma gravidez após DO. Existe também maior número de células T CD4⁺CD25^{bright} ($p < 0,0001$) e células T CD4⁺CD25^{dim} ($p < 0,0028$) em células mononucleares no sangue periférico de grávidas após DO e após FIV com OA em comparação com a GE, assim como uma correlação positiva entre o número de HLA *mismatches* e a percentagem de células T CD4⁺CD25^{dim}. Conclui-se, assim, a presença de uma imunorregulação periférica mais forte em gravidezes após DO e após FIV com OA em comparação com a GE e que um maior número de *mismatch* de HLA em gravidezes após DO bem-sucedidas conduz ao aumento células T ativadas no sangue periférico, mas não a uma maior alorreatividade para com o feto.

O estudo de complicações específicas subjacentes à gravidez após DO apresenta algumas limitações, já que muitos fatores podem influenciar os resultados obtidos, tais como o recurso à própria técnica de PMA, a idade materna avançada e, eventualmente, o estado do embrião (fresco ou congelado). Neste sentido, mais estudos devem ser realizados tendo em conta os vários fatores confundidores. Contudo, a literatura na sua globalidade reporta que a DO é fator de risco independente para o desenvolvimento de PE. Foi observado que o aumento do número de *mismatches* de antigénios HLA classe II se associa ao aparecimento de PE em gravidezes após DO. Como tal, no futuro, poder-se-á realizar a tipagem de HLA da dadora e da recetora e selecionar combinações idênticas de haplótipos, de modo a ultrapassar este obstáculo. Múltiplos trabalhos evidenciam também que a gravidez após DO se associa a risco aumentado de HTG, parto por cesariana, PPT e BPN. Em relação ao risco de hemorragia do 1º trimestre ou pós-parto, de RCF e à existência de malformações congénitas os resultados são mais heterogêneos. As patologias placentares que se pensam estar associadas à gravidez após DO são resultado de processos imunomediados e incluem VOI, DC, com ou sem células plasmáticas, intervilosite crónica massiva, enfarte placentar, alterações isquémicas e presença de nós sinciciais. Também foi demonstrado que a inibição de proteínas reguladoras do complemento na placenta é característica única da gravidez após DO e tal pode desencadear a deposição C4d nos sinciotrofoblastos. Por último, não há muitos estudos

que se debrucem sobre o impacto a longo prazo de uma gravidez após DO, quer na mãe quer na criança. Porém, sabe-se que uma gravidez complicada com PE ou HTG se associa ao dobro do risco de desenvolver DCV no futuro e, visto que na gravidez após DO a incidência destas patologias hipertensivas é mais elevada, é também com maior probabilidade que estas mulheres venham a desenvolver DCV. Importa, de igual modo, aprofundar o conhecimento em relação às possíveis repercussões maternas a longo prazo associadas ao microquimerismo fetal. É, de facto, importante documentar se a gravidez foi obtida com recurso a DO, de modo a realizar um acompanhamento mais individualizado, tendo em vista a deteção precoce de possíveis complicações que possam surgir.

Em relação à gravidez múltipla após DO, os estudos são consistentes no que diz respeito ao risco mais elevado de PE em relação à gravidez após DO de feto único. Foi também reportado, em alguns estudos, risco aumentado de PPT, BPN, parto por cesariana e RPM. Perante o risco acrescido destas complicações maternofetais, é necessário, no aconselhamento pré-conceção antes de um ciclo de DO, informar devidamente as pacientes.

Em conclusão, a imunorregulação na gravidez após DO é diferente daquela que ocorre na GE. As alterações imunológicas identificadas relacionam-se principalmente com o risco acrescido de PE. Em relação às outras complicações maternofetais, mais investigação deve ser desenvolvida, apresentando amostras mais representativas e tendo em conta os vários fatores confundidores e a causa subjacente para a infertilidade.

AGRADECIMENTOS

À Senhora Professora Doutora Ana Luísa Areia pela sua pronta disponibilidade e pela revisão científica do presente trabalho.

À Senhora Doutora Helena Lopes pela sua orientação, apoio e disponibilidade para esclarecimento de dúvidas e preocupações.

Aos meus pais pelo apoio incondicional; aos meus amigos, e em especial ao Renato, pelo incentivo dado ao longo deste trabalho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lutjen P, Trounson A, Leeton J, Findlay J, Wood C, Renou P. The establishment and maintenance of pregnancy using in vitro fertilization and embryo donation in a patient with primary ovarian failure. *Nature*. 1984;307(5947):174-5.
2. ICMART. Relatório ICMART [cited 2021 December,15]. Available from: <https://secureservercdn.net/198.71.233.206/3nz.654.myftpupload.com/wp-content/uploads/ICMART-ESHRE-WR2017-Preliminary.pdf>.
3. ESHRE. ART in Europe, 2017: results generated from European registries by ESHRE [cited 2021 December, 15]. Available from: <https://academic.oup.com/hropen/article/2021/3/hoab026/6342525>.
4. Eletrónico DdR. Lei n.º 32/2006 | DRE [cited 2022 January, 6]. Available from: <https://dre.pt/dre/detalhe/lei/32-2006-539239>.
5. PMA CNd. Conselho Nacional de PMA [cited 2021 December, 15]. Available from: https://www.cnpma.org.pt/cnpma/Documents/RelatoriosAtividadeEmPma/RELATORIO_ATIVIDADE_PMA2018.pdf.
6. Esteves A, Rozon C, Clancy J, Liao Y, Wen SW, Fung KF, et al. Abnormal placental pathological findings and adverse clinical outcomes of oocyte donation. *Placenta*. 2020;101:169-75.
7. Sekhon LH, Gerber RS, Rebarber A, Saltzman DH, Klauser CK, Gupta S, et al. Effect of oocyte donation on pregnancy outcomes in in vitro fertilization twin gestations. *Fertil Steril*. 2014;101(5):1326-30.
8. Jeve YB, Potdar N, Opoku A, Khare M. Three-arm age-matched retrospective cohort study of obstetric outcomes of donor oocyte pregnancies. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016;133(2):156-8.
9. Szekeres-Bartho J. Immunological relationship between the mother and the fetus. *Int Rev Immunol*. 2002;21(6):471-95.
10. Aagaard-Tillery KM, Silver R, Dalton J. Immunology of normal pregnancy. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006;11(5):279-95.
11. Saito S, Nakabayashi Y, Nakashima A, Shima T, Yoshino O. A new era in reproductive medicine: consequences of third-party oocyte donation for maternal and fetal health. *Semin Immunopathol*. 2016;38(6):687-97.
12. van der Hoorn ML, Lashley EE, Bianchi DW, Claas FH, Schonkeren CM, Scherjon SA. Clinical and immunologic aspects of egg donation pregnancies: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2010;16(6):704-12.
13. Papúchová H, Meissner TB, Li Q, Strominger JL, Tilburgs T. The Dual Role of HLA-C in Tolerance and Immunity at the Maternal-Fetal Interface. *Front Immunol*. 2019;10:2730.

14. Robertson SA, Prins JR, Sharkey DJ, Moldenhauer LM. Seminal fluid and the generation of regulatory T cells for embryo implantation. *Am J Reprod Immunol.* 2013;69(4):315-30.
15. Tilburgs T, Scherjon SA, van der Mast BJ, Haasnoot GW, Versteeg VDV-MM, Roelen DL, et al. Fetal-maternal HLA-C mismatch is associated with decidual T cell activation and induction of functional T regulatory cells. *J Reprod Immunol.* 2009;82(2):148-57.
16. Di Renzo GC, Giardina I, Clerici G, Brillo E, Gerli S. Progesterone in normal and pathological pregnancy. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2016;27(1):35-48.
17. Savasi VM, Mandia L, Laoreti A, Cetin I. Maternal and fetal outcomes in oocyte donation pregnancies. *Hum Reprod Update.* 2016;22(5):620-33.
18. van der Hoorn MP, van Egmond A, Swings G, van Beelen E, van der Keur C, Tirado-González I, et al. Differential immunoregulation in successful oocyte donation pregnancies compared with naturally conceived pregnancies. *J Reprod Immunol.* 2014;101-102:96-103.
19. Chernyshov VP, Tumanova LE, Sudoma IA, Bannikov VI. Th1 and Th2 in human IVF pregnancy with allogenic fetus. *Am J Reprod Immunol.* 2008;59(4):352-8.
20. Blázquez A, García D, Rodríguez A, Vassena R, Figueras F, Vernaev V. Is oocyte donation a risk factor for preeclampsia? A systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet.* 2016;33(7):855-63.
21. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension.* 2018;72(1):24-43.
22. Redman CW, Sargent IL. Immunology of pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 2010;63(6):534-43.
23. Porreco RP, Heyborne KD. Immunogenesis of preeclampsia: lessons from donor gametes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(9):1220-6.
24. Levron Y, Dviri M, Segol I, Yerushalmi GM, Hourvitz A, Orvieto R, et al. The 'immunologic theory' of preeclampsia revisited: a lesson from donor oocyte gestations. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(4):383.e1-5.
25. Hiby SE, Walker JJ, O'Shaughnessy K M, Redman CW, Carrington M, Trowsdale J, et al. Combinations of maternal KIR and fetal HLA-C genes influence the risk of preeclampsia and reproductive success. *J Exp Med.* 2004;200(8):957-65.
26. Lashley LE, Haasnoot GW, Spruyt-Gerritse M, Claas FH. Selective advantage of HLA matching in successful uncomplicated oocyte donation pregnancies. *J Reprod Immunol.* 2015;112:29-33.
27. van Bentem K, Bos M, van der Keur C, Brand-Schaaf SH, Haasnoot GW, Roelen DL, et al. The development of preeclampsia in oocyte donation pregnancies is related to the number of fetal-maternal HLA class II mismatches. *J Reprod Immunol.* 2020;137:103074.

28. Klatsky PC, Delaney SS, Caughey AB, Tran ND, Schattman GL, Rosenwaks Z. The role of embryonic origin in preeclampsia: a comparison of autologous in vitro fertilization and ovum donor pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2010;116(6):1387-92.
29. Le Ray C, Scherier S, Anselem O, Marszalek A, Tsatsaris V, Cabrol D, et al. Association between oocyte donation and maternal and perinatal outcomes in women aged 43 years or older. *Hum Reprod.* 2012;27(3):896-901.
30. Stoop D, Baumgarten M, Haentjens P, Polyzos NP, De Vos M, Verheyen G, et al. Obstetric outcome in donor oocyte pregnancies: a matched-pair analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2012;10:42.
31. van Dorp W, Rietveld AM, Laven JS, van den Heuvel-Eibrink MM, Hukkelhoven CW, Schipper I. Pregnancy outcome of non-anonymous oocyte donation: a case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;182:107-12.
32. Masoudian P, Nasr A, de Nanassy J, Fung-Kee-Fung K, Bainbridge SA, El Demellawy D. Oocyte donation pregnancies and the risk of preeclampsia or gestational hypertension: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(3):328-39.
33. Altmann J, Kummer J, Herse F, Hellmeyer L, Schlembach D, Henrich W, et al. Lifting the veil of secrecy: maternal and neonatal outcome of oocyte donation pregnancies in Germany. *Arch Gynecol Obstet.* 2021.
34. Pimentel C, Solene D, Frédérique J, Guillaume B, Jean L, Maëla LL. What are the Predictive Factors for Preeclampsia in Oocyte Recipients? *J Hum Reprod Sci.* 2019;12(4):327-33.
35. Perni SC, Predanic M, Cho JE, Baergen RN. Placental pathology and pregnancy outcomes in donor and non-donor oocyte in vitro fertilization pregnancies. *J Perinat Med.* 2005;33(1):27-32.
36. Gundogan F, Bianchi DW, Scherjon SA, Roberts DJ. Placental pathology in egg donor pregnancies. *Fertil Steril.* 2010;93(2):397-404.
37. Derricott H, Jones RL, Heazell AE. Investigating the association of villitis of unknown etiology with stillbirth and fetal growth restriction - a systematic review. *Placenta.* 2013;34(10):856-62.
38. Schonkeren D, Swings G, Roberts D, Claas F, de Heer E, Scherjon S. Pregnancy close to the edge: an immunosuppressive infiltrate in the chorionic plate of placentas from uncomplicated egg cell donation. *PLoS One.* 2012;7(3):e32347.
39. Lashley LE, Buurma A, Swings GM, Eikmans M, Anholts JD, Bakker JA, et al. Preeclampsia in autologous and oocyte donation pregnancy: is there a different pathophysiology? *J Reprod Immunol.* 2015;109:17-23.
40. Buurma A, Cohen D, Veraar K, Schonkeren D, Claas FH, Bruijn JA, et al. Preeclampsia is characterized by placental complement dysregulation. *Hypertension.* 2012;60(5):1332-7.

41. Benschop L, Duvekot JJ, Roeters van Lennep JE. Future risk of cardiovascular disease risk factors and events in women after a hypertensive disorder of pregnancy. *Heart*. 2019;105(16):1273-8.
42. Williams Z, Zepf D, Longtine J, Anchan R, Broadman B, Missmer SA, et al. Foreign fetal cells persist in the maternal circulation. *Fertil Steril*. 2009;91(6):2593-5.
43. Malchau SS, Loft A, Larsen EC, Aaris Henningsen AK, Rasmussen S, Andersen AN, et al. Perinatal outcomes in 375 children born after oocyte donation: a Danish national cohort study. *Fertil Steril*. 2013;99(6):1637-43.
44. Adams DH, Clark RA, Davies MJ, de Lacey S. A meta-analysis of neonatal health outcomes from oocyte donation. *J Dev Orig Health Dis*. 2016;7(3):257-72.
45. Boulet SL, Kawwass JF, Crawford S, Davies MJ, Kissin DM. Preterm Birth and Small Size for Gestational Age in Singleton, In Vitro Fertilization Births Using Donor Oocytes. *Am J Epidemiol*. 2018;187(8):1642-50.
46. Shufaro Y, Schenker JG. The risks and outcome of pregnancy in an advanced maternal age in oocyte donation cycles. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27(16):1703-9.
47. Clua E, Meler E, Rodríguez D, Coroleu B, Rodríguez I, Martínez F, et al. Obstetric and perinatal complications in an oocyte donation programme. Is it time to limit the number of embryos to transfer? *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(4):267-71.
48. Guilbaud L, Santulli P, Studer E, Gayet V, Goffinet F, Le Ray C. Impact of oocyte donation on perinatal outcome in twin pregnancies. *Fertil Steril*. 2017;107(4):948-53.e1.
49. Blazquez A, García D, Vassena R, Figueras F, Rodriguez A. Risk of pre-eclampsia after fresh or frozen embryo transfer in patients undergoing oocyte donation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;227:27-31.