

## Review Article/Artigo de Revisão

# Genetic factors in pregnancy loss Os factores genéticos na perda gestacional

Carla Francisco\*, Neuza Mendes\*, Ana Lima\*, Luísa Martins\*\*, Fátima Serrano\*\*

*Maternidade Dr. Alfredo da Costa*

### Abstract

Pregnancy loss is the most common obstetric complication. Multiple factors have been associated with recurrent or sporadic pregnancy loss, and genetic factors, particularly at earlier gestational ages, are the most important ones.

The proportion of miscarriages due to chromosomal factors decreases with increasing gestational age. The most common chromosomal abnormalities in early losses are autosomal trisomies, monosomy X and polyploidy. In later losses, aneuploidies are similar to those found in live newborns (trisomies 21,18 and 13, X monosomy and polysomy of sex chromosomes). In cases of recurrent miscarriage the most common cytogenetic changes are trisomies, polyploidy, monosomy X and unbalanced translocations.

Identification of the causes of pregnancy loss facilitates the families' grief and may indicate if there is the risk of repetition, in order to reduce recurrence.

The investigation recommended in each case is far from consensual, and the cost/benefit analysis of diagnostic exams is essential. The determination of the karyotype of the products of conception is indicated in cases of fetal loss and recurrent miscarriage, while the parental karyotypes should be performed only in selected cases. Couples with identified genetic conditions should be counseled about reproductive options, including prenatal or pre-implantation diagnosis.

Surveillance of a future pregnancy should be multidisciplinary and adjusted in each case.

The cytogenetic factors, due to their high prevalence and complexity, have a fundamental, but still not completely clear, role in pregnancy loss.

**Keywords:** Pregnancy loss; spontaneous abortion; Recurrent pregnancy loss; Fetal death; Genetic factors

### INTRODUÇÃO

A perda de uma gravidez, em qualquer idade gestacional, representa um acontecimento marcante e, na maioria das vezes, devastador para quem o experiencia. O aborto

espontâneo é uma das complicações obstétricas mais frequentes na população em idade fértil. Afecta cerca de 15% de todas as gestações identificadas clinicamente, sendo indiscutível a importância clínica desta problemática.<sup>1,2,3</sup> A etiologia da perda gestacional, que nem sempre é possível de determinar, é em alguns casos multifactorial. No entanto, é inegável que as alterações genéticas têm um papel fundamental nesta complicação.<sup>2,4</sup>

\* Interna de Ginecologia/Obstetrícia

\*\* Assistente Hospitalar Graduada de Ginecologia/Obstetrícia

## DEFINIÇÃO

Historicamente, as perdas gestacionais são divididas entre as que ocorrem antes das 22 semanas e após esta data. De acordo com alguns autores, considerando a embriologia, poderá fazer mais sentido definir as perdas gestacionais de acordo com 3 períodos: período pré-embriónico (até às cinco semanas), período embrionário (entre as 6 e as 9 semanas) e período fetal (após as 10 semanas). Este último período pode ainda ser dividido em perda fetal precoce (entre as 10 e as 22 semanas) ou tardia (após as 22 semanas).<sup>1,2,5</sup>

O aborto pode também ser classificado como esporádico (a grande maioria dos casos) ou recorrente (definido classicamente como a perda consecutiva de três ou mais gravidezes antes das 22 semanas).<sup>2,6</sup>

## EPIDEMIOLOGIA DA PERDA GESTACIONAL

A incidência e o risco de recorrência estão dependentes do tipo de perda gestacional.<sup>2,4</sup>

A perda gestacional esporádica é comum. Aproximadamente 30 a 50% de todas as concepções não terminam num recém-nascido vivo. Calcula-se também que cerca de 25% das mulheres que tentam engravidar tenha pelo menos um aborto.<sup>1,2,7,8</sup>

A incidência das perdas mais precoces é muito mais elevada do que a das perdas mais tardias. Estima-se que 10 a 15% de todas as gravidezes clínicas se perdem até às 10 semanas, enquanto que menos de 5% das gravidezes se perdem durante o período fetal.<sup>1,2,6,9</sup>

O aborto recorrente (AR) ocorre em cerca de 0,5 a 3% das mulheres que tentam uma gravidez. Esta incidência é mais elevada do que seria de esperar, quando considerado apenas o acaso, o que sugere a existência de condições ou patologias que aumentam a probabilidade deste desfecho.<sup>1,2,6,10</sup>

Numerosos factores têm sido associados a um aumento do risco de perda gestacional. A idade materna constitui o factor de risco independente mais importante. Diferentes estudos demonstraram um aumento significativo do aborto espontâneo com o aumento da idade materna (9-17% entre os 20 e 30 anos versus 80% após os 40 anos).<sup>3,7,9,11</sup>

O risco de recorrência de uma perda precoce e esporádica é baixo (12 a 14%) e sobreponível à população em geral. Enquanto que nos casos de morte fetal esporádica o risco de recorrência é de cerca de 5%, nas perdas fetais recorrentes a probabilidade de ter uma gravidez com sucesso é de apenas 25%.<sup>1,2,12,13</sup>

O risco de recorrência é de 28% após duas e 43% após

três ou mais perdas espontâneas consecutivas.<sup>3,14,15</sup>

Tanto nos casos de aborto pré-embriónico/embrionário, como de perda fetal, o risco de recorrência aumenta substancialmente com a existência de uma patologia médica materna ou uma alteração genética nos progenitores.<sup>1,16</sup>

## ALTERAÇÕES CITOGENÉTICAS NA PERDA GESTACIONAL

Múltiplos factores têm sido associados à perda de gravidez, esporádica ou recorrente, sendo os factores genéticos, particularmente em idades gestacionais mais precoces, os mais importantes. Os estudos revelam anomalias citogenéticas em cerca de 60% de todos os produtos de concepção, o que faz com que todas as outras causas em conjunto não igualem a prevalência desta causa isolada.<sup>1,2</sup>

Apesar da fisiopatologia da perda gestacional devida a causas genéticas não estar completamente esclarecida, defende-se que esteja relacionada com uma implantação deficiente. O trofoblasto resultante de um cariótipo anormal parece não possuir uma capacidade adequada de invasão das artérias espiraladas maternas, de maneira a permitir a evolução da gravidez no primeiro trimestre.<sup>17</sup>

As alterações citogenéticas incluem anomalias cromossómicas (numéricas ou estruturais) e anomalias de gene único.

As anomalias numéricas são as mais frequentes, representando cerca de 95% das alterações cromossómicas. Dividem-se em poliploidias (existência de conjuntos de cromossomas extra, ou seja, células com um múltiplo exacto do número haplóide) e aneuploidias (adição ou falta de cromossomas, não múltiplos do número haplóide - monossomias, trissomias ou polissomias).<sup>5,18</sup>

As anomalias estruturais mais frequentes incluem as deleções (rotura com perda de material genético), duplicações (duplicação de parte de um cromossoma), translocações (transferência de material entre cromossomas, podendo ser equilibrada ou desequilibrada), inserções (deslocação de parte de um cromossoma, com inserção num cromossoma diferente), inversões (rotura num cromossoma, rotação do segmento e reinserção em ordem inversa) e mosaicismos (coexistência de 2 ou mais linhas celulares, geneticamente distintas). O mosaicismo confinado à placenta apesar de por definição estar associado a um cariótipo fetal normal, pode ter implicações fetais em cerca de 20% dos casos (tais como RCF e morte fetal). Pode também mascarar resultados de diagnóstico pré-natal (DPN).<sup>2,5</sup>

Quando consideramos as anomalias de gene único, os principais tipos de mutações associados a doença são as

deleções, duplicações, mutações pontuais ou expansões de sequências repetitivas. É provável que uma parte significativa das perdas gestacionais com cariótipo normal se deva a alterações de gene único. Com o evoluir das técnicas de citogenética são detectadas alterações de gene único, como microdeleções ou adições, cada vez com mais frequência em produtos de concepção. No entanto, estes resultados devem ser interpretados cuidadosamente, tendo em conta a existência de polimorfismos sem efeito os polimorfismos sem efeito no fenótipo (variantes do normal).<sup>2,5</sup>

A proporção de perdas gestacionais devido a factores cromossómicos diminui com o aumento da idade gestacional. O mesmo não se verifica necessariamente para outras causas genéticas, como no caso de mutações de gene único.<sup>1,4</sup> A prevalência de anomalias citogenéticas é ainda influenciada pela idade materna, existência de malformações fetais e de restrição do crescimento fetal (RCF). Contudo, o risco de reincidência é mínimo, sendo mais provável um desfecho obstétrico favorável na gravidez seguinte, quando se documenta uma aneuploidia na perda anterior.<sup>2,4,18</sup>

### **Perda gestacional pré-embriónica e embriónica**

A ocorrência de anomalias citogenéticas é cerca de 90% nas perdas pré-embriónicas e 50% das perdas embriónicas. As anomalias cromossómicas mais frequentemente encontradas nas perdas precoces são as trissomias (60% dos casos, sendo as mais frequentes a trissomia 16, 22, 21, 15, 13, 2 e 14), as monossomias do cromossoma X (20%) e as poliploidias (20%). A trissomia 16 representa cerca de 20 a 30% de todas as trissomias encontradas nos produtos de concepção.<sup>2,3</sup>

A maioria das anomalias cromossómicas constitui alterações “de novo”, sendo os cariótipos dos progenitores normais. As trissomias autossómicas surgem devido a não-disjunções meióticas durante a gametogénese. Estas alterações estão associadas ao aumento da idade materna, sendo baixo o risco de recorrência.<sup>2,3,9,19</sup>

### **Perda fetal**

Nas perdas que ocorrem após as 10 semanas, a incidência de defeitos citogenéticos diminui para cerca de 30%. Se considerarmos apenas as perdas após as 22 semanas, são encontradas alterações cromossómicas em apenas 5 a 12% dos casos.<sup>1,2,3,7</sup>

As aneuploidias encontradas são semelhantes às dos recém-nascidos vivos, ou seja, trissomia 21, 18 e 13, monossomia X e polissomias dos cromossomas sexuais.<sup>2,4</sup>

Algumas anomalias de gene único contribuem para

perdas fetais do segundo e terceiro trimestre. A consanguinidade dos elementos do casal aumenta a probabilidade de ambos os progenitores terem alterações recessivas assintomáticas, que quando herdadas em simultâneo, originam descendência afectada. São exemplos destas situações as hemoglobinopatias ( $\alpha$ -talassémia) e as alterações metabólicas (deficiências enzimáticas, dos peroxisomas ou de armazenamento- Doença de Gaucher ou Sialidose).<sup>2,9</sup> O mosaïcismo confinado à placenta, por estar associado a um desenvolvimento placentar inadequado, tem um risco aumentado de RCF e morte fetal.<sup>1</sup>

### **Aborto recorrente**

Nos casos de AR os dados são controversos. Alguns dos estudos publicados descrevem taxas de anomalias cromossómicas nos produtos de concepção semelhante nas mulheres com e sem AR (entre 46 a 57%). Estes dados entram em confronto com outros, em que a taxa de anomalias cromossómicas é mais baixa no AR, sendo encontrada apenas em 30% dos casos. As anomalias mais frequentes são as trissomias (cerca de 65%), poliploidias (20%), monossomias X (10%) e translocações desequilibradas (5%).<sup>2,9,20,21,22</sup> (Quadro I)

Alguns autores defendem a existência de uma recorrência da aneuploidia, como uma causa possível de AR. Um estudo recente encontrou mutações no gene SYCP3 em mulheres com AR inexplicado não verificadas em controlos férteis. O SYCP3 codifica uma proteína que regula a interacção dos cromossomas homólogos durante a meiose. As mutações encontradas nestas mulheres parecem promover a não-disjunção cromossómica, podendo resultar em perdas embriofetais aneuploides recorrentes em casais com cariótipos normais. Esta teoria é demonstrada também por alguns estudos de diagnóstico pré-implantatório, que concluíram que quanto maior o número de perdas anteriores, mais elevado o risco de aneuploidias.<sup>4,9,23,24</sup>

Raramente os defeitos citogenéticos são herdados como consequência de anomalias do cariótipo parental. Em 3 a 7% dos casais com AR, um dos elementos tem alterações cromossómicas, sendo duas vezes mais provável de ocorrência na mulher. A frequência pode ser ainda mais elevada na presença de história familiar de morte fetal ou recém-nascido com cariótipo anormal, não sendo afectada pela idade materna ou pelo número de perdas anteriores.<sup>2,4,9,15</sup> Os estudos relevam que cerca de 74% das anomalias citogenéticas são translocações equilibradas (sendo as mais frequentes as Robertsonianas), 12% são mosaïcismos de cromossomas sexuais, sendo as restantes inversões ou outras anomalias esporádicas. Nestes casos os progenitores são fenotipicamente

**Quadro I-** Alterações citogenéticas e perda gestacional

Perda pré-embriónica/ /embriónica esporádica	Perda fetal	Aborto recorrente
Trissomias (16, 22, 21, 15, 13, 2 e 14) Monossomias X Poliploidias	Trissomias (21, 18 e 13) Monossomia X Polissomias dos cromossomas sexuais Anomalias de gene único Mosaicismo placentar	Trissomias (15, 16 e 22) Poliploidias Monossomias X Translocações desequilibradas

normais mas, da separação cromossómica que ocorre durante a meiose, resulta um número anómalo de cromossomas na descendência.<sup>2,4,7,15,16,25</sup> Embora para portadores de translocações equilibradas o risco teórico de uma descendência anormal seja de aproximadamente 50%, o estudo do produto de concepção em casos de AR mostra que este risco varia muito (20 a 60%), dependendo da dimensão, localização e tipo de rearranjo e se este é transportado pela mulher ou pelo parceiro masculino.<sup>26,27,28,29</sup>

Na última década, surgiram evidências de que outros factores masculinos, para além de translocações cromossómicas equilibradas, possam contribuir para o AR. Um dos mecanismos advogados é a presença de anomalias cromossómicas numéricas ou estruturais ao nível dos espermatozoides, encontradas mais frequentemente em parceiros de mulheres com AR (16,5%) quando comparados com a população em geral (5%).<sup>25,30,31</sup>

O desvio da inactivação do cromossoma X (DICX) tem sido proposto como causa de alguns casos de AR. Na verdade, um aumento extremo (> 90%) do desvio da inactivação do cromossoma X tem sido relatado em mulheres com AR, comparativamente com os 6% observados na população em geral. No entanto, nem todos os estudos têm apoiado esta associação, sendo incerto se desempenha um papel importante no aborto esporádico ou no AR.<sup>32,33,34,35</sup>

## INVESTIGAÇÃO GENÉTICA

A investigação da causa da perda gestacional tem relevância clínica. Tendo em conta que a maioria dos casais pretende tentar uma nova gravidez, deve ser calculado qual o risco de recorrência da perda. Em algumas situações clínicas a intervenção médica é decisiva, reduzindo o risco de um desfecho obstétrico indesejado. Por outro lado, a determinação da etiologia permite, em grande parte dos casos, lidar emocionalmente com a perda de uma forma mais adequada.<sup>1,2</sup>

O estudo recomendado nos casos de perda gestacional está longe de ser consensual, nunca podendo ser esquecida a relação custo/benefício das diferentes investigações. (Quadro II)

### Avaliação citogenética dos produtos de concepção

Nas perdas pré-embriónicas/embriónicas esporádicas é discutível a determinação do cariótipo dos produtos de concepção. A maioria destas perdas associa-se a aneuploidias e o risco de recorrência é baixo, não alterando a conduta ou prognóstico em gravidezes seguintes. No entanto, por permitir uma resolução emocional mais adequada e por evitar testes desnecessários, esta avaliação pode ser ponderada e discutida caso a caso, após a segunda perda gestacional.<sup>1,2</sup>

**Quadro II-** Conduta em gravidezes futuras

	Perda pré-embriónica/ /embriónica esporádica	Perda fetal	Aborto recorrente
<b>Cariótipo dos produtos de concepção</b>	Não indicado	Indicado	Indicado
<b>Cariótipo parental</b>	Não indicado	Ponderar	Ponderar caso a caso
<b>DPN</b>	Não indicado	Ponderar (se factor genético identificado)	Ponderar (se factor genético identificado)
<b>DGPI</b>	Não indicado	Não indicado	Ponderar (se factor genético identificado)

A avaliação do cariótipo do produto de concepção está recomendada em todos os casos de perda fetal ( $\geq 10$  semanas) e no AR. A documentação de um cariótipo anormal permite evitar testes potencialmente mais dispendiosos e invasivos assim como terapêuticas empíricas.<sup>1,2,7</sup>

As técnicas tradicionais de análise do cariótipo dos produtos de concepção requerem uma cultura bem sucedida e a avaliação de células em metafase. Em cerca de metade dos casos não existe um crescimento celular adequado, o que subestima a frequência das alterações genéticas. A presença de tecido materno pode levar ao desenvolvimento destas células em oposição às células fetais contribuindo para os erros de cultura. Por outro lado, especialmente nas situações em que ocorre um intervalo significativo entre a morte embrionária/fetal e a colheita dos produtos de concepção, não existe crescimento celular. Podem ser utilizadas estratégias para otimizar os resultados, tais como a realização de amniocentese prévia ao parto ou colheita de tecidos que sofram menos alterações quando privados de oxigénio (placenta, tendões, pele, sangue). Nos casos que a cultura não é bem sucedida é preconizada a utilização de técnicas mais recentes, tais como a hibridação genómica comparativa (Comparative Genomic Hybridization- CGH).<sup>1,2</sup> A CGH, sendo uma técnica que avalia diferenças nas variações do número de cópias de regiões cromossómicas, pode ser útil na determinação do cariótipo quando a cultura falha. Esta técnica não necessita de células vivas e pode usar ADN de tecidos macerados (não aceitáveis para cultura). A maioria da informação obtida pela técnica tradicional pode ser obtida através da CGH, estando a última cada vez mais difundida.<sup>1,2,25</sup>

### **Avaliação do cariótipo parental**

A avaliação do cariótipo parental está indicada nos casais com AR, em particular naqueles cujas perdas demonstrem a presença de uma alteração cromossómica não equilibrada. Embora esta avaliação esteja apenas recomendada após 3 perdas, a frequência destas alterações é semelhante em casais com 2 ou mais perdas. Nas perdas fetais mais tardias com alterações citogenéticas documentadas, a indicação de determinação do cariótipo parental, está dependente do tipo de anomalia. A existência de um filho anterior saudável não exclui a presença de alterações cromossómicas nos progenitores. A pesquisa de alterações genéticas específicas está apenas indicada em caso de suspeita clínica, nomeadamente pelo resultado da autópsia.<sup>1,2,7</sup>

### **CONDUTA EM GRAVIDEZES FUTURAS**

Considerando que o risco de qualquer desfecho obstétrico adverso é influenciado pela história obstétrica, a perda ges-

tacional não é excepção. As estratégias recomendadas para prevenir a recorrência estão dependentes do tipo de perda e de ter sido ou não encontrada uma causa citogenética.<sup>1,2</sup> (Quadro II)

O apoio na gravidez com consultas médicas multidisciplinares, personalizadas e com intervalos curtos é fundamental. Medidas como a auscultação fetal frequente e o apoio psicológico com reforço positivo, revelam-se intervenções com uma importância indiscutível.<sup>1,2,6</sup>

### **Aconselhamento**

O aconselhamento tem como objectivo primordial a partilha adequada de informação, de modo a permitir ao casal uma decisão esclarecida e ponderada. Os factos devem ser transmitidos de forma simples, clara e adaptada a cada caso. A decisão final do casal deve ser sempre respeitada.

Na perda gestacional por anomalia citogenética (perda fetal ou AR) o aconselhamento poderá ser realizado em dois momentos: pré-concepcional (idealmente) e no início da gravidez.<sup>1,2,4</sup>

### **Consulta pré-concepcional**

De acordo com a alteração encontrada e com o tipo de transmissão (esporádica ou hereditária), assim será determinada a necessidade do estudo do cariótipo do casal ou de outros familiares. Consoante os resultados, o risco de recorrência é calculado, e o casal esclarecido sobre as vantagens, limitações e riscos dos testes de rastreio e de diagnóstico numa futura gravidez.

### **Diagnóstico pré-natal (DPN)**

Num contexto de consulta de DPN precoce o tipo de aconselhamento está dependente do tipo de perda. Nos casos de perda fetal por causa genética ou no AR com alterações citogenéticas no cariótipo parental, o casal deve ponderar a realização de testes de rastreio ou de diagnóstico (invasivos), ponderando os riscos de ambos.<sup>1,2,4</sup>

O DPN é possível através da biópsia das vilosidades coriônicas ou amniocentese, com avaliação do cariótipo, assim como pesquisa de alterações genéticas específicas (alterações presentes no cariótipo parental). O diagnóstico de algumas patologias graves permite, em casos específicos e, se for opção do casal, a interrupção médica de gravidez ou a preparação do nascimento de uma criança afectada. Em algumas patologias, o seu diagnóstico possibilita terapêuticas precoces, tais como transfusões intra-uterinas em casos de anemia fetal (talassémias).<sup>1,2,4</sup>

### Diagnóstico genético pré-implantatório (DGPI)

O DGPI permite, no contexto de uma técnica de Procriação Medicamente Assistida (PMA- FIV ou ICSI), o diagnóstico de determinadas patologias previamente à transferência dos embriões, possibilitando a selecção de embriões sem doença. Actualmente o DGPI permite o diagnóstico de doenças relacionadas com o cromossoma X, aneuploidias, detecção de translocações, entre outras. Em contextos em que a técnica esteja disponível, representa uma hipótese para casais com perdas gestacionais por factores genéticos. As desvantagens do DGPI incluem erros de diagnóstico em situações de mosaicismo embrionário, uma possível diminuição da taxa de implantação devido à biópsia embrionária e uma fraca adequação dos embriões testados para criopreservação. A evidência científica actual não apoia a utilização por rotina do DGPI em situações de AR, pois para além de não diminuir a taxa de aborto, não aumenta a taxa de nascidos-vivos. No entanto, nos casos em que é detectada uma anomalia citogenética num dos progenitores, os casais com AR poderão beneficiar do DGPI.<sup>1,2,4,36,37,38,39</sup>

Outra opção a equacionar nestes casais é a realização de uma técnica de PMA com recurso a gâmetas de dadores. No entanto, a literatura disponível é escassa e resultados discutíveis.<sup>40,41</sup>

### CONCLUSÃO

A perda gestacional é a complicação mais comum na gravidez. A investigação da etiologia das perdas deve ser encorajada de modo a facilitar o luto das famílias, elucidar o risco de repetição e, se possível, intervir de modo a diminuir a recorrência. Os factores citogenéticos, pela sua elevada prevalência e complexidade, têm uma importância fundamental mas ainda pouco clara, na perda gestacional. O estudo recomendado em cada caso está longe de ser consensual, nunca devendo ser esquecida a relação custo/benefício das diferentes investigações.

### BIBLIOGRAFIA

1. Silver RM. Fetal Death. *Obstet Gynecol* 2007;109:153-67.
2. Warren JE, Silver RM. Genetics of Pregnancy Loss. *Clin Obstet Gynecol* 2008;51(1):84-95.
3. Tulandi T, Al-Fozan HM. Spontaneous abortion: Risk factors, etiology, clinical manifestations, and diagnostic evaluation. Publicado em [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com); acesso em Abril de 2011.
4. Simpson JL. Causes of fetal wastage. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50(1):10-30.
5. Tavares MP. Fundamentos de genética médica. *Medicina Materno-Fetal* (4ª Edição). Lidel 2010:387-412.
6. Serrano F, Lima ML. Recurrent miscarriage: Psychological and relation consequences for couples. *Psychol Psychother* 2006;79:585-94.
7. Stephenson M, Kutteh W. Evaluation and management of recurrent early pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50(1):132-45.
8. Cunningham FG et al. Abortion. *Williams Obstetrics* (22a Edição). McGraw-Hill 2005:231-51.
9. Laurino MY et al. Genetic Evaluation and Counseling of Couples with Recurrent Miscarriage: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 2005;14(3):165-81.
10. ACOG. ACOG practice bulletin. Management of recurrent pregnancy loss. Number 24, February 2001. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;78(2):179-90.
11. Nybo Andersen A-M, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000;320:1708-12.
12. Sharma PP, Salihu HM, Oyelese Y, Ananth CV, Kirby RS. Is race a determinant of stillbirth recurrence? *Obstet Gynecol* 2006;107:391-7.
13. Warren JE, Turok DK, Maxwell TMI, Brothman AR, Silver RM. Array Comparative Genomic Hybridization for Genetic Evaluation of Fetal Loss Between 10 and 20 Weeks of Gestation. *Obstet Gynecol* 2009;114:1093-1102.
14. Moura P. Hemorragias da gravidez inicial. *Medicina Materno-Fetal* (4ª Edição). Lidel 2010:387-412.
15. Tulandi T, Al-Fozan HM. Definition and etiology of recurrent pregnancy loss. Publicado em [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com); acesso em Abril de 2011.
16. Frias AE Jr et al. Poor obstetric outcome in subsequent pregnancies in women with prior fetal death. *Obstet Gynecol* 2004;104:521-6.
17. Quenby S, Vince G, Farquharson R, Aplin J. Recurrent miscarriage: a defect in nature's quality control? *Hum Reprod* 2002;17(8):1959-63.
18. Carp J et al. Karyotype of the abortus in recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2001;75(4):678-82.
19. Drugan A. Principles of classic genetics. *Prenatal Diagnosis* (1a Edição). McGraw-Hill 2006:3-17.
20. Stern J, Dorfmann A, Gutierrez-Najar A, Cerrillo M, Coulam C. Frequency of abnormal karyotypes among abortuses from women with and without a history of recurrent spontaneous abortion. *Fertil Steril* 1996;65(2):250-253.
21. Stephenson M, Awartani K, Robinson W. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study. *Hum Reprod* 2002;17:446-451.
22. Sullivan A, Silver R, LaCoursiere Y, Porter F, Branch D. Recurrent fetal aneuploidy and recurrent miscarriage. *Obstet Gynecol* 2004;104(4):784-788.
23. Bolor et al. Mutations of the SYCP3 gene in women with recurrent pregnancy loss. *Am J Hum Genet* 2009;84:14-20.
24. Miyamoto T, Hasuike S, Yogev L, Maduro M, Ishikawa M, Westphal H, Lamb D. Azoospermia in patients heterozygous for a mutation in SYCP3. *Lancet* 2003;362:1714-1719.
25. Carrell DT, Wilcox AL, Lowy L et al. Elevated sperm chromosome aneuploidy and apoptosis in patients with unexplained recurrent pregnancy loss. *Obstet Gynecol* 2003;101:1229-35.
26. Carp H, Guetta E, Dorf H, Soriano D, Barkai G, Schiff E. Embryonic karyotype in recurrent miscarriage with parental karyotypic aberrations. *Fertil Steril* 2006;85(2):446-450.
27. Lim C, Cho J, Song I, Kang I, Yoon Y, Jun J. Estimation of chromosomal imbalances in preimplantation embryos from preimplantation genetic diagnosis cycles of reciprocal translocations with or without acrocentric chromosomes. *Fertil Steril* 2008;90(6):2144-2151.
28. Munné S, Sandalinas M, Escudero T, Fung J, Gianaroli L, Cohen J. Outcome of preimplantation genetic diagnosis of translocations. *Fertil Steril* 2000;73(6):1209-18.

29. Otani T, Roche M, Mizuike M, Colls P, Escudero T, Munné S. Preimplantation genetic diagnosis significantly improves the pregnancy outcome of translocation carriers with a history of recurrent miscarriage and unsuccessful pregnancies. *Reprod Biomed Online* 2006;13(6):869-874.
  30. Rubio C et al. Implications of sperm chromosome abnormalities in recurrent miscarriage. *J Assist Reprod Genet* 1999;16(5):253-258.
  31. Al-Hassan S, Hellani A, Al-Shahrani A, Al-Deery M, Jaroudi K. Sperm chromosomal abnormalities in patients with unexplained recurrent abortions. *Arch Androl* 2005;51(1):69-76.
  32. Bagislar S et al. Extremely skewed X-chromosome inactivation patterns in women with recurrent spontaneous abortion. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006;46(5):384-387.
  33. Beever C et al. Skewed X-chromosome inactivation is associated with trisomy in women ascertained on the basis of recurrent spontaneous abortion or chromosomally abnormal pregnancies. *Am J Hum Genet* 2003;72(2):399-407.
  34. Dasoula A et al. Skewed X-chromosome inactivation in Greek women with idiopathic recurrent miscarriage. *Fetal Diagn Ther* 2008;23(3):198-203.
  35. Warburton D, Kline J, Kinney A, Yu CY, Levin B, Brown S. Skewed X chromosome inactivation and trisomic spontaneous abortion: no association. *Am J Hum Genet* 2009;85(2):179-193.
  36. Tulandi T, Al-Fozan HM. Management of couples with recurrent pregnancy loss. Publicado em [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com); acesso em Abril de 2011.
  37. Tulandi T, Al-Fozan HM. Evaluation of couples with recurrent pregnancy loss. Publicado em [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com); acesso em Abril de 2011.
  38. Fischer J, Colls P, Escudero T, Munné S. Preimplantation genetic diagnosis improves pregnancy outcome for translocation carriers with a history of recurrent losses. *Fertil Steril* 2010;94(1):283-289.
  39. ASRM. Preimplantation genetic testing: a Practice Committee opinion. The Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology and the Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril* 2008;90:S136-143.
  40. Remohí J, Gallardo E, et al. Oocyte donation in women with recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod* 1996 ;11(9):2048-51.
  41. Rubio C, Simón C et al. Implications of sperm chromosome abnormalities in recurrent miscarriage. *J Assist Reprod Genet* 1999;16(5):253-8.
-