

Abortamento de repetição

Marcelo Burlá,^{1*} Antônio Braga,^{1,2} Lorena B. Coulamy,¹ Talita S. Oliveira,¹ Evelise P. da Silva,³ Flávio P. Vasques⁴

Resumo

O abortamento de repetição (AR) é uma condição heterogênea que engloba uma coorte mista de mulheres com diferentes histórias reprodutivas e uma grande variedade de condições clínicas associadas. É uma intercorrência obstétrica altamente frustrante que pode causar sofrimento emocional considerável em casais, muitas vezes levando a uma variedade de outras doenças, tanto físicas quanto mentais. Na maioria das vezes, o AR é causado por anormalidades genéticas no embrião; no entanto, translocações cromossômicas, anomalias endócrinas ou distúrbios metabólicos, doenças autoimunes e anomalias anatômicas do útero são consideradas as causas mais comuns associadas ao AR. Embora a incidência exata do AR nunca tenha sido determinada de forma confiável, a maioria dos pesquisadores concorda que sua incidência global (duas ou mais perdas gestacionais) seja de aproximadamente 3%. No geral, ainda há divergências na literatura sobre a triagem adequada e os cuidados com mulheres grávidas que tenham história de AR. No entanto, novas tecnologias têm sido desenvolvidas com testes menos invasivos e que rastreiam causas de AR mais precocemente a fim de aumentar o número de gravidezes bem-sucedidas. Com uma maior compreensão dos fenômenos genéticos envolvidos na gestação e sua relação com doenças obstétricas, haverá certamente avanços na medicina reprodutiva, cabendo aos médicos garantir que estas intervenções sejam utilizadas de forma responsável, justa e ética. Esta revisão tem como objetivo realizar uma discussão sobre as principais causas de AR existentes na prática clínica, cuja compreensão é essencial para a promoção da atenção integral à saúde das mulheres.

Descritores: Abortamento; Complicações da gravidez; Medicina reprodutiva.

Abstract

Recurrent pregnancy loss

Recurrent pregnancy loss (RPL) is a heterogeneous condition that encompasses a mixed cohort of women with different reproductive histories and a wide range of conditions. It is a highly frustrating obstetric complication that can cause considerable emotional distress in couples, often leading to a variety of other illnesses, both mental and physical. Most often, RPL is caused by genetic abnormalities in the embryo; nonetheless, chromosomal translocations, endocrine or metabolic disorders, autoimmune disorders, and anatomic anomalies in the uterus are considered the most likely parental associated causes of RPL. Although the exact incidence of RPL has never been reliably determined, most investigators

1. Faculdade de Medicina. Universidade Federal Fluminense. Niterói, RJ, Brasil.
2. Faculdade de Medicina. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
3. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia. Faculdade de Medicina. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
4. Departamento Maternoinfantil. Faculdade de Medicina. Universidade Federal Fluminense. Niterói, RJ, Brasil.

*Endereço para correspondência:

Departamento Maternoinfantil, Faculdade de Medicina, UFF
Rua Marquês do Paraná, 303
Niterói, RJ, Brasil. CEP: 24033-900.
E-mail: marcelo@burla.com.br

Revista HUPE, Rio de Janeiro, 2015;14(2):34-40

doi: 10.12957/rhupe.2015.18351

Recebido em 02/07/2014. Aprovado em 18/07/2014.

would agree that the overall incidence of RPL (two or more pregnancy losses) is approximately 3%. Overall, there are still discrepancies in the literature regarding appropriate screening and care to pregnant women with a history of RPL. However, new technologies have been developed with less invasive tests that track anomalies at increasingly earlier stages in order to increase the number of successful pregnancies. With greater understanding of the genetic phenomena involved in pregnancy and its relation to obstetric diseases, there will certainly be advances in reproductive medicine, being up to physicians to ensure that these interventions will be used in a responsible, fair and ethical manner. This review aims to discuss the main causes of RPL in clinical practice, an understanding of which is essential for the promotion of comprehensive women's health care.

Keywords: Miscarriage; Pregnancy complications; Reproductive medicine.

Resumen

Aborto de repetición

El aborto de repetición (AR) es una afección heterogênea que incluye una coorte mixta de mujeres con diferentes historias reprodutivas y una gran variedad de condiciones clínicas asociadas. Se trata de una complicación obstétrica muy frustrante que puede causar un sufrimiento emocional considerable en la

pareja, a menudo conduciendo a una variedad de otras enfermedades, tanto físicas como mentales. La mayoría de las veces, el AR es causado por anormalidades genéticas en el embrión; sin embargo, translocaciones cromosómicas, anomalías endocrinas o trastornos metabólicos, enfermedades autoinmunes y anomalías anatómicas del útero son consideradas como las causas más comunes asociadas con el AR. Aunque la incidencia exacta del AR no se determinó de forma confiable, la mayoría de los investigadores coinciden en que el impacto global (dos o más pérdidas gestacionales) es de aproximadamente 3%. En general, todavía hay divergencias en la literatura sobre la selección adecuada y los cuidados a mujeres embarazadas que tengan historia de AR. Sin embargo, nuevas tecnologías se han

desarrollado con exámenes menos invasivos que rastrean las causas del AR precozmente con el fin de aumentar el número de embarazos exitosos. Con una mayor comprensión de los fenómenos genéticos involucrados en la gestación y su relación con las enfermedades obstétricas, sin duda habrá avances en medicina reproductiva, correspondiendo a los médicos asegurar que estas intervenciones se utilicen de manera responsable, justa y ética. Esta revisión tiene como objetivo llevar a cabo una discusión sobre las principales causas de AR existentes en la práctica clínica, cuya comprensión es esencial para la promoción de la atención integral de la salud de las mujeres.

Palabras clave: Aborto; Complicaciones del embarazo; Medicina reproductiva.

Introdução

O termo abortamento de repetição (AR) é definido como duas ou mais perdas gestacionais consecutivas antes da 20ª semana da prenhez,¹ sendo uma complicação obstétrica frequente, acometendo entre 2% e 4% das gestações, causando grande estresse emocional e físico para a mulher e seus familiares.

Sabe-se que as anomalias genéticas do conceito são responsáveis pela maior parte dos casos de AR. Não se deve olvidar dentre as causas conhecidas de AR as anomalias uterinas, trombofilias, desordens endócrinas, metabólicas e autoimunes. Todavia, ainda são numerosos os casos de AR em que nada sabemos de sua etiologia.²

No geral, ainda existem divergências na literatura a respeito do rastreio adequado e dos cuidados com as pacientes com história obstétrica de AR.³

Apresentamos nesta revisão as melhores evidências no rastreio das causas de AR, assim como seu tratamento, a fim de melhorar o desempenho reprodutivo dessas pacientes.

Abortamentos de repetição por anormalidades anatómicas

As anomalias uterinas remontam à vida intrauterina. Por volta da oitava semana de gestação, o embrião forma um par de ductos paramesonéfricos, originados da invaginação da extremidade do epitélio celômico⁴ que dá origem às tubas uterinas, ao útero, à cérvix e à parte superior da vagina. Anormalidades na formação, fusão ou diferenciação dos ductos müllerianos ou na regressão do septo determinam as malformações uterinas, uma importante causa de AR. As alterações mais comuns na morfologia uterina são: útero arqueado, bicorno, didelfo, septado, em formato de T e unicorno.

A prevalência de anomalias congênitas uterinas é 16,4% das mulheres com AR. Quando se excluiu a forma uterina arqueada, por ser uma alteração fisiologicamente funcionante, esse valor diminuiu para 8,4%. Essas taxas representam números sete vezes maiores do que a taxa de 1,2% de AR na população em geral, sendo útero septado a anormalidade congênita mais comum entre pacientes com AR (6,1%).⁵

O diagnóstico de AR deve contemplar anamnese e exame físico criteriosos, além de exames complementares que visem a abranger as mais diferentes etiologias. Com relação aos métodos para identificar anomalias uterinas, exame pélvico, histerossalpingografia, laparoscopia, ultrassonografia transabdominal ou transvaginal (de preferência tridimensional), ressonância nuclear magnética e histeroscopia são os mais usados.⁵

O tratamento com correção cirúrgica (metroplastia) pode ser feito em pacientes com anomalias uterinas congênitas, sendo contraindicado em pacientes com útero unicorno pela alta probabilidade de gravidez ectópica. Para as anormalidades adquiridas, os tratamentos podem ser conservadores, recomendando-se perda de peso, terapia hormonal e estilo de vida saudável.⁶

Causas endócrinas dos abortamentos de repetição

Vários hormônios, como o estradiol e a progesterona, atuam na regulação de inúmeros fatores de crescimento e diferenciação decidual, propiciando o ambiente intrauterino favorável à implantação do embrião. Anomalia hormonal pode ser causa de AR.

Defeito da fase lútea

A insuficiência da fase lútea (IFL) pode levar a um crescimento folicular pobre, oligo-ovulação, função

lútea inadequada ou resposta endometrial alterada ante a progesterona secretada. A incidência de IFL em mulheres com AR está estimada entre 12% e 28%.⁷

O tratamento inclui a suplementação da fase lútea com progestogênios, gonadotrofina coriônica humana (hCG), indução da ovulação ou uma combinação destes.

Hiperprolactinemia

A hiperprolactinemia altera o eixo hipotálamo-hipófise-ovariano, prejudicando a foliculogênese ou causando um encurtamento da fase lútea, com consequente infertilidade (através de anovulação) ou abortamento espontâneo (por IFL). O tratamento de mulheres com AR e hiperprolactinemia refratária deve ser feito com um agonista dopaminérgico, como a bromocriptina ou a cabergolina, o que melhora significativamente o prognóstico da gravidez subsequente.⁷

Doenças da tireoide

Deficiência de iodo endêmica é a causa mais comum de hipotireoidismo em mulheres grávidas em todo o mundo. No entanto, a etiologia predominante em populações com oferta suficiente de iodo são as doenças tireoidianas autoimunes, que ocorre entre 5% e 20% das grávidas, dependendo da população estudada. Os antígenos-alvo mais frequentemente encontrados são tireoperoxidase (TPO) e tireoglobulina (Tg), havendo um quantitativo significativo de mulheres com anticorpos antitireoidianos (ATA) positivos, porém assintomáticas.⁸

Vários estudos relataram uma associação entre a presença de ATA e AR. Tendo em conta que a doença tireoidiana pode estar presente muitos anos antes do início do hipotireoidismo, parece razoável testar pacientes com história de AR para anti-TPO e anti-TG. Para aquelas com anticorpos positivos e TSH maior que 2,5 mUI/L, a L-tiroxina está indicada.⁹ Não há recomendações claras sobre eventual tratamento de gestantes com ATA positivo e TSH normal, devendo a paciente ser acompanhada mais rigorosamente.

Síndrome do ovário policístico

Embora a prevalência exata seja incerta, as mulheres com síndrome do ovário policístico (SOP) têm uma frequência aumentada de abortamentos.¹⁰ O hiperandrogenismo é considerado por muitos pesquisadores como a característica endocrinológica essencial da SOP,

mas a associação entre andrógenos em excesso e o risco de AR não está clara.

Sabe-se que um índice de massa corporal (IMC) maior que 30 kg/m² aumenta a chance de abortamento em 20% e mais do que triplica o risco de desenvolver AR. A ligação entre obesidade, hiperinsulinemia e abortamento pode envolver o inibidor-1 do ativador do plasminogênio (PAI-1), que inibe a formação de plasmina durante a ativação do plasminogênio e a ocorrência de fibrinólise subsequente. Assim, é fator de risco independente para abortamento, potencialmente por seu efeito trombofílico.¹¹

Em estudos observacionais, a utilização de agentes de sensibilização à insulina, tais como metformina, promoveu redução da taxa de perdas em mulheres inférteis, com SOP e AR quando usada antes e durante a gravidez. O uso da metformina durante a gravidez não parece ter qualquer efeito deletério entre os conceitos expostos, estudados durante os primeiros 18 meses de vida.¹²

Síndrome do anticorpo antifosfolípideo

A síndrome dos anticorpos antifosfolípeos (SAF) é condição autoimune caracterizada pela produção de anticorpos antifosfolípeos (AAF), imunoglobulinas adquiridas que reagem contra os fosfolípeos carregados negativamente. São capazes de: inibir a liberação de hCG a partir de explantes placentários humanos; bloquear a migração, invasão e formação de células multinucleadas do trofoblasto *in vitro*; inibir as moléculas de adesão de células trofoblásticas; e ativar o complemento na superfície do mesmo, induzindo uma resposta inflamatória. A presença de AAF - incluindo anticardiolipina (aCL) e anticoagulante lúpico (LAC) - durante a gravidez é um importante fator de risco para AR.¹³

Uma importante molécula-alvo para a ligação com AAF parece ser a beta-2 glicoproteína-1 (b2GP1), proteína catiônica presente nas células trofoblásticas. Sua função fisiológica não está esclarecida, mas parece incluir a inibição da trombose através da redução da conversão de protrombina em trombina nas plaquetas e da inibição da ativação da cascata de coagulação intrínseca.¹⁴

A trombose placentária é aceita como o principal mecanismo fisiopatológico de AR na SAF. Os AAF estão comprovadamente associados ao risco de trombose periférica, promovendo o infarto placentário, com prejuízo da troca materno-fetal de nutrientes e oxigênio. A presença de LAC parece causar um maior risco de

trombose do que a de aCL,¹⁵ mas os mecanismos fisiopatológicos ainda não estão completamente esclarecidos.

Vários tratamentos têm sido propostos para a SAF, porém, a combinação de heparina não fracionada com dose baixa de aspirina parece fornecer o mais alto índice de sucesso.¹⁶

Imediatamente após o parto, medidas tromboprofiláticas devem ser tomadas, desde que não haja contraindicações, tais como deambulação precoce, uso de meias compressivas e uso de aspirina em baixa dose.

Trombofilias hereditárias e desfechos gravídicos adversos

A trombofilia hereditária (TH) é definida como uma predisposição genética para o tromboembolismo venoso (TEV). As TH mais comuns incluem a mutação do fator V Leiden (FVL G1691A), a mutação do gene da protrombina (protrombina G20210A), a deficiência de proteína C (PCD), a deficiência de proteína S (PSD), a mutação da metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) e a deficiência da antitrombina III (AT).¹⁷

Mutação do fator V de Leiden

A forma mutante desta proteína é resistente à inativação, levando a maiores quantidades do fator V ativado, promovendo estado de hipercoagulabilidade. Apesar de sua forma heterozigótica, é a trombofilia hereditária mais comum.⁴ Estudos recentes têm mostrado que essa trombofilia tem baixo risco absoluto de levar à perda gestacional. Por isso, não existe recomendação de rastreio.¹⁷

Mutação do gene da protrombina

É a segunda TH mais comum. Uma forma mutante causa uma deficiência na trombina, resultando em aumento na concentração de protrombina no plasma. Está associada com o descolamento prematuro da placenta,¹⁵ e o Congresso Americano de Obstetras e Ginecologistas (ACOG) recomenda a triagem para a mutação da protrombina em mulheres com qualquer história de evento adverso na gravidez.¹⁷

Deficiência de proteína C e proteína S

Uma deficiência em qualquer uma destas proteínas pode resultar em um estado de hipercoagulabilidade. O risco absoluto de trombose venosa, na ausência de tais proteínas, é de 0,1%.⁷ Além disso, a prevalência dos dis-

túrbios é apenas de 0,2% para 0,3% na população geral.¹⁸ Por isso, não há recomendação de triagem na gestação.

Deficiência de antitrombina

A deficiência desta proteína resulta em grave coagulopatia, aumentando o risco de morte embrionária ou fetal em até 25 vezes. No entanto, por causa da baixa prevalência (1 em 2.500), a triagem não é recomendada em pacientes com uma perda da gravidez anterior.¹⁹

Metilenotetrahidrofolato redutase

A mutação desta enzima pode causar aumento dos níveis de homocisteína, que pode promover um estado de hipercoagulabilidade endotelial.²⁸ Mais recentemente, no entanto, evidências sugerem que a homocisteína é apenas um marcador de trombose em vez de uma causa que deve ser combinado com outras trombofilias para apresentar um risco significativo.²⁰ Assim, seu rastreio não é recomendado.

Tratamento

Dada a atual falta de provas para apoiar uma associação entre os resultados adversos na gravidez e trombofilias hereditárias, seu tratamento não é recomendado.¹⁷ No entanto, o tratamento é justificável em alguns pacientes com trombofilias conhecidas na gravidez pelo aumento do risco tromboembólico.¹⁹ As diretrizes atuais não abordam o tratamento das mutações MTHFR, mas a opção tradicional tem sido a vitamina B associada ao ácido fólico.

Medicina reprodutiva nos abortamentos de repetição

Na sua essência, a medicina reprodutiva tenta explicar como a vida humana é criada e como ela se desenvolve ao longo do período gestacional. As pesquisas na atualidade se voltam para a tentativa de evitar o desenvolvimento de fetos com defeitos, abortamentos e complicações obstétricas.²¹

As avaliações genéticas dentro da medicina reprodutiva podem ser subdivididas em quatro categorias.

Preconcepção

Um bom começo é orientar a nossa busca com base na etnia do casal ou o histórico médico de uma doença genética em suas famílias.²² As condições mais testadas em uma avaliação por etnia são: hemoglobinopatias (traço falciforme, traço C, talassemia, hemoglobina

E),²³ fibrose cística, doença de Tay-Sachs, a doença de Canavan, disautonomia familiar, mucopolidose IV, Niemann-Pick tipo A, anemia de Fanconi, síndrome de Bloom, doença de Gaucher e atrofia muscular espinhal.²² Como cada vez mais as populações têm se tornado interracialas, tais testes-alvo têm se tornado menos procurados pelos especialistas, que têm recomendado agora testes genéticos universais para muitos destes distúrbios relacionados ao AR.

Pré-natais

Para muitos destes defeitos, a ultrassonografia é o suficiente. No entanto, nos casos de aneuploidias, algumas outras intervenções são propostas, como: biópsia de vilocorial (BVC) e amniocentese. A idade materna interfere na escolha dos testes pré-natais, sendo as mulheres com mais de 35 anos candidatas a tais procedimentos.

Sabe-se que existe certo nível de desconforto físico e psíquico materno associado à realização desses procedimentos. Por isso o desenvolvimento de novas tecnologias, como a avaliação do DNA fetal, tem sido uma alternativa, uma vez que as células nucleadas provenientes da unidade fetal-placentária podem ser detectadas na circulação materna.²⁴ Ainda assim, trata-se de técnica em estudo, voltada para o rastreamento de trissomia do 13, do 18 e do 21, monossomia e triploidia, não substituindo, no momento, a BVC e a amniocentese nos casos de alto risco nem na confirmação do diagnóstico fetal.

Teste genético pré-implantacional

O teste genético pré-implantacional (PGS) é conseguido através da obtenção de uma biópsia celular a partir de um oócito ou embrião humano em desenvolvimento por meio de uma fertilização *in vitro*, avaliando a composição genética e usando as informações obtidas a partir deste processo para identificar embriões ótimos para a transferência uterina.²⁵

O objetivo é evitar o nascimento de crianças acometidas por uma conhecida anomalia genética. Estudos realizados em centros que utilizam PGS no quinto e no sexto dias de blastocistos mostram resultados promissores.²⁶

É candente o debate em torno das populações de pacientes apropriados para PGS, cujas implicações éticas (notadamente no campo da eugenia) são profundas.²⁷

A análise genética seguinte à morte fetal

Determinar a existência de perdas por aneuploidia

no primeiro trimestre tem sido tradicionalmente difícil pela análise cariotípica de rotina, que requer a cultura de células que têm falhas atribuíveis à presença de substâncias tóxicas ou produtos tóxicos de outras células e à contaminação do material analisado por células do tecido materno.²⁴

Nesse contexto, a introdução de microsséries mudou drasticamente a maneira como as perdas no primeiro trimestre têm sido avaliadas. As microsséries são capazes de amplificar as amostras de DNA²⁷ sem a necessidade de usar culturas, permitindo, assim, a análise de pequenas amostras iniciais, sem a exigência de cromossomos metafásicos em sincronização. Além disso, as avaliações por microsséries são capazes de excluir a contaminação de células maternas. Tais avanços podem melhorar o diagnóstico e, por conseguinte, o tratamento futuro das mulheres que sofrem abortamentos, notadamente AR.

Abortamentos de repetição inexplicáveis

Perda recorrente da gravidez é uma condição heterogênea que engloba uma coorte mista de mulheres com diferentes histórias reprodutivas e uma grande variedade de condições.²⁸

As principais diferenças observadas nas diversas terminologias são o número de abortamentos e o momento em que ocorrem, pois podem resultar em diferentes coortes de pacientes com anormalidades e prognósticos diversos. Como resultado, a definição utilizada para diagnosticar AR tem um efeito direto sobre o perfil das mulheres, que acabam por ter um diagnóstico de AR inexplicável (ARI).

A maioria das definições de ARI não inclui a idade da mulher. No entanto, a idade materna talvez seja o único fator importante em certos casos, já que afeta a incidência de doenças.

Um número significativo de mulheres que sofreram AR ao acaso não tem qualquer anormalidade identificável. São aquelas com um bom prognóstico em sua futura gravidez, sem a necessidade de intervenção cirúrgica ou farmacológica.

A taxa média de abortamento esporádico é de aproximadamente 15% na população em geral.²⁹ Tradicionalmente, a Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva aceita duas ou mais perdas gestacionais como parte da definição de ARI,²⁷ enquanto a Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia insiste na ocorrência de três ou mais perdas gestacionais.²

Embora a incidência exata da ARI nunca tenha sido determinada de forma confiável, a maioria dos investigadores concorda que a incidência global é de cerca de 3%, enquanto as demais causas de abortamento têm incidência de aproximadamente 1% dentro da população, de forma geral.³

É fundamental nesse e em todos os casos de AR distinguir as mulheres com ARI que sofreram abortamentos ao acaso daquelas que têm um determinante etiopatogênico ainda não identificado.

Conclusão

É função do obstetra diligente examinar à exaustão a história clínica e os exames complementares das mulheres com AR, a fim de prover o melhor tratamento, baseado na mais qualificada evidência científica. Da mesma forma, deve-se banir rastreios caros e desnecessários, assim como práticas não recomendadas, que eivam a boa medicina e são, em última análise, verdadeiro escárnio com o sonho dessas mulheres de se tornarem mães. Atuar com precisão, enxergando de forma holística essa mulher com AR e sua família, é garantia, se não de uma gravidez exitosa – nem sempre possível –, de um atendimento humano e digno, consoante os preceitos hipocráticos de curar às vezes, aliviar os sofrimentos do corpo frequentemente e consolar as dores da alma sempre.

Referências

1. American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2008;89(6):1603. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.03.002.
2. Farquharson RG, Jauniaux E, Exalto N. Updated and revised nomenclature for description of early pregnancy events. *Hum Reprod* 2005;20(11):3008-11.
3. Regan L, Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000;14(5):839-54.
4. Chan YY, Jayaprakasan K, Zamora J, et al. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2011;17(6):761-71. doi: 10.1093/humupd/dmr028.
5. Kurita T, Cooke PS, Cunha GR. Epithelial-stromal tissue interaction in paramesonephric (Müllerian) epithelial differentiation. *Dev Biol* 2001;240(1):194-211.
6. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, et al. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000;320(7251):1708-12.
7. Fritz MA, Lessey BA, Fraser IS, et al: Defective luteal function. In *Estrogens and progestogens in clinical practice* Volume 1. London: Churchill Livingstone; 1998:437-453.
8. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, et al. Overt and sub-clinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002;12(1):63-8.
9. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): national health and nutrition examination survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(2):489-99.
10. Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, et al. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Humanit Rep* 2002; 17(11):2858-64.
11. Atiomo WU, Bates SA, Condon JE, et al. The plasminogen activator inhibitor system in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1998;69(2):236-41.
12. Clark AM, Ledger W, Galletly C, et al. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Humanit Rep* 1995;10(10):2705-12.
13. Kutteh WH, Rote NS, Silver R. Antiphospholipid antibodies and reproduction: the antiphospholipid antibody syndrome. *Am J Reprod Immunol* 1999;41(2):133-52.
14. Schousboe I, Rasmussen M. Synchronized inhibition of the phospholipid mediated autoactivation of factor XII in plasma by beta-2 glycoprotein-1 and anti-beta-2 glycoprotein-1. *Thromb Haemost* 1995;73(5):798-804.
15. Ziakas PD, Pavlou M, Voulgarelis M. Heparin treatment in antiphospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;115(6):1256-62. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181deba40.
16. Galli M, Luciani D, Bertolini G, et al. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood* 2003;101(5):1827-32.
17. Lockwood C, Wendel G. Practice bulletin no. 124: inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011;118(3):730-40.
18. Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;101(1):6-14.
19. Infante-Rivard C, Rivard GE, Yotov WV, et al. Absence of association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth restriction. *N Engl J Med* 2002; 347(1):19-25.
20. Krabbendam I, Dekker GA. Pregnancy outcome in patients with a history of recurrent spontaneous miscarriages and documented thrombophilias. *Gynecol Obstet Invest* 2004;57(3):127-31.
21. Strom CM, Crossley B, Buller-Buerkle A, et al. Cystic fibrosis testing 8 years on: lessons learned from carrier screening and sequencing analysis. *Genet Med* 2011;13(2):166-72.
22. Pletcher BA, Bocian M, American College of Medical Genetics. Preconception and prenatal testing of biologic fathers for carrier status. American College of Medical Genetics. *Genet Med* 2006;8(2):134-5.
23. Bodurtha J, Strauss JF 3rd. Genomics and perinatal care. *N Engl J Med* 2012;366(1):64-73.
24. Go AT, van Vugt JM, Oudejans CB. Non-invasive aneuploidy detection using free fetal DNA and RNA in maternal plasma: recent progress and future possibilities. *Hum Reprod Update* 2011;17(3):372-82.
25. Brezina PR, Benner A, Rechitsky S, et al. Single-gene testing combined with singlenucleotide polymorphism microarray pre-implantation genetic diagnosis for aneuploidy: a novel approach in optimizing pregnancy outcome. *Fertil Steril* 2011;95:1786.e5-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.11.025.
26. Hassold T, Chen N, Funkhouser J, et al. A cytogenetic study of 1000 spontaneous abortions. *Ann Hum Genet* 1980;44(Pt2):151-78.
27. Schoolcraft WB, Fragouli E, Stevens J, et al. Clinical applica-

Artigo de revisão

- tion of comprehensive chromosomal screening at the blastocyst stage. *Fertil Steril* 2010;94(5):1700-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.10.015.
28. Christiansen OB, Nybo Andersen AM, Bosch E, et al. Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2005;83(4):821-39.
29. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, et al. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000;320(7251):1708-12.