

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e Biomédicas
Trabalho de Conclusão de Curso (Medicina)

**ALTERAÇÕES CROMOSSÔMICAS COMO CAUSA DE ABORTO
ESPONTÂNEO NO PRIMEIRO TRIMESTRE DE GESTAÇÃO:
REVISÃO SISTEMÁTICA**

GOIÂNIA
2021

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e Biomédicas
Trabalho de Conclusão de Curso (Medicina)

**ALTERAÇÕES CROMOSSÔMICAS COMO CAUSA DE ABORTO
ESPONTÂNEO NO PRIMEIRO TRIMESTRE DE GESTAÇÃO:
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Pesquisa realizada como Trabalho de
Conclusão do Curso de Medicina da
Pontifícia Universidade Católica de Goiás.
Orientador: Prof. Dr. Antonio Márcio
Teodoro Cordeiro Silva

Andréa Araújo dos Santos Albernaz
Deyse Maria Rodrigues Alves

GOIÂNIA
2021

RESUMO

Objetivo: Identificar as anormalidades cromossômicas associadas ao abortamento espontâneo, no primeiro trimestre de gestação, por meio de revisão sistemática de estudos publicados em todo o mundo. **Metodologia:** Trata-se de revisão sistemática da literatura, de publicações em todo o mundo, acerca das anormalidades cromossômicas que são causas de aborto espontâneo, no primeiro trimestre de gestação, dos últimos 20 anos. **Resultados:** Fizeram parte deste estudo, 17 artigos, com amostra total de 10.951 produtos de abortos analisados. Destes, 5.083 (46,5%) tiveram cariótipo normal e, em 5.868 produtos de concepção, foram identificadas anomalias cromossômicas, representando 53,5%. As aneuploidias foram as alterações mais frequentes e houve predominância de trissomias, que representaram 62,1% das cromossomopatias, seguidas pelas poliploidias (12,7%) e monossomia do cromossomo X (12,2%). Outras alterações também foram identificadas, porém em menor frequência. Em relação à idade materna, cerca de 61,6% das alterações ocorreram em mães com idade superior ou igual a 35 anos. **Conclusão:** As anomalias cromossômicas têm importante impacto nas perdas gestacionais. Portanto, a análise do produto de concepção é de fundamental importância para o esclarecimento da causa do aborto.

Palavras-chave: Aneuploidias, aberrações cromossômicas, aborto espontâneo, primeiro trimestre da gravidez, citogenética.

INTRODUÇÃO

O aborto espontâneo é a interrupção natural da gravidez intrauterina, antes da 24ª semana. Atualmente, é apontado como a complicação mais frequente na gravidez [1]. Estima-se que esteja presente em cerca de 25 a 50% das mulheres que tentam engravidar [2]. Estudos apontam que o aborto, no primeiro trimestre, frequentemente, entre 8 e 12 semanas, seja uma das principais causas de falhas no prosseguimento da gestação, ocorrendo em 10 a 15% dos implantes embrionários bem-sucedidos [3-5].

São várias as causas de abortamento, dentre elas, podem-se destacar: alterações cromossômicas, mecanismos autoimunes, fatores endócrinos, trombofílicos, uterinos, infecciosos, ambientais, emocionais e insuficiência istmocervical [6]. Porém, as alterações cromossômicas são responsáveis por cerca de 50% dos abortos espontâneos, no primeiro trimestre [7].

As anomalias cromossômicas podem ser do tipo: numéricas, com perda ou acréscimo de um ou mais cromossomos; ou estruturais, consequentes de quebras cromossômicas, envolvendo um ou mais cromossomos, resultando em rearranjos. As alterações cromossômicas são desencadeadoras de diversas síndromes, diferentes fenótipos e representam cerca de 50 a 60% dos casos de abortos espontâneos do primeiro trimestre [8].

Entre as cromossomopatias observadas em produtos de abortamentos espontâneos, as trissomias são as mais frequentes, sendo a trissomia do cromossomo 16 a mais relatada, responsável por um terço das trissomias, entre abortos, seguida pela trissomia do cromossomo 22. Outras alterações, frequentemente observadas, foram as trissomias: do cromossomo 21 (síndrome de Down), cromossomo 18 (síndrome de Edwards) e cromossomo 13 (síndrome de Patau) [9]. Em seguida, poliploidias (triploidia e tetraploidia) e monossomia do cromossomo X (síndrome de Turner) são as mais relatadas, representando, respectivamente, de 20 a 25% e 15 a 20% dos casos [3, 10-12].

Com o surgimento da citogenética, a busca das causas do aborto espontâneo ganhou maior ênfase, visto que anteriormente era realizado somente o estudo clínico e anatomopatológico, dessa forma, a citogenética possibilitou a investigação das possíveis alterações cromossômicas. Por afetar cerca de 50% dos abortos espontâneos, observa-se a importância do

diagnóstico de anomalias cromossômicas, objetivando, entre outros motivos, responder algumas questões enfrentadas pela mulher, após a perda gestacional [8].

Dessa forma, a alta incidência de alterações cromossômicas, reforça a importância do estudo citogenético, em produtos de abortos, e sugere que, antes do ginecologista submeter um casal que teve aborto a uma série de exames complementares, para investigar possíveis causas de perdas, seria fundamental analisar o cariótipo dos restos ovulares [8, 13, 14]. Logo, a identificação das alterações cromossômicas é importante para elucidar algumas questões enfrentadas pela mulher, após a perda gestacional, com o intuito de explicar a possível causa da perda do conceito. Desse modo, o diagnóstico mais preciso e esclarecedor da alteração, responsável pela interrupção da gravidez, possibilita a indicação de possíveis tratamentos e aconselhamentos genéticos aos casais, sobre os riscos em potencial, para as próximas gestações, visto que a probabilidade de um casal ter duas perdas consecutivas é da ordem de 2,2 a 4,0% [14].

Assim, tendo em vista o enorme impacto causado pelas anomalias cromossômicas, na evolução da gravidez, e a importância de identificar as cromossomopatias mais comuns, observadas em material de produto de aborto, no primeiro trimestre de gestação, este estudo objetivou identificar as anormalidades cromossômicas associadas ao abortamento espontâneo no primeiro trimestre de gestação, por meio de revisão sistemática de estudos publicados em todo o mundo.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, abrangendo as publicações em todo o mundo, acerca das anormalidades cromossômicas que são causas de aborto espontâneo, no primeiro trimestre de gestação, dos últimos 20 anos (publicações entre 2000 e 2020). Foram realizadas buscas nas bases de dados: PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), em outubro de 2020.

Os descritores utilizados na PubMed foram: *chromosome aberrations OR spontaneous abortion*, resultando em 278 artigos; (*“aneuploidy” OR “pregnancy*

trimester, first OR *abortion, habitual*"), apresentando como resultado: 557 artigos; (*chromosome aberrations* AND *pregnancy trimester, first*) AND *abortion, habitual*", com um total de 15 artigos.

Na BVS, os descritores utilizados foram: "aberrações cromossômicas AND aborto espontâneo", com 1.481 resultados, após a aplicação dos filtros: texto completo; assunto principal: aberrações cromossômicas, aborto espontâneo; português ou inglês; período 2000 a 2020, obtiveram-se: 140 resultados. Com o descritor: "aneuploidia", foram obtidos 200 artigos, após aplicação dos mesmos filtros supracitados, foram obtidos: 9 artigos. E com o descritor: "abortos espontâneos AND primeiro trimestre", obtiveram-se 1.506 resultados e após aplicação dos filtros, totalizaram-se 16 artigos.

A seleção inicial das publicações foi baseada na análise dos títulos e/ou resumos/*abstracts*. Os seguintes critérios de inclusão foram utilizados: publicações em idioma inglês ou português; período de 2000 e 2020; que tinham em seu título pelo menos um dos descritores utilizados; com o texto completo disponível e que traziam análises do cariótipo de produtos de aborto. Foram excluídos os artigos que não tratavam de pesquisa em seres humanos e que não atenderam à demanda bibliográfica desta pesquisa. Ao total, foi possível selecionar 17 artigos para este estudo.

Após o rastreamento inicial, os artigos foram analisados em seu conteúdo integral, de onde foram extraídas as informações necessárias a esta pesquisa. Os dados foram organizados com auxílio do software Microsoft Excel®. As anomalias cromossômicas foram classificadas quanto ao tipo e à frequência (absoluta e relativa percentual). Foram coletados os seguintes dados: amostra total, frequência de cariótipos normais e anormais, tipo de alteração mais prevalente (numérica ou estrutural), anomalia identificada e sua frequência absoluta e relativa percentual, teste utilizado para identificação das alterações, idade gestacional e idade materna. Estas duas últimas variáveis não estavam disponíveis em todos os artigos.

RESULTADOS

Fizeram parte deste estudo 17 artigos, sendo o mais antigo publicado em 2010 e o mais recente no ano de 2019. Obtivemos artigos de 3 continentes, América, Europa e Ásia, com uma amostra total de 10.951 produtos de abortos analisados. Destes, 5.083 (46,5%) tiveram cariótipo normal e, em 5.868 produtos de concepção, foram identificadas anomalias cromossômicas, representando 53,5% (Figura 1). Em todos os trabalhos, as aneuploidias (alteração numérica) foram a anomalia mais frequente.

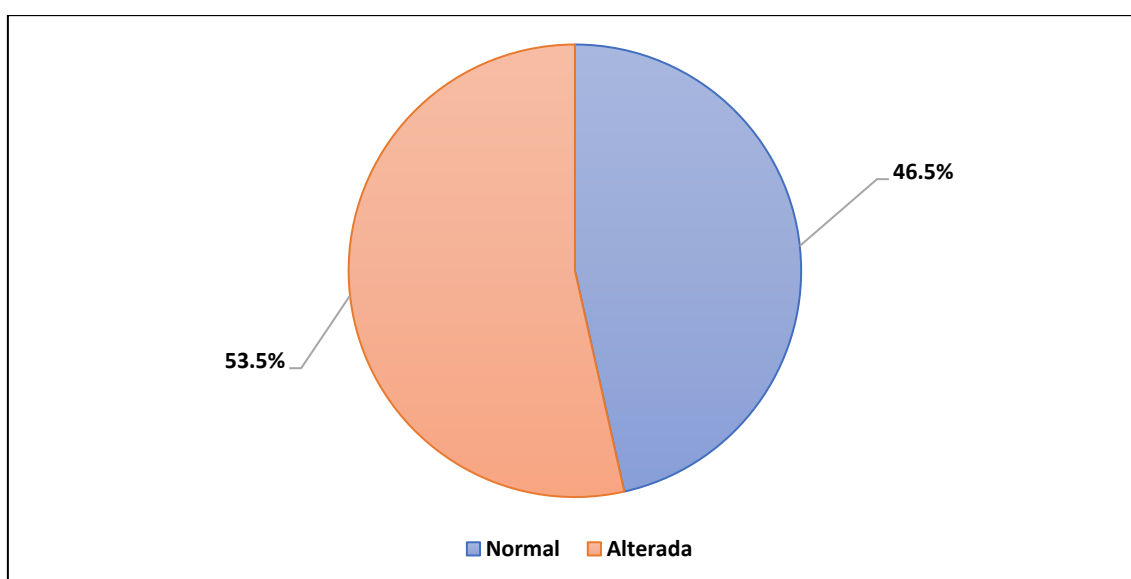


Figura 1. Frequência relativa de resultados normais e alterados na amostra total dos 17 estudos analisados ($n=10.951$). Revisão sistemática, 2021.

Entre as aneuploidias, as trissomias (autossômicas e sexuais) tiveram maior frequência. Esse tipo de alteração foi identificado em 3.477 casos, representando 62,1% das cromossomopatias, seguido pelas poliploidias, que apareceram em 981 casos, representando 12,7% da amostra. A monossomia do cromossomo X esteve presente em 663 (12,2%) dos casos.

As triploidias e tetraploidias nem sempre estavam discriminadas nos artigos. Alguns autores trouxeram o número de poliploidias representado pelo total de triploidias somado às tetraploidias. Outros discriminavam apenas a ocorrência das triploidias, por serem as mais frequentes. Diante disso, as triploidias totalizaram 657 (9,7%) casos e as tetraploidias foram identificadas em 131 (3,1%) casos (Figura 2).

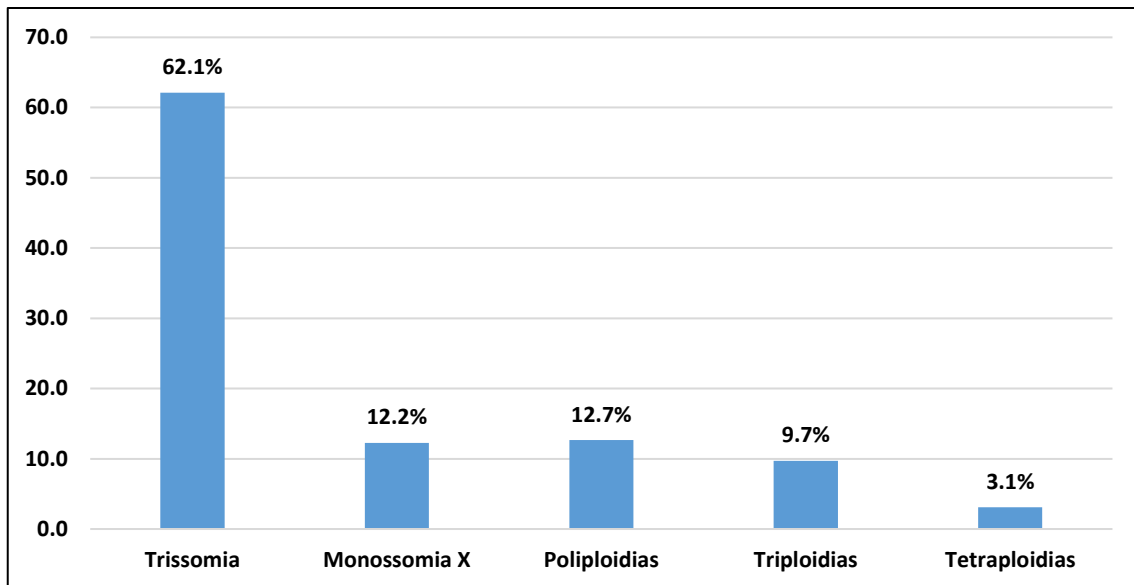


Figura 2. Frequências relativas dos tipos de anomalias cromossômicas mais encontradas ($n=10.951$). Revisão sistemática, 2021.

Outros tipos de alterações cromossômicas apareceram nos estudos, como: aneuploidias múltiplas ($n=149$), aneuploidias parciais ($n=25$), mosaicos ($n=197$) e outras monossomias ($n=73$). Adicionalmente, foram identificadas alterações estruturais, como: translocações (recíprocas e Robertsonianas) ($n=59$), deleções ($n=58$), rearranjos cromossômicos ($n=55$), microdeleção ($n=13$), inversões ($n=3$) e anormalidades estruturais não especificadas ($n=262$). Esses tipos de alterações podem ser encontrados, concomitantemente, na mesma amostra.

Os dados sobre as alterações cromossômicas mais frequente são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1. Dados dos estudos agrupados, com identificação de cada estudo, número amostral total, normal e alterado, e as principais alterações identificadas. Revisão sistemática, 2021.

N	Autor	Ano	Local	Amostra Total	Normal		Alterado		Trissomia		Monossomia X		Triploidia		Tetraploidia		Poliploidia	
					n	f(%)	n	f(%)	n	f(%)	n	f(%)	n	f(%)	n	f(%)	n	f(%)
1	Rolnik et al.	2010	América	382	145	38.0	237	62.0	54	22.8	26	11.0	27	11.4	13	5.5	40	16.9
2	Yakut et al.	2015	Europa	257	130	50.6	127	49.4	63	49.6	21	16.5	17	13.4	7	5.5	24	18.9
3	Jia et al.	2015	Ásia	832	464	55.8	368	44.2	249	67.7	57	15.5	-	-	-	-	58	15.8
4	Liu et al.	2015	Ásia	64	48	75.0	16	25.0	11	68.8	4	25.0	1	6.3	-	-	1	6.3
5	Russo et al.	2015	Europa	855	425	49.7	430	50.3	263	61.2	60	14.0	91	21.2	9	2.1	100	23.3
6	Coelho et al.	2016	América	130	59	45.4	71	54.6	52	73.2	10	14.1	8	11.3	-	-	8	11.3
7	Ozawa et al.	2016	Ásia	15	5	33.3	10	66.7	7	70.0	0	0.0	0	0.0	-	-	0	0.0
8	Shen et al.	2016	Ásia	436	211	48.4	225	51.6	177	78.7	23	10.2	14	6.2	-	-	14	6.2
9	Soler et al.	2017	Europa	1011	300	29.7	711	70.3	517	72.7	74	10.4	93	13.1	10	1.4	103	14.5
10	Sulaiman	2017	Ásia	100	48	48.0	52	52.0	40	76.9	12	23.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
11	Teles et al.	2017	América	884	516	58.4	368	41.6	232	63.0	61	16.6	65	17.7	-	-	69	18.8
12	Wang et al.	2017	Ásia	550	255	46.4	295	53.6	164	55.6	35	11.9	33	11.2	7	2.4	40	13.6
13	Du et al.	2018	Ásia	781	388	49.7	393	50.3	189	48.1	30	7.6	5	1.3	-	-	5	1.3
14	Marqui	2018	América	2991	1383	46.2	1608	53.8	833	51.8	214	13.3	197	12.3	58	3.6	360	22,4
15	Pylyp et al.	2018	Europa	1000	499	49.9	501	50.1	299	59.7	0	0.0	74	14.8	10	2.0	110	22.0
16	Gug et al.	2019	Europa	299	143	47.8	156	52.2	88	56.4	23	14.7	16	10.3	9	5.8	25	16.0
17	Ozawa et al.	2019	Ásia	364	64	17.6	300	82.4	239	79.7	13	4.3	16	5.3	8	2.7	24	8.0
Total				10951	5083	46.5	5868	53.5	3477	62.1	663	12.2	657	9.7	131	3.1	981	12.7

Legenda: n: frequência absoluta; f(%): frequência relativa percentual; -: dado ausente.

Entre as técnicas utilizadas para a detecção das alterações cromossômicas, forma observados: citogenética convencional (cariótipo); hibridização fluorescente *in situ* (FISH, do inglês, *fluorescent in situ hybridization*); reação em cadeia da polimerase fluorescente quantitativa (QF-PCR, do inglês, *quantitative fluorescence polymerase chain reaction*), técnica de hibridização genômica comparativa por microarranjo (Array-CGH) e sequenciamento de nova geração (NGS, do inglês, *next generation sequencing*).

Em relação à idade gestacional, este estudo avaliou as alterações identificadas em produtos de concepção, no primeiro trimestre de gestação, visto que este período gestacional representa 54,9% do total das alterações descritas. Quanto à idade materna, foi possível identificar que 61,6% das alterações ocorreram em mães com idade superior ou igual a 35 anos. Contudo, alguns estudos não trouxeram este dado (Tabela 2).

Tabela 2. Dados dos estudos agrupados, com identificação de cada estudo e frequência relativa percentual de alterações identificadas: na idade gestacional menor que 12 semanas e na idade materna maior ou igual a 35 anos. Revisão sistemática, 2021.

N	Autor	Ano	Local	Técnica	f(%) de alterações encontradas	
					IG < 12 Semanas	IM ≥ 35 anos
1	Rolnik et al.	2010	América	Cariótipo	62.0	-
2	Yakut et al.	2015	Europa	Cariótipo	43.6	92.0
3	Jia et al.	2015	Ásia	FISH	44.2	22.0
4	Liu et al.	2015	Ásia	Cariótipo e QF-PCR	25.0	-
5	Russo et al.	2015	Europa	FISH	50.3	61.6
6	Coelho et al.	2016	América	QF-PCR	-	-
7	Ozawa et al.	2016	Ásia	Array-CGH	66.7	80.0
8	Shen et al.	2016	Ásia	Array-CGH e NGS	51.6	-
9	Soler et al.	2017	Europa	Cariótipo	70.3	76.8
10	Sulaiman	2017	Ásia	FISH	52.0	63.2
11	Teles et al.	2017	América	Cariótipo e QF-PCR	-	45.6
12	Wang et al.	2017	Ásia	Array-CGH	50.1	72.0
13	Du et al.	2018	Ásia	Cariótipo	-	63.1
14	Marqui	2018	América	Cariótipo	41.4	35.4
15	Pylyp et al.	2018	Europa	Cariótipo	50.1	57.5
16	Gug et al.	2019	Europa	Cariótipo e QF-PCR	78.2	44.2
17	Ozawa et al.	2019	Ásia	Cariótipo	82.4	87.0
Total				-	54.9	61.6

DISCUSSÃO

A análise cromossômica dos produtos da concepção possibilita a elucidação de associações genéticas no desenvolvimento da gravidez [30]. Logo, os dados do presente estudo demonstraram que, nos casos de aborto, no primeiro trimestre de gestação, cerca de 53,5% apresentaram pelo menos uma cromossomopatia envolvida.

O percentual identificado, nessa pesquisa, corresponde com os resultados de outros estudos, segundo os quais as alterações cromossômicas foram identificadas em mais de 50% dos produtos de aborto analisados [14, 18-23, 25-30]. Assim, o estudo citogenético contribui para elucidar a causa do aborto, especialmente, quando este se torna recorrente.

Foi possível identificar, nos estudos analisados, maior prevalência de aneuploidias em materiais de aborto no primeiro trimestre em relação às alterações estruturais. Esse achado é compatível com a literatura, que traz que alterações estruturais são raras em produtos de concepção [15].

Entre as aneuploidias, as trissomias (autossômicas e sexuais) representaram 62,1%, demonstrando, assim, a alteração de maior frequência nos produtos de aborto. Esse dado coaduna com os resultados apresentados em todos os artigos deste estudo. Segundo os resultados de 6 artigos, as trissomias representaram mais de 70% das alterações identificadas [19, 20-23, 30].

A trissomia de um cromossomo inteiro raramente é compatível com a vida, por apresentar graves consequências fenotípicas. As trissomias autossômicas mais comuns, observadas em nascidos vivos, são dos cromossomos: 13, 18 e 21. Nota-se que esses são os três cromossomos com o menor número de genes, enquanto as trissomias de autossomos com maior número de genes tornam-se inviáveis [13]. Talvez essa seja uma justificativa para que as trissomias pertençam ao grupo de alterações de maior prevalência nos produtos de aborto.

Quanto às monossomias, foram identificadas a monossomia do cromossomo X ($n=663$), representando 12,2% das alterações, e outras monossomias ($n=73$) correspondendo a 1,2%, que apareceram em menor

frequência. A monossomia de um cromossomo inteiro quase sempre é letal, sendo a monossomia do cromossomo X uma exceção [13].

Contatamos, nessa investigação, que as poliploidias (12,7%) se apresentaram sutilmente mais prevalentes que a monossomia do cromossomo X (12,2%). Este percentual está em consonância com 11 dos 17 estudos analisados [14-16, 18, 22, 24, 25, 27-30]. Contudo, a maior ocorrência, de monossomia do cromossomo X e de poliploidias, é variável, visto que houve essa variação nos resultados apontados em outro estudo [27].

Vale considerar que alguns autores enquadraram os casos de triploidias e tetraploidias como poliploidias, porém um autor [16], considerou poliploidias no geral. Em outros 5 estudos, foram citadas apenas as triploidias, visto que as tetraploidias ocorrem com menor frequência (17, 19, 21, 24, 26). Em nossa análise, as triploidias representaram 9,7% das alterações, enquanto as tetraploidias foram identificadas em 3,1%.

Constatamos que, em 10 dos 17 estudos, realizaram o exame do cariótipo, sendo essa a técnica de citogenética mais comum. Nessa técnica é necessária a cultura de células e, nos casos de produto de aborto, utiliza-se amostra de tecido (vilo-coriônico) ou líquido amniótico. Por meio deste exame, é possível detectar diferentes anormalidades cromossômicas [27].

Outras técnicas também foram utilizadas, como: FISH, utilizado em 3 estudos [16, 18, 23]; a QF-PCR foi utilizada em 4 estudos [17, 19, 24, 29]; o array-CGH foi utilizado em 3 estudos [20, 21, 25] e NGS em apenas em 1 [21].

Contudo, uma auditoria multicêntrica de resultados de testes genéticos mostrou que o exame do cariótipo apresentou taxa de falha de 35%, visto que QF-PCR e teste de array possuíram as taxas de falhas mais baixas (2%) [31]. Assim, os principais desafios da análise citogenética são: falha na cultura e contaminação por células maternas [27].

Este estudo colaborou ainda para estabelecer a frequência de alterações genéticas identificadas em abortos espontâneos precoces (até 12 semanas). Os resultados demonstraram uma frequência de 54,9% de alterações, nesse período da concepção. O resultado aproxima dos dados da literatura, já que as anomalias cromossômicas fetais são responsáveis por cerca de 50% das perdas de gravidez, no primeiro trimestre [7].

Ademais, essas perdas gestacionais precoces, decorrentes de anomalias cromossômicas, sofrem influência da idade materna. Segundo os dados apresentados, 61,6% das alterações foram identificadas em produtos de abortos de mulheres com idade maior ou igual a 35 anos. A idade materna está associada a uma rápida queda na produção de oócitos saudáveis e de alta qualidade. Mulheres em idade avançada têm maior chance de erros de segregação cromossômica durante a meiose, podendo ocorrer em qualquer fase de desenvolvimento do oócito [32].

CONCLUSÃO

As anomalias cromossômicas têm importante impacto nas perdas gestacionais. Portanto, a análise do produto de concepção, principalmente em perdas gestacionais precoces, é de fundamental importância para o esclarecimento da causa do aborto. Atualmente, com a grande variedade de técnicas disponíveis, é possível ter conhecimento assertivo da gênese do insucesso reprodutivo.

REFERÊNCIAS

- 1 Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet*. 2006 Aug 12; 368(9535):601-11; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69204-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69204-0)
- 2 Warren JE, Silver, R M. Genetics of pregnancy loss. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2008;51(1):84–95; <https://doi.org/10.1097/GRF.0b013e318161719c>
- 3 Hassold T, Hunt P. To err (meiotically) is human: The genesis of human aneuploidy. *Nature Reviews Genetics*. 2001; 2(4):280–291; <https://doi.org/10.1038/35066065>
- 4 Ljunger E, Cnattingius S, Lundin C, Annerén G. Chromosomal anomalies in first-trimester miscarriages. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2005; 84(11): 1103–1107; <https://doi.org/10.1111/j.0001-6349.2005.00882.x>
- 5 Stephenson MD. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study. *Human Reproduction*. 2002; 17(2): 446–451; <https://doi.org/10.1093/humrep/17.2.446>
- 6 Moron AF, Camano L, Kulay Jr L. *Obstetrícia*. 1ª ed. Barueri: Editora Manole; 2011.
- 7 Silva AE, Migliori I, Jorge Y, Santos J. Casais com abortamento espontâneo recorrente: participação das translocações cromossômicas. *Arq. Ciênc. Saúde*. 2007; 14(4): 211–215.
- 8 Moraes A C, Moron A F, Hashimoto EM, Silva IDCG, Torloni M R, Souza MM, Patrício FR. Abordagem citogenética e molecular em material de abortos espontâneos. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2005; 27(9): 554–560; <https://doi.org/10.1590/s0100-72032005000900009>
- 9 Sanseverino MTV, Dorfman LE. Alterações citogenéticas na infertilidade e nos abortamentos de repetição. In: Maluf SW, Riegel M. *Citogenética Humana*. Porto Alegre: Artmed; 2011. pp. 286-293.
- 10 Lebedev I. Mosaic aneuploidy in early fetal losses. *Cytogenetic and Genome Research*. 2011; 133(2–4): 169–183; <https://doi.org/10.1159/000324120>
- 11 Levy B, Sigurjonsson S, Pettersen B, Maisenbacher MK, Hall MP, Demko Z, Lathi RB, Tao R, Aggarwal V, Rabinowitz M. Genomic imbalance in products of conception: Single-nucleotide polymorphism chromosomal microarray analysis. *Obstetrics and Gynecology*. 2014; 124:202–209. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000325>

- 12 Teixeira ACZ, Oliveira ARCP, Pereira TM, Jesus AN, Rodrigues MG, Salvador R, Agostinho MADB, Rodini ESO. Estudo citogenético de abortos espontâneos. Cytogenetical study on miscarriages. *Arquivos de Ciência Da Saúde*. 2009; 16(2): 59–61.
- 13 Nussbaum RL, Mcinnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson: Genética médica. 7 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008.
- 14 Rolnik DL, Carvalho MHB, Catelani ALPM, Pinto APAR, Lira JBG, Kusagari NK, Belline P, Chauffaille ML. Análise cicitogenética em material de abortamento espontâneo. *Revista Da Associacao Medica Brasileira*. 2010; 56(6):681–683; <https://doi.org/10.1590/S0104-42302010000600017>
- 15 Yakut S, Toru HS, Çetin Z, Özel D, Şimşek M, Mendilcioğlu İ, Lüleci G. Chromosome abnormalities identified in 457 spontaneous abortions and their histopathological findings. *Turk Patoloji Derg*. 2015; 31(2):111-8; <https://doi.org/10.5146/tjpath.2015.01303> PMID: 25944391.
- 16 Jia CW, Wang L, Lan YL, Song R, Zhou LY, Yu L, Yang Y, Liang Y, Li Y, Ma YM. Aneuploidy in Early Miscarriage and its Related Factors. *Chinese Medical Journal*. 2015; 128(20):2772-2776. <http://dx.doi.org/10.4103/0366-6999.167352>
- 17 Liu S, Song L, Cram DS, Xiong L, Wang K, Wu R, Liu J, Deng K, Jia B, Zhong M, Yang F. Traditional karyotyping vs copy number variation sequencing for detection of chromosomal abnormalities associated with spontaneous miscarriage. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015; 46(4):472-7. <https://doi.org/10.1002/uog.14849> PMID: 25767059.
- 18 Russo R, Sessa AM, Fumo R, Gaeta S. Chromosomal anomalies in early spontaneous abortions: interphase FISH analysis on 855 FFPE first trimester abortions. *Prenat Diagn*. 2016; 36(2):186-191. <https://doi.org/10.1002/pd.4768>
- 19 Coelho FF, Marques FK, Gonçalves MS, Almeida VC, Mateo EC, Ferreira AC. Detecção de aneuploidias em abortos espontâneos por PCR quantitativo fluorescente com marcadores curtos de repetição em tandem: um estudo retrospectivo. *Genet Mol Res*. 2016; 15(3). <https://doi.org/10.4238/gmr.15038617> PMID: 27706771.
- 20 Ozawa N, Sago H, Matsuoka K, Maruyama T, Migita O, Aizu Y, Inazawa J. Cytogenetic analysis of spontaneously discharged products of conception by array-based comparative genomic hybridization. *Springerplus*. 2016 Jun 24;

5(1):874. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-2594-6> PMID: 27386323; PMCID: PMC4920787.

21 Shen J, Wu W, Gao C, Ochin H, Qu D, Xie J, Gao L, Zhou Y, Cui Y, Liu J. Chromosomal copy number analysis on chorionic villus samples from early spontaneous miscarriages by high throughput genetic technology. *Molecular Cytogenetics*. 2016; 9(1). <http://dx.doi.org/10.1186/s13039-015-0210-z>

22 Soler A, Morales C, Mademont-Soler I, Margarit E, Borrell A, Borobio V, Muñoz M, Sánchez A. Overview of Chromosome Abnormalities in First Trimester Miscarriages: a series of 1,011 consecutive chorionic villi sample karyotypes. *Cytogenetic And Genome Research*. 2017; 152(2):81-89. <http://dx.doi.org/10.1159/000477707>

23 SULAIMAN KM. Chromosomal study for Assessment of Recurrent Spontaneous Miscarriage by Fluorescence in situ Hybridization (FISH) technique in Erbil City Iraqi- Kurdistan Region. *Iraqi Journal of Cancer and Medical Genetics*. 2018; 10(2).

24 TELES TMA, PAULA CMM, Ramos MG, Costa HBLM, ANDRADE CRA, COXIR SA, PENNA MLF. Freqüência de anormalidades cromossômicas em produtos da concepção. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2017; 39(03): 110-114 <https://doi.org/10.1055/s-0037-1600521>

25 Wang Y, Cheng Q, Meng L, Luo C, Hu H, Zhang J, Cheng J, Xu T, Jiang T, Liang D, Hu P, Xu Z. Clinical application of SNP array analysis in first-trimester pregnancy loss: a prospective study. *Clin Genet*. 2017; 91(6):849-858. <https://doi.org/10.1111/cge.12926>

26 Du Y, Chen L, Lin J, Zhu J, Zhang N, Qiu X, Li D, Wang L. Chromosomal karyotype in chorionic villi of recurrent spontaneous abortion patients. *Bioscience Trends*, 2018; 12(1):32-39. <http://dx.doi.org/10.5582/bst.2017.01296>

27 Marqui ABT. Anormalidades cromossômicas em abortos recorrentes por análise do cariótipo convencional. *Rev. Bras. Saude Mater. Infantil*. 2018; 18(2): 265-276. <http://dx.doi.org/10.1590/1806-93042018000200002>

28 Pylyp LY, Spynenko LO, Verhoglyad NV, Mishenko AO, Mykytenko DO, Zukin VD. Chromosomal abnormalities in products of conception of first-trimester miscarriages detected by conventional cytogenetic analysis: a review of 1000 cases. *Journal Of Assisted Reproduction And Genetics*. 2017; 35(2):265-271. <http://dx.doi.org/10.1007/s10815-017-1069-1>

29 Gug C, Rațiu A, Navolan D, Drăgan I, Groza IM, Păpurică M, Vaida MA, Mozoș I, Jurcă MC. Incidence and Spectrum of Chromosome Abnormalities in Miscarriage Samples: a retrospective study of 330 cases. *Cytogenetic And Genome Research*. 2019;158(4):171-183. <http://dx.doi.org/10.1159/000502304>

30 Ozawa N, Ogawa K, Sasaki A, Mitsui M, Wada S, Sago H. Maternal age, history of miscarriage, and embryonic/fetal size are associated with cytogenetic results of spontaneous early miscarriages. *Journal Of Assisted Reproduction And Genetics*. 2019;36(4):749-757. <http://dx.doi.org/10.1007/s10815-019-01415-y>

31 Waterman CA, Batstone P, Bown N, Cresswell L, Delmege C, English CJ, Fewes G, Grimsley L, Imrie S, Kulkarni A, Mann K, Johnson R, Morgan SM, Roberts P, Simonic I, Trueman S, Wall M, McMullan D. The clinical utility of genetic testing of tissues from pregnancy losses. *BJOG* 2018; 125: 867– 873.

32 MIKWAR, Myy; MACFARLANE, Amanda J.; MARCHETTI, Francesco. Mechanisms of oocyte aneuploidy associated with advanced maternal age. *Mutation Research/Reviews In Mutation Research* 2020; 785:108320. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mrrev.2020.108320>