



REVISÃO

FATORES ASSOCIADOS AO ABORTO ESPONTÂNEO RECORRENTE

RECURRENT SPONTANEOUS ABORTION: ASSOCIATED FACTORS

Marcos Roberto CAETANO¹

Egle COUTO²

Ricardo BARINI²

Renata Zaccaria SIMONI¹

João Luiz PINTO e SILVA²

José Guilherme CECATTI²

Belmiro Gonçalves PEREIRA²

RESUMO

O aborto é uma ocorrência freqüente na vida reprodutiva dos casais. O aborto espontâneo recorrente caracteriza-se por três ou mais perdas espontâneas e sucessivas de gestações até vinte semanas, situação que ocorre em 1% a 2% das mulheres em idade reprodutiva. Vários são os fatores associados à sua etiologia: genéticos, anatômicos, hormonais, infecciosos, imunológicos e outros. Atualmente, os fatores imunológicos são os mais estudados e são os que apresentam melhores resultados no tratamento. Incluem os fatores auto-imunes, envolvendo as doenças do colágeno e os anticorpos antifosfolípides, e os fatores aloimunes, que envolvem a imunomodulação da gravidez para aceitação do enxerto fetal. Além disso, fatores de trombofilia hereditária têm sido cada vez mais associados ao aborto espontâneo recorrente. Contudo, mesmo com avanços no diagnóstico, muitos casos de aborto recorrente continuam sem causa esclarecida. Novos fatores ou associações daqueles já conhecidos podem influenciar o resultado gestacional. Fazemos, neste artigo, uma breve revisão, à luz da literatura atual, sobre os fatores associados ao aborto espontâneo recorrente.

Termos de indexação: aborto espontâneo; auto-imunidade; trombofilia.

¹ Pós-graduandos, Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas. Campinas, SP, Brasil.

² Professores, Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas. Rua Alexander Fleming, 101, Cidade Universitária, 13084-881, Campinas, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: E. COUTO. E-mail: <egle@unicamp.br>.





ABSTRACT

Abortion is a common occurrence in the lives of couples. Recurrent spontaneous abortion is defined as the occurrence of three or more spontaneous gestational losses until the 20th week of pregnancy, and it occurs in 1% to 2% of the women in reproductive age. There are several factors associated with recurrent spontaneous abortion: genetic, anatomic, hormonal, infectious, immunological and other ones. Nowadays, the most studied factors are immunological. When adequately treated, women with these factors have better gestational results. They include autoimmune factors, such as collagenosis and antiphospholipid antibodies, and alloimmune ones, which involve immune modulation during pregnancy for fetal graft acceptance. Inherited thrombophilia factors have also been associated with recurrent spontaneous abortion. Despite diagnostic advances, the etiology of several cases of recurrent spontaneous abortion remains unclear. New isolated or associated factors may influence gestational results. In this article, we conduct a brief review of the factors associated with recurrent spontaneous abortion, according to recent literature.

Indexing terms: *abortion, spontaneous; autoimmunity; thrombophilia.*

INTRODUÇÃO

O aborto espontâneo é a mais comum complicação da gravidez. Ocorre em 10% a 15% das gestações clinicamente detectadas¹. Dá-se o nome de aborto espontâneo recorrente (AER) à história reprodutiva de três ou mais perdas espontâneas sucessivas de gestações até vinte semanas, situação que ocorre em 1% a 2% das mulheres em idade reprodutiva^{2,3}. Estimativas mostram que 2% a 5% dos casais americanos sem filhos passaram pela experiência de AER e referem-na como um grande desgaste emocional em suas vidas².

No passado, era possível detectar a causa do AER na minoria dos casais. Ao longo dos anos, procurou-se estudar possíveis causas em busca de alternativas que pudessem produzir melhores resultados gestacionais. Em estudo de Tho, Byrd & McDonough⁴ foi identificada possível etiologia em 63% dos casais que tinham antecedente de dois ou mais abortos. Com a evolução da ciência, entretanto, não foram encontradas porcentagens superiores a essa que explicassem a ocorrência do AER. Em praticamente metade dos casos a etiologia permanecia desconhecida⁵.

ABORTO RECORRENTE

Fatores associados

Inicialmente, a maioria das séries dirige-se para a investigação genética do casal e do produto do aborto. O fator genético é relacionado com a ocorrência do aborto e sua posterior repetição. As anomalias cromossômicas fetais são responsabilizadas por 50% a 60% dos abortos espontâneos de primeiro trimestre⁶. Dessas anomalias, as numéricas são as mais freqüentes: 50% a 60% de trissomias, 20% a 25% de poliploidias e 15% a 25% de monossomias do cromossomo X. Um aborto ocorrido por trissomia no cariótipo fetal aumenta a chance de nova trissomia na próxima gestação. Para Glass & Golbus⁷, a identificação do cariótipo fetal é importante, pois o cariótipo anormal no produto do primeiro aborto indica chance de 80% de cromossomopatia na próxima gestação, enquanto um resultado normal no primeiro aborto reduz a chance de cromossomopatia para 50% na gravidez subsequente. Sugere, também, realização de amniocentese para diagnóstico pré-natal nas gestações de mulheres com antecedente de cariótipo anormal em gestação anterior.

Além das alterações numéricas, destacam-se as estruturais, como translocação e mosaïcismo.



A translocação é a quebra de fragmento em um cromossomo e sua adição a outro cromossomo. A translocação balanceada é identificada em 7,2% dos casos por Boué⁸. A presença de mosaicismo no cariótipo materno ou paterno responde também por uma parcela de abortos recorrentes comparável àquela por translocações balanceadas⁹. Quatro a oito por cento dos casais com AER têm anomalias cromossômicas¹⁰. Entretanto, há variantes normais na população geral que não implicam em etiologia para AER.

Alguns estudos são dirigidos para avaliação da qualidade do sêmen nos casais. A inativação do cromossomo X é encontrada em 14% das mulheres com AER de causa desconhecida¹¹. Hill, Abbott & Politch¹², estudando casais com AER, não notam grandes anormalidades na morfologia ou alterações em outros parâmetros qualitativos do sêmen. Relatam aumento de linfócitos CD4 e CD8 no sêmen dos maridos dessas mulheres. A porcentagem encontrada de aneuploidias não mostra associação com os parâmetros habitualmente analisados de qualidade do sêmen, mas sim com aumento da fragmentação do DNA no esperma. Cogita-se um defeito na modulação da implantação pela presença de embrião com má qualidade como uma das possíveis explicações para os abortos¹³.

Os defeitos anatômicos do útero são relacionados ao AER em 15,0% a 27,0% dos casos^{10,14}, utilizando-se diferentes técnicas e critérios de diagnóstico. São incluídos nesse grupo o útero bicorno, unicorno e didelfo^{15,16}, as sinéquias e septos uterinos¹⁷, os miomas que fazem saliência para a cavidade uterina e a insuficiência cervical¹⁸. De 509 mulheres com AER investigadas ecograficamente, são encontradas alterações uterinas em 23,8%. A distorção da anatomia uterina é a mais severa anomalia congênita encontrada¹⁹. Outros métodos também podem ser utilizados na investigação dessas anomalias, como ultra-sonografia 3D, histerossalpingografia, histeroscopia e laparoscopia. Na insuficiência cervical, uma das alterações anatômicas mais estudadas nos casos de AER, sugere-se a circlagem cervical como método preventivo à recorrência dos abortos^{20,21}.

As perdas gestacionais precoces são também associadas à insuficiência de corpo lúteo^{22,23}. O mecanismo sugerido é a baixa produção de progesterona levando à maturação endometrial insuficiente para suportar a nidadação e o desenvolvimento do ovo²⁴. Em estudo que avalia o risco de um novo aborto em 203 casais, os seguintes fatores são responsabilizados pela diminuição da taxa de sucesso em gestação subsequente: oligomenorréia, idade acima de 30 anos, número de abortos superior a quatro e títulos elevados do anticorpo anticardiolipina²⁵.

A prevalência dos defeitos da fase lútea nos casos de AER varia de 5,1% a 60,0%^{4,26}. O diagnóstico é sugerido por meio de dosagens séricas de progesterona entre quatro e onze dias após a ovulação e/ou realização de biópsia endometrial dois a três dias antes da menstruação. Contudo, nem sempre tais métodos são precisos; por isso, alguns autores, em casos de dois ou mais abortos, sugerem o uso rotineiro de progesterona. Sua ação miorelaxante e imunossupressora é relatada como adjuvante na manutenção da gestação inicial²⁷.

Além da deficiência de progesterona, outras alterações hormonais são observadas em mulheres com AER. O *diabetes mellitus* é responsabilizado por abortos²⁸. Entretanto, Mills²⁹ não encontra diferença nas taxas de perdas entre mulheres diabéticas insulino-dependentes e mulheres saudáveis. As endocrinopatias são bastante relacionadas à ocorrência de óbito fetal³⁰⁻³².

Com relação à avaliação da tireóide, Jones e Delfs³³ encontram 63,5% de alterações funcionais em mulheres com AER, e aumento na incidência de abortos em mulheres com hipotireoidismo. Estudos posteriores concentram-se na investigação dos anticorpos antitireoidianos. Esplin et al.³⁴ concluem não existir associação entre esses anticorpos e AER. Entretanto, outros autores discordam dessa conclusão e referem alta frequência desses anticorpos em mulheres com história de AER. Revisões recentes da literatura confirmam essa associação^{35,36}.

Infecções maternas por *Chlamydia trachomatis*, *Brucella abortus*, *Citomegalovirus*, *Toxoplasma gondii*, *Herpes simplex*, *Mycoplasma*



hominis e *Listeria monocytogenes* já foram citadas como responsáveis por aborto. O *Ureaplasma urealyticum* é relacionado ao AER, mas os resultados da literatura permanecem inconclusivos³⁷. Não são encontradas evidências que comprovem a importância das infecções citadas na gênese do AER³⁸.

Fator auto-imune

Os fatores imunológicos têm sido relevantes nos estudos envolvendo mulheres com AER nos últimos anos. Nos casos com a etiologia desconhecida, os fatores auto e/ou aloimunes são encontrados em mais de 80%³⁹.

O interesse na etiologia auto-imune foi despertado com a descoberta da associação entre anticorpos antifosfolípides e a ocorrência de AER⁴⁰. São encontradas as seguintes prevalências dos anticorpos antifosfolípides em diferentes populações: 5,3% em pacientes obstétricas normais, 24,0% em mulheres submetidas a vários ciclos de fertilização *in vitro*, 37,0% em mulheres com lupus eritematoso sistêmico e 28,0% em mulheres com AER⁴¹. O anticorpo anticardiolipina (ACL) e/ou o anticoagulante lúpico (AL) são encontrados em 15,0% das mulheres com dois abortos anteriores e em 18,5% das mulheres com três ou mais perdas⁴². Observa-se que 95,0% das gestações de portadoras de AL não tratadas evoluem para aborto espontâneo ou morte fetal. O mecanismo sugerido é que, devido à presença do AL, essas mulheres apresentam um estado de hipercoagulabilidade que leva à trombose placentária com vasculopatia decidual, e conseqüente infarto placentário e perda fetal⁴³. O uso combinado de aspirina e heparina em tais casos mostra-se eficiente, reduzindo a chance de um novo aborto em até 54,0%. Outros fatores auto-ímmunes possivelmente associados com aborto espontâneo permanecem em investigação^{44,45}.

Fator aloimune

O fator aloimune foi amplamente estudado, e sua verdadeira atuação na etiologia do AER e

formas de tratamento ainda permanecem como objeto de questionamento. Estima-se que esteja presente em 40% a 60% dos casais com AER de causa desconhecida. O termo aloimunidade refere-se a diferenças imunológicas entre indivíduos da mesma espécie. Na histocompatibilidade materno-fetal, o evento inicial é uma anormalidade que impede a mãe de desenvolver respostas imunológicas essenciais para a sobrevivência do concepto geneticamente estranho⁴⁶.

Foi notado, em mulheres com AER, decréscimo no número de células supressoras na decídua e aumento na atividade das células NK (*natural killer*). Essas células acabam por agredir o concepto instalado, levando ao aumento na incidência de abortos precoces e, conseqüentemente, pior prognóstico gestacional⁴⁷. A proposta terapêutica de utilizar linfócitos do parceiro ou doador surgiu da observação de pacientes submetidos a aloenxertos renais que, após várias transfusões sanguíneas, apresentavam menor taxa de rejeição⁴⁸. A imunização com linfócitos tem como objetivo suprimir a atividade das células NK, possibilitando o desenvolvimento do concepto⁴⁹⁻⁵¹. Mulheres que receberam injeção intradérmica de linfócitos do parceiro apresentaram melhores resultados gestacionais do que as que não receberam⁵². Makino⁵³ estudou 473 mulheres que foram submetidas a um protocolo de investigação para AER, sem detectar qualquer etiologia. Ofereceu às mulheres o tratamento com injeção de linfócitos do marido. Aquelas que aceitaram utilizar as injeções tiveram 79,6% de sucesso gestacional, e as que não fizeram qualquer tratamento abortaram em 64,1% dos casos.

Trombofilia hereditária

A associação entre AER e o antecedente de trombose venosa profunda também foi descrita⁵⁴⁻⁵⁶. A trombofilia, termo aplicado à tendência a desenvolver trombose em idade precoce ou com recorrência freqüente, foi relacionada com a ocorrência de aborto de repetição, falhas de implantação nos casos de fertilização *in vitro* e outras complicações



na gravidez. Tal estado parece interferir no desenvolvimento do sistema vascular útero-placentário, tornando-o ineficaz⁵⁷.

Avaliando a vascularização uterina por meio de dopplerfluxometria, Habara et al.⁵⁸ notaram que mulheres com AER apresentam maior índice de pulsatilidade (IP), que é inversamente proporcional aos níveis de progesterona. Sugeriram o uso da dopplerfluxometria em mulheres com AER de causa desconhecida para avaliar possível circulação uterina alterada.

Expectativas

Fatores como idade, número prévio de abortos, infertilidade e aspectos emocionais também são relatados como possíveis etiologias para AER. Em um estudo com 472 mulheres, a taxa de recorrência de aborto nas que tinham três abortos prévios foi de 47%. Há também aumento significativo no risco de aborto espontâneo em mulheres com idade superior a 35 anos⁵⁹.

Na avaliação de 300 mil gestações na população geral, o risco de ocorrência de aborto foi de 11,3%. Esse risco aumentou para 15,9%, 25,1%, 45% e 54,3%, respectivamente, para mulheres que tinham antecedente de um, dois, três e quatro abortos⁶⁰.

Em outra avaliação, a chance de um casal ter um filho vivo diminuiu em torno de 15% quando apresentava entre três e cinco abortos prévios. Com relação à idade materna, foi encontrado maior percentual de aborto recorrente em faixas etárias consideradas inferiores a 30 ou superiores a 40 anos⁶¹. Analisando essas mesmas faixas etárias, Clifford, Rai & Regan⁶² encontraram taxa de 25% de repetição do aborto nas mulheres com 30 anos ou menos e de 52% nas mulheres com 40 anos ou mais. O risco de um novo aborto após três perdas consecutivas girou em torno de 29%, aumentando para 53% quando a história incluía seis ou mais abortos anteriores.

Estimativas do Ministério da Saúde do Brasil⁶³ relataram pouco mais de três milhões de nascidos

vivos no país. Supõe-se que cerca de 60 mil casais têm gestações que terminam em AER clínico, o que não superaria os 2%.

Muitos são os fatores citados como responsáveis por AER; alguns bem estudados e definidos, outros ainda a serem explorados. A etiologia imunológica pode ser encontrada com alta frequência nas mulheres com AER de causa desconhecida. Taxa de 78% de gestações viáveis pode ser alcançada com diagnóstico e tratamento específicos⁶⁴.

Mesmo assim, algumas mulheres tratadas de forma regular, incluindo tanto a alo quanto a autoimunidade, continuam a apresentar recorrência de aborto. É provável que existam outros fatores complicadores em alguns grupos ou associações de várias causas que contribuam para tal insucesso. A avaliação dessas associações pode vir a contribuir, no futuro, para o esclarecimento de casos que, apesar de adequadamente diagnosticados e tratados, continuam a apresentar mau resultado gestacional.

REFERÊNCIAS

1. United Nations. Department of Social Affairs, Fetal, Infant, And Early Childhood Mortality - I. The Statistics. New York; 1954.
2. Coulam CB. Unexplained recurrent pregnancy loss: epilogue. Clin Obstet Gynecol. 1986; 29(4): 999-1004.
3. Regan CL, McAdam BF, McParland P, Boylan PC, Fitzgerald GA, Fitzgerald DJ. Reduced fetal exposure to aspirin using a novel controlled-release preparation in normotensive and hypertensive pregnancies. Br J Obstet Gynaecol. 1998; 105(7):732-8.
4. Tho PT, Byrd JR, McDonough PG. Etiologies and subsequent reproductive performance of 100 couples with recurrent abortion. Fertil Steril. 1979; 32(4): 389-95.
5. Costa HLFF, Moura MD, Ferriani RA, Anceschi MIS, Barbosa,JE. Prevalence of anti-cardiolipin antibody in habitual aborters. Gynecol Obstet Invest. 1993; 36(4):221-5.
6. Boué J, Boué A, Lazar P. Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous human abortions. Teratology. 1975; 12(1):11-26.

7. Glass RH, Golbus MS. Habitual abortion. *Fertil Steril*. 1978; 29(3):257- 65.
8. Boué A. Spontaneous abortions and cytogenetic abnormalities. In: Behrman SJ, Kistner RW, Patton GW, editors. *Progress in infertility*. New York: Little, Brown and Company; 1998. p.783-95.
9. Sachs ES, Jahoda MG, van Hemel JO. Chromosome studies of 500 couples with two or more abortions. *Obstet Gynecol*. 1985; 65(3):375-8.
10. Harger JH, Archer DF, Marchese SG, Muracca-Clements M, Garver KL. Etiology of recurrent pregnancy losses and outcome of subsequent pregnancies. *Obstet Gynecol*. 1983; 62(5):574-81.
11. Robinson WP, Beever C, Brown CJ, Stephenson MD. Skewed X inactivation and recurrent spontaneous abortion. *Semin Reprod Med*. 2001; 19(2):175-81.
12. Hill JA, Abbott AF, Politch JA. Sperm morphology and recurrent abortion. *Fertil Steril*. 1994; 61(4):776-8.
13. Carrell DT, Wilcox AL, Lowy L, Peterson CM, Jones KP, Erickson L, et al. Elevated sperm chromosome aneuploidy and apoptosis in patients with unexplained recurrent pregnancy loss. *Obstet Gynecol*. 2003; 101(6):1229-35.
14. Stray-Petersen B, Stray-Petersen S. Etiologic factors and subsequent reproductive performance in 195 couples with prior history of habitual abortion. *Am J Obstet Gynecol*. 1984; 148(2):140-6.
15. Buttram VC, Gibbons WE. Mullerian anomalies: a proposed classification (an analysis of 144 cases). *Fertil Steril*. 1979; 32(1):40-6.
16. Homer HA, Li TC, Cooke LD. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril*. 2000; 73(1):1-14.
17. Costa HLFF. *Autoimunidade e perda conceptual [tese]*. São Paulo: Universidade de São Paulo; 1994.
18. Kurup M, Goldkrand JW. Cervical incompetence: Eleteive, emergent, or urgent cerclage. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 181(2):240-6.
19. Salim R, Regan L, Woelfer B, Backos M, Jurkovic D. A comparative study of the morphology of congenital uterine anomalies in women with and without a history of recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod*. 2003; 18(1):162-6.
20. Cecatti JG, Amaral EMFS, Bahamondes LG, Barini R. Avaliação dos resultados de circlagem pela técnica de Espinosa modificada. *RBGO*. 1989; 12(3):232-7.
21. Surico N, Ribaldone R, Arnulfo A, Baj G. Uterine malformations and pregnancy losses: is cervical cerclage effective? *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2000; 27(2):147-9.
22. Jones GS. Some newer aspects of the management of infertility. *J Am Med Assoc*. 1949; 141(16): 1123-9.
23. Csapo AI, Pulkkinen MO, Wiest WG. Effects of luteectomy and progesterone replacement therapy in early pregnancy patients. *Am J Obstet Gynecol*. 1973; 115(6):759-65.
24. Botella TJ. The endometrium in repeated abortion. *Int J Fertil*. 1962; 7:147-54.
25. Quenby SM, Farquharson RG. Predicting recurring miscarriage: what is important? *Obstet Gynecol*. 1993; 82(1):132-8.
26. Dudley DJ, Branch DW. New approaches to recurrent pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol*. 1989; 32:520-32.
27. Rein MS. Luteal phase defect and recurrent pregnancy loss. *Infertil Reprod Clin Borth Am*. 1991; 2:121-4.
28. Sutherland HW, Pritchard CW. Increased incidence of spontaneous abortion in pregnancies complicated by maternal *diabetes mellitus*. *Am J Obstet Gynecol*. 1986; 155:135.
29. Mills JL. A prospective study of fetal losses in diabetic and control pregnancies from the third week post conception. *Diabetes*. 1983; 34:46.
30. Pritchard JA, McDonald PC, Gant NF. Hypertensive disorders in pregnancy In: Pritchard JA, McDonald PC, Gant NF, editores. *Williams obstetrics*. 17th ed. Appleton: Century-Crafts; 1985. p.525-60.
31. Coslovsky S, Waissman I. As doenças intercorrentes no ciclo grávido-puerperal: diabete. In: Rezende J, editor. *Obstetrícia*. Rio de Janeiro: Guanabara; 1987. p.313-9.
32. Thomas R, Reid RL. Thyroid disease and reproductive dysfunction: a review. *Obstet Gynecol*. 1987; 70:789-98.
33. Jones GES, Delfs E. Endocrine patterns in term pregnancies following abortion. *JAMA*. 1951; 146:1212.
34. Esplin MS, Branch DW, Silver R, Stagnaro-Green A. Thyroid autoantibodies are not associated with recurrent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol*. 1998; 179(6 Pt 1):1583-6.
35. Dendrinis S, Papasteriades C, Tarassi K, Christodoulakos G, Prasinis G, Creatsos G. Thyroid autoimmunity in patients with recurrent spontaneous miscarriages. *Gynecol Encocrinol*. 2000; 14(4): 270-4.
36. Abramson J, Stagnaro-Green A. Thyroid antibodies an fetal loss: an evolving story. *Thyroid*. 2001; 11(1):57-63.
37. Stray-Pedersen B, Eng J, Reikvan TM. Uterine T-Mycoplasma colonization in reproductive failure. *Am J Obstet Gynecol*, 130:307.197845.
38. Carp HJA, Toder V, Mashiach S, Nebel L, Serr DM. Recurrent miscarriage: a review of current concepts,

- immune mechanisms, and results of treatment. *Obstet Gynecol Surv.* 1990; 45:657-69.
39. McIntyre JA, Coulam CB, Faulk, WP. Recurrent spontaneous abortion. *A J Reprod Immunol.* 1989; 21:100-4.
40. Cowchock S, Smith JB, Gocial B. Antibodies to phospholipid and nuclear antigens in patients with repeated miscarriages. *Am J Obstet Gynecol.* 1986; 155:1002-10.
41. Kaneria MV, Vishwanathan C. A preliminary study of antiphospholipid antibodies in 50 cases of bad obstetric history. *J Assoc Physicians India.* 1999; 47:665-7.
42. MacLean MA, Cumming GP, McCall F, Walker ID, Walker JJ. The prevalence of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in women with a history of first trimester miscarriages. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994; 101:103-6.
43. Scott JR, Rote NS, Branch DW. Immunologic aspects of recurrent abortion and fetal death. *Obstet Gynecol.* 1987; 70:645-56.
44. Empsom M, Lassere M, Craig JC, Scott JR. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol.* 2002; 99(1):135-44.
45. Kutteh WH. Antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2002; 100(6):1354.
46. Ober C, Karrison T, Odem RR, Barnes RB, Branch DW, Stephenson MD, et al. Mononuclear-cell immunization in prevention of recurrent miscarriage. *Fertil Steril.* 1999; 75:916-9.
47. Aoki K, Kajjura S, Matsumoto Y, Ogasawara M, Okada S, Yagami Y, et al. Preconceptional natural-killer cell activity as a predictor of miscarriage. *Lancet.* 1995; 27:1340-2.
48. Sollinger HW, Burlingham WJ, Sparks EMF, Glass NR, Belzer FO. Donor specific transfusions in unrelated and related HLA mismatched donor recipient combinations. *Transplantation.* 1984; 38:612-4.
49. Cauchi MN, Lim D, Young DE, Kloss M, Pepperell RJ. Treatment of recurrent aborters by immunisation with paternal cells - controlled trial. *Am J Reprod Immunol.* 1991; 25:10-5.
50. Kwak JYH, Gilman-Sachs A, Moretti M, Beaman KD, Beer AE. Natural killer cell cytotoxicity and paternal lymphocyte immunization in women with recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol.* 1998; 40:352-8.
51. Fraser EJ, Grimes DA, Schulz KF. Immunization as therapy for recurrent spontaneous abortion: a review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 1993; 82:854.
52. Ramhorst R, Agriello E, Zittermann S, Pando M, Larriba J, Irigoyen M, et al. Is the paternal mononuclear cells' immunization a successful treatment for recurrent spontaneous abortion? *Am J Immunol.* 2000; 44:129-35.
53. Makino T. Recurrent reproductive wastage and immunologic factors. *Am J Reprod Immunol.* 2002; 48:266-68.
54. Harris EN, Phil M, Chan JKH, Asherson RA, Aber VR, Gharavi AE, et al. Thrombosis, recurrent fetal loss and thrombocytopenis: predictive value of the anticardiolipin antibody test. *Arch Intern Med.* 1986; 146:2153-6.
55. Triplett DA. Obstetrical complications associated with antiphospholipid antibodies. In: Coulam CB, Faulk WP, McIntyre JA, editores. *Immunological obstetrics.* London: Norton Medical Books; 1992. p.377-403.
56. Arthurs M, Morgan OSC, Decelelaer K, Browne B. Primary antiphospholipid syndrome: a case report. *West Indian Med.* 1994; 43:27-9.
57. Glueck CJ, Awadalla SG, Phillips H, Cameron D, Wang P, Fontaine RN. Polycystic ovary syndrome, infertility, familial thrombophilia, familial hypofibrinolysis, recurrent loss of *in vitro* fertilized embryo, and miscarriage. *Fertil Steril.* 2000; 74:394-7.
58. Habara T, Nakatsuka M, Konishi H, Asagiri K, Noguehi S, Kudo T. Elevated blood flow resistance in uterine arteries of women with unexplained recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod.* 2002; 17:190-94.
59. Poland BJ, Miller JR, Jones DC, Trimble BK. Reproductive counseling in patients who have had a spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynaecol.* 1977; 127:685-91.
60. Knudsen UB, Hansen V, Juul S, Secher NJ. Prognosis of a new pregnancy following previous spontaneous abortions. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol.* 1991; 39:31-36.
61. Cowchock FS, Smith JB. Predictors for live birth after unexplained spontaneous abortions: correlations between immunologic test results, obstetric histories, and outcome of next pregnancy without treatment. *Am J Obstet Gynecol.* 1992; 167:1208.
62. Clifford K, Rai R, Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod.* 1997; 12:387-89.
63. Brasil. Ministério da Saúde. Datasus: Sistema de Informação sobre Nascimentos. Brasília; 2001.
64. Mowbray JF, Gibbings C, Liddell H, Reginald PW, Underwood JL, Beard RW. Controlled trial of treatment of recurrent spontaneous abortion by immunisation with paternal cells. *Lancet.* 1985; 27:941-3.

Recebido em: 15/6/2004
Versão final reapresentada em: 31/5/2005
Aprovado em: 21/6/2005

