

Sousa, T.C. et al.



## REVISÃO DE LITERATURA

**Estudo citogenético de anormalidades cromossômicas em abortos espontâneos**  
*Cytogenetic study of chromosome abnormalities in spontaneous abortions*  
*El estudio citogenético de anormalidades cromosómicas en abortos espontâneos*

Thaise Coutinho de Sousa<sup>1</sup>, Ronés Alves Lima de Sousa<sup>2</sup>, Marcus Vinícius Oliveira Barros de Alencar<sup>3</sup>,  
 Márcia Fernanda Correia Jardim Paz<sup>4</sup>, Amanda Torres Nunes<sup>5</sup>, Ana Amélia de Carvalho Melo  
 Cavalcante<sup>6</sup>

**RESUMO**

O objetivo deste estudo foi abordar o estudo citogenético das anormalidades cromossômicas em abortos espontâneos, bem como a importância do aconselhamento genético aos casais e os testes utilizados nesse estudo. Metodologia: Trata-se de uma pesquisa exploratória descritiva, por meio de revisão da literatura. Resultados: as anomalias cromossômicas afetam 0,7% dos nascidos vivos, 2% das gestações em mulheres com mais de 35 anos e estão presentes em 50% dos abortos espontâneos do primeiro trimestre. O diagnóstico pré-natal (DPN) de anomalias fetais permite, em casais com risco genético, avaliação muito precisa de patologias fetais. Conclusão: o estudo citogenético é, ainda, a primeira opção na avaliação destas alterações, por permitir detectar, anomalias cromossômicas numéricas e estruturais. **Descritores:** Abortos Espontâneos. Estudo Citogenético. Anormalidades Cromossômicas.

**ABSTRACT**

The aim of this study was to address the cytogenetic study of chromosome abnormalities in spontaneous abortions, and the importance of genetic counseling to couples and tests used in this study. Methodology: To achieve the goal, we conduct a descriptive exploratory research through literature review. Results: Chromosomal abnormalities affecting 0.7% of all live births, 2% of pregnancies in women over 35 years and are present in 50% of spontaneous abortions in the first quarter. The prenatal diagnosis (PND) allows for fetal anomalies in couples with genetic risk, very accurate assessment of fetal pathologies. Conclusion: the cytogenetic study is also the first choice in evaluating these changes, by detecting, numerical and structural chromosomal abnormalities. **Descriptors:** Spontaneous Abortions. Cytogenetic. Chromosomal Abnormalities.

**RESUMEN**

Objetivos: Abordar el estudio citogenético de anormalidades cromosómicas en abortos espontâneos, y la importancia de la asesoría genética para las parejas y las pruebas utilizadas en este estudio. Metodología: Para alcanzar el objetivo, llevamos a cabo un estudio exploratorio descriptivo mediante revisión de la literatura. Resultados: anomalías cromosómicas que afectan a un 0,7% de todos los nacidos vivos, el 2% de los embarazos en mujeres mayores de 35 años y están presentes en el 50% de los abortos espontâneos en el primer trimestre. El diagnóstico prenatal (DPN) permite anomalías fetales en parejas con riesgo genético, evaluación muy precisa de las patologías fetales. Conclusión: el estudio citogenético es también la primera elección en la evaluación de estos cambios, mediante la detección, las anomalías cromosómicas numéricas y estructurales. **Descriptor:** Abortos Espontâneos. Citogenéticas. Anomalías Cromosómicas.

1. Graduanda em Biomedicina pelo Centro Universitário - UNINOVAFAPI. Teresina - PI. E-mail: thays.biomedicina@live.com. 2. Graduando em Biomedicina pelo Centro Universitário - UNINOVAFAPI. Teresina - PI. 3. Biomédico pelo Centro Universitário - UNINOVAFAPI. Teresina - PI. E-mail: marcus.alencar@qq.com. 4. Biomédica. Mestre em Genética e Toxicologia aplicada - Universidade Luterana do Brasil - ULBRA. Canoas - RS. E-mail: marciafernanda@uol.com.br. 5. Biomédica. Mestre em Biologia de Fungos/UFPE. Docente e Coordenadora do Curso de Biomedicina do Centro Universitário - UNINOVAFAPI. amanda@uninovafapi.edu.br. 6. Bióloga. Doutora em Biologia Celular e Molecular/UFRS. Docente do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, UFPI e do Centro Universitário UNINOVAFAPI. E-mail: ana\_ameliamelo@ibest.com.br.

Sousa, T.C. et al.

**INTRODUÇÃO**

O processo de divisão celular das células somáticas é conhecido por *mitose* (mitos-filamento), devido ao aparecimento de filamentos que se vão condensando e que se coram intensamente, os chamados cromossomas (croma - cor; soma - corpo). O nome cromossoma foi inicialmente utilizado para designar as estruturas coradas que se tornam aparentes na mitose de células eucarióticas. Hoje em dia, este termo designa uma unidade morfológica e fisiologicamente ativa, visível ou não ao microscópio, que contém a informação genética, independentemente do estado de condensação (CASTRO et al., 2009). Os cromossomas localizam-se no núcleo, são constituídos por uma molécula de ADN (genes, elementos reguladores e outras sequências nucleotídicas) e proteínas associadas, e representam porções de cromatina mais ou menos condensada, com morfologia e número específico e constante para cada espécie (CARVALHO, 2001).

A molécula de ADN pode ser circular ou linear, sendo esta a forma presente nas células eucarióticas (excluindo os cromossomas mitocondriais, já que estes são também circulares). Ao conjunto de cromossomas característicos de uma espécie biológica dá-se o nome cariótipo, cuja identificação inclui o número de cromossomas e a indicação dos cromossomas sexuais (XX - feminino; XY - masculino), para além de quaisquer informações extras a relevar (BARINI et al., 2000).

As anomalias cromossômicas podem ser numéricas ou estruturais e são responsáveis por diversas síndromes, diferentes fenótipos e por cerca de 50% - 60% dos casos de abortos espontâneos do primeiro trimestre (MORALES et al., 2008).

A maioria destas anomalias deve-se a erros nos processos de divisão celular, mais especificamente nas duas divisões da meiose. Estes erros podem, assim, levar à formação de gametas desequilibrados e, conseqüentemente, a um zigoto desequilibrado - anomalia constitucional (GOLLO, 2009).

A incidência de perdas fetais, segundo a literatura, varia de 6,5% a 30% em gestações reconhecidas clinicamente. Se considerarmos aquelas ocorridas antes do reconhecimento da gravidez, essa taxa eleva-se para 33 a 67% (SHAFFER, 2007).

Os abortamentos espontâneos (AE), definidos como interrupção de gravidez antes de 20 semanas de gestação, ocorrem por inúmeras razões. No primeiro trimestre de gestação, cerca de metade são causados por anomalias cromossômicas do conceito, sendo as aneuploidias as mais frequentes. Trissomias são observadas em 50 a 60%, seguidas pela monossomia do X (15 a 25%) e poliploidia (20 a 25%), (CARVALHO, 2009). A necessidade do estudo da etiologia dos AE é relevante, uma vez que as anomalias cromossômicas constituem as causas mais frequentes de morte pré-natal. É indicada conduta apropriada, que deve ser iniciada a partir da elucidação da causa, seguida de orientações através do aconselhamento genético aos casais envolvidos (SOUZA et al., 2004). Rearranjos cromossômicos estruturais, envolvendo as translocações equilibradas e inversões são as anomalias cromossômicas mais frequentes em casais com abortamentos de repetição.

O nascimento de criança saudável antes ou depois de um aborto não exclui a possibilidade de os genitores apresentarem rearranjo cromossômico balanceado, tornando-se também relevante à análise citogenética dos genitores.

Sousa, T.C. et al.

As aneuploidias podem representar desequilíbrios tão graves que resultarão em morte celular, mesmo antes da formação do blastocisto (JUNQUEIRA, 1987). As monossomias são a maior causa deste tipo de situações, por serem incompatíveis com a sobrevivência do embrião/feto, exceto a monossomia do cromossoma X Síndrome de Turner (45,X), (BARINI et al., 2006).

Diante desse panorama, o objetivo deste estudo foi abordar o estudo citogenético das anormalidades cromossômicas em abortos espontâneos, bem como a importância do aconselhamento genético aos casais e os testes utilizados nesse estudo.

## METODOLOGIA

Para atingir o objetivo, realizamos uma pesquisa exploratória descritiva, por meio de revisão da literatura. Em um primeiro momento, localizamos publicações que corresponderam aos seguintes critérios de inclusão: ser artigo de pesquisa profissional.

Consideremos artigos de pesquisa, aquele que divulga os resultados de uma atividade de investigação, organizado conforme metodologia científica.

Foram consultadas as bases de dados informatizadas: SciELO BRASIL (Biblioteca Eletrônica de Periódicos Científicos Brasileiros) MEDLINE (Literatura Internacional), LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde); PubMed (Biblioteca Nacional de Medicina dos EUA).

Após a busca e seleção das publicações que atendiam aos critérios de inclusão e exclusão, foram realizadas leitura e releitura das mesmas, a fim de extrair os pontos centrais. Em seguida foi realizada uma segunda leitura, buscando-se extrair as similaridades e divergências dos

R. Interd. v. 11, n. 2, p. 97-101, abr. mai. jun. 2018

## Estudo citogenético de anormalidades...

estudos, sendo realizado um fichamento de cada artigo, a fim de organizar os dados. Em seguida, os dados extraídos foram agrupados em categorias ou áreas temáticas, a fim de alcançar uma análise a respeito dos estudos consultados.

Conforme abordado em revisões, a análise de anormalidades cromossômicas em abortamentos espontâneos pode ser diagnosticada através de testes onde foram avaliadas as taxas de sucesso (obtenção de cariótipo) e falha (impossibilidade de obtenção de cariótipo) de cada uma das técnicas (citogenética, FISH e PCR).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO DOS DADOS

Baseado na literatura conforme tabela demonstrada (Tabela 1), onde foram observados o desempenho de alguns testes analisados para a obtenção de cariótipos em restos ovulares.

**Tabela 1.** Desempenho de três métodos na obtenção de cariótipos em material de aborto espontâneo.

METÓDO	n	SUCESSO* (%)	P
Citogenética	186/219	(84,9)	-
FISH	18/20	(90,0)	0,41
PCR	36/40	(90,0)	0,39

\*Crescimento no estudo citogenético, hibridação na FISH, amplificação na PCR. FISH hibridação *in situ* fluorescente; PCR = reação em cadeia da polimerase.

A concordância dos resultados entre os três exames reforça o valor e confiabilidade das técnicas de biologia molecular como auxiliares da citogenética para o estudo do cariótipo em material de abortamento. Conforme referido na literatura, a taxa de anomalias cromossômicas em casos de abortamentos espontâneos é elevada em nosso meio (KISS, 2009).

A necessidade do estudo da etiologia dos AE é relevante, conforme tabela demonstrada, (Tabela 2), pois permite uma análise a cerca de

Sousa, T.C. et al. estudos citogenéticos incluindo como fatores importantes como trissomias associados a idade materna avançada, uma vez que as anomalias cromossômicas constituem as causas mais frequentes de morte pré-natal. É indicada conduta apropriada, que deve ser iniciada a partir da elucidação da causa, seguida de orientações através do aconselhamento genético aos casais envolvidos (ASSUNÇÃO; TOCCI, 2003).

**Tabela 2.** Abortos espontâneos efeito do aumento da idade materna na incidência de anomalias cromossômicas.

IM Média (anos)	Cariótipo Normal (%)	45, X (%)	Trissomias (%)	Duplas trissomias (%)	Poliploidias (%)	Estruturais (%)	Outras (%)
28,6	60	6,5	22	0,72	8,3	1,6	0,6
34,2	32	7	42	3	12	3	1

IM: Idade Média. Fonte: KISS, 2009.

A análise citogenética convencional, o cariótipo, continua a ser considerada a técnica de referência nestes estudos, embora não consiga frequentemente detectar rearranjos de segmentos genômicos menores do que 5-10 Mb, revelar a origem de marcadores supranumerários ou detectar rearranjos subteloméricos subtis. Os resultados obtidos concordam com a literatura pertinente e reforçam a importância de se realizar cariótipo em produtos de AE e em genitores com AER, principalmente quando o material de aborto (mesmo que não recorrente) apresenta alterações estruturais.

Uma conduta necessária é a aplicação do aconselhamento genético para casais envolvidos com os abortamentos espontâneos. Além desse procedimento auxiliar o casal no entendimento das causas, alerta para a prevenção de novos abortos e o nascimento de conceptos malformados (LAURITSEN, 1976).

## CONCLUSÃO

A literatura reforça a importância do estudo citogenético em material de restos ovulares, evidenciando anomalias cromossômicas em metade dos casos. Porém, em até 40% das culturas de abortos não ocorre crescimento celular, provavelmente devido à degeneração das vilosidades coriônicas.

As aberrações cromossômicas representam, portanto, uma causa frequente de anomalias e morte fetal, pelo que a análise citogenética se apresenta como uma ferramenta de enorme importância na pesquisa das causas de insucesso reprodutivo. Do mesmo modo, a análise de produtos de abortamento é uma das rotinas mais informativa na avaliação das causas do aborto.

Além do estudo citogenético e da análise dos fatores maternos que podem levar à perda fetal, é importante também que seja feito o estudo clínico do feto abortado, nos casos em que a idade gestacional possibilitar. Embora nem sempre haja sucesso na elucidação da etiologia do abortamento espontâneo, sempre que este ocorrer, o casal deve ser encaminhado a um serviço de aconselhamento genético para exames pertinentes que possam auxiliá-lo na orientação para futuras gestações.

## REFERÊNCIA

- ASSUNÇÃO, A. T.; TOCCI, H. A. Repercussão emocional do aborto espontâneo. *Rev Enferm UNISA*. São Paulo, v. 25, n.4, p. 5-12, 2003.
- BARINI, R. et al. Fatores Associados ao Aborto Espontâneo Recorrente. *Rev Bras Ginecol Obstet*. Rio de Janeiro, v. 22, n. 4, p. 217-223, 2000.
- BARINI, R. et al. Revisão sobre as Diferentes Etiologias no Aborto Espontâneo Recorrente. *Femina*. Rio de Janeiro, v. 34, n. 8, p. 533-536, ago. 2006.

Sousa, T.C. et al.

CARVALHO, A. V. C. P. **Avaliação de técnicas de estudo cromossômico de produtos de abortamento: Citogenética Convencional versus Biologia Molecular (MLPA e QF-PCR).** 2009. Dissertação (Mestrado em Engenharia Biomédica) - Faculdade de Engenharia, Universidade do Porto, Cidade do Porto.

CARVALHO, E. C. C. **Estudo comparativo da frequência de fatores trombogênicos entre mulheres com aborto espontâneo recorrente e mulheres férteis.** 2001. Tese (Doutorado em Tocoginecologia) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas.

CASTRO, A. Z. et al. Estudo citogenético de abortos espontâneos. *Arq Ciênc Saúde.* v. 16, n. 2, p. 59-56, abri.-jun. 2009.

DANTAS, S. O. et al. Abortamentos espontâneos: estudos citogenéticos e riscos de recorrência. *Arq Ciênc Saúde.* v.11, n. 1, p. 37-39, jan.-mar. 2004.

GARCIA, M. R. S. **Aconselhamento genético direcionado ao abortamento espontâneo: um estudo do nível de entendimento dos propósitos.** 2004. Tese (Doutorado em Ginecologia) - Universidade Estadual Paulista, Botucatu.

GARDNER, R. J. M.; SUTHERLAND, G. R. Chromosome abnormalities and genetic counselling. *American Journal of Human Genetics.* v. 60, n. 6, p. 1567-1568, jun. 2004.

GOLLO, T. R. Aborto por anomalia fetal. *Revista Bioética.* São Paulo, v. 2, n. 1, p. 445-446, 2009.

JUNQUEIRA, L. C. U.; CARNEIRO, J. P. **Biologia molecular e celular.** 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 1987.

KISS, A. et al. Anormalidades cromossômicas em casais com história de aborto recorrente. *Rev Bras Ginecol Obstet.* v. 31, n. 2, p. 68-74, 2009.

LAURITSEN, J. G. Aetiology of spontaneous abortions: A cytogenetic and epidemiological study of 288 abortuses and their parents. *Acta Obstet Gynecol Scand.*, v. 52, n. suppl, p. 1-29, 1976.

MORAES, A. C. et al. Abordagem citogenética e molecular em material de abortos espontâneos. *Rev Bras Ginecol Obstet.* v. 27, n. 9, p. 554-560, 2005.

MORALES, C. et al. Cytogenetic study of spontaneous abortions using semi-direct analysis of chorionic villi samples detects the broadest spectrum of chromosome abnormalities. *Am J Med Genet Part A.* v. 146, n. 1, p. 66-70, jan. 2008.

R. Interd. v. 11, n. 2, p. 97-101, abr. mai. jun. 2018

RODRIGUES, M. G. et al. **Estudo citogenético de 657 amostras de abortos espontâneos.** 2009. Monografia (Licenciatura Plena em Ciências Biológicas) - Faculdade de Ciências, Bauru.

SHAFFER, L. G. Molecular cytogenetic and rapid aneuploidy detection methods in prenatal diagnosis. *Am J Med Genet Part C.* v. 145, n. 1, p. 87-98, feb. 2007.

SILVA, A. E. et al. Casais com abortamento espontâneo recorrente: participações das translocações cromossômicas. *Arq Ciênc Saúde.* v. 14, n. 4, p. 211-215, out.-dez. 2007.

SOUZA, M. O. et al. Estudo Citogenético em casais com abortamentos espontâneos recorrentes. *Arq Ciênc Saúde.* v. 11, n. 1, p. 17-19, 2004.

WESCHENFELDER, W. J. **Defeitos humanos congênitos.** 2002. Tese (Doutorado em Biologia) - Departamento de Biologia, Universidade de Santa Cruz do Sul, Santa Cruz do Sul.

**Submissão: 11/10/2017**

**Aprovação: 18/01/2018**