

INVESTIGAÇÃO DE ALTERAÇÕES CITOGENÉTICAS EM ABORTOS ESPONTÂNEOS: UM RETROSPECTO DE 2006 A 2011

INVESTIGATION OF CYTOGENETIC ALTERATIONS IN SPONTANEOUS MISCARRIAGES: A RETROSPECT FROM 2006 TO 2011

Artigo Original

Silvana Rodrigues Vieira¹

Lilian Pereira Ferrari²

RESUMO

A citogenética é o campo da genética que estuda os cromossomos, sua estrutura e sua herança e tem sido um importante instrumento de diagnóstico nas mais diversas áreas da medicina, como por exemplo, no estudo de alterações citogenéticas em abortos espontâneos. Aborto espontâneo é a perda do embrião ou feto antes da 20ª semana de gestação e a principal causa são alterações cromossômicas, cuja incidência é de pelo menos 50% nas perdas gestacionais de primeiro trimestre. O impacto clínico dessas alterações é enorme, isto explica a sua alta incidência em abortos espontâneos. O aborto se traduz de diversas maneiras na saúde da mulher e sua qualidade de vida. O diagnóstico de alterações cromossômicas através do estudo citogenético, é importante para responder algumas questões enfrentadas pela mulher após a perda gestacional, podendo auxiliar na elucidação da causa da perda do embrião ou feto, identificando qual alteração cromossômica foi responsável pela perda ou, alternativamente, descartar o diagnóstico de cariótipo alterado, além de possivelmente fornecer importantes informações para o acompanhamento pré-natal em gestações futuras. Também é importante para o aconselhamento genético de casais inférteis ou que vivenciaram alguma perda gestacional. Este estudo tem como objetivo demonstrar a importância da realização da citogenética no diagnóstico da causa da perda gestacional, analisando os prontuários de amostras de abortos espontâneos enviados para um

¹ Acadêmica do 8º período de Biomedicina da Faculdades Integradas do Brasil (UNIBRASIL)
Endereço para correspondência: Rua Diógenes do Brasil Lobato, 460, Tingui – Curitiba, Paraná.
CEP: 82620-050

Email: silvanarodriguesvieira@gmail.com

² Doutora em Genética. Professora e Coordenadora do curso de Biomedicina da Faculdades Integradas do Brasil.

laboratório privado no período de 2006 a 2011. As frequências das alterações cromossômicas e suas prevalências foram relacionadas com a idade materna e gestacional.

Descritores: genética, análise citogenética; aborto espontâneo; gravidez; idade materna.

ABSTRACT

Cytogenetics is the field of genetics that studies the chromosomes, their structure and their heritage and has been an important diagnostic instrument in several areas of medicine, such as in the study of cytogenetic alterations in spontaneous abortions. Spontaneous abortion is the loss of the embryo or fetus before the 20th week of gestation and the main cause is chromosomal abnormalities, occurring in at least 50% in the first trimester pregnancy loss. The clinical impact of these alterations is enormous, this explains the high incidence in spontaneous abortions. Miscarriage is reflected in many ways in women's health and their quality of life. The diagnosis of chromosomal abnormalities by cytogenetic study, it is important to respond some issues faced by women after pregnancy loss, may help to elucidate the cause of the loss of the embryo or fetus, identifying chromosomal abnormality which was responsible for the loss or, alternatively, exclude the diagnosis of karyotype changes, besides possibly provide important information for prenatal care in future pregnancies. It is also important for genetic counseling of infertile couples or who have experienced some pregnancy loss. This study aims to demonstrate the importance of performing the cytogenetic diagnosis of the cause of pregnancy loss, analyzing the charts of miscarriages samples sent to a private laboratory in the period from 2006 to 2011. The frequencies of chromosomal abnormalities and their prevalence were related to maternal and gestational age.

Descriptors: genetics, cytogenetic analysis; spontaneous abortion; pregnancy, maternal age.

INTRODUÇÃO

A citogenética é o campo da genética que estuda os cromossomos, sua estrutura e sua herança e tem sido um importante instrumento de diagnóstico nas mais diversas áreas da medicina, como por exemplo, no estudo de alterações citogenéticas em abortos espontâneos⁽¹⁾⁽²⁾. Essas alterações constituem uma importante categoria de doenças genéticas, sendo responsáveis por mais de 60 síndromes identificáveis, afetando cerca de 0,7% de todos os nascidos vivos, 2%

de todas as gestações em mulheres acima de 35 anos e cerca de 50% dos abortos espontâneos de primeiro trimestre⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾.

Aborto espontâneo é a perda do embrião ou feto antes da 20ª semana de gestação, mas a maioria ocorre antes do final do primeiro trimestre. Aproximadamente 70% dos abortos ocorrem antes das seis primeiras semanas de gestação⁽⁵⁾⁽⁶⁾. A perda gestacional é a principal complicação da gravidez e sua taxa varia entre 10% e 20% em gestações clinicamente diagnosticadas⁽²⁾⁽⁷⁾. Se as perdas ocorridas antes da confirmação da gravidez forem consideradas, essa taxa eleva-se para até 67%⁽⁸⁾⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾. Quando a perda gestacional ocorre até a 12ª semana de gestação, é considerado aborto precoce. O abortamento é dito tardio quando ocorre entre a 13ª e 20ª semana⁽⁵⁾.

A etiologia do aborto espontâneo é variada e estima-se que afeta cerca de 2% da população em idade reprodutiva. Diversos fatores estão associados a este evento, como por exemplo fatores genéticos, endócrinos, infecciosos, trombofílicos, anatômicos, tais como alterações da morfologia uterina, incompatibilidade imunológica materno-fetal, prejuízo da função placentária e também devido a fatores inexplicáveis. Em aproximadamente metade dos casos de aborto recorrente, a causa é desconhecida⁽¹⁰⁾⁽⁷⁾. Entretanto, a principal causa dos abortos espontâneos são alterações cromossômicas, cuja incidência é de pelo menos 50% nas perdas gestacionais de primeiro trimestre, não tendo taxas significativas nas perdas tardias⁽⁵⁾⁽¹¹⁾⁽¹²⁾.

As alterações dos cromossomos tanto podem ser numéricas quanto estruturais, podendo envolver um ou mais autossomos, cromossomos sexuais, ou ambos, simultaneamente⁽²⁾⁽¹¹⁾. As alterações numéricas representam 50% a 70% dos abortos espontâneos de primeiro trimestre⁽¹³⁾. A cromossomopatia mais frequente em materiais de aborto são as trissomias, representando entre 50% e 60% das alterações citogenéticas encontradas em abortos espontâneos. A trissomia do cromossomo 16 é a mais frequentemente relatada, responsável por um terço das trissomias entre abortos. Após a trissomia do cromossomo 16, a trissomia do cromossomo 22 é a mais relatada. As trissomias do cromossomo 21 (Síndrome de Down), do cromossomo 18 (Síndrome de Edwards) e do cromossomo 13 (Síndrome de Patau) também são frequentemente observadas. Após as trissomias, as poliploidias (triploidia e tetraploidia) e a monossomia do cromossomo X (Síndrome de Turner) são as mais relatadas, representando respectivamente entre 20% e 25%, e 15% e 20% dos abortos ocorridos devido a fatores citogenéticos⁽⁵⁾⁽⁸⁾⁽¹¹⁾. A principal causa das anomalias numéricas são os erros de divisão celular designados por *não-disjunção*. Pode ocorrer durante a meiose I e II (geralmente durante a meiose I)⁽²⁾, quando os cromossomos homólogos

não se separam simetricamente durante a divisão celular, dando origem a trissomias e monossomias⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾. Sabe-se que as trissomias estão relacionadas com a idade materna avançada, considerada a partir dos 35 anos de idade⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾. A não-disjunção materna é responsável por mais de 90% dos casos de trissomia do 21 e por 100% dos casos de trissomia do 16, mas por somente 20% a 30% das Síndromes de Turner⁽²⁾. A triploidia está presente em 1% a 3% das gestações clinicamente identificadas. As poliploidias podem ocorrer devido ao insucesso em uma das divisões meióticas, resultando em um ovócito e/ou espermatozóide diploide. A maioria das gestações triploides que evoluem para o segundo trimestre de gestação, são resultantes da fertilização do ovócito por dois espermatozoides (dispermia). Os triploides cujo o conjunto extra de cromossomos é de origem materna, bem como os fetos tetraploides, geralmente são abortados espontaneamente no primeiro trimestre de gestação⁽²⁾⁽¹⁷⁾. Os tetraploides sempre possuem o cariótipo 92,XXXX ou 92,XXYY, sugerindo que provavelmente a alteração resultou do insucesso na conclusão de uma clivagem inicial na divisão do zigoto⁽²⁾.

O impacto clínico das alterações cromossômicas é enorme, pois geralmente estão associadas a má formações físicas, mentais, ou ambas, resultando em um desenvolvimento anormal do embrião, podendo ser incompatível com a vida. Isto explica a alta incidência de alterações cromossômicas em abortos espontâneos⁽⁵⁾⁽¹¹⁾. Em geral, casais que sofreram um único aborto espontâneo apresentam cariótipo normal⁽⁵⁾. Casais que já tiveram dois abortos consecutivos, têm probabilidade de 17% a 35% de ocorrer um terceiro aborto. Para os casais que já passaram por três ou mais abortos, a probabilidade de ocorrência do quarto está entre 25% e 46%⁽¹⁰⁾. Em 2% a 3% dos casais com duas ou mais perdas gestacionais, um dos cônjuges é portador de alguma alteração cromossômica estrutural balanceada, como por exemplo, translocações e inversões. As translocações equilibradas são mais frequentemente relatadas, gerando gametas desbalanceados e progênie anormal, entretanto, inversões também podem estar associadas a perdas gestacionais. Nesses casais, a probabilidade de que ocorra aborto é de 25% a 50%⁽⁵⁾⁽¹²⁾⁽¹³⁾.

Segundo Thompson e Thompson (2008), a translocação envolve a troca de segmentos de dois cromossomos, geralmente não homólogos. Existem dois tipos principais: a recíproca ou robertsoniana. A translocação recíproca é relativamente comum, sendo encontrada em aproximadamente um em cada 600 neonatos. Ocorre a ruptura de cromossomos não homólogos, havendo permuta recíproca dos segmentos partidos, mantendo o número total de cromossomos

inalterado. Geralmente apenas dois cromossomos são envolvidos. Translocações complexas, entre três cromossomos, são raras. As translocações robertsonianas envolvem dois cromossomos acrocêntricos que se fundem próximo a região do centrômero com a perda dos braços curtos. O cariótipo balanceado resulta em 45 cromossomos, incluindo o cromossomo da translocação, que é formado pelos braços longos dos dois cromossomos translocados. Sabe-se que a perda do braço curto de dois cromossomos acrocêntricos não é deletéria. O risco de prole desbalanceada varia de acordo com a translocação robertsoniana e com o sexo do genitor portador. Mulheres portadoras, possuem, em geral, um risco mais elevado de transmitirem a translocação. Tanto as translocações recíprocas quanto as translocações robertsonianas estão associadas a um alto risco de gametas desbalanceados. Uma inversão ocorre quando um único cromossomo sofre duas quebras e é reconstituído com este mesmo segmento entre os pontos de quebra invertido. As inversões não afetam o indivíduo fenotipicamente, entretanto, o portador de cada tipo de inversão apresenta o risco de produzir gametas anormais que podem levar a uma prole desbalanceada, tanto com a duplicação quanto deficiência de segmentos de cromossomo invertido. A inversão do cromossomo 9 tem sido bastante observado em seres humanos. Está presente em até 1% de todos os cariótipos analisados em laboratórios de citogenética. A inversão desse cromossomo não possui efeitos deletérios conhecidos, não parecendo estar associada a um risco significativo de aborto espontâneo ou de descendentes desbalanceados, sendo geralmente considerada uma variante normal na população⁽²⁾. No presente estudo, os cariótipos com inversão do cromossomo 9 foram classificados como normais.

Até a 14ª semana de gestação, o abortamento cirurgico é realizado com a dilatação da cérvix e logo após, por meio de uma raspagem mecânica ou aspiração a vácuo, o conteúdo intrauterino é retirado. Após 16 semanas de gestação, é feita uma dilatação cervical ampla, seguida da destruição mecânica e esvaziamento das partes fetais. Com a retirada completa do feto, uma cureta com o centro oco é utilizada para remover a placenta e tecidos remanescentes. O abortamento cirurgico pode ser realizado sob anestesia local (bloqueio paracervical) ou geral. Em alguns casos, com o intuito de auxiliar o processo de abortamento, provocar contrações uterinas e expulsão do feto, administra-se drogas como prostaglandinas, ocitocina ou mifepristone⁽¹⁸⁾. O material obtido a partir da curetagem, se possível o saco gestacional, placenta ou partes destes, deve ser transferido para um frasco ou tubo estéril e descartável, contendo soro fisiológico, e

encaminhado sob refrigeração branda o mais breve possível para o laboratório que realizará o diagnóstico citogenético⁽⁵⁾.

O cultivo do material de aborto espontâneo, ou restos ovulares, como também é chamado, é um processo minucioso, muitas vezes difícil ou impossibilitado, devido a ausência de tecido adequado (vilosidades coriônicas ou placenta), contaminação por bactérias ou fungos, bem como embalagem, conservação e transporte inadequados do material. Em até 40% das culturas não ocorre crescimento celular⁽⁵⁾.

Dentre vários tecidos que se originam durante a gestação, o material adequado para a análise e diagnóstico são as vilosidades coriônicas, pois são geneticamente representativas do feto⁽²⁾. A fertilização do ovócito (gameta feminino) pelo espermatozóide (gameta masculino) dará origem ao zigoto, uma célula única formada por 46 cromossomos provenientes dos gametas dos pais, cada um contendo 23 cromossomos. Após 24 horas, o zigoto passa por sucessivas divisões mitóticas, originando duas células denominadas blastômeros, que irá dar origem a 4 blastômeros, 8 blastômeros, e assim sucessivamente. Quando somarem 16 blastômeros, esta estrutura passa a ser chamada de mórula. Alcançando a cavidade uterina, o surgimento de uma cavidade cheia de líquido no interior da mórula, a blastocele, marca o início do estágio de blastocisto. Este apresenta duas porções distintas: o trofoblasto, formado por uma camada de células que delimita o blastocisto, e o embrioblasto, que é a porção estratificada de células, formando uma saliência na parede interna. A nidação inicia aproximadamente no 7º dia após a fecundação, onde a região do embrioblasto se fixa na mucosa uterina. O trofoblasto começam a se proliferar, penetrando o endométrio. Nesta fase o trofoblasto se diferencia em citotrofoblasto, que constitui a parede do blastocisto, e em sinciciotrofoblasto, que invade a parede uterina e por fim forma lacunas nas quais o sangue materno se acumula. As vilosidades coriônicas primárias surgem no final da segunda semana e são formadas por proliferações do citotrofoblasto que se projetam para dentro do sinciciotrofoblasto. Essas vilosidades logo começam a se ramificar, e o mesênquima cresce para dentro delas, tornando-as vilosidades coriônicas secundárias. Redes de capilares se desenvolvem e a circulação é estabelecida, as vilosidades passam a ser chamadas de vilosidades coriônicas terciárias. Essas vilosidades se ramificam amplamente, cobrindo toda a superfície do saco coriônico como córion frondoso. Futuramente o córion frondoso contribuirá para a formação da placenta. Outros tecidos que não as vilosidades coriônicas ou a placenta são teoricamente representativos de células maternas⁽²⁾⁽⁵⁾⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾.

O aborto espontâneo se traduz de diversas maneiras na saúde da mulher e sua qualidade de vida. Aborda questões ético-legais, religiosas, psico-emocionais, socioeconômicas, culturais, políticas. No Brasil, assim como em diversos países, os índices de aborto são elevados, bem como complicações decorrentes do abortamento. Os reflexos pós-aborto se traduzem em ansiedade, e outros sentimentos indesejáveis. Frente ao aborto espontâneo, a mulher passa a vivenciar alterações psicoemocionais, como sentimentos de tristeza e preocupação, dúvidas, questionamentos, contradições, certezas e incertezas, ou seja, uma situação muito delicada e complexa na vida daquela que o vivencia⁽⁶⁾.

Até a década de 60, a investigação das perdas fetais limitava-se ao estudo clínico e anatomopatológico. A partir da década de 90 a busca das causas do aborto espontâneo ganhou mais ênfase. Com o desenvolvimento da citogenética, possíveis alterações cromossômicas nesses casos começaram a ser consideradas. Por afetar cerca de 50% dos abortos espontâneos, a importância do diagnóstico de alterações cromossômicas através do estudo citogenético, é importante para responder algumas questões enfrentadas pela mulher após a perda gestacional⁽³⁾. O estudo citogenético do material de abortamento pode auxiliar na elucidação da causa da perda do embrião ou feto, identificando qual alteração cromossômica foi responsável pela perda ou, alternativamente, descartar a hipótese de diagnóstico de cariótipo alterado, além de possivelmente fornecer importantes informações para o acompanhamento pré-natal em gestações futuras. Também é importante para o aconselhamento genético de casais inférteis ou que vivenciaram alguma perda gestacional⁽³⁾⁽⁵⁾.

Este estudo teve como objetivo fazer o levantamento de dados de prontuários, de alterações cromossômicas encontradas em amostras de abortos espontâneos enviadas para um laboratório privado da cidade de Curitiba, para realização de cariótipo no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2011. A partir dos dados coletados de prontuários, foram estudadas e determinadas as frequências das alterações cromossômicas e suas prevalências, bem como foram correlacionadas com a idade materna e a idade gestacional, a fim de avaliar e demonstrar a importância da realização da citogenética em abortos espontâneos. Os dados foram analisados com base em cálculos estatísticos, traduzindo uma maior confiabilidade nos resultados.

METODOLOGIA

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética das Faculdades Integradas do Brasil e teve como princípio o compromisso com a privacidade e confidencialidade dos dados utilizados preservando integralmente o anonimato dos pacientes e impedindo o acesso aos dados por pessoas não autorizadas, atendendo a todos os requisitos referentes à resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e complementares.

Este estudo foi realizado através da obtenção de dados dos prontuários de abortos espontâneos enviados para um laboratório privado da cidade de Curitiba-PR, no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2011.

As variáveis estudadas compreenderam a idade materna, a idade gestacional, crescimento celular ou não, o material utilizado para diagnóstico, e os resultados obtidos dos exames de cariótipo. Para uma melhor análise das variáveis obtidas, foi realizado um estudo estatístico a partir do qui-quadrado e p-valor. O qui-quadrado, simbolizado por χ^2 , é um teste de hipóteses que se destina a encontrar um valor da dispersão para duas variáveis nominais, avaliando a associação existente entre variáveis qualitativas. O p-valor é um teste estatístico utilizado para sintetizar o resultado de um teste de hipóteses.

Os dados foram compilados em planilhas e tabelas com os números de casos encontrados em cada resultado, a porcentagem das alterações e todas as informações relevantes. As tabelas foram estruturadas, a fim de facilitar a análise das informações relevantes, contendo o ano, o número de protocolo de identificação do material de aborto, a idade materna e idade gestacional na data em que ocorreu o aborto, o material que foi utilizado para realização da cultura celular, as indicações clínicas e o resultado do cariótipo do material de aborto.

Os resultados de cariótipos de abortos espontâneos estudados, foram descritos seguindo os critérios do sistema de nomenclatura padrão para descrição de alterações cromossômicas da *International System for Human Cytogenetic Nomenclature* (ISCN-2009)⁽²¹⁾.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No período avaliado, foram realizadas 1233 análises de cariótipo em amostras de abortos espontâneos. Em 405 amostras, o material utilizado para diagnóstico foi sugestivo de tecido materno (32,85%), devido a ausência de vilosidades coriônicas ou derivados deste. Em 828 amostras o tecido utilizado para análise foi sugestivo de vilosidades coriônicas (67,15%). Para as amostras de vilosidades coriônicas por ano, a média foi de 138 amostras, mediana de 133,5,

mínimo de 114, máximo de 164 e desvio padrão de 18,6. A média de exames por ano onde o material utilizado foi sugestivo de tecido materno, foi de 67,5, a mediana de 69,5, mínimo de 44, máximo de 91 e desvio padrão de 16,5. A média total de exames por ano foi de 205,5, a mediana de 197, mínimo de 171, máximo de 255 e desvio padrão de 32,4. (Tabela 1). Para este estudo, foram consideradas principalmente as amostras onde o material utilizado foram as vilosidades coriônicas. A idade média das pacientes foi de 33,34 anos (variação de 13 anos a 52 anos).

Tabela 1 – Análises estatísticas dos materiais utilizados por ano

Material utilizado	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio Padrão
Vilosidades Coriônicas 828 amostras - 67,15%	138	133,5	114	164	18,6
Tecido Materno 405 amostras - 32,85%	67,5	69,5	44	91	16,5
Total 1233 amostras	205,5	197	171	255	32,4

Entre as 828 amostras de vilosidades coriônicas analisadas, foram observados 246 cariótipos normais (29,71%) e 503 cariótipos alterados (60,75%). Em 79 amostras (9,54%) não houve crescimento celular ou o material para análise estava contaminado por fungos ou bactérias. A frequência de alterações cromossômicas em produtos de abortamentos espontâneos observada no presente trabalho, estão de acordo com a literatura, que têm estabelecido um valor de aproximadamente 50%⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾. Comparando os cariótipos normais e alterados em vilosidades coriônicas, não houve diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$), apesar de os cariótipos alterados somarem 60,75% de todos os casos de vilosidades coriônicas, um pouco mais que o dobro dos cariótipos normais (29,71%)(Tabela 2). No quadro 1, temos outras análises estatísticas referentes a cariótipos alterados em vilosidades coriônicas por ano.

Tabela 2 – Comparação entre a quantidade de cariótipos normais, cariótipos alterados e cariótipos onde não foi possível diagnóstico (2006 a 2011)

	Cariótipos	Cariótipos	Não foi possível	Total

Cadernos da Escola de Saúde

Ano	normais	alterados	diagnóstico	
2006	35	75	17	127
2007	32	72	10	114
2008	48	74	12	134
2009	38	83	12	133
2010	50	92	14	156
2011	43	107	14	164
	246	503	79	828
	29,71%	60,75%	9,54%	100%

Quadro 1 - Estatística dos cariótipos alterados em amostras de vilosidades coriônicas por ano

Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio Padrão
79	79	72	107	13,6

Os resultados de cariótipos alterados e normais do presente estudo corroboram os resultados dos mesmos parâmetros do estudo de ROLNIK et al(2010)⁽¹⁵⁾, ($p>0,05$). (Tabela 3).

Tabela 3 – Comparação entre os resultados encontrados no presente estudo e no estudo de ROLNIK, et al (2010)

	Cariótipos alterados	Cariótipos normais	Não foi possível diagnóstico	Total
VIEIRA SR	503 (60,75%)	246 (29,71%)	79 (9,54%)	828
ROLNIK et al(2010)	237 (55,4%)	145 (33,9%)	46 (10,7%)	428

Entre os 246 cariótipos normais, 119 amostras (48,37%) apresentaram cariótipo feminino normal e 127 amostras (51,63%) apresentaram cariótipo masculino normal. A média de cariótipos normais em vilosidades coriônicas por ano foi igual a 41, a mediana igual a 40,5, o máximo foram 50 exames, o mínimo foram 32 exames, e o desvio padrão igual a 7,2. Entre os 503 cariótipos alterados, as trissomias prevaleceram, somando 315 casos (62,62%), precedendo as poliploidias (77 casos – 15,31%) e as monossomias (60 casos – 11,93%), o que está de acordo com a literatura, que descreve essas alterações como sendo as principais encontradas em abortos

espontâneos⁽⁵⁾⁽⁸⁾⁽¹¹⁾. Outras alterações numéricas foram observadas em 23 casos (4,57%), alterações estruturais em 12 casos (2,39%), alterações numéricas e estruturais simultaneamente em 9 casos (1,79%) e mosaicos em 7 casos (1,39%). Uma causa comum de mosaicismo é a não-disjunção nas divisões mitóticas pós-zigóticas iniciais⁽²⁾.(Tabela 4)(Anexos).

Tabela 4 - Comparação entre as alterações cromossômicas encontradas em amostras de vilosidades coriônicas (2006 a 2011)

Alterações Cromossômicas	Quantidade	Porcentagem (%)
Trissomias	315	62,62%
Poliploidias	77	15,31%
Monossomias	60	11,93%
Outras alt. numéricas	23	4,57%
Alterações estruturais	12	2,39%
Alterações numéricas e estruturais	9	1,79%
Mosaicos	7	1,39%
	= 503	= 100%

Entre as 315 trissomias, destacou-se a trissomia do cromossomo 16, observada em 92 casos (29,21%), corroborando com a literatura que refere esta trissomia como a aneuploidia mais freqüente em estudos citogenéticos em abortamentos espontâneos⁽²⁾⁽³⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾⁽¹¹⁾⁽¹⁵⁾. A trissomia do cromossomo 22 foi a segunda trissomia detectada com maior frequência (40 casos – 12,70%), seguida da trissomia do cromossomo 15 (34 casos – 10,79%) e a trissomia do cromossomo 21, conhecida como Síndrome de Down (33 casos – 10,48%)(Tabela 5).

Tabela 5 – Principais trissomias organizadas por ordem de prevalência entre as próprias trissomias (2006 a 2011)

Trissomias	Quantidade	Porcentagem (%)
-------------------	-------------------	------------------------

Cromossomo 16	92	29,21%
Cromossomo 22	40	12,70%
Cromossomo 15	34	10,79%
Cromossomo 21	33	10,48%
Cromossomo 13	23	7,30%

Entre as 77 poliplodias encontradas, as triploidias totalizaram 61 casos (79,22%) e as tetraploidias foram observadas em 16 casos (20,78%). Entre as 60 monossomias, a Síndrome de Turner, caracterizada pela ausência ou alteração do cromossomo X, totalizou 58 casos (96,67%). A monossomia do cromossomo 21 foi observada em apenas 2 casos (3,33%).

Com relação a idade materna, entre as 1233 amostras estudadas no período citado, observou-se que em 694 amostras (56,29%) a idade materna era igual ou inferior a 34 anos. Em 514 amostras (41,69%), a idade materna era igual ou superior a 35 anos, esta considerada o início da idade materna avançada⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾. Em 25 casos (2,03%) a idade materna não foi informada. Entre as 694 amostras com idade materna até 34 anos, em 465 amostras (67%) o material utilizado para análise foram vilosidades coriônicas. Destas, 163 amostras (35,05%) apresentaram cariótipos normais, 264 amostras (56,77%) apresentaram cariótipos alterados e em 38 amostras (8,17%) não foi possível diagnóstico. Nas 514 amostras com idade igual ou superior a 35 anos, em 346 (67,32%) o material utilizado para análise foram vilosidades coriônicas. Destas, 76 amostras (21,97%) apresentaram cariótipos normais, 230 amostras (66,47%) apresentaram cariótipos alterados e em 40 amostras (11,56%) não foi possível diagnóstico. Comparando os dois grupos estatisticamente ($p < 0,05$), observamos que houve diferença significativa entre as quantidades de cariótipos alterados e normais relacionados com a idade materna. As alterações cromossômicas são mais frequentes em mulheres com idade acima de 35 anos, ao mesmo tempo que este mesmo grupo apresenta menos cariótipos normais que o grupo de mulheres com idade materna inferior a 35 anos (Tabela 6).

Tabela 6 – Comparação entre cariótipos normais e alterados com relação a idade materna (2006 a 2011)

Idade materna	Cariótipo normal	Cariótipo alterado	Não foi possível diagnóstico
----------------------	-------------------------	---------------------------	-------------------------------------

Igual ou inferior a 34 anos	163 35,05%	264 56,77%	38 8,17%
Idade materna igual ou superior a 35 anos	76 21,97%	230 66,47%	40 11,56%

Observou-se também que o cariótipo de maior prevalência em vilosidades coriônicas de mulheres com idade igual ou superior a 35 anos, foram as trissomias, somando 175 casos (57,38%), corroborando com a literatura⁽²⁾⁽⁵⁾⁽¹⁵⁾, enquanto que em vilosidades coriônicas de mulheres com idade inferior a 35 anos, outros cariótipos prevaleceram (68,69%)(Tabela7). Comparando estatisticamente essas variáveis ($p < 0,05$), observamos que houve diferença significativa entre as quantidades de trissomias e outros cariótipos entre os dois grupos.

Tabela 7 – Trissomias por idade materna (2006 a 2011)

Idade materna	Trissomias	Outros cariótipos	Total
Até 35	134 31,31%	294 68,69%	428 = 100%
Igual ou superior a 35 anos	175 57,38%	130 42,62%	305 = 100%

A relação entre idade materna avançada e o aumento da frequência de alterações citogenéticas em produtos de abortos espontâneos tem sido estudada e confirmada por diversos autores⁽²⁾⁽⁵⁾⁽¹¹⁾⁽¹³⁾⁽¹⁵⁾. Essa associação mostra a relevância do aconselhamento genético para mulheres com idade acima de 35 anos que desejam engravidar. A frequência de 66,47% de cromossomopatias em vilosidades coriônicas de mulheres com idade materna avançada observada no presente estudo corrobora essa afirmação. Isto também se verifica nos casos em que os conceitos são resultantes de fertilização *in vitro*⁽¹⁵⁾.

Com relação a idade gestacional, em 878 amostras (71,21%) a perda gestacional ocorreu até a 12ª semana de gestação (primeiro trimestre). Em 99 amostras (8,03%) a perda gestacional aconteceu a partir da 12ª semana de gestação (segundo ou terceiro trimestre). Em 256 amostras (20,76%) a idade gestacional não foi informada. Nas 878 amostras de perdas gestacionais de primeiro trimestre, somente em 592 amostras (67,43%) o material utilizado para análise foram

vilosidades coriônicas. Destas, 164 amostras (27,70%) apresentaram cariótipos normais, 375 amostras (63,34%) apresentaram cariótipos alterados e em 53 amostras (8,95%) não foi possível diagnóstico. Nas 99 amostras de perdas gestacionais tardias (segundo trimestre e terceiro trimestre), somente em 65 amostras (65,66%) o material utilizado para análise foram vilosidades coriônicas. Destas, 34 amostras (52,31%) apresentaram cariótipos normais, 26 amostras (40%) apresentaram cariótipos alterados e em 5 amostras (7,69%) não foi possível diagnóstico. Comparando estatisticamente os cariótipos normais e alterados com relação a idade gestacional ($p < 0,05$), observamos que houve diferença significativa entre os dois grupos. Em perdas gestacionais tardias, observa-se que os cariótipos normais prevalecem, enquanto que nas perdas gestacionais precoces, os cariótipos alterados prevalecem⁽⁵⁾.

CONCLUSÃO

A explicação mais plausível para a alta incidência de alterações cromossômicas em abortos espontâneos precoces, é que o impacto clínico das alterações cromossômicas é enorme, pois geralmente estão associadas a má formações físicas, mentais, ou ambas, resultando em um desenvolvimento anormal do embrião, podendo ser incompatível com a vida⁽⁵⁾⁽¹¹⁾⁽¹⁵⁾.

A alta incidência de alterações cromossômicas observadas neste estudo reforçam a importância da realização do estudo citogenético em produtos de abortos espontâneos. A etiologia do abortamento espontâneo é heterogênea e multifatorial, portanto, além do estudo citogenético e da análise dos fatores maternos que podem levar à perda gestacional, é importante também que seja feito um estudo clínico do feto abortado, quando a idade gestacional possibilitar. Nos casos em que o cariótipo se revelar normal, é muito importante a pesquisa de outras causas que não citogenéticas⁽¹⁵⁾. Embora nem sempre haja sucesso na elucidação da etiologia do abortamento espontâneo, o casal deve ser encaminhado a um serviço de aconselhamento genético para exames pertinentes que possam auxiliá-los na orientação de futuras gestações⁽⁹⁾⁽¹⁵⁾.

REFERÊNCIAS

- 1** Genética Médica e Forense Ltda. Citogenética. Disponível em: URL: <http://www.geneticamedica.com.br/site/pasta_121_0__citogenetica.html>. Acessado em: 03 jun 2012.
- 2** NUSSBAUM RL, McINNES RR, WILLARD HF. Thompson & Thompson: Genética médica. 7 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.
- 3** MORAES AC de, MORON AF, HASHIMOTO EM, SILVA IDCG da, TORLONI MR, SOUZA MM de, et al. Abordagem citogenética e molecular em material de abortos espontâneos. Rev Bras Ginecol Obstet. 2005; 27(9): 554-60.
- 4** BARINI R, HORSCHUTZ J, RIBEIRO ST, LUIZ FB, ISFER EV. Desempenho da Ultrasonografia Pré-natal no Diagnóstico de Cromossomopatias Fetais em Serviço Terciário. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. vol.24 no.2 Rio de Janeiro, 2002. p. 121-127
- 5** SANSEVERINO MTV; DORFMAN LE. Alterações citogenéticos na infertilidade e nos abortamentos de repetição. In: MALUF SW; RIEGEL M. Citogenética Humana. Porto Alegre: Artmed, 2011. p. 286-293.
- 6** NERY IS, MONTEIRO CFS, LUZ MHBA, CRIZÓSTOMO CD. Vivências de mulheres em situação de aborto espontâneo. R Enferm UERJ, Rio de Janeiro, 2006 jan/mar; 14(1):67-73.
- 7** KISS A, ROSA RFM, DIBI RP, ZEN PRG, PFEIL JN, GRAZIADIO C, et al. Anormalidades cromossômicas em casais com história de aborto recorrente. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. vol.31 no.2 Rio de Janeiro Feb. 2009.
- 8** TEIXEIRA ACZ, OLIVEIRA ARCP de, PEREIRA TM, JESUS AN de, RODRIGUES MG, SALVADOR R, et al. Estudo citogenético de abortos espontâneos. Arq Ciênc Saúde 2009 abri/jun; 16(2):59-61.
- 9** RODRIGUES MG, RODINI ESO, JESUS AN de, AGOSTINHO MAB, TEIXEIRA ACZ. Estudo citogenético de 657 amostras de abortos espontâneos. Campus de Bauru – Faculdade de Ciências – Licenciatura Plena em Ciências Biológicas.

10 BARINI R, COUTO E, MOTA MM, SANTOS CTM dos, LEIBER SR, BATISTA SC. Fatores Associados ao Aborto Espontâneo Recorrente. RBGO - v. 22, nº 4, 2000.

11 RODINI ESO, TSURIBE PM, MOREIRA LMV, SOUZA MO, CAPANNACCI J, AGOSTINHO AB. Abortamentos espontâneos: estudos citogenéticos e riscos de recorrência. Arq Ciênc Saúde 2004 jan-mar;11(1):37-9

12 SOUZA MO e, CAPANNACCI J, AGOSTINHO MAB, RODINI ESO. Estudos citogenéticos em casais com abortamentos espontâneos recorrentes. Arq Ciênc Saúde 2004 jan-mar;11(1):17-9.

13 FRIGÉRIO MV. Abortamento habitual. In: MORON AF; MONTENEGRO CAB; GOLLOP TR. Tópicos recentes em medicina fetal. São Paulo: Frôntis, 2000. p. 143-149.

14 CARVALHO AVCP de. Avaliação de técnicas de estudo cromossômico de produtos de abortamento: Citogenética Convencional *versus* Biologia Molecular (MLPA – QF-PCR) [dissertação]. Porto (PT): Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto; 2009.

15 ROLNIK DL, CARVALHO MHB de, CATELANI ALPM, PINTO APAR, LIRA JBG, KUSAGARI NKK, et al. Análise citogenética em material de abortamento espontâneo. Rev. Assoc. Med. Bras. vol.56 nº6 São Paulo 2010.

16 SENESI LG, TRISTÃO EG, ANDRADE RP, KRAJDEN ML, JUNIOR FCO, NASCIMENTO DJ. Morbidade e mortalidade neonatais relacionadas à idade materna igual ou superior a 35 anos, segundo a paridade. RBGO - v. 26, nº 6, 2004.

17 SANTOS GHN, MARTINS MG, SOUSA MS, BATALHA SJC. Impacto da idade Materna sobre os resultados perinatais e via de parto. Rev Bras Ginecol Obstet. 2009; 31(7):326-34.

19 LEVENO KJ, et al. Abortamento. In: Obstetrícia de Williams. 21 ed. Porto Alegre (RS): Artmed, 2005. p. 54-64.

19 MOORE KL, PERSAUD TVN, Embriologia clínica. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.

20 AMABIS JM, MARTHO GR. Desenvolvimento embrionário humano. In: Biologia das células. 2 ed. São Paulo (SP): Moderna; 2004. p. 413-433.

21 SHAFFER LG, SLOVAK ML, CAMPBELL LJ. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature 2009 (ISCN 2009). 3 ed. Switzerland: Karger, 2009.

ANEXOS

1. Outras alterações numéricas

Alteração	Quantidade
68,XX	1
48,XX,+7,+21	1
48,XXX,+21	1
46,X,+16	2
48,XY,+7,+13	1
48,XX,+15,+18	1
48,XY,+13,+21	1
47,XY,+mar	1
70,XXY,+21	1
70,XXY,+22	1
91,XXXX,-3	1
48,XX,+16,+18	1
48,XY,+14,+22	1
48,XXX,+16	1
48,XXX,+18	1
48,XXY,+21	1
68,XXY,-6	1
91,XXXX,-1	1
94,XXYY,+21,+21	1
48,XX,+18,+20	1
69,XXY,+13,-21	1
93,XXXX,+7	1
	23

2. Alterações estruturais

Alteração	Quantidade
46,XX,i(8)(q10)	1
46,XY,del(13)(q14)	1
46,XX,add(1)(q42?)	1
46,XY,t(7;19)(q34;p13.3)	1
46,X,del(X)(q13q24)	1
46,XX,der(13)t(1;13)(p36.1;q14)	1
46,XX,der(22;22)(q10;q10)	1
46,XX,inv(9)(p11q13),add(10)(q26)	1
46,XY,i(8)(q10)	1
46,XY,add(2)(q37)	1
46,XY,?del(10)(q22q24)	1
46,XY,del(8)(p21)	1
	12

3. Alterações numéricas e estruturais

Alteração	Quantidade
46,XY,der(13;14)(q10;q10),+15	1
47,XY,inv(5)(p15.1q31.1),+8	1
45,XX,add(11)(q23),-22	1
72,XXX,+2,inv(9)(p11q13),+16,+21	1
46,XY,der(14;G)(q10;q10),+G	1
45,X,t(12;17)(q24.1;p13)	1
46,XX,+13,der(13;14)(q10;q10)	2
46,XY,+13,der(13;14)(q10;q10)	1
	9

4. Mosaicos

Mosaico	Quantidade
mos47,XY,+9[32]/47,XY,+4[8]	1
mos47,XY,+16[7]/46,XY	1
mos47,XX,+16[16]/48,XX,+2,+16[4]	1
mos45,X[18]/46,X,+2[2]	1
mos46,XX,+1,der(1;14)(q10;q10)[10]/46,XX,add(9)(p?13)[10]	1
mos46,X,del(X)(q10)[3]/46,XX[17]	1
mos46,X,+mar[17]/45,X[3]	1
	7