

ARTIGO ORIGINAL

# Abortamentos espontâneos: estudos citogenéticos e riscos de recorrência

## Spontaneous abortions: cytogenetic studies and risks of occurrence

Elaine S. O. Rodini<sup>1</sup>, Patricia M. Tsuribe<sup>2</sup>, Leila Maria Vieira Moreira<sup>3</sup>, Marina de Oliveira e Souza<sup>4</sup>, Juliana Capannacci<sup>4</sup>, Maria Aparecida de Barros Agostinho<sup>5</sup>

Professora Assistente Doutor, Departamento de Ciências Biológicas – Unesp-Bauru<sup>1</sup>, Bióloga do Setor de Reprodução Humana da Endogin, Bauru-SP<sup>2</sup>, Enfermeira Chefe da Clínica de Educação para a Saúde, Universidade do Sagrado Coração, Bauru, SP<sup>3</sup>, Aprimorandas em Hematologia e Hemoterapia – Hemocentro – Unesp-Botucatu<sup>4</sup>, Bióloga, responsável técnico do Laboratório de Genética – Unesp-Bauru<sup>5</sup>.

**Resumo** As anomalias cromossômicas estão entre as causas mais comuns de abortamento espontâneo. Aproximadamente 50% das perdas fetais no primeiro trimestre de gestações clinicamente reconhecidas apresentam cariótipos anormais. No segundo trimestre, a frequência é menor, mas ainda considerada importante. Os resultados desse estudo foram obtidos a partir de análise citogenética em 120 amostras de abortamentos espontâneos (vilosidades coriônicas) em primeiro trimestre de gestação. Envolveu uma casuística de 752 mulheres sendo que, 148 haviam apresentado pelo menos uma perda fetal, 35 pelo menos duas e 14 três ou mais. Anomalias cromossômicas foram detectadas em 46,9% das amostras estudadas. O risco de recorrência foi estimado em 23,6% para o segundo aborto e 40% para o terceiro. Observou-se aumento da frequência de produtos de abortamentos com cariótipos alterados em mulheres com idade superior aos 35 anos, isso mostra a relevância do aconselhamento genético para esse grupo e indica a presença de outros fatores na etiologia dos abortamentos de mulheres com idade inferior aos 35 anos, que inclusive apresentaram maior recorrência de abortamentos.

**Palavras-chave** Abortamentos espontâneos, Cromossomopatias, Cariótipo, Aconselhamento genético.

**Abstract** Chromosomal abnormalities are among the commonest causes of spontaneous abortions. Approximately 50% of fetal deaths in the first trimester of clinically recognized pregnancy are chromosomally abnormal. Clinical and genetic studies in products of conception (P.O.C.) are important for the detection of high-risk couples, allowing, thus, a pre-natal diagnosis and, whenever possible, the prevention of a malformed fetus. We obtained results from the cytogenetic analysis of 120 P.O.C. of the first trimester of pregnancy through the use of the G-banding technique. In addition, couples were interviewed to obtain reproductive data and to provide genetic counseling. Our sample comprised 752 women, 148 of whom presented at least one miscarriage, 35 presented at least two and 14 presented at least three. Chromosomal anomalies were detected in 46.9% of the P.O.C. The increased frequency of miscarriage products with abnormal karyotypes in the women aged over 35 demonstrated the relevance of genetic counseling in relation to this group; by contrast, the etiology of fetal loss in women aged under 35 was, probably, influenced by other factors and, in this group, there was increased risk of recurrence after the second miscarriage.

**Keywords** Miscarriage, Spontaneous abortion, Cytogenetic studies, Karyotype, Fetal losses, Genetic counseling.

### Introdução

O abortamento espontâneo é uma das complicações mais comuns durante a gravidez. Sua incidência varia entre 6,5%<sup>1</sup> e 21%<sup>2</sup> em gestações clinicamente reconhecidas. Ocorre em 75% dos casos entre a 7ª e a 15ª semanas de gravidez<sup>3</sup>.

A etiologia do abortamento espontâneo é heterogênea e inclui

fatores genéticos e ambientais. As principais causas são anomalias cromossômicas no concepto. Aproximadamente 50% das mortes fetais durante o primeiro trimestre resultam de alterações cromossômicas<sup>4</sup>; embora vários outros fatores podem resultar ou influenciar no abortamento espontâneo, sendo a maioria deles, de origem materna como doenças crônicas e infecciosas, alterações

anômicas do sistema reprodutor e fatores trombogênicos<sup>5,6,7</sup>.

Os abortamentos espontâneos podem ser recorrentes e sua incidência na população é estimada entre 0,3 a 1%<sup>8</sup>.

Entre as cromossomopatias observadas em produtos de abortamentos espontâneos, as trissomias são as mais frequentes, seguidas pela monossomia do cromossomo X e pela triploidia<sup>9</sup>.

Com o objetivo de verificar a frequência de alterações cromossômicas presentes em produtos de abortamentos espontâneos e se estimar a incidência e a frequência com que estes ocorrem na região de Bauru, foi realizado o presente estudo que envolveu uma casuística de 752 mulheres.

### Casuística e Métodos

Foram submetidas à anamnese genético-clínica, 752 mulheres residentes na região de Bauru, durante atendimentos no Setor de Ginecologia e Obstetrícia da Clínica de Educação para a Saúde da Universidade do Sagrado Coração (USC) – Bauru. Os dados coletados referiram-se à sua história reprodutiva, incluindo número de gestações e abortamentos. O estudo envolveu um período de dois anos e durante esse tempo, todas as perdas fetais espontâneas foram examinadas sob o aspecto citogenético no Laboratório de Genética da Unesp-Bauru, utilizando-se os métodos de Hassold *et al.* (1980)<sup>10</sup> e de Moughmian *et al.* (1991)<sup>11</sup>. Os resultados dos exames foram comunicados durante o aconselhamento genético, aplicado a todas as mulheres que haviam sofrido, em qualquer época, abortamento espontâneo.

### Resultados

Os resultados da anamnese mostraram que, das 752 mulheres estudadas, 148 haviam sofrido pelo menos um abortamento espontâneo; 35 pelo menos dois e 14 pelo menos três. Durante o período de desenvolvimento do presente estudo, foram examinados 150 produtos de abortamentos, ocorridos nos dois anos da pesquisa, em questão. Destes, em 120 foi obtido sucesso na realização dos cariótipos. Os restantes apresentaram contaminação ou falta de material adequado para estudo, uma vez que frequentemente é coletado material da decídua materna e não a vilosidade coriônica propriamente dita.

Foram detectadas alterações em 46,9% dos casos, envolvendo aneuploidias (96,7%), alterações estruturais (0,8%) e triploidias ou tetraploidias (2,5%). As aneuploidias mais comuns foram as trissomias dos cromossomos 6, 10, 13, 15, 16, 18, 20 e 22. A alteração estrutural observada, em apenas um caso, foi 45,XXder(13;14)(q10;q10) e as poliploidias foram 69,XXX; 92,XXXX e 92,XXYY, correspondendo a molas hidatiformes parciais, comprovadas pelo estudo anátomo-patológico.

A incidência da perda fetal na casuística, considerando-se o total de gestações, foi estimada em 19, 68% e os riscos de recorrência para o segundo e terceiro abortamentos foram estimados em 23,6% (0,1680-0,3050) e 40% (0,2377-0,5623), respectivamente.

A idade gestacional mais frequente na qual ocorreu o abortamento espontâneo foi a oitava semana. A média da idade materna foi 27,9±6,5 anos; sendo que 21,1% das mulheres estavam acima de 35 anos na ocasião do abortamento. Estas apresentaram alterações cromossômicas em 64% de seus produtos fetais, enquanto que naquelas com idade abaixo de 35 anos, esta frequência foi de 51,7%

### Discussão

A frequência de cromossomopatias em produtos de abortamentos espontâneos (46,9%), observada no presente trabalho, são semelhantes às publicações anteriores, que têm estabelecido

um valor de aproximadamente, 50%.<sup>7,12</sup>

A explicação mais plausível, para a alta incidência de anomalias cromossômicas em abortamentos espontâneos precoces, é que a maioria das cromossomopatias resulta em desenvolvimento desordenado do conceito, incompatível com a sobrevivência intrauterina prolongada e nascimento. Segundo a literatura, o grau de seleção entre diferentes cromossomopatias é altamente variável. Por exemplo, na síndrome de Down, cerca de um terço dos fetos sobrevivem até o termo, enquanto que nos casos de triploidia, menos que 1% atingem o terceiro trimestre. Algumas trissomias autossômicas, como por exemplo a do cromossomo 16, são vistas somente em abortos espontâneos. Esta trissomia é referida na literatura como a aneuploidia mais frequente em estudos citogenéticos em abortamentos espontâneos. A literatura refere frequência de 32%<sup>13</sup>. No presente estudo, a frequência observada da trissomia do 16 foi de 43%, entre as trissomias detectadas. Este cromossomo foi considerado causa de abortamento espontâneo em um caso descrito na literatura, no qual apresentou-se dissômico e de origem era materna<sup>14</sup>.

Outras alterações cromossômicas observadas frequentemente em produtos de abortamentos espontâneos são as triploidias e tetraploidias. Essas, de modo geral, pertencem a um grupo de afecções denominado doença trofoblástica gestacional. Resultam de fertilização anormal com conseqüente desenvolvimento alterado das vilosidades placentárias. São conhecidas como molas hidatiformes parciais e têm sido referidas na literatura como particularmente importantes nas gestações de adolescentes<sup>15</sup>. Elas podem recorrer em gestações futuras e sempre determinam a perda fetal<sup>16</sup>.

O abortamento espontâneo pode recorrer. Os riscos de recorrência de abortamento espontâneo estimados no presente estudo foram semelhantes aos relatados na literatura pertinente<sup>17,18</sup>.

A relação entre idade materna e frequência aumentada de cromossomopatias em produtos de abortamentos tem sido estudada e confirmada por vários autores<sup>19,20</sup>. Essa associação mostra a relevância do aconselhamento genético para mulheres com idade acima de 35 anos que desejam engravidar. A frequência de 64% de cromossomopatias observada no presente estudo corrobora essa afirmação. Isto também se verifica nos casos em que os conceitos são resultantes de fertilização *in vitro*<sup>21</sup>.

Considerando-se que a etiologia do abortamento espontâneo é heterogênea e multifatorial, nos casos em que o cariótipo não revelar alterações é muito importante a pesquisa de outras causas. Os fatores relacionados à incompatibilidade imunológica materno-fetal<sup>22</sup> e deficiência na vascularização placentária<sup>23</sup> estão entre os mais importantes e podem determinar a recorrência do abortamento espontâneo, mais frequente nos casos de normalidade citogenética dos conceitos abortados.

A partir da elucidação da causa da perda fetal é possível, em boa parte dos casos, aplicar recursos terapêuticos como a imunoterapia<sup>24</sup> e medicações para o controle das trombofilias<sup>25</sup>.

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<sup>26</sup>.

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.

Apoio: Fapesp – Processo n°. 97/06292-9

**Referências bibliográficas**

- 1- Jansen RSP. Spontaneous abortion incidence in the treatment of infertility. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143:451-72.
- 2- Regan RR, Hook EB. Interrelationships of relative of birth-defects in embryonic and fetal deaths in live births, and in all conceptuses. *Epidemiology* 1992;3(3):247-52.
- 3- Pupo IF. Abortamento. 2003. Disponível em: URL: <http://www.guiabebe.uol.com.br/artigos/abortamento.htm>>
- 4- Kalousek DK, Langlois S, Bariet I, Yam I, Wilson DR, Howard-Peebles PN, et al. Uniparental disomy for chromosome 16 in humans. *Am J Hum Genet* 1993;52:8-16.
- 5- Carvalho ECC. Estudo comparativo da frequência de fatores trombogênicos entre mulheres com aborto espontâneo recorrente e mulheres férteis [tese]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas/Faculdade de Ciências Médicas; 2001.
- 6- Dhont M. Recurrent miscarriage. *Curr Womens Health Rep* 2003 Out;3(5):361-6.
- 7- Hogge WA, Byrnes AL, Lanasa MC, Surti U. The clinical use of karyotyping spontaneous abortions. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(2):397-400.
- 8- Rai R, Clifford K, Regan L. The modern preventative treatment of recurrent miscarriage. *Br J Obstet Gynecol* 1996 Feb;103:106-10.
- 9- Isfer EV, Sanches RC, Saito M. Medicina fetal: diagnóstico pré natal e conduta. Rio de Janeiro: Revinter; 1996.
- 10- Hassold T. Mosaic trisomies in human spontaneous abortions. *Hum Genet* 1982; 61(1):31-35.
- 11- Moughamian C, Rust JM, Philips CN, Priest JH. Chromosome analysis of chorionic villi. In: Barch MJ, editor. *The ACT cytogenetics laboratory manual*. New York: Raven Press; 1991. p.194-5.
- 12- Simpson JL, Bombard A. Chromosomal abnormalities in spontaneous abortion, frequency, pathology and genetic counselling. In: Bennett MJ, Edmonds DK, editores. *Spontaneous and Recurrent Abortion*. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1987. p.51-76.
- 13- Tsuribe PM. Estudo citogenético em produtos de abortamento [tese]. Botucatu: Universidade Estadual Paulista; 2000.
- 14- Kondo Y, Tsukshiro S, Tanemura M, Sugiura-Ogasawara M, Suzumori K, Sonta S. Maternal uniparental disomy of chromosome 16 in a case of spontaneous abortion. *J Hum Genet* 2004;49(4):177-81.
- 15- Uberti EMH, Diestel MDC. Gestacional trophoblastic disease: on more risk in adolescent pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scan* 2002;81:356-63.
- 16- Regan LA. A prospective study of spontaneous abortion. In: Beard RW, Sharp F, editores. *Early pregnancy loss: mechanism and treatment*. London: RCOG; 1998. p.23-37.
- 17- Stirrat GM. Recurrent miscarriage. *Lancet* 1990;336:673-5.
- 18- Makino T, Hara T, Oka C, Toyoshima L, Sugi T, Iwasabi K, et al. Survey of 1120 japaneses women with a history of recurrent spontaneous abortions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992;44:123-30.
- 19- Andersen AN, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000;320:1708-12.
- 20- Romero-Maldonado S, Quezada-Salazar CA, Lopez Barrera MD, Arroyo Cabrales, LM. Effect of risk on the child of na older mother. *Ginecol Obstet Mex* 2002 Jun;70:295-302.
- 21- Spandorfer SD, Davis OK, Barmat LI, Chung PH, Rosenwaks Z. Relationship between maternal age and aneuploidy in in vitro fertilization pregnancy loss. *Fertil Steril* 2004;81(5):1265-9.
- 22- Yamada H, Shimada S, Kato EH, Morikawa M, Iwabuchi K, Kishi R, et al. Decrease in a specific killer cell immunoglobulin-like receptor on peripheral natural killer cells in women with recurrent spontaneous abortion of unexplained etiology. *Am J Reprod Immunol* 2004;52(3):241-7.
- 23- Torry DS, Hinrichs M, Torry RJ. Determinants of placental vasculature. *Am J Reprod Immunol* 2004;51(4):257-68.
- 24- Mowbray JF. Immunology of early pregnancy. *Am J Reprod Immun Microbiol* 1988;3:79-82.
- 25- Kovalevsky G, Gracia CR, Berlin JA, Sammel MD, Barnhart RT. Evaluation of the association between hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a meta analysis. *Arch Intern Med*. 2004;164(5):558-63.
- 26- Philipp T, Phillip K, Reiner A, Beer F, Kalousek DK. Embryoscopic and cytogenetic analysis of 233 missed abortions: factors involved in the pathogenesis of developmental defects of early failed pregnancies. *Hum Reprod* 2003;18(8):1724-32.

---

**Correspondência**

Elaine S.O. Rodini  
 Faculdade de Ciências, Departamento de Ciências Biológicas,  
 Unesp  
 Av. Luiz Edmundo Carrijo Coube, S/N, Vargem Limpa, 17033-360,  
 Bauru-SP.  
 Fone: (14)3103-6078/3103-6048  
 email:elaine@fc.unesp.br

---