

UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE - UNESC

CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

CHEYENNE DE MARCH RODRIGUES

ANOMALIAS CROMOSSÔMICAS ASSOCIADAS A ABORTOS DE REPETIÇÃO

CRICIÚMA

2020

CHEYENNE DE MARCH RODRIGUES

ANOMALIAS CROMOSSÔMICAS ASSOCIADAS A ABORTOS DE REPETIÇÃO

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado para obtenção do Grau de Bacharel no Curso de Ciências Biológicas da Universidade do Extremo Sul Catarinense, UNESC.

Orientadora: Prof.^a MSc. Maria Júlia Frydberg Corrêa Angeloni

CRICIÚMA

2020

CHEYENNE DE MARCH RODRIGUES

ANOMALIAS CROMOSSÔMICAS ASSOCIADAS A ABORTOS DE REPETIÇÃO

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado pela Banca Examinadora para obtenção do Grau de Bacharel, no Curso de Ciências Biológicas da Universidade do Extremo Sul Catarinense, UNESC, com Linha de Pesquisa em Genética.

Criciúma, 07 de dezembro de 2020.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a MSc. Maria Júlia Frydberg Corrêa Angeloni (Orientadora)
Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC

Prof.^a Dr.^a Isabela Casagrande Jeremias
Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC

Prof.^a Dr.^a Miriam da Conceição Martins
Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC

Aos meus pais Jaime e Rosana, por todo apoio e tanto amor.

AGRADECIMENTOS

A Deus por me conceder saúde e forças para prosseguir.

Aos meus pais por todo o suporte, confiança, dedicação, e principalmente por todo o amor com que me criaram. Sem eles nada seria possível, e é somente por seu apoio e carinho durante todos esses anos que o sonho da graduação torna-se possível.

A minha orientadora, Maria Júlia, por dedicar parte do seu tempo me auxiliando e transmitindo seu conhecimento, com tanta dedicação e paciência.

Agradeço todos meus amigos de graduação, em especial a Bruna e Katriel por toda a ajuda, pela companhia na sala de aula durante esses anos e principalmente pela amizade que criamos e que levarei por toda minha vida.

Aos meus professores, por todos os ensinamentos e incentivo, e por despertarem em mim a cada dia mais interesse e amor por essa profissão que escolhi seguir.

Agraço também ao meu namorado, Guilherme, pelo companheirismo e por ter estado ao meu lado nesta etapa, me confortando e auxiliando.

Ao meu amigo de colégio que se tornará também colega de profissão, Ian, por todo o auxílio nas pesquisas bibliográficas e na revisão do trabalho.

Por fim, estendo meus agradecimentos a todos que estiveram ao meu lado nesta etapa, e que de alguma forma contribuíram na busca pela realização deste sonho.

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê”

Arthur Schopenhauer

RESUMO

Perdas gestacionais acometem cerca de 20% das gestações em todo o mundo e são muito traumatizantes para os casais que enfrentam essa situação, principalmente quando ocorre com certa frequência, o que chamamos de aborto de repetição. Os abortos recorrentes podem ocorrer pelas mais diversas causas sendo a principal delas as anomalias genéticas, presentes tanto no casal quanto no produto de concepção. Com a tendência mundial de adiar a maternidade essa taxa vem aumentando, pois se sabe que com o passar da idade tanto mulheres quanto homens apresentam maiores chances de gerarem embriões cromossomicamente anormais. O presente estudo baseou-se na coleta de dados apresentados por artigos relacionados ao tema, que estavam disponíveis em bases eletrônicas de dados, e mediante análise destes foi verificada qual a frequência de cada alteração cromossômica associada à patologia em questão e sua relação com as idades materna e paterna. Os resultados mostraram que nos casais com histórico de abortos espontâneos de repetição, pelo menos um dos parceiros apresentava algum tipo de alteração genética, sendo principalmente do tipo estrutural, e nos produtos de abortamento estavam presentes alterações tanto numéricas quanto estruturais, se destacando as trissomias dos cromossomos 16, 21 e 22. Os resultados obtidos mostraram ainda que a fertilidade decai progressivamente com a idade, se potencializando a partir dos 35 anos em mulheres e dos 40 anos em homens. Estudos deste cunho fazem-se importante para a maior compreensão dos problemas genéticos associados a abortamentos e permitem um melhor aconselhamento genético e reprodutivo aos casais, além de facilitar a elaboração de políticas públicas de saúde mais efetivas.

Palavras-chave: Anomalias genéticas; Aborto de repetição; Cromossomos.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Frequência de anomalias cromossômicas encontradas em produtos de concepção	20
Figura 2 – Frequência de anomalias cromossômicas encontradas em casais com histórico de abortos espontâneos de repetição	24
Figura 3 – Relação entre risco de aborto espontâneo e idade materna avançada ...	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Anomalias cromossômicas mais encontradas em produtos de concepção	17
Tabela 2 – Anomalias cromossômicas mais encontradas em casais com histórico de AER.....	20
Tabela 3 – Relação entre histórico reprodutivo e frequência de abortos espontâneos em mulheres entre 25 e 29 anos.....	25
Tabela 4 – Relação entre idade masculina e alterações no DNA espermático.....	28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AE	Aborto Espontâneo
AER	Aborto Espontâneo de Repetição
DNA	Ácido desoxirribonucleico
FISH	Hibridização fluorescente <i>in situ</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
SAAF	Síndrome do Anticorpo Antifosfolípideo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS	15
2.1 OBJETIVO GERAL	15
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
3 MATERIAIS E MÉTODOS	16
3.1 COLETA DE DADOS	16
3.2 ANÁLISE DE DADOS.....	16
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	18
4.1 ALTERAÇÕES NO CARIÓTIPO DE PRODUTOS DE CONCEPÇÃO	18
4.2 ALTERAÇÕES NO CARIÓTIPO DOS CASAIS COM HISTÓRICO DE AER	21
4.3 RELAÇÃO ENTRE ABORTO ESPONTÂNEO DE REPETIÇÃO E IDADE MATERNA.....	25
4.4 RELAÇÃO ENTRE ABORTO ESPONTÂNEO DE REPETIÇÃO E IDADE PATERNA	27
5 CONCLUSÃO	30
REFERÊNCIAS	31
ANEXOS	31

1 INTRODUÇÃO

O aborto espontâneo é designado como a perda fetal ou expulsão de um concepto de forma natural, que em geral costuma ocorrer até a 22ª semana de gestação e, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), atinge cerca de 15 a 20% das gestações em todo o mundo (BONASSA *et al.*, 2015). Segundo os mesmos autores, só no Brasil, ocorrem cerca de 1,5 milhões de abortos espontâneos ao ano, e esse número pode ser ainda maior, já que muitas mulheres desconhecem a gravidez e acabam considerando o aborto como um sangramento menstrual comum.

O termo aborto espontâneo recorrente ou de repetição (AER) é definido quando são reconhecidas clinicamente mais de três perdas gestacionais, podendo essas ser consecutivas ou não (KISS *et al.*, 2009). Nesses casos, que afetam quase 5% dos casais que planejam ter filhos (SILVA *et al.*, 2007), o casal passa por diversas avaliações que, além da realização de hemogramas completos, exames histopatológicos e exames de imagem para a verificação de disfunções anatômicas, incluem exames de cariotipagem a fim de determinar possíveis causas genéticas (MATTAR; TRAINÁ; DAHER, 2015).

Dentre as diversas causas associadas aos abortamentos de repetição, que incluem fatores imunológicos, ambientais e endócrinos, as anomalias genéticas são as mais comuns, sendo responsáveis por até 50% das perdas precoces (MALUF *et al.*, 2011). Como descrito por Sugiura-Ogasawara, Ozaki e Suzumori (2014), anomalias genéticas presentes no cariótipo embrionário e no cariótipo dos pais são encontradas na maioria dos casos, sendo responsáveis respectivamente por cerca de 41% e 10% dos abortos de repetição analisados. As demais causas observadas em perdas fetais recorrentes são anomalias uterinas (5%), anormalidades endócrinas (6%), síndrome do anticorpo antifosfolípideo - SAAF (9%) e outras causas desconhecidas (25%).

De acordo com Osborn, Cattaruzza e Spinelli (2000), a idade do casal, principalmente materna, tem grande influência nessa porcentagem, sendo que a ocorrência de abortos aumenta de 7,22% para 22,01% em mulheres acima dos 40 anos. Quanto à idade paterna, estudos sugerem que em homens a partir dos 40 anos de idade há significativo aumento da fragmentação do DNA do

espermatozoide, o que pode estar associado ao aumento da taxa de abortos de repetição (BONASSA *et al.*, 2015).

De acordo com Serio (2018), além do fator idade, existem outras causas para a fragmentação do DNA espermático que são temporárias, mas que também geram diminuição na qualidade dos espermatozoides, aumentando as chances de perdas gestacionais. Ainda segundo a autora, tabagismo, excesso de peso, consumo de álcool e patologias como a varicocele, que elevam a temperatura testicular e diminuem a concentração de oxigênio no tecido, podem ser exemplos disso.

Os cromossomos podem divergir de forma numérica ou estrutural, sendo essas anomalias responsáveis pelas diversas síndromes e fenótipos existentes, além da infertilidade do portador da alteração cromossômica (MORALES *et al.*, 2007). A respeito das anomalias do tipo estrutural, Sousa *et al.* (2018, p. 98) descreve: “Rearranjos cromossômicos estruturais, envolvendo as translocações equilibradas e inversões, são as anomalias cromossômicas mais frequentes em casais com abortamentos de repetição”. Com relação às formas de anomalias cromossômicas do tipo numérico, as monossomias são as mais encontradas em casos de abortamento espontâneo habitual, pois geralmente tornam a sobrevivência do embrião inviável (BARINI *et al.*, 2006 *apud* SOUSA, 2018).

As alterações estruturais são aquelas que ocorrem nos arranjos dos genes no cromossomo, quando durante a Prófase I da meiose ocorre a quebra dos cromossomos com posterior perda ou soldagem dos fragmentos em locais ou posições incorretas (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013). Erros no número de genes ocasionam deleções e duplicações, enquanto erros nos rearranjos desses genes acarretam translocações e inversões (ROBINSON, 2015) (ANEXO A).

A deleção pode ser classificada como a perda de uma parte do cromossomo, que pode ocorrer na região central ou nas regiões terminais, e nesse caso, as extremidades tendem a unir-se, formando um cromossomo em anel (BORGES-OSÓRIO; ROBINSON, 2013). Deleções muito pequenas que não são identificáveis em exames genéticos usuais são chamadas de genes contíguos, e para sua identificação é necessária a utilização de técnicas mais precisas de citogenética, como a FISH (MUSTACCHI; PERES, 2000). As duplicações surgem quando determinado segmento de um cromossomo se repete, tornando o

cromossomo significativamente maior, desbalanceando os níveis gênicos (SOUZA *et al.*, 2015).

As translocações são trocas de fragmentos entre cromossomos não homólogos¹, sendo classificadas como recíproca quando há troca igual entre partes de diferentes cromossomos, e não recíproca quando há troca desigual, e um cromossomo ganha um fragmento enquanto o outro, não (ROBINSON, 2015). Quando a translocação envolve cromossomos acrocêntricos² (13, 14, 15, 21 e 22), há formação de um cromossomo com ambos os braços longos e outro com braços curtos, o que se chama de translocação robertsoniana (SCHAEFER; THOMPSON JUNIOR, 2015).

Conforme Souza *et al.* (2015), nas inversões um segmento do cromossomo sofre um giro de 180°, resultando em uma sequência de genes invertida, sem, contudo, haver perda total da informação genética. Alguns autores ainda consideram um quinto tipo de alteração estrutural chamada de isocromossomo, não tão frequente em abortos de repetição, e caracterizado como a divisão do centrômero³ de forma transversal (MUSTACCHI; PERES, 2000).

As anomalias do tipo numéricas recebem esse nome justamente por corresponderem ao número anormal de cromossomos no cariótipo, que em humanos é 46, sendo 23 maternos e 23 paternos (ÁRTICO; GARCIA; FELLET, 2015). Quando um conjunto completo de cromossomos é adicionado a esse número, ocorrem as poliploidias, que costumam ser triploidias (69 cromossomos) ou tetraploidias (92 cromossomos) (JORDE *et al.*, 2004).

Ainda conforme Jorde *et al.* (2004), outra forma de anomalia numérica são as aneuploidias, quando o número de cromossomos total não é múltiplo de 23, o que pode se manifestar através da ausência ou presença de um cromossomo extra no conjunto. A ausência de um par de cromossomos é chamada de nulissomia, uma anomalia bastante grave totalmente inviável à sobrevivência; já a ausência de um homólogo a um cromossomo é chamada de monossomia, sendo a mais comum

¹ Cromossomos individuais de cada par, idênticos em tamanho, forma e nos genes que carregam (ROBINSON, 2015).

² Centrômero mais próximo à extremidade, resultando na formação de braços curtos (p) (MUSTACCHI; PERES, 2000).

³ Região central do cromossomo, onde os filamentos de DNA se encontram (SCHAEFER; THOMPSON JUNIOR, 2015).

encontrada no cromossomo sexual, popularmente chamada de Síndrome de Turner (45,X) (ROBINSON, 2015).

Ao contrário da monossomia, que é quase sempre incompatível com a sobrevivência fetal, as trissomias, caracterizadas pela presença de um cromossomo homólogo extra, são as anomalias genéticas mais comumente encontradas em nascidos vivos, a exemplo das síndromes de Down (47, XX ou XY, +21), Edward (47, XX ou XY, +18) e Patau (47, XX ou XY, +13) (PASTERNAK, 2002). Conforme descrito por Mustacchi e Peres (2000), as trissomias não são exclusividade dos autossomos e podem se manifestar também nos cromossomos sexuais, a exemplo das síndromes de Klinefelter (47, XXY), Duplo Y (47, XYY) e Triplo X (47, XXX).

Segundo Horovitz, Llerena Junior e Mattos (2005), em 1980, 38% dos óbitos infantis no Brasil estavam relacionados a causas perinatais, estando as anomalias congênicas na quinta posição, responsáveis por 5% desse total. Com o passar dos anos, ocorreram alterações nesse perfil, havendo redução das causas respiratórias, infecciosas e nutricionais, e em 2000 as anomalias congênicas atingiram a segunda posição, sendo responsáveis por 13% dos óbitos infantis. (HOROVITZ; LLERENA JUNIOR; MATTOS, 2005).

Nesse âmbito, o estudo citogenético é fundamental, pois fornece informações que permitem determinar de forma correta a causa das perdas gestacionais, além de fornecer aconselhamento genético e reprodutivo ao casal (MORALES *et al.*, 2007). Dessa forma, assim que uma anomalia genética é diagnosticada, o casal recebe informações precisas e confiáveis a respeito da hereditariedade da doença, além de possíveis tratamentos e cuidados essenciais para o planejamento familiar (PEREIRA *et al.*, 2009).

Pesquisar e discutir sobre o tema é extremamente relevante não apenas para famílias que enfrentam essa situação, pois apesar de já existirem muitos trabalhos sobre o tema, a maioria da população desconhece, ou conhece apenas como problemas provocados por alterações genéticas aqueles mais comumente presentes em livros didáticos (CASAGRANDE; MAESTRELLI, 2005). Identificar quais anomalias genéticas mais frequentemente aparecem como causa de abortos de repetição e quais fatores favorecem seu surgimento proporciona maior entendimento sobre o assunto e auxiliar na elaboração de políticas de saúde mais eficazes.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar quais são e em que frequência ocorrem as mutações cromossômicas associadas à abortos de repetição.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Verificar a frequência de ocorrência das anomalias cromossômicas encontradas em exames de cariotipagem realizados em material de aborto.

Verificar a frequência de ocorrência das anomalias cromossômicas encontradas em exames de cariotipagem realizados em casais com histórico de aborto de repetição.

Avaliar a relação entre a idade do casal, a frequência de aparecimento de anomalias genéticas e a ocorrência de abortos espontâneos.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 COLETA DE DADOS

O presente projeto envolveu análise comparativa entre dados obtidos em estudos relacionados a abortos de repetição associados a alterações genéticas, tratando-se, portanto, de uma revisão de literatura. Foram consultadas bases de dados informatizadas como Portal de Periódicos CAPES, SciELO, MEDLINE, LILACS, BVS, PUBMED e semelhantes, utilizando as palavras chaves *abortion*, *miscarriage*, *recurrent abortion* e *genetic anomalies*, sempre em português e em inglês, aumentando assim o alcance da busca.

Após a busca, para análise de dados foram selecionadas as publicações que melhor atenderam aos seguintes critérios de inclusão: similaridade ao conteúdo avaliado, veracidade das informações descritas, consistência dos dados apresentados, trabalhos com texto disponível na íntegra e que foram publicados nos últimos 20 anos (entre 2000 e 2020). Aqueles que não obedeceram aos critérios previamente estabelecidos não foram utilizados nem contabilizados na revisão.

Depois da leitura e análise foram selecionados 23 artigos, dos quais foram extraídos os pontos centrais. Destes, nove eram referentes aos produtos de abortamento, 11 relacionados a casais com história prévia de aborto espontâneo de repetição e quatro específicos sobre relação entre idade e aumento de perdas gestacionais.

3.2 ANÁLISE DE DADOS

Com os dados obtidos, o estudo estatístico se deu utilizando o programa Microsoft Office Excel 2013 e teste Qui-quadrado de Pearson (QQ), em que se calculou, em relação ao número de artigos analisados, a frequência com que mais ocorrem as anomalias e em que idade seu aparecimento é acentuado. Os cariótipos que apresentaram alterações estavam estabelecidos conforme os critérios da ISCN (*International System for Human Cytogenetic Nomenclature*), e aqueles que se mostraram geneticamente normais foram contabilizados para fins de comparação de dados.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os exames de cariotipagem para determinação de possíveis anomalias genéticas podem ser realizados tanto no casal que apresenta histórico de abortos de repetição, quanto no material amorfo produto da concepção.

4.1 ALTERAÇÕES NO CARIÓTIPO DE PRODUTOS DE CONCEPÇÃO

A grande maioria dos trabalhos realizados acerca deste tema trazem os dados obtidos na análise genética do produto da concepção, sendo possível a identificação de quais anomalias são mais frequentemente relacionadas à inviabilidade do embrião e que acabam impedindo seu desenvolvimento

Tabela 1 – Anomalias cromossômicas mais encontradas em produtos de concepção.

Autores	Amostra	Principais anormalidades encontradas (nº de casos)
Moraes <i>et al.</i> (2005)	186 amostras sendo 95 resultados anormais	Trissomia do 16 (24), Triploidia (17), Trissomia do 22 (13), Tetraploidia (9), Trissomia do 15 (6), Monossomia do X (4), Alterações estruturais (1)
Morales <i>et al.</i> (2007)	103 amostras sendo 82 resultados anormais	Trissomia do 22 (13), Triploidia (12), Trissomia do 21 (11), Trissomia do 15 (11), Alterações estruturais (9), Monossomia do X (8), Trissomia do 16 (7), Trissomia do 13 (5), Trissomia do 18 (4)
Pereira <i>et al.</i> (2009)	1171 amostras sendo 142 resultados anormais	Trissomia do 21 (53), Alterações estruturais (55), Mosaicismo (23), Monossomia do X (20), Síndrome de Klinefelter (7), Trissomia do 18 (4)
Rolnik <i>et al.</i> (2010)	382 amostras sendo 237 resultados anormais	Trissomia do 16 (41), Triploidia (27), Monossomia do X (26), Trissomia do 22 (20), Alterações estruturais (16), Trissomia do 15 (13), Tetraploidia (13), Trissomia do 21 (11)
Salazar <i>et al.</i> (2011)	677 casos sendo 418 resultados anormais	Trissomia do 16 (86), Triploidia (61), Monossomia do X (46), Trissomia do 21 (34), Trissomia do 22 (31), Trissomia do 15 (23), Tetraploidia (22), Alterações estruturais (22), Trissomia do 13 (13)
López <i>et al.</i> (2011)	120 amostras sendo 65 resultados anormais	Triploidia (14), Trissomia do 16 (11), Monossomia do X (9), Trissomia do 22 (8), Mosaicismo (6), Trissomia do 18 (4), Trissomia do 13 (3), Trissomia do 21 (2), Tetraploidia (1)

Autores	Amostra	Principais anormalidades encontradas (nº de casos)
Taucher <i>et al.</i> (2014)	2110 amostras sendo 956 resultados anormais	Triploidia (154), Trissomia do 16 (128), Monossomia do X (104), Trissomia do 22 (74), Trissomia do 13 (62), Trissomia do 21 (53), Alterações estruturais (49), Trissomia do 15 (42), Trissomia do 14 (30), Tetraploidia (28), Trissomia do 18 (25)
Bastos, Ramalho e Dória (2014)	333 amostras sendo 91 resultados anormais	Poliploidia (21), Trissomia do 16 (17), Trissomia do 18 (12), Trissomia do 21 (8), Monossomia do X (7), Alterações estruturais (7)
Teles <i>et al.</i> (2017)	884 amostras sendo 368 resultados anormais	Triploidia (65), Trissomia do 16 (64), Trissomia do 22 (63), Monossomia do X (61), Trissomia do 21 (32), Trissomia do 13 (29), Trissomia do 18 (21), Trissomia do 15 (8)

Fonte: Desenvolvido pela autora (2020).

Em todos os trabalhos selecionados que envolviam análise genética do produto de abortamento, a principal anomalia cromossômica encontrada foi a trissomia, presente em todos os artigos analisados. As principais trissomias encontradas foram dos cromossomos 16, 22, 21 e 13, que apresentaram frequência geral de 15,40%, 9,04%, 8,31% e 4,56% respectivamente. A trissomia do cromossomo 15 (4,19%) também foi bastante comum, sendo observada em seis dos nove estudos, assim como a trissomia do cromossomo 18 (2,85%), igualmente observada em seis estudos.

Ambas as trissomias apresentam alta mortalidade decorrente das muitas malformações congênitas e seu surgimento está altamente correlacionado com a idade materna, como afirmado por Mustacchi e Peres (2000) e Rolnik *et al.* (2010).

A segunda anomalia mais encontrada em abortos espontâneos foi a triploidia, ocorrendo com frequência geral de 15,11%. Embora um embrião portador de triploidia seja claramente muito menos viável que um portador de trissomia, essa não é a maior causa de abortos, pois é mais difícil de ocorrer. Três eventos podem resultar numa triploidia: a fecundação de um único óvulo por dois espermatozoides (dispermia), fecundação de um óvulo haploide por um espermatozoide diploide (erro na divisão celular paterna), ou quando um espermatozoide haploide fecunda um óvulo diploide (fusão de um ovócito com um glóbulo polar) (JORDE *et al.*, 2004).

A monossomia do cromossomo sexual X foi considerada a terceira maior causa de abortos espontâneos de repetição, com frequência geral de 11,61%. Essa

é caracterizada como a presença de um cromossomo X com ausência total ou parcial do outro, sendo que 97% dos conceptos apresentando essa anomalia são eliminados naturalmente, com apenas 3% dos casos acarretando nativos (ALVARENGA, 2016).

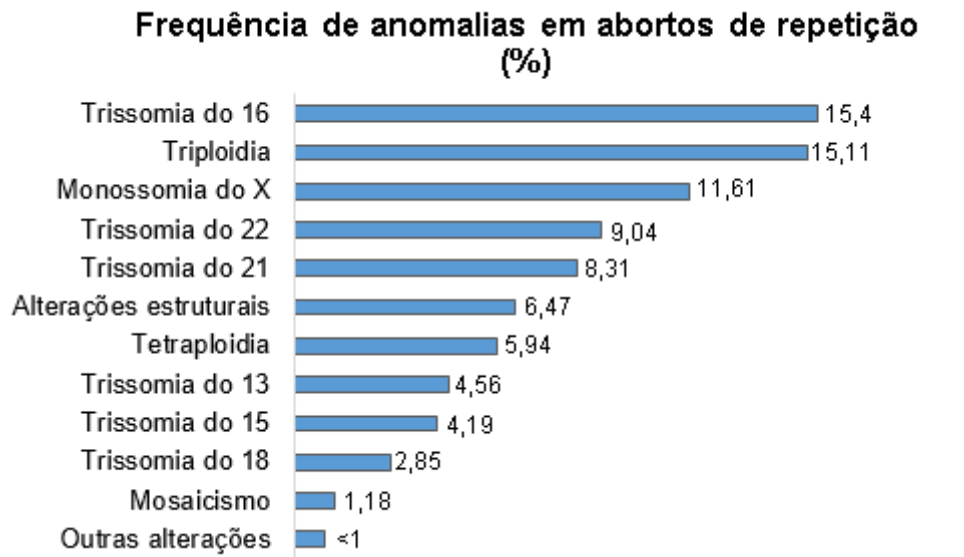
As alterações estruturais, em sua maioria, ocorrem na organização dos genes, formando rearranjos diferentes, mas não provocando grande perda de informações, o que acaba resultando em nativos normais (ROBINSON, 2015). Embora a grande maioria das anomalias cromossômicas encontradas nos conceptos tenha sido numérica, as alterações estruturais por vezes também foram responsáveis por abortos espontâneos, sendo encontradas em 6,47% dos casos.

A tetraploidia também foi encontrada como causa de abortos espontâneos habituais, estando presente em cinco dos nove artigos que tratavam especificamente de anomalias em abortamentos, apresentando frequência geral de 5,94%. Essa poliploidia, em geral, é resultado de uma falha na divisão inicial do zigoto quando os cromossomos duplicados migram ambos para uma das duas células-filhas (Jorde *et al.*, 2004).

O mosaicismo, situação na qual nem todas as células do mesmo indivíduo possuem a mesma composição genética (SCHAEFER; THOMPSON JUNIOR, 2015), resultado de erros meióticos pós-concepção, esteve presente em 1,18% dos casos. Conforme os autores, o mosaicismo geralmente se apresenta de forma mais branda, muitas vezes estando presente sem que haja expressão fenotípica.

Outras anomalias também foram observadas em menor frequência, como trissomias duplas, trissomias em outros cromossomos que não os de nº 13, 15, 16, 18, 21 e 22, Síndrome do Triplo X e Síndrome de Klinefelter, todas apresentando frequência menor que 1%.

Figura 1 – Frequência de anomalias cromossômicas encontradas em produtos de concepção.



Fonte: Desenvolvido pela autora (2020).

4.2 ALTERAÇÕES NO CARIÓTIPO DOS CASAIS COM HISTÓRICO DE AER

Nos casos de alterações genéticas em abortos de repetição, é importante que a avaliação genética seja realizada também no casal, pois muitas vezes as alterações não afetam fenotipicamente o portador, sendo o risco restrito à sua prole (OLIVEIRA *et al.*, 2011). A depender da segregação ocorrida durante a gametogênese, pode-se formar fetos que não são geneticamente equilibrados (KISS *et al.*, 2009).

Tabela 2 – Anomalias cromossômicas mais encontradas em casais com histórico de AER.

Autores	Amostra	Principais anormalidades encontradas (nº de casos)
Silva <i>et al.</i> (2007)	48 indivíduos sendo 4 afetados	Translocação recíproca balanceada (3), Constricção do braço q do cromossomo 9 (1) Inversão (81),
Ozawa <i>et al.</i> (2008)	4648 indivíduos sendo 114 afetados	Translocação recíproca (74), Translocação Robertsoniana (23), Inversão (10), Outros (9)
Kiss <i>et al.</i> (2009)	216 indivíduos sendo 9 afetados	Mosaicismo numérico dos cromossomos sexuais (5), Translocação recíproca (3), Polimorfismo (3),

Autores	Amostra	Principais anormalidades encontradas (nº de casos)
		Translocação Robertsoniana (2), Inversão (1).
Pal <i>et al.</i> (2009)	112 indivíduos sendo 5 afetados	Translocação recíproca balanceada (3), Translocação Robertsoniana (1), Mosaicismo numérico do cromossomo 21 (1)
Niroumanesh <i>et al.</i> (2011)	200 indivíduos sendo 13 afetados	Translocação recíproca equilibrada (4), Inversão (4), Translocação Robertsoniana (3), Polimorfismo (1), Marcador cromossômico (1)
Karatat <i>et al.</i> (2014)	284 indivíduos sendo 33 afetados	Polimorfismo (28), Translocação (3), Trissomia do cromossomo X (2)
Gonçalves <i>et al.</i> (2014)	245 indivíduos sendo 13 afetados	Polimorfismo (16), Mosaicismo numérico dos cromossomos sexuais (8), Translocação recíproca (3), Translocação Robertsoniana (1), Inversão (1)
Sudhir <i>et al.</i> (2016)	880 indivíduos sendo 15 afetados	Translocação recíproca (8), Polimorfismo (3), Duplicação (2), Translocação Robertsoniana (1), Inversão (1)
Fan <i>et al.</i> (2016)	3896 indivíduos sendo 58 afetados	Translocação recíproca (42), Translocação Robertsoniana (11), Inversão (5)
Elkarhat <i>et al.</i> (2019)	1254 indivíduos sendo 69 afetados	Inversão (27), Translocação recíproca (17), Translocação Robertsoniana (9), Polimorfismo (8), Mosaicismos (4), Deleção (1), Inserção (1), Isocromossomo (1), Aneuploidia numérica (1)

Fonte: Desenvolvido pela autora (2020).

As alterações estruturais foram as mais encontradas nos exames de cariotipagem dos casais que apresentavam histórico de perdas gestacionais recorrentes, o que é esperado, já que em geral cerca de 90% portadores apresentam desenvolvimento normal e desconhecem a anomalia (VASCONCELOS, 2007).

Em todos os estudos foi observada a presença de translocações recíprocas, apresentando frequência geral de 48,04%, o que se justifica pelo aumento de desequilíbrios cromossômicos durante a gametogênese, provenientes da segregação meiótica desigual dessa anomalia (KISS *et al.*, 2009). Foram observadas com maior frequência translocações recíprocas do tipo balanceadas, porém não houve pontos de quebra que tenham se destacado.

Um fator importante a se pontuar no aconselhamento genético de casais portadores de anomalias que pretendem ter filhos é o fato de que os riscos de abortos espontâneos são menores nos portadores de translocação do sexo masculino, o que pode ser explicado pelo processo de espermatogênese, no qual por meio da apoptose os gametas não balanceados são naturalmente eliminados (SILVA *et al.*, 2007).

Algumas regiões dos cromossomos diferem morfologicamente de seus homólogos, gerando variações genéticas denominadas polimorfismos, que muitas vezes são imperceptíveis fenotipicamente (OLIVEIRA *et al.*, 2011). Embora a maioria dos polimorfismos ocorram em regiões irrelevantes no funcionamento dos genes, alguns estão localizados em regiões reguladoras ou nas sequências codificantes desses, tendo efeitos importantes em processos como a transcrição (NUSSBAUM; MCINNES; WILLARD, 2016).

Nos trabalhos avaliados, os polimorfismos estavam presentes em 17,71% dos casais com história de AER, o que pode ser explicado devido ao fato de que a presença dessas variações nas regiões de heterocromatina acarreta problemas no pareamento e na disjunção dos cromossomos e, conseqüentemente, em descendentes com malformações congênitas, natimortos ou abortos espontâneos (OLIVEIRA *et al.*, 2011).

Essas alterações são mais comumente observadas envolvendo o aumento da heterocromatina no cromossomo 9 (9qh+), sendo encontradas em até 3% dos indivíduos normais (ELKARHAT *et al.*, 2009). Apesar de parecer uma variação genética sem importância clínica, muitos estudos associam sua presença a

diferentes anomalias cromossômicas presentes em suas proles, abortos espontâneos de repetição ou infertilidade (NIELSEN *et al.*, 1974).

As translocações robertsonianas também se destacaram apresentando frequência geral de 15,31%, e essas, assim como a translocação recíproca, são um rearranjo que não costuma se expressar fenotipicamente, sendo percebidas apenas na gametogênese (KISS *et al.*, 2009). Essa alteração envolve dois cromossomos acrocêntricos que perdem seus braços curtos (p) e originam um único cromossomo formado pelos dois braços longos (q) restantes, resultando em um cariógrama com apenas 45 cromossomos (NUSSBAUM; MCINNES; WILLARD, 2002).

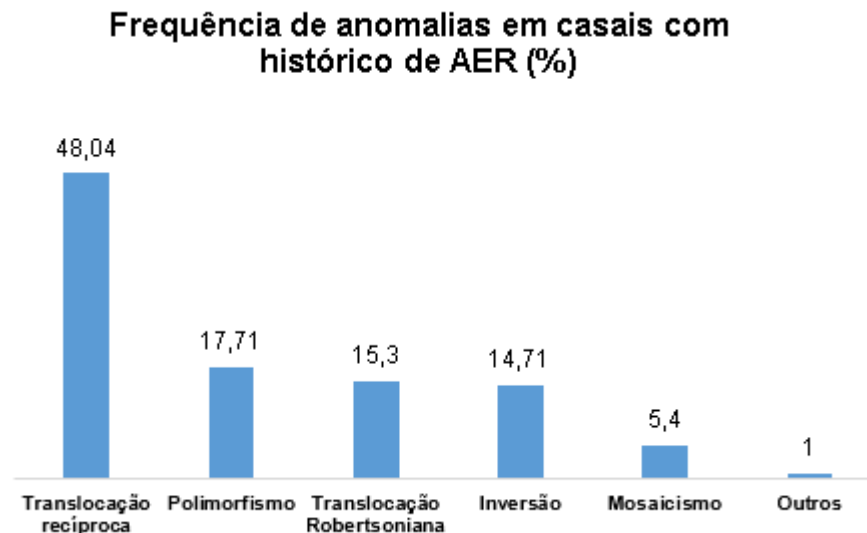
Inversões cromossômicas foram observadas em 14,71% dos casos apresentados nos estudos avaliados, indicando que essa alteração também desempenha papel na etiologia de abortos espontâneos. Quando ocorre sem afetar o centrômero, a inversão é chamada de paracêntrica; e pericêntrica, quando ocorre em braços diferentes e envolvem o centrômero (OLIVEIRA *et al.*, 2011). As inversões raramente são nocivas aos portadores, mas podem afetar sua prole se a troca de material genético entre cromossomos, o que chamamos de *crossing-over*, ocorrer no segmento invertido, interferindo no balanceamento dos gametas e ocasionando perdas gestacionais (BORGES-OSÓRIO; ROBINSON, 2013).

A quinta alteração genética mais comumente encontrada foi o mosaïcismo, em geral com o indivíduo portador apresentando dois cariótipos, mas havendo casos com indivíduos portadores de três cariótipos. Dentre os casos de mosaïcismo, destacaram-se aqueles envolvendo o cromossomo X, sendo a incidência de abortos espontâneos bastante alta em mulheres apresentando cariótipo 46,XX/45,X (LAURINO *et al.*, 2005). De acordo com Kuo e Guo (2004), isso pode estar associado à diminuição das funções ovarianas, a alterações na anatomia vascular do útero e a anormalidades uterinas subclínicas causadas pelo segundo cromossomo sexual ausente. Ainda conforme os autores, mulheres que apresentam cariótipo 46,XX/47XXX, uma anomalia que por vezes também ocasiona abortos de repetição, em geral, costumam apresentar sucesso reprodutivo.

Outras alterações foram observadas em menor frequência nos casais, como deleções, isocromossomos, inserções e duplicações. Apenas dois casos de aneuploidia envolvendo trissomia dos cromossomos sexuais foram observados, sendo um portador de cada sexo, que apresentavam cariótipos 47, XYY e 47, XXX.

A baixa incidência dessas alterações pode ser justificada pela alta mortalidade intrauterina relacionada a esses tipos de anomalias (PASTERNAK, 2002).

Figura 2 – Frequência de anomalias cromossômicas encontradas em casais com histórico de abortos espontâneos de repetição.



Fonte: Desenvolvido pela autora (2020)

4.3 RELAÇÃO ENTRE ABORTO ESPONTÂNEO DE REPETIÇÃO E IDADE MATERNA

As perdas gestacionais têm intensa relação com a história reprodutiva da mulher. Mulheres nulíparas sem histórico de perdas gestacionais e em idade de pico reprodutivo apresentam cerca de 8,9% de chance de sofrerem um aborto espontâneo, enquanto esse número aumenta para 12,4% em mulheres nulíparas da mesma idade que já sofreram um aborto (ANDERSEN *et al.*, 2000). As taxas de AER em mulheres que nunca gestaram também apresentam diferenças quando comparadas a mulheres que já gestaram, apresentando ou não histórico de AE.

Tabela 3 – Relação entre histórico reprodutivo e frequência de abortos espontâneos em mulheres entre 25 e 29 anos.

História Reprodutiva	%
Nulíparas sem AE	8,9%
Multigestas sem AE	9,3%
Nulíparas com 1 AE	12,4%

Multigestas com 1 AE	11,8%
Nulíparas com 2 AE	22,7%
Multigestas com 2 AE	17,7%
Nulíparas com 3 ou mais AE	44,6%
Multigestas com 3 ou mais AE	35,4%

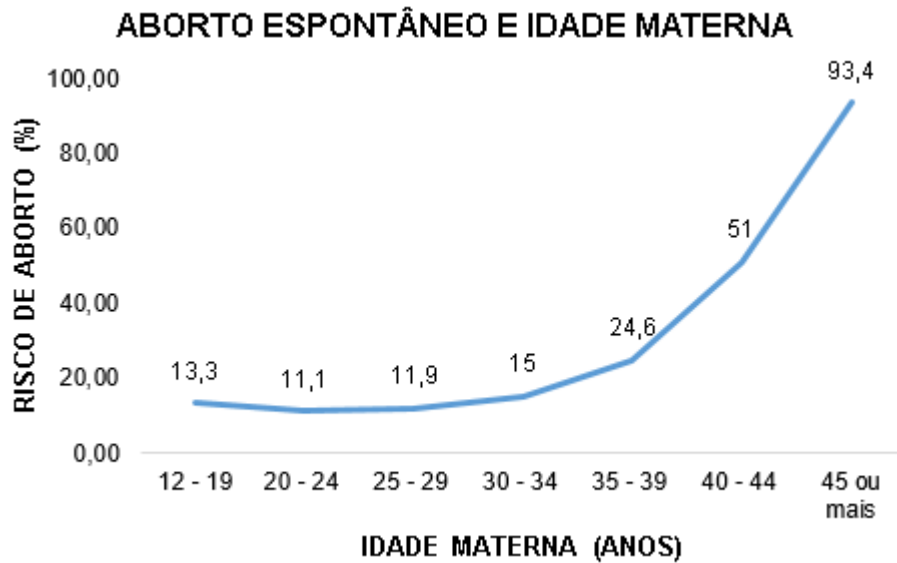
Fonte: Adaptado de Andersen *et al.* (2000)

Apesar de a história reprodutiva da mulher ser muito importante no desenvolvimento das futuras gestações, como visto anteriormente, a idade ainda é um fator superior a isso. Os estudos comprovaram que a chance de abortos de repetição é maior em mulheres acima dos 35 anos que tiveram gestações anteriores bem-sucedidas, do que em mulheres até os 30 anos que sofreram anteriormente abortos ou que tiveram natimortos.

Abortos espontâneos podem acontecer em qualquer faixa etária, porém sabe-se que as chances de ocorrerem aumentam gradativamente com o passar dos anos, não sendo preocupante até dos 35 anos, mas aumentando rapidamente depois disso (OSBORN; CATTARUZZA; SPINELLI, 2000).

De acordo com Andersen *et al.* (2000), a partir dessa idade as chances de uma gravidez bem-sucedida diminuem consideravelmente, e as perdas gestacionais ocorrem em cerca de 20% das gestações, intensificando-se a partir dos 42 anos, quando a frequência de abortos espontâneos chega a mais da metade das gestações (54,4%). As chances de abortos espontâneos de repetição acometerem mulheres na faixa dos 22 anos é de cerca de 11,1%, devido ao pico de fertilidade feminino acontecer entre os 20 e 29 anos, e em mulheres na idade média de 48 anos é de até 93,4%, conforme pode ser observado no gráfico a seguir.

Figura 3 – Relação entre risco de aborto espontâneo e idade materna avançada.



Fonte: Desenvolvido pela autora com base nos dados apresentados por Andersen *et al.* (2000)

Os estudos comprovaram efetivamente que as chances de abortos de repetição ou outras perdas fetais se intensificam com a idade materna avançada e a tendência a adiar cada vez mais a gravidez (LA ROCHEBROCHARD; THONNEAU, 2002). Isso se deve a qualidade dos óvulos, que são os mesmos desde o período embrionário, aumento de concepções cromossomicamente anormais, decrescente função hormonal ou acúmulo de diversos fatores ambientais com o passar dos anos (ANDERSEN *et al.*, 2000; LA ROCHEBROCHARD; THONNEAU 2002; OSBORN; CATTARUZZA; SPINELLI, 2000).

4.4 RELAÇÃO ENTRE ABORTO ESPONTÂNEO DE REPETIÇÃO E IDADE PATERNA

Embora a maioria dos estudos retratem apenas a influência da idade materna no surgimento de anomalias genéticas no embrião, é importante ressaltar que a idade paterna também tem participação nisso, tendo em vista que, como o DNA espermático passa por mais ciclos de replicação que o DNA dos óvulos, as chances de ocorrerem erros nesse processo são maiores (NUSSBAUM; MCINNES; WILLARD, 2016). Diversos trabalhos mostram que a maioria dos parâmetros de qualidade do sêmen como concentração, volume e mobilidade diminuem com a idade, seja em decorrência dos hormônios sexuais, função testicular, seja por alterações no DNA dos espermatozoides, o que contribui para o desenvolvimento

embrionário inadequado, falha de implantação e conseqüente aborto (MCQUEEN; ZHANG; ROBINS, 2019).

Estudos realizados por Sartorelli, Mazzucatto e Pina-Neto (2001), avaliando a qualidade do sêmen de homens entre 20 e 74 anos, mostraram que, com o passar da idade, ocorre uma queda de cerca de 9% na mobilidade e de 29,4% na vitalidade dos espermatozoides, muito provavelmente pelo aumento de espermatozoides defeituosos produzidos. Além disso, de acordo com os mesmos autores, a frequência de anomalias ocorrendo no DNA desses é maior (2,8% em homens na faixa dos 22 anos, 7,1% em homens com 40 anos e 13,6% em homens com média de 50 anos), sendo que todos os doadores de sêmen apresentavam cariótipo normal (46, XY).

A taxa de anomalias numéricas encontradas não foi muito alta, mas nessas se destacavam o maior número de complementos hiper-haploides em homens mais velhos, principalmente nos cromossomos do grupo C (1,2%) e do grupo G (0,66%) (ANEXO B). Tanto a hiper-haploidia, caracterizada pela presença de cromossomos ou segmentos cromossômicos extras ao padrão haploide dos gametas, quanto a hipo-haploidia, caracterizada pela ausência desses, são resultados de uma não-disjunção meiótica (PAIVA *et al.*, 1999). Quanto às anomalias estruturais, os fragmentos acêntricos e quebras cromossômicas se destacaram com 38,2% e 19,1% de frequência respectivamente. Os doadores mais velhos apresentavam também cerca de 1,5% de quebras de cromátides (SARTORELLI; MAZZUCATTO; PINA-NETO, 2001).

Outras características como a hipoespermia (volume de sêmen muito baixo), azoospermia (ausência de espermatozoides) e número de espermatozoides com morfologia anormal também aparecem com mais frequência em homens mais velhos (CAVALCANTE *et al.*, 2008). Em estudos realizados por Eskenazi *et al.* (2003), foi constatada também a redução de até 0,7% da motilidade e 0,9% da morfologia normal a cada ano, observando-se que homens mais velhos na faixa etária de 50 anos apresentam diminuição de 28% da motilidade espermática se comparados com homens mais jovens, na faixa dos 30 anos.

Além da idade, outros fatores podem deteriorar o sêmen e alterar a fertilidade masculina, influenciando as perdas gestacionais da parceira, como infecções urogenitais, doenças vasculares ou, assim como nas mulheres, acúmulo de diversos fatores ambientais ao longo do tempo (CAVALCANTE *et al.*, 2008).

Tabela 4 – Relação entre idade masculina e alterações no DNA espermático.

Características analisadas	até 40 anos	acima de 40 anos
Mobilidade	32,8%	23,8%
Vitalidade	83,6%	53,0%
Aberrações estruturais	4,0%	9,5%
Hipo-haploidia	12,9%	14,7%
Hiper-haploidia	0,4%	2,5%
Aneuploidia	0,8%	5,0%

Fonte: Adaptado de Sartorelli, Mazzucatto e Pina-Neto (2001)

5 CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos no presente trabalho, foram observadas presença de anormalidades cromossômicas em mais de 40% das amostras de abortos avaliadas, com predomínio de alterações numéricas como trissomias e triploidias, justificado por essas serem extremamente deletérias. As amostras de casais que apresentavam histórico de abortos de repetição relataram um número muito menor de afetados. Lembrando que esta análise foi realizada nos indivíduos que constituíam o casal, onde foi encontrado cerca de 2% de anomalias; o que era esperado, considerando que poucos indivíduos que apresentam erros cromossômicos são fenotipicamente normais. Nestes casos as alterações estruturais predominaram, em especial as translocações recíprocas e Robertsonianas.

Além disso, foi observado que a chance de ocorrerem abortos espontâneos de repetição é maior em mulheres que sofreram abortos anteriores, e proporcional tanto a idade materna quanto a paterna, pois com o passar do tempo os gametas sofrem alterações em seu DNA que podem ser passados para sua prole.

Para um melhor entendimento dos efeitos da idade e das alterações genéticas na fertilidade, são necessários estudos contínuos e duradouros a respeito, buscando o aperfeiçoamento das técnicas de diagnóstico e de alternativas viáveis que ajudem os casais que planejam ter filhos a contornar essa patologia, diminuindo as taxas de abortos espontâneos e problemas decorrentes.

REFERÊNCIAS

ALVARENGA, Conrado. **Abortamento e Monossomia do X (Síndrome de Turner): o papel do espermatozoide**. 2016. Vida Bem Vinda Clínica de Reprodução Assistida. Disponível em: <http://www.vidabemvinda.com.br/blog/abortamento-e-monossomia-do-x-sindrome-de-turner-o-papel-do-espermatozoide/>. Acesso em: 21 set. 2020.

ANDERSEN, A-M. N. *et al.* Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. **British Medical Journal**, [S.l.], v. 320, n. 7251, p. 1708-1712, jun. 2000. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/320/7251/1708>. Acesso em: 01 maio 2020.

ÁRTICO, A. E.; GARCIA, M. R. L.; FELLET, R. L. **Biologia para enfermagem**. 1. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?id=e7SZBAAAQBAJ&printsec=frontcover&dq=Biologia+para+Enfermagem&hl=pt-BR&sa=X&ved=0ahUKEwjxssevYfXoAhVIJrkGHXgFDkUQ6AEIJzAA#v=onepage&q&f=false>. Acesso em: 30 nov. 2019.

BASTOS, R.; RAMALHO, C.; DÓRIA, S. Estudo da Prevalência de Anomalias Cromossômicas em Abortamentos Espontâneos ou Mortes Fetais. **Revista Científica da Ordem dos Médicos**, Porto, v. 27, n. 1, p. 42-48, jan./fev. 2014. Disponível em: <https://actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/3952/3877>. Acesso em: 21 ago. 2020.

BONASSA, R. T. *et al.* Caracterização de casos de internação por abortos complicados na macrorregião sul catarinense. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, [S.l.], v. 44, n. 3, p. 88-100, jul./ag./set. 2015. Disponível em: <http://www.acm.org.br/acm/seer/index.php/arquivos/article/view/40/35>. Acesso em: 30 nov. 2019.

BORGES-OSÓRIO, M. R.; ROBINSON, W. M. **Genética Humana**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013. Disponível em: https://books.google.com.br/books?id=-FKWf4iCaQYC&printsec=frontcover&dq=Gen%C3%A9tica+Humana+3ed&hl=pt-BR&sa=X&ved=2ahUKEwig_qzKvt_sAhUklbkGHQRgCkkQ6AEwAHoECAQQAg#v=onepage&q=Gen%C3%A9tica%20Humana%203ed&f=false. Acesso em: 21 ago. 2020.

CASAGRANDE, G. L.; MAESTRELLI, S. R. P. **Como os estudantes de Medicina e Odontologia da Universidade Federal de Santa Catarina conceituam e exemplificam doenças genéticas?** In: V Encontro Nacional de Pesquisa em Educação em Ciências, 2005, Bauru. Atas do Encontro Nacional de Pesquisa em Educação em Ciências. Bauru: ABRAPEC, 2005. vol. 5. Disponível em: <https://docplayer.com.br/70026558-Como-os-estudantes-de-medicina-e-odontologia-da-universidade-federal-de-santa-catarina-conceituam-e-exemplificam-doencas-geneticas.html>. Acesso em: 11 dez. 2019.

CAVALCANTE, M. B. *et al.* Interferência da idade sobre a qualidade

seminal. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Fortaleza, v. 30, n. 11, p. 561-565, nov. 2008. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032008001100006. Acesso em: 21 jul. 2020.

ELKARHAT, Z. *et al.* Chromosomal abnormalities in couples with recurrent spontaneous miscarriage: a 21-year retrospective study, a report of a novel insertion, and a literature review. **Journal of Assisted Reproduction and Genetics**, [S.l.], v. 36, n. 1, p. 499-507, 2019. Disponível em: <http://web-a-ebSCOhost.ez318.periodicos.capes.gov.br/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=1&sid=02c879c6-a20c-4287-a893-5ac5407e0b9a%40sessionmgr4007>. Acesso em 01 nov. 2020.

ESKENAZI, B. *et al.* The association of age and semen quality in healthy men. **Human Reproduction**, [S.l.], v. 18, n. 2, p. 447-454, nov. 2002. Disponível em: <https://academic.oup.com/humrep/article/18/2/447/639258>. Acesso em: 31 out. 2020.

FAN H-T. *et al.* Structural chromosomal abnormalities in couples in cases of recurrent spontaneous abortions in Jilin Province, China. **Genetics Molecular Research**, [S.l.], v. 15, n. 1, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26909916/>. Acesso em 02 nov. 2020.

GONÇALVES, R. O. *et al.* Chromosomal abnormalities in couples with recurrent first trimester abortions. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Salvador, v. 36, n. 3, p. 113-117, 2014. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032014000300113#:~:text=The%20major%20chromosomal%20abnormalities%20found,the%20group%20of%20women%20included. Acesso em: 29 out. 2020.

HOROVITZ, D. D. G.; LLERENA JUNIOR, J. C.; MATTOS, R. A. Atenção aos defeitos congênitos no Brasil: panorama atual. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 4, p. 1055-1064, jul./ago. 2005. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2005000400008&lng=en. Acesso em: 26 jul. 2020.

JORDE, L. B. *et al.* **Genética Médica**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?id=bpwvfjvDmOMC&printsec=frontcover&dq=Genetica+Medica&hl=pt-BR&sa=X&ved=2ahUKEwi9m9OpjfnrAhUalLkGHZDzC7QQ6AEwAHoECAEQAg#v=onepage&q=Genetica%20Medica&f=false>. Acesso em: 18 set. 2020.

KARATAS A. *et al.* Evaluation of chromosomal abnormalities and common thrombophilic mutations in cases with recurrent miscarriage. **African Health Sciences**, Bolu, v. 14, n. 1, p. 216-222, 2014. Disponível em: <http://web-a-ebSCOhost.ez318.periodicos.capes.gov.br/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=1&sid=5fa7b57a-ec36-44a4-b459-e546780f2623%40sessionmgr4006>. Acesso em 02 nov. 2020.

KISS, A. *et al.* Anormalidades cromossômicas em casais com história de aborto recorrente. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Porto Alegre, v. 31, n.

2, p. 68-74, fev. 2009. Disponível em:
https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032009000200004.
 Acesso em: 04 dez. 2019.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. **Robbins Patologia Básica**. 9 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. Disponível em:
<https://books.google.com.br/books?id=gA3bolA6jnQC&printsec=frontcover&dq=Patologia+B%C3%A1sica&hl=pt-BR&sa=X&ved=2ahUKEwjPpduMtOTsAhWPLLkGHdwqDbMQ6wEwAHoECAMQAQ#v=onepage&q=Patologia%20B%C3%A1sica&f=false>. Acesso em: 30 out. 2020.

KUO, P-L,; GUO, H-R. Mechanism of recurrent spontaneous abortions in women with mosaicism of X-chromosome aneuploidies. **Fertility And Sterility**, [S.l.], v. 82, n. 6, p. 1594-1601, dez. 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15589865/>. Acesso em: 30 out. 2020.

LAROCHEBROCHARD, E.; THONNEAU, P. Paternal age and maternal age are risk factors for miscarriage; results of a multicentre European study. **Human Reproduction**, [S.l.], v. 17, n. 6, p. 1649-1656, jan. 2002. Disponível em: <https://academic.oup.com/humrep/article/17/6/1649/2919231>. Acesso em: 02 ago. 2020.

LAURINO, M. Y. *et al.* Genetic Evaluation and Counseling of Couples with Recurrent Miscarriage: recommendations of the national society of genetic counselors. **Journal Of Genetic Counseling**, [S.l.], v. 14, n. 3, p. 165-181, jun. 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15959648/>. Acesso em: 30 out. 2020.

LÓPEZ, A. G. A. *et al.* Diagnóstico citogenético en aborto espontáneo del primer trimestre. **Ginecología y Obstetricia de Mexico**, Toriello Guerra, v. 79, n. 12, p. 779-784, dez. 2011. Disponível em: <http://web-eb-scohost.ez318.periodicos.capes.gov.br/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=1&sid=8bb35030-2128-4662-a0be-d74f4b4ba410%40pdc-v-sessmgr03>. Acesso em: 21 ago. 2020.

MALUF, S. W.; RIEGEL, M. **Citogenética Humana**. 1. ed. Porto Alegre: Artmed, 2011. Disponível em:
<https://books.google.com.br/books?id=tC9VdBFW0wsC&printsec=frontcover&hl=pt-BR#v=onepage&q&f=false>. Acesso em: 04 dez. 2019.

MATTAR, R.; TRAINÁ, E.; DAHER, S. Limites na investigação imunológica e genética em aborto recorrente. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, São Paulo, v. 37, n. 3, p. 101-104, jan. 2015. Disponível em:
https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032015000300101. Acesso em: 21 abr. 2020.

MCQUEEN, D. B.; ZHANG, J.; ROBINS, J. C. Sperm DNA fragmentation and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. **Fertility And Sterility**, Chicago, v. 112, n. 1, p. 54-60, jul. 2019. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31056315/>. Acesso em: 15 out. 2020.

MORAES, A. C. de *et al.* Abordagem citogenética e molecular em material de

abortos espontâneos. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, São Paulo, v. 27, n. 9, p. 554-560, fev. 2005. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032005000900009&lng=en&nrm=iso&tlng=pt. Acesso em: 09 ago. 2020.

MORALES, C. *et al.* Cytogenetic study of spontaneous abortions using semi-direct analysis of chorionic villi samples detects the broadest spectrum of chromosome abnormalities. **American Journal Of Medical Genetics Part A**, [S.l.], v. 146, n. 1, p. 66-70, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18074370/>. Acesso em: 05 dez. 2019.

MUSTACCHI, Z.; PERES, S. Estudo do cariótipo humano e principais cromossomopatias. *In*: MUSTACCHI, Z.; PERES, S. **Genética baseada em evidências: síndromes e heranças**. São Paulo: Cid, 2000. Cap. 6. p. 263-335.

NIELSEN J. *et al.* Frequency of 9qh+ and risk of chromosome aberrations in the progeny of individuals with 9qh+. **Humangenetik**. [S.l.], v. 21, n. 3, p. 211-216, 1974. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4136265/>. Acesso em: 21 nov. 2020.

NIROUMANESH S. *et al.* A cytogenetic study of couples with repeated spontaneous abortions. **Annals of Saudi Medicine**. [S.l.], v 31, n. 1, p. 77-79, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21245604/>. Acesso em: 23 out. 2020.

NUSSBAUM, R. L.; MCLNNES, R. R.; WILLARD, H. F. THOMPSON & THOMPSON: **Genética Médica**. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

NUSSBAUM, R. L.; MCLNNES, R. R.; WILLARD, H. F. THOMPSON & THOMPSON: **Genética Médica**. 8 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

OLIVEIRA, M. A. *et al.* Alterações no cariótipo que podem gerar infertilidade ou abortamento de repetição. **Femina**, [S. l.], v. 39, n. 2, p. 91-96, fev. 2011. Disponível em: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=604881&indexSearch=ID>. Acesso em: 21 out. 2020.

OSBORN, J. F.; CATTARUZZA, M. S.; SPINELLI, A. Risk of Spontaneous Abortion in Italy, 1978-1995, and the Effect of Maternal Age, Gravidity, Marital Status, and Education. **American Journal Of Epidemiology**, Roma, v. 151, n. 1, p. 98-105, fev. 2000. Disponível em: <https://academic.oup.com/aje/article/151/1/98/89039>. Acesso em: 15 set. 2020.

OZAWA N. *et al.* Pregnancy outcomes of reciprocal translocation carriers who have a history of repeated pregnancy loss. **Fertility and Sterility**, [S.l.], v. 90, n. 4, p. 1301-1304, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18166176/>. Acesso em: 02 nov. 2020.

PAIVA, W. J. M. *et al.* The chromossomal constitution of spermatozoa from eight normal, healthy brazilian men. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 32, n. 2, p. 199-202, abr./maio/jun. 1999. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/237620359_THE_CHROMOSOMAL_CON

STITUTION_OF_SPERMATOZOA_FROM_EIGHT_NORMAL_HEALTHY_BRAZILIAN_MEN. Acesso em: 21 nov. 2020.

PAL S. *et al.* Chromosomal abnormalities and reproductive outcome in Malaysian couples with miscarriages. **Singapore Medical Journal**. [S.l.], v. 50, n. 10, p. 1008-1012, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19907893/>. Acesso em 31 out. 2020.

PASTERNAK, Jack J. **Genética Molecular Humana**: mecanismos das doenças hereditárias. Ontario: Manole, 2002. Disponível em: https://books.google.com.br/books?id=YeB_yqdju78C&printsec=frontcover&dq=gen%C3%A9tica+molecular+humana&hl=pt-BR&sa=X&ved=2ahUKEwjEpvXZsojtAhVZF7kGHd_-DwgQ6AEwAXoECAEQAg#v=onepage&q=gen%C3%A9tica%20molecular%20humana&f=false. Acesso em: 16 nov. 2020.

PEREIRA, T. M. *et al.* Frequência das Anormalidades Cromossômicas: Importância para o diagnóstico citogenético. **Arquivos de Ciências da Saúde**, Bauru, v. 16, n. 1, p.13-30, jan./fev./mar. 2009. Disponível em: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=535610&indexSearch=ID>. Acesso em 21 abr. 2020.

ROBINSON, Tara Rodden. **Genética para leigos**. 2. ed. Rio de Janeiro: Alta Books, 2015. Disponível em: https://books.google.com.br/books?id=V85YCwAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=pt-BR&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false. Acesso em: 19 set. 2020.

ROLNIK, D. L. *et al.* Análise citogenética em material de abortamento espontâneo. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 56, n. 6, p. 681-683, ago. 2010. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-42302010000600017&script=sci_arttext. Acesso em: 07 jul. 2020.

SALAZAR, A. U. *et al.* Estudio Citogenético en 677 casos de aborto espontâneo. **Revista da Associação Científica Nacional de Estudantes de Medicina do Chile**. [S.l.], v. 5, n. 2, p. 74-77, 2011. Disponível em: <https://issuu.com/revistaanacem/docs/16-19-pb>. Acesso em: 30 out. 2020.

SARTORELLI, E. M. P.; MAZZUCATTO, L. F.; PINA-NETO, J. M. Effect of paternal age on human sperm chromosomes. **Fertility And Sterility**, [S. l.], v. 76, n. 6, p. 1119-1123, jun. 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11730737/>. Acesso em: 30 ago. 2020.

SCHAEFER, G. B.; THOMPSON JUNIOR, J. N. **Genética Médica**: uma abordagem integrada. Porto Alegre: Amgh, 2015. Disponível em: [https://pdf.zlibcdn.com/dtoken/9a3b4d072638a32b5cf64fa355b00f3c/Gen%C3%A9tica_M%C3%A9dica_-_Uma_Abordagem_Integrada_by_G._Br_4984469_\(z-lib.org\).pdf](https://pdf.zlibcdn.com/dtoken/9a3b4d072638a32b5cf64fa355b00f3c/Gen%C3%A9tica_M%C3%A9dica_-_Uma_Abordagem_Integrada_by_G._Br_4984469_(z-lib.org).pdf). Acesso em: 12 out. 2020.

SERIO, Lilian. **Como a Fragmentação do DNA do Espermatozoide pode afetar a**

Fertilidade? 2018. Fertibaby Medicina Reprodutiva. Disponível em: <https://fertibabyceara.com.br/17796-2/>. Acesso em: 11 ago. 2020.

SILVA, A. E. *et al.* Casais com abortamento espontâneo recorrente: participação das translocações cromossômicas. **Arquivos de Ciências da Saúde**, [S. l.], v. 14, n. 4, p. 211-215, out./nov./dez. 2007. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/porta1/resource/pt/lil-514619>. Acesso em: 09 ago. 2020.

SOUSA, T. C. de *et al.* Estudo citogenético de anormalidades cromossômicas em abortos espontâneos. **Revista Interdisciplinar**, Teresina, v. 11, n. 2, p.97-101, abr./maio/jun. 2018. Disponível em: https://revistainterdisciplinar.uninovafapi.edu.br/index.php/revinter/article/view/149/pdf_366. Acesso em: 05 dez. 2019.

SOUZA, P. R. E. *et al.* **Genética Geral Para Universitários**. Recife: Edufrpe, 2015. Disponível em: https://www.dropbox.com/s/ixjwhqgox1kk0ee/Genetica_Geral_web.pdf?dl=0. Acesso em: 22 set. 2020.

SUDHIR N. *et al.* Cytogenetic analysis in couples with recurrent miscarriages: a retrospective study from Punjab, north India. **Journal of Genetics**. [S.l.], v. 95, n. 4, p.887-894, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27994187/>. Acesso em: 01 nov. 2020.

SUGIURA-OGASAWARA, M.; OZAKI, Y.; SUZUMORI, N. Management of recurrent miscarriage. **Journal Of Obstetrics And Gynaecology Research**, [S.l.], v. 40, n. 5, p. 1174-1179, maio 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24754846/>. Acesso em: 13 set. 2020.

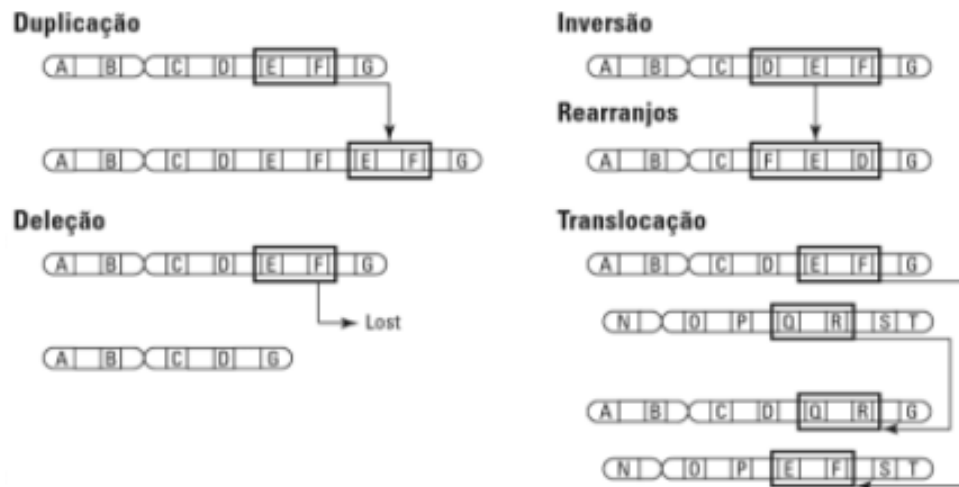
TAUCHER, S. C. *et al.* Estudio cromossômico en abortos espontâneos. **Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología**, [S.l.], v. 79, n. 1, p. 40-46, 2014. Disponível em: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262014000100007. Acesso em: 31 out. 2020.

TELES, T. *et al.* Frequency of Chromosomal Abnormalities in Products of Conception. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, [S.l.], v. 39, n. 3, p. 110-114, mar. 2017. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-72032017000300110&script=sci_arttext&t1ng=en. Acesso em: 30 nov. 2019.

VASCONCELOS, Beatriz. **Estudo da frequência de aberrações cromossômicas nos pacientes atendidos na Unidade de Genética do Instituto da Criança entre 1992 e 2002**. 2007. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5141/tde-11032008-143427/publico/beatrizvasconcelos.pdf>. Acesso em: 25 ago. 2020.

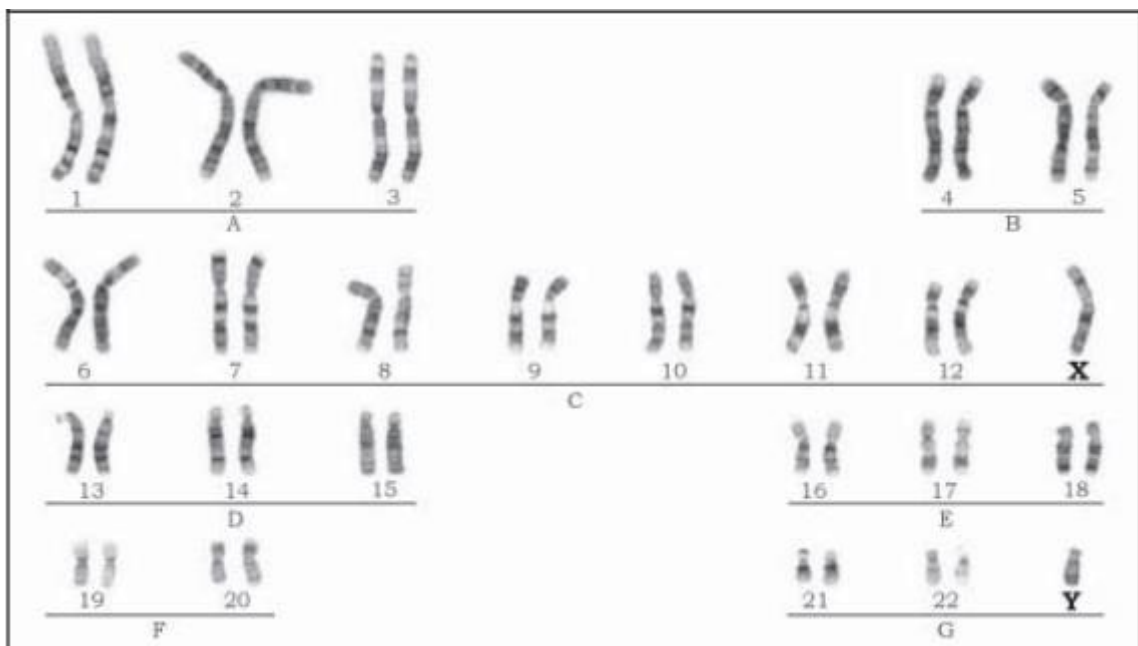
ANEXO(S)

ANEXO A – Rearranjos cromossômicos estruturais



Fonte: Robinson ([2015], p. 233)

ANEXO B – Representação gráfica de cariótipo humano masculino



Fonte: Mustacchi e Peres ([2000], p.267)