Anais do Congresso Brasileiro de Iniciação Científica
(https://periodicos.unisanta.br/COB)

ISSN 2317-1316

ASPECTOS GENÉTICOS E O IMPACTO DAS ANOMALIAS CROMOSSÔMICAS NA ETIOPATOGÊNESE DO ABORTO ESPONTÂNEO RECORRENTE

GENETIC ASPECTS AND THE IMPACT OF CHROMOSOMAL ABNORMALITIES IN THE PATHOGENESIS OF RECURRENT PREGNANCY LOSS

Vitória Franco Parra Biudes, Carolina Rodrigues Lincoln de Carvalho Molina

Universidade Santa Cecília, Ciências da saúde, Bacharelado em Biomedicina
E-mail para contato: vitoria.franco03@gmail.com

RESUMO – O aborto espontâneo recorrente (AER) constitui um desafio clínico e reprodutivo, associado a fatores anatômicos, endócrinos, imunológicos e genéticos. Este estudo teve como objetivo analisar a participação das alterações cromossômicas parentais e embrionárias na etiopatogênese do AER. Realizou-se uma revisão da literatura a partir do trabalho de conclusão de curso da autora. Os estudos discutidos destacam rearranjos estruturais parentais, aneuploidias embrionárias e mosaicismo como fatores associados às perdas gestacionais. A análise de cariótipo, microarray cromossômico e sequenciamento de nova geração pode auxiliar a investigação, enquanto o aconselhamento genético individualizado contribui para decisões reprodutivas informadas.

Palavras-chave: Perda gestacional recorrente; Genética; Anomalias cromossômicas; Aneuploidias; Aconselhamento genético.

ABSTRACT – Recurrent pregnancy loss (RPL) is a clinical and reproductive challenge associated with anatomical, endocrine, immunological, and genetic factors. This study aimed to analyze the role of parental and embryonic chromosomal alterations in the pathogenesis of RPL. A literature review was conducted based on the author's undergraduate thesis. The reviewed studies highlight parental structural rearrangements, embryonic aneuploidies, and mosaicism as factors associated with pregnancy loss. Karyotyping, chromosomal microarray analysis, and next-generation sequencing may support genetic investigation, while individualized genetic counseling can help couples make informed reproductive decisions.

Keywords: Recurrent pregnancy loss; Genetics; Chromosomal abnormalities; Aneuploidies; Genetic counseling.

ISSN 2317-1316

1 INTRODUÇÃO

O aborto espontâneo recorrente (AER) é definido como a ocorrência de duas ou mais perdas gestacionais. Embora critérios anteriores exigissem três episódios, diretrizes atuais permitem iniciar a investigação após a segunda perda, considerando o histórico clínico e reprodutivo do casal (Guerrero., *et al*, 2020).

A complexidade clínica e etiológica do AER aumenta porque uma parcela significativa dos casos permanece sem causa identificada, mesmo após a investigação de fatores anatômicos, hormonais, trombofílicos e imunológicos (Horne; Alexandre, 2005). Sob o aspecto psicológico, as perdas recorrentes podem provocar ansiedade e estresse nos casais, o que reforça a importância das pesquisas sobre as causas do problema (Rai; Regan, 2006).

Entre os fatores associados às perdas gestacionais precoces, destacam-se as alterações genéticas, especialmente as anomalias cromossômicas embrionárias. A reprodução humana é um processo biológico complexo, que exige precisão nas divisões celulares meióticas e mitóticas para assegurar a estabilidade cromossômica do concepto. Falhas na segregação cromossômica ou a herança de rearranjos estruturais parentais podem resultar em embriões com alterações incompatíveis com o desenvolvimento gestacional (Melo et al., 2023).

Com o intuito de esclarecer esses mecanismos, este estudo propõe uma análise detalhada da participação genética na etiopatogenia do AER, descrevendo desde as bases da reprodução e os desvios parentais até os testes de alta resolução empregados no suporte clínico.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Este projeto de pesquisa caracteriza-se como uma revisão de literatura integrativa. A coleta de dados secundários foi realizada por meio do levantamento de artigos científicos nas bases de dados PubMed (National Center for Biotechnology Information) e na SciELO (Scientific Electronic Library Online), utilizando descritores em saúde (DeCS/MeSH) nos idiomas português e inglês, combinados com os operadores booleanos AND e OR, tais como: "aborto de repetição" (recurrent miscarriage), "fatores imunológicos" (immunological factors), "genética" (genetics) e "imunotolerância" (immunotolerance). Foi adotado critérios de inclusão e exclusão bem definidos, como estudos publicados no período entre 1997 a 2026, e que abordassem os mecanismos imunológicos (relação HLA-G/KIR, citocinas e populações

ISSN 2317-1316

celulares) ou fatores genéticos (aneuploidias e translocações) na etiologia do aborto recorrente. Foram excluídos artigos duplicados entre as bases de dados, e publicações que não atendessem o recorte de tempo estabelecido e que focassem em outras causas que não ou genética. Os dados extraídos foram organizados para responder os objetivos específicos do trabalho, possibilitando uma discussão comparativa e crítica com base na literatura atual.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Bases Genéticas da Reprodução Humana e Estabilidade Cromossômica

O sucesso reprodutivo e a continuidade da espécie humana dependem da integridade do genoma e da formação correta dos cromossomos durante a gametogênese (meiose) e as primeiras divisões embrionárias pós-zigóticas (mitose). A meiose é o processo responsável pela redução do número diploide de cromossomos (2n) para o número haploide (n), garantindo que a fusão dos gametas masculino e feminino restabeleça o padrão cromossômico euploide normal do embrião (46,XX ou 46,XY) (MUNNÉ, 2006).

No entanto, a gametogênese humana está sujeita a erros, cuja frequência pode ser influenciada por fatores como idade materna avançada e instabilidade genômica. Quando ocorrem falhas na recombinação homóloga ou na segregação cromossômica durante a meiose, podem formar-se gametas aneuploides ou com rearranjos desbalanceados. A fecundação desses gametas pode resultar em conceptos com alterações cromossômicas numéricas ou estruturais, associadas à falha de implantação ou à perda gestacional precoce (MEI., *et al,* 2024).

Com os avanços tecnológicos na biomedicina, o mapeamento genômico óptico (OGM) e a análise cromossômica por microarray passaram a complementar, em contextos específicos, as técnicas citogenéticas tradicionais, permitindo detectar algumas alterações genômicas que poderiam passar despercebidas (ZHU., *et al*, 2025).

3.2. Anormalidades Cromossômicas Parentais

Aproximadamente 2% a 5% dos casais com histórico de aborto espontâneo recorrente apresentam pelo menos um parceiro portador de rearranjo cromossômico estrutural equilibrado. Embora esses indivíduos geralmente não apresentem alterações fenotípicas relacionadas ao rearranjo, podem ter maior risco de produzir gametas cromossomicamente desbalanceados,

ISSN 2317-1316

devido a alterações no emparelhamento e na segregação dos cromossomos durante a meiose. Assim, os principais rearranjos estruturais parentais descritos na literatura compreendem (ELHADY., *et al*, 2020):

- Translocações Recíprocas: Ocorrem quando há a quebra de dois ou mais cromossomos não homólogos, seguida pela troca recíproca dos segmentos fragmentados. Durante a meiose, os portadores geram múltiplos tipos de gametas (normais, balanceados e desbalanceados), resultando em embriões portadores de trissomias ou monossomias parciais que inviabilizam o desenvolvimento gestacional e provocam perdas recorrentes no primeiro trimestre.
- Translocações Robertsonianas: Envolvem a fusão cêntrica de dois cromossomos acrocêntricos (especificamente envolvendo os cromossomos 13, 14, 15, 21 e 22). Embora o portador apresente um número total de 45 cromossomos com material genético funcionalmente equilibrado, a meiose gera gametas com arranjos anômalos que levam à formação de embriões com trissomias ou monossomias completas para os cromossomos envolvidos.
- Inversões Cromossômicas: Caracterizam-se por duas quebras no mesmo cromossomo, com a rotação de 180° do segmento intermediário antes de sua reunião. Podem ser pericêntricas (quando a inversão abrange o centrômero) ou paracêntricas (quando ocorrem exclusivamente em um dos braços cromossômicos, sem envolver o centrômero). Durante o crossing-over na meiose, as inversões pericêntricas podem gerar recombinantes com duplicações e deleções significativas, comprometendo a viabilidade embrionária.
- Outros Rearranjos Estruturais e Marcadores: Incluem a presença de pequenos marcadores cromossômicos supernumerários, deleções intersticiais, duplicações e rearranjos cromossômicos complexos (CCRs) envolvendo múltiplos pontos de quebra, além de mosaicismos cromossômicos parentais de baixa frequência.

A identificação de cariótipos parentais alterados possui enorme impacto clínico, pois representa um fator de risco permanente e hereditário para gestações futuras, e permite o aconselhamento genético adequado ao casal sobre as probabilidades de recorrência e as opções reprodutivas disponíveis (ELHADY., *et al*, 2020).

3.3. Anomalias Genéticas Embrionárias, Aneuploidias e Viabilidade Gestacional

As anomalias cromossômicas embrionárias estão entre as causas mais frequentes de perda gestacional precoce (PAPAS, KUTTEH, 2021). Uma parcela expressiva dos produtos de

ISSN 2317-1316

concepção de abortamentos no primeiro trimestre apresenta alterações cromossômicas, embora essa frequência não possa ser automaticamente atribuída a todos os casos de AER. A instabilidade genômica nas fases iniciais do desenvolvimento pode ocorrer tanto em concepções naturais quanto na reprodução assistida. Dentre os principais desvios estão (AZPIROZ., *et al*, 2024):

- Aneuploidias Numéricas: Caracterizada pelo ganho ou pela perda de um ou mais cromossomos em relação ao conjunto normal. Ocorrem predominantemente devido a eventos de não disjunção meiótica (mais frequente na oogênese, fortemente associada à idade materna avançada) ou por atraso na anáfase durante as primeiras divisões mitóticas do embrião.
- Monossomias: Representam a perda de um cromossomo de um par (ex: monossomia do cromossomo X ou monossomias autossômicas). As monossomias autossômicas completas são, em sua grande maioria, letais nos estágios pré-implantacionais ou embrionários precoces, manifestando-se por falhas severas de proliferação celular e parada no desenvolvimento.
- Trissomias: Representam o ganho de um cromossomo extra, resultando em três cópias em vez de duas. Determinadas trissomias completas (como as trissomias dos cromossomos 13, 18 e 21) possuem viabilidade suficiente para permitir o término da gestação ou o nascimento com síndromes específicas; contudo, a grande maioria das trissomias envolvendo outros cromossomos (como os cromossomos 15, 16 e 22) resulta em aborto espontâneo precoce no primeiro trimestre.
- Aneuploidias Segmentares: Envolvem o ganho ou a perda de apenas um segmento submicroscópico ou regional de um cromossomo, decorrentes de quebras cromossômicas e falhas nos mecanismos de reparo do DNA durante a gametogênese ou o desenvolvimento inicial.
- Mosaicismo Embrionário: Define-se pela coexistência de duas ou mais linhagens celulares com constituições genéticas ou cromossômicas distintas em um mesmo embrião, originando-se de erros mitóticos pós-zigóticos. O mosaicismo é um fenômeno altamente prevalente em blastocistos humanos e apresenta grande complexidade diagnóstica, uma vez que sua repercussão clínica depende do grau de mosaicismo (baixo ou alto percentual de células anômalas) e da linhagem afetada (se restrito ao trofectoderma, precursor de tecidos placentários, se presente na massa celular interna precursora do feto, ou em ambas).

ISSN 2317-1316

- Poliploidias: Correspondem à presença de conjuntos haploides extras inteiros no genoma (como triploidias 69,XXY ou tetraploidias 92,XXXX), comumente associadas a erros na fecundação (como a dispermia) ou falhas na expulsão do segundo corpúsculo polar, sendo frequentemente detectadas em coortes de produtos de concepção de abortos espontâneos recorrentes.

A distinção entre embriões euploides e aneuploides é relevante na reprodução humana. Embora embriões euploides apresentem, em geral, maior potencial de desenvolvimento, alterações cromossômicas podem estar associadas a falhas de implantação ou perdas gestacionais (GARCIA-HERRERO., *et al*, 2016). A avaliação morfológica isolada não permite excluir anomalias cromossômicas, mesmo quando o embrião atinge o estágio de blastocisto (MUNNÉ, 2006).

3.4. Diagnóstico Genético e Abordagens Biomédicas Aplicadas ao AER

Com a rápida evolução científica e tecnológica da biomedicina, a investigação do aborto espontâneo recorrente superou as limitações impostas pelas metodologias citogenéticas tradicionais, incorporando ferramentas de alta resolução capazes de analisar com precisão o perfil genômico parental e embrionário (PAPAS, KUTTEH, 2021).

As principais abordagens e ferramentas diagnósticas englobam:

- Cariótipo com bandamento GTG (citogenética clássica): permite a análise da morfologia e do número de cromossomos e pode identificar rearranjos estruturais parentais. Sua solicitação deve ser individualizada, conforme a avaliação clínica. Quando aplicado aos produtos da concepção (tecidos de abortamento), apresenta limitações como falhas de cultura e possível contaminação por células maternas, que podem dificultar a interpretação do resultado.
- Microarray cromossômico (CMA): permite identificar desequilíbrios genômicos, incluindo variações no número de cópias (CNVs), microdeleções e microduplicações. Na análise de produtos da concepção, dispensa a cultura celular e pode reduzir falhas técnicas; entretanto, a contaminação por células maternas continua sendo uma possibilidade e exige avaliação apropriada.
- Sequenciamento de Nova Geração (NGS): Permite a análise genômica abrangente e de alta sensibilidade a partir de biópsias de trofectoderma embrionário ou de tecidos fetais, viabilizando a detecção de mosaicismos cromossômicos complexos, aneuploidias segmentares

ISSN 2317-1316

e variações estruturais sutis. O sequenciamento do exoma completo (WES) tem emergido como ferramenta valiosa em casais com histórico de perdas recorrentes inexplicadas e cariótipos normais, identificando mutações monogênicas de efeito materno ou fetal (como variantes em genes do complexo materno subcortical - SCMC, ou mutações autossômicas recessivas em famílias consanguíneas).

- Teste Genético Pré-implantacional (PGT): Aplicado no contexto da reprodução humana assistida associada à fertilização in vitro (FIV), o PGT divide-se em modalidades específicas para diminuir o risco de novas perdas.

a) *PGT-A (aneuploidias):* destinado à análise de alterações no número de cromossomos de embriões antes da transferência uterina. Seu benefício para reduzir perdas gestacionais ou aumentar as taxas cumulativas de nascidos vivos não está estabelecido para todos os casais com AER, de modo que sua utilização deve ser individualizada. Abordagens não invasivas (niPGT-A), baseadas na análise de DNA livre no meio de cultura embrionário, permanecem em investigação.

b) *PGT-SR (rearranjos estruturais):* pode ser utilizado por casais portadores de translocações ou inversões parentais para identificar embriões com desequilíbrios cromossômicos relacionados aos rearranjos, considerando as limitações do teste e o aconselhamento genético.

c) *PGT-M (Monogênicas)*: Utilizado para rastrear mutações gênicas específicas na prole de casais portadores de doenças hereditárias monogênicas.

d) *Avaliação do Fator Paterno*: Condições como a varicocele, o aumento da fragmentação do DNA espermático e a presença de aneuploidias nos espermatozoides (avaliadas por técnicas como FISH em esperma) demonstram correlação com falhas de implantação e perdas gestacionais recorrentes, integrando o escopo da investigação genética avançada.

3.5. Aconselhamento Genético no Aborto Espontâneo Recorrente

O aconselhamento genético é um processo de informação, comunicação e suporte emocional importante para casais que vivenciam o aborto espontâneo recorrente. Suas etapas fundamentais englobam (DUKUZE *et al*., 2023):

- Investigação Citogenética e Molecular: Solicitação e interpretação rigorosa do cariótipo de sangue periférico de ambos os parceiros e, quando aplicável, análise genética dos produtos de concepção por meio de microarray ou sequenciamento.

ISSN 2317-1316

- Análise do Histórico Clínico e Construção de Heredogramas: Revisão detalhada da árvore genealógica, identificação de histórico de perdas gestacionais, natimortos, malformações congênitas ou consanguinidade parental.
- Estimativa Quantitativa de Risco: Quantificação da probabilidade de recorrência de perdas com base na etiologia genética identificada (por exemplo, o risco de abortamento para portadores de translocações balanceadas).
- Apresentação de alternativas reprodutivas: orientação sobre possibilidades de reprodução assistida, incluindo a fertilização in vitro associada ao PGT-SR ou PGT-A quando pertinente, esclarecendo benefícios, limitações e incertezas sobre os resultados.
- Comunicação humanizada e tomada de decisão: esclarecimento das dúvidas dos pacientes sobre as causas biológicas das perdas, contribuindo para reduzir sentimentos de culpa e favorecer decisões reprodutivas informadas e conscientes.

4 CONCLUSÃO

Conclui-se que as alterações genéticas desempenham papel relevante na etiopatogênese do aborto espontâneo recorrente (AER), especialmente os rearranjos cromossômicos parentais e as aneuploidias embrionárias. A revisão evidencia que o cariótipo, o *microarray* cromossômico e o sequenciamento de nova geração podem contribuir para a investigação de causas genéticas em situações selecionadas, embora cada método apresente indicações e limitações específicas. O aconselhamento genético individualizado é fundamental para interpretar os resultados e orientar as possibilidades reprodutivas, sem pressupor que o uso de testes genéticos garanta uma gestação bem-sucedida. Estudos futuros devem aprofundar a investigação do mosaicismo embrionário e avaliar a utilidade clínica de abordagens diagnósticas não invasivas, buscando aprimorar a assistência aos casais.

5 DECLARAÇÃO DE USO DE IA

Declaração de Uso de IA: durante a elaboração deste trabalho, utilizou-se a ferramenta ChatGPT como apoio técnico para organização, condensação e adaptação do conteúdo do TCC ao formato de submissão do COBRIC e para revisão de linguagem e formatação. O conteúdo

ISSN 2317-1316

científico foi baseado no TCC e em suas referências, e o texto final foi revisado e validado pelas autoras, que assumem total responsabilidade pelo conteúdo apresentado.

6 REFERÊNCIAS

AGARWAL, S. et al. Ferramentas diagnósticas citogenéticas e moleculares na avaliação da perda gestacional de repetição: uma revisão abrangente. Journal of Assisted Reproduction and Genetics, v. 39, n. 8, p. 1701–1715, 2022.

AZPIROZ, F. *et al*. Impacto morfocinético e celular de anormalidades cromossômicas numéricas em embriões humanos pré-implantacionais. Developmental Biology, v. 505, p. 112–124, 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2023.11.008.

DUKUZE, A. *et al*. Arranjos cromossômicos parentais e seu impacto nos resultados reprodutivos em casais com perda gestacional de repetição. Frontiers in Genetics, v. 14, art. 1120930, 2023. DOI: https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1120930.

ELHADY, G. M.; KHOLEIF, D. A.; NAZMY, N. A. Aberrações cromossômicas em 224 casais com perda gestacional de repetição. Journal of Human Reproductive Sciences, v. 13, n. 4, p. 340–348, 2020.

GARCIA-HERRERO, S. *et al*. A seleção de embriões euploides por triagem cromossômica abrangente melhora os resultados clínicos em pacientes de mau prognóstico. Fertility and Sterility, v. 106, n. 4, p. 912–920, 2016. DOI: https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.06.018.

GUERRERO, B. *et al.* Células natural killer no aborto recorrente: uma visão geral. Journal of Reproductive Immunology, v. 142, art. 103209, 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103209.

HORNE, A. W.; ALEXANDER, D. A. Aborto recorrente. Journal of Family Planning and Reproductive Health Care, v. 31, n. 2, p. 103–107, 2005. DOI: https://doi.org/10.1783/1471189053629428.

MEI, J. et al. Aplicações, benefícios e limitações do teste genético pré-implantacional (PGT) na tecnologia de reprodução assistida. Frontiers in Genetics, v. 15, art. 1320450, 2024. DOI: https://doi.org/10.3389/fgene.2024.1320450.

MELO, P. *et al.* Causas genéticas do aborto esporádico e recorrente. Fertility and Sterility, v. 120, n. 5, p. 940–944, 2023. DOI: https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.08.952.

MUNNÉ, S. Anormalidades cromossômicas, morfologia do blastocisto e potencial de implantação em embriões humanos. Reproductive BioMedicine Online, v. 12, n. 4, p. 440–446, 2006.

ISSN 2317-1316

PAGE, J. M.; SILVER, R. M. Causas genéticas da perda gestacional de repetição. Clinical Obstetrics and Gynecology, v. 59, n. 3, p. 498–508, 2016.

PAPAS, R. S.; KUTTEH, W. H. Teste genético de produtos da concepção na perda gestacional de repetição: do cariótipo clássico ao microarray cromossômico e sequenciamento de nova geração. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America, v. 48, n. 2, p. 311–323, 2021.

RAI, R.; REGAN, L. Aborto recorrente. The Lancet, v. 368, n. 9535, p. 601–611, 2006. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69204-0.

TULAY, P. Diagnóstico e triagem genética pré-implantacional: visão geral histórica e tendências atuais. Journal of Assisted Reproduction and Genetics, v. 34, n. 10, p. 1251–1260, 2017.

ZHU, X. et al. Mapeamento óptico do genoma e microarray molecular para detecção de variantes estruturais complexas na perda gestacional de repetição. Genetics in Medicine, v. 27, n. 1, art. 101250, 2025.