



A ANÁLISE DO CARIÓTIPO E SUA RELAÇÃO COM OS ABORTOS RECORRENTES.

ANALYSIS OF KARYOTYPE AND YOUR RELATION WITH RECURRENT ABORTION.

DOI [10.5281/zenodo.10419889](https://doi.org/10.5281/zenodo.10419889)

LARYSSA DINIZ MORAES¹, CITOGENETICISTA
NO LABORATÓRIO CODON BIOTECNOLOGIA,
BELO HORIZONTE, E-MAIL:
laryssadm27@gmail.com.

THACYANA BEATRIZ GUIMARÃES LOPES²,
MESTRANDA EM PATOLOGIA PELA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS,
BELO HORIZONTE, E-MAIL:
thacyanalopes29@gmail.com,

CLEYSSILENE ROCHA SILVA³, BIOMÉDICA
ESTETA NA CLÍNICA SAFIRA ESTHETIC E
LASER, BELO HORIZONTE, E-MAIL:
cleyssilenerocha@gmail.com.

MARIA LECTÍCIA FIRPE PENNA⁴, ASSESSORA
CIENTÍFICA DO LABORATÓRIO CONDON
BIOTECNOLOGIA, BELO HORIZONTE, E-MAIL:
lecpenna@gmail.com.

RESUMO

O aborto recorrente (AR) é um acontecimento adverso frequente na gravidez e afeta cerca de 10 a 20% de todas as gestações clinicamente diagnosticadas. A idade materna e o número de perdas anteriores são os principais fatores de risco independentes de uma nova perda gestacional. Outros fatores associados ao AR são as alterações cromossômicas estruturais e numéricas, pois elas podem resultar em monossomias, trissomias e tetraploidias não compatíveis com a vida. Diante disso, o objetivo do presente estudo foi apresentar uma revisão integrativa sobre a determinação da importância do estudo de cariótipo para os casais com história de AR. Foi realizada uma revisão integrativa no PubMed, com amostra de 15 artigos para demonstrar a importância e a necessidade do diagnóstico de anomalias no cariótipo. A maior parte dos AR que ocorrem no primeiro trimestre devem-se a anomalias cromossômicas numéricas, principalmente as trissomias

autossômicas. Alterações na estrutura cromossômica abrangem até 6% das causas dos AR, destacando-se as translocações recíprocas. O diagnóstico das causas de perdas recorrentes pode ser feito por diferentes técnicas. O bandeamento-G é o método tradicional, mas o sequenciamento de DNA também pode ser utilizado. O teste genético pré-implantacional para aneuploidias (PGT-A) e rearranjos estruturais (PGT-SR) é um tratamento que beneficia os casais, minimizando as chances de abortamentos ao selecionar os embriões cromossomicamente normais para a transferência. Conclui-se que o estudo de cariótipo em casais com história de AR é importante para elucidar as causas da infertilidade, permitir o aconselhamento genético e a escolha do tratamento mais adequado.

Palavras-chave: aborto, aborto recorrente, anomalia cromossômica, aberração cromossômica, cariótipo, estudo de cariótipo.

ABSTRACT

Recurrent abortion (RA) is the most frequent adverse event of pregnancy and affects about 10 to 20% of all clinically diagnosed pregnancies. Maternal age and the number of previous losses are the two main independent risk factors, most predictive of a new pregnancy loss. Other factors associated with RA are structural and numerical chromosomal changes, as they can result in monosomy, trisomy and tetraploidy that are not compatible with life. Therefore, the aim of the present study was to determine the importance of the karyotype study for couples with a history of RA. An integrative review was carried out on 1 Universidade Fumec, Belo Horizonte (MG), Brasil. 2 Docente Universidade Fumec, Belo Horizonte (MG) mlcpenna@fumec.br 2 PubMed with a sample of 15 articles to demonstrate the importance and the need for the diagnosis of abnormalities in the karyotype. Most RA that occur in the first trimester are

due to numerical chromosomal abnormalities, mainly autosomal trisomies. While changes in the chromosomal structure cover up to 6% of the causes of RA, with emphasis on reciprocal translocations. The diagnosis of the causes of recurrent losses can be made by different techniques. G-banding is the traditional method, but DNA sequencing can also be used. Preimplantation genetic testing for aneuploidies (PGT-A) and structural rearrangements (PGT-SR) is a treatment that benefits such couples, as it minimizes the chances of miscarriages when selecting chromosomally normal embryos for transfer. We conclude that the study of karyotypes in couples with a history of RA is important to elucidate the causes of infertility, as well as allowing genetic counseling and choosing the most appropriate treatment for each case. Key words: abortion, recurrent abortion, chromosomal anomaly, chromosomal aberration, karyotype, karyotype study.

INTRODUÇÃO

O aborto recorrente (AR) pode ser definido como a ocorrência de três ou mais perdas espontâneas consecutivas da gravidez antes da 22ª semana de gestação. Acomete cerca de 1% dos casais e, em cerca de 50% dos casos, pode-se identificar uma causa associada. A perda de gravidez afeta cerca de 10 a 20% de todas as gestações clinicamente diagnosticadas e é o acontecimento adverso mais frequente da gestação. (Kiss *et al.*, 2009). A elucidação da causa dos AR ainda não é rotina em nosso país. A prevalência de doenças com risco de transmissão congênita nas mulheres com AR é importante, sendo indispensável maior número de pesquisas objetivando elucidar a causa do aborto. (Mattos *et al.*, 2016).

Os principais fatores de risco independentes de uma nova perda gestacional são a idade materna e o

número de perdas anteriores. As mulheres nascem com uma quantidade fixa de ovócitos. Com a idade avançada, além do envelhecimento dos óvulos, há maior predisposição a erros meióticos. Dessa forma, com o passar dos anos, a qualidade dos gametas femininos diminui, o que favorece a ocorrência de erros genéticos que podem ter como consequência o aborto. (Pylyp *et al.*, 2017).

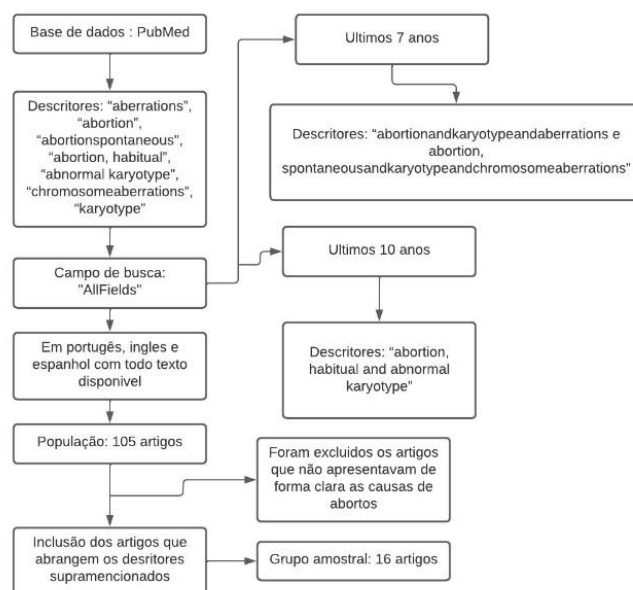
Outros fatores associados a abortos espontâneos são as alterações cromossômicas estruturais e numéricas, pois elas podem resultar em monossomias, trissomias e tetraploidias não compatíveis com a vida. Os distúrbios numéricos são mais comuns do que os estruturais e envolvem qualquer mudança da ploidia normal da espécie humana. (Milani *et al.*, 2022). Fatores genéticos, principalmente anomalias cromossômicas, são a causa mais comum de aborto espontâneo precoce (50 a 60%). (Marqui, 2018). Podem ser consequência da ocorrência de rearranjos estruturais que resultam da quebra,

recombinação ou troca cromossômica, seguida de reconstituição em uma combinação anormal, podendo ser classificado como balanceado (translocações e inversões) ou desbalanceado (deleções, duplicações e isocromossomo). (Payão *et al.*, 2017). As anomalias numéricas que geram euploidias ou aneuploidias devem-se, mais frequentemente, a não disjunção dos cromossomos homólogos na meiose I ou das cromátides irmãs durante sua migração na meiose II ou na mitose. (Freitas *et al.*, 2005).

A análise de cariótipo com bandeamento G é tradicionalmente realizada para elucidar as possíveis causas de perdas fetais, evidenciando, assim, se alguma anormalidade cromossômica foi responsável pelo aborto espontâneo.

O objetivo do presente estudo é, portanto, apresentar uma revisão bibliográfica sobre o tema da determinação da importância do estudo de cariótipo para os casais com histórico de abortos recorrentes.

METODOLOGIA



RESULTADOS

Discussão

Relação entre anomalias cromossômicas numéricas e abortos recorrentes

A maior parte dos abortos recorrentes (AR) que ocorrem no primeiro trimestre (cerca de 50-70%) devem-se a anomalias cromossômicas numéricas, o que é pouco observado naqueles que ocorrem nos segundo e terceiro trimestres. (Du *et al.*, 2018). Uma minoria das anormalidades numéricas, aproximadamente 8%,

são causadas por mosaicismos cromossômico e correspondem a 3,71% de todas as anormalidades cromossômicas detectadas. (Dai *et al.*, 2019). As anormalidades numéricas, principalmente as trissomias autossômicas, podem explicar uma proporção dos AR. (Pylyp *et al.*, 2017). Isso é corroborado por diversas pesquisas, pois a literatura, constantemente, apresenta as trissomias autossômicas como as anormalidades numéricas que são frequentemente encontradas. (Du *et al.*, 2018; Dai *et al.*, 2019; Pylyp *et al.*, 2017; Nikitina *et al.*, 2020; Soler *et al.*, 2017).

A trissomia do cromossomo 16 é descrita na literatura como a mais comum, seguida pelas trissomias dos cromossomos 21, 22, 15, 13 e 18. Cerca de 90% das trissomias são causadas por erros nas gametogêneses materna e paterna, sendo que a maior parte desses erros ocorre na meiose do oócito, enquanto outros ocorrem durante as primeiras divisões mitóticas do embrião. (Du *et al.*, 2018).

Em relação às monossomias, foi observado que a ocorrência mais comum é a monossomia do X. Em seguida, tem-se a triploidia, a tetraploidia e a poliploidia, sendo essas encontradas em materiais de aborto. (Pylyp *et al.*, 2017). Monossomias autossômicas, trissomias duplas autossômicas, síndrome de Turner (45, X), síndrome Triplo X (47, XXX), síndrome de Jacob (47, XYY) e a Triploidia (69, XXY) são outras aneuploidias que podem ser encontradas quando é realizado o estudo de cariótipo. (Du *et al.*, 2018). Tem-se que os cariótipos anormais mais encontrados em casos dos AR de segundo trimestre são: as trissomias dos cromossomos 18, 21 e 13 e a monossomia do X. (Dai *et al.*, 2019).

Quando são diagnosticadas anomalias cromossômicas, como causa de um primeiro AR, as chances de serem detectadas anormalidades no cariótipo de um segundo material de aborto são significativamente maiores. (Du *et al.*, 2018; Nikitina *et al.*, 2020). Uma

hipótese para tal fato, que precisa ainda ser mais bem investigada, é que pacientes que apresentam uma perda fetal podem ser portadores de maior vulnerabilidade genética que levaria a não disjunção cromossômica. (Ozawa *et al.*, 2019). A monossomia do X tem mais probabilidade de ocorrer devido a erros meióticos do pai do que da mãe, portanto, a idade materna, provavelmente, não está associada à ocorrência dessa anormalidade. (Ozawa *et al.*, 2019). Além disso, foi observado que as anomalias encontradas em diferentes materiais de aborto de uma mesma paciente, muitas vezes, não são de um mesmo tipo. Isso pode ser justificado pelo fato de que as causas dos vários tipos de aberrações são aleatórias. (Nikitina *et al.*, 2020).

Relação entre anomalias cromossômicas estruturais e abortos recorrentes

As alterações na estrutura cromossômica abrangem até 6% das causas de AR. Muitos rearranjos estruturais ocorrem aleatoriamente, mas a maioria parece ter origem

familiar. (Sudhir *et al.*, 2016). A idade dos pais também tem influência no aparecimento das anomalias cromossômicas estruturais. Diferentemente das aberrações numéricas, os erros estruturais são mais observados em homens e mulheres com idade média de 35 anos. (Du *et al.*, 2018; Gaboon *et al.*, 2015).

A incidência de anormalidades cromossômicas é maior nas mulheres do que nos homens, possivelmente porque anomalias compatíveis com a fertilidade no sexo feminino podem estar associadas à esterilidade no sexo masculino. (Sudhir *et al.*, 2016; Gaboon *et al.*, 2015; Kalotra *et al.*, 2018). Além disso, o tipo de anormalidade desempenha um papel importante no efeito da aberração, pois o tamanho do segmento cromossômico envolvido na frequência dos pontos de quebra e suas posições têm um papel vital na reprodução e originam, em sua maioria, translocações autossômicas balanceadas. (Pylyp *et al.*, 2017; Sudhir *et al.*, 2016).

Rearranjos cromossômicos equilibrados podem levar a uma constituição cromossômica desequilibrada nos gametas do portador. Essas anomalias podem gerar o aparecimento de aberrações cromossômicas numéricas. (Kalotra *et al.*, 2018). As aberrações numéricas foram mais comumente encontradas nas amostras de casais com translocações robertsonianas. (Pylyp *et al.*, 2017). A não disjunção meiótica, nos portadores de rearranjos recíprocos, pode levar, eventualmente, a diferentes formas de segregação, resultando em aneuploidias. (Kalotra *et al.*, 2018).

Apesar de não apresentarem efeito fenotípico no portador, as translocações e as inversões causam um risco de 50% de o feto apresentar constituição cromossômica desequilibrada, o que as tornam as mais frequentemente relatadas na literatura. (Du *et al.*, 2018; Pylyp *et al.*, 2017; Sudhir *et al.*, 2016; Gaboon *et al.*, 2015; Dong *et al.*, 2019).

As translocações fornecem a maioria dos dados relacionados a AR, pois,

em cerca de 3 a 5% dos casais com perda de gravidez repetida, verifica-se que um dos parceiros apresentava uma translocação equilibrada. A frequência de portadores dessa alteração na população é de 1:500. (Serapinas *et al.*, 2021). Dentre as translocações, observa-se uma prevalência maior das recíprocas, seguidas pelas robertsonianas. Isso porque o risco de aborto espontâneo em casais com rearranjos recíprocos é cerca de 25 a 50%, enquanto para os casais com translocação robertsoniana é de aproximadamente 25%. (Sudhir *et al.*, 2016). Nos rearranjos recíprocos foi observado, com maior frequência, o envolvimento dos cromossomos 4 e 6. E para as translocações robertsonianas, foi observado o predomínio dos cromossomos 13 e 14. Entretanto, foi encontrada na literatura menção ao envolvimento dos cromossomos 1, 7, 8, 9, 11, 12, 15, 17, 21 e 22 nos dois tipos de translocação. (Sudhir *et al.*, 2016; Gaboon *et al.*, 2015; Kalotra *et al.*, 2018).

As inversões, juntamente com as translocações, são responsáveis por 49% dos abortos espontâneos, quando um dos parceiros é portador de uma dessas anomalias. (Dong *et al.*, 2019). Foi observado que as inversões pericêntricas estão associadas aos AR. (Kalotra *et al.*, 2018). Os cromossomos que sofreram inversão, comumente citados na literatura, são o 4, o 22 e o Y. (Sudhir *et al.*, 2016; Kalotra *et al.*, 2018). Além disso, a inversão especificamente do cromossomo 9, observada no cariótipo 46, XY, inv (9) (p11; q12), às vezes, é atribuída a polimorfismos. (Serapinas *et al.*, 2021).

As deleções e duplicações são as aberrações cromossômicas encontradas em menor número e, geralmente, são relatadas juntas na literatura. Elas aparecem, normalmente, como consequências das translocações balanceadas e das inversões. Como descrito, as inversões podem causar uma exclusão ou duplicação de um segmento cromossômico durante o cruzamento na divisão meiótica.¹⁶

Da mesma forma, as anormalidades complexas podem ser comumente encontradas em casais portadores de translocações recíprocas. (Niu *et al.*, 2020).

Diagnóstico das aberrações numéricas e estruturais

O diagnóstico das causas dos AR pode ser feito por diferentes técnicas. A análise citogenética convencional em vilosidades coriônicas, utilizando o método de bandeamento-G, é considerada o melhor método de estudo para esse tipo de detecção. Caso a técnica clássica falhe, podem ser realizados os métodos de hibridização genômica comparativa convencional (CGH) e a hibridização *in situ*, com fluorescência de interfase (FISH) com sondas de enumeração de centrômero, que consistem na marcação do genoma com sondas específicas, o que permite melhor visualização. (Mattos *et al.*, 2016).

Outra forma de realizar o diagnóstico dessas causas é pela realização de extração e sequenciamento do DNA das vilosidades coriônicas ou dos produtos de concepção. A técnica de

sequenciamento de nova geração também pode ser empregada, conferindo maior certeza diagnóstica, pois é capaz de detectar alterações segmentares pequenas, como microdeleções e microduplicações, que a tecnologia FISH, geralmente, não detecta. (Dai *et al.*, 2019; Niu *et al.*, 2020).

Da mesma forma, os métodos já citados também podem ser usados para realizar a cariotipagem dos pais por meio de uma cultura de linfócitos realizada com amostras de sangue. Os exames realizados em vilosidades coriônicas, produtos da concepção e amostras de sangue dos pais permitem identificar, na maioria das vezes, a origem da aberração cromossômica, seja ela numérica ou estrutural. (Dai *et al.*, 2019; Niu *et al.*, 2020).

Indicações para análise de cariótipo dos pais

É essencial investigar a etiologia do AR para uma avaliação completa e um tratamento direcionado fornecido aos casais com histórico de perda de gravidez recorrente. (Du *et al.*, 2018). As causas mais comuns de

abortos de repetição são distúrbios endócrinos, anomalias uterinas, fatores autoimunes, distúrbios trombolíticos e a presença de alterações cromossômicas em um dos parceiros ou em ambos. (Nikitina *et al.*, 2020). A análise de cariótipo dos pais é indicada quando as demais causas, que não as genéticas, são pesquisadas e excluídas ou quando a suspeita obstétrica está mais voltada para os motivos genéticos. (Nikitina *et al.*, 2020).

As chances de recorrência de AR são maiores quando temos como causa a perda gestacional precoce e/ou a idade materna elevada. Isso é justificado, já que, na concepção natural, de 50 a 85% dos abortos de primeiro trimestre acontecem devido às aberrações cromossômicas. (Wu *et al.*, 2016). Da mesma forma, casais com uma história familiar de doenças congênitas também devem realizar o estudo citogenético, já que essas enfermidades podem desempenhar um papel importante no que diz respeito à incidência de

anomalias cromossômicas fetais. (Zhang *et al.*, 2019).

O estudo citogenético é recomendado para casais com distúrbios da fertilidade e quando há ocorrência de AR. Todos os casais que tiveram dois abortos ou mais, mesmo que já tenham filhos, são candidatos à análise citogenética, principalmente quando a causa é de etiologia desconhecida, para excluir a possibilidade de rearranjos estruturais. (Gaboou *et al.*, 2015; Serapinas *et al.*, 2021).

O aconselhamento genético, como uma opção de orientação pré-natal, deve ser oferecido a casais com aberrações cromossômicas diagnosticadas, pois reduz significativamente as chances de perdas e aumenta as taxas de gravidez viável. (Sudhir *et al.*, 2016). Da mesma forma, o diagnóstico genético pré-implantacional deve ser utilizado para ajudar tais casais a analisar e selecionar embriões geneticamente saudáveis antes da implantação. (Du *et al.*, 2018).

Tratamentos indicados

O AR é a complicação mais comum na gravidez, tornando-o um importante problema de saúde global. Em metade dos casos, sua etiologia não é definida. Os abortamentos também geram um significativo fardo psicológico e financeiro para os casais afetados. (Dong *et al.*, 2019; Wu *et al.*, 2016). Dessa forma, identificar os casais que sofreram perdas consecutivas de gravidez tem relevância clínica direta para o aconselhamento genético e a escolha do melhor tratamento de forma individualizada. (Dong *et al.*, 2019; Serapinas *et al.*, 2021).

Diferentes técnicas de reprodução assistida, como a inseminação artificial, a fertilização *in vitro* (FIV) e a injeção intracitoplasmática de esperma (ICSI), podem auxiliar na redução da taxa de AR. A FIV e a ICS podem ser feitas com transferência de embriões frescos (ET) ou com transferência de embriões congelados-descongelados (FET). Apesar de ser um importante componente da tecnologia de reprodução assistida,

pois aumenta a taxa cumulativa de gravidez, a FET pode elevar os casos de aborto espontâneo. Isso porque os embriões e blastômeros são mais sensíveis ao processo de resfriamento e descongelamento, o que pode causar danos a seus aparatos genéticos. (Wu *et al.*, 2016).

O teste genético pré-implantação para aneuploidias (PGT-A) e rearranjo estrutural (PGT-SR) é um tratamento benéfico para casais com anomalias cromossômicas, falhas repetidas na fertilização *in vitro* e mães com mais de 35 anos. Isso ocorre porque ele minimiza a chance de aborto espontâneo devido a anomalias cromossômicas, pois seleciona embriões cromossomicamente normais para transplante. Um estudo mostrou que mais de 90% dos blastômeros de embriões pré-implantação têm pelo menos uma alteração cromossômica em uma ou mais células. Isso indica que a transferência de embriões com cromossomos normais é uma forma eficaz de reduzir a taxa de aborto espontâneo e aumentar a taxa de

sobrevivência à gravidez. (Nu *et al.*, 2020).

As técnicas utilizadas para a realização do PGT-A e do PGT-SR podem interferir nos resultados das técnicas de reprodução assistida. Existem estudos que demonstram que o tratamento com PGT-A baseado em *array* pode aumentar a taxa de gravidez viável para 69,4% em comparação com FISH, que tem uma taxa de gravidez de 38,4%. (Niu *et al.*, 2020). Da mesma forma, o sequenciamento de nova geração (NGS) tem sido amplamente utilizado como técnica de PGT-A e ainda possui a vantagem de ser economicamente mais viável em comparação com a técnica baseada em *array*. (Niu *et al.*, 2020).

Prevalência no mundo

O AR afeta cerca de 15% de todas as gravidezes clinicamente reconhecidas. (Feichtinger *et al.*, 2018). Na literatura, encontramos dados sobre a prevalência de AR em alguns países. Essas perdas podem ser classificadas em primárias ou secundárias. As perdas primárias de gravidez são aquelas em que todas

as gestações anteriores resultaram em aborto espontâneo; já as perdas secundárias são aquelas em que pelo menos uma das gestações resultou em um filho vivo ou que tenha progredido mais que 22 semanas. Essas prevalências podem ser observadas na Tabela 2. (Nikitina *et al.*, 2020).

Tabela 2 - Prevalência de abortos recorrentes com cariótipo anormal e perdas primária e secundária de gravidez

PAÍS	ABORTOS RECORRENTES COM CARIÓTIPO ANORMAL (%)	PERDA DE GRAVIDEZ PRIMÁRIA (%)	PERDA DE GRAVIDEZ SECUNDÁRIA (%)
Áustria	56	56,4	81,3
Japão	33,6	39,8	47,4
Polônia	13	64,7	74,4
Rússia	35,3	43,9	52,6

Fonte: Adaptado de Nikitina *et al.* (2020).

Observam-se, também, dados sobre a prevalência de casais com anomalias cromossômicas em alguns países, que foram agrupados de acordo com os continentes a que pertencem (Tabela 3). (Sudhir *et al.*, 2016; Serapinas *et al.*, 2021).

Tabela 3 - Prevalência global de cariótipo anormal em casais

CONTINENTE	PAÍSES	CARIÓTIPO ANORMAL (%)
África	Egito	9,04
	Tunísia	6,93
América	Argentina	6,93
	Canadá	4,7
	Peru	3,86
	China	9,92
Ásia	Índia	3,06
	Japão	5
	Bélgica	5,34
Europa	Reino Unido	3,52
	Suíça	6,6

Fonte: Adaptado de Serapinas *et al.* (2021); Sudhir *et al.* (2016).

Da mesma forma, a literatura revisada por este estudo relata dados da Espanha (Soler *et al.*, 2017), do Japão (Ozawa *et al.*, 2019), da Rússia (Nikitina *et al.*, n.d.) e da Ucrânia (Pylyp *et al.*, n.d.) sobre a prevalência tanto do cariótipo anormal encontrado em materiais de aborto quanto dos tipos de aberrações cromossômicas frequentemente observados nessas amostras. (Pylyp *et al.*, 2017; Nikitina *et al.*, 2020; Soler *et al.*, 2017; Ozawa *et al.*, 2019). A Tabela 4 apresenta a prevalência de cariótipos anormais em materiais de aborto.

Tabela 4 - Prevalência de cariótipo anormal e dos tipos de aberrações cromossômicas observados em materiais de aborto

PAÍS	CARIÓTIPO ANORMAL EM MATERIAL DE ABORTO (%)	ABERRAÇÕES NUMÉRICAS (%)	ABERRAÇÕES ESTRUTURAS (%)
Espanha	70,3	88,1	5,2
Japão	82,4	76,7	2,5
Rússia	47,4	86,5	1,1
Ucrânia	50,1	93	7

Fonte: Adaptado de Ozawa *et al.* (2019); Nikitina *et al.* (2020); Pylyp *et al.* (2017); Soler *et al.* (2017).

Variações nas prevalências apresentadas podem ocorrer devido a diferenças nos tamanhos das amostras, critérios de avaliação dos casais e métodos de diagnóstico citogenético dos casais e materiais de aborto escolhidos por cada estudo. Além disso, a incidência das aberrações cromossômicas pode variar entre as diferentes populações. (Sudhir *et al.*, 2016; Gaboon *et al.*, 2015).

CONCLUSÃO

Realizar o estudo de cariótipo em casais com história de perdas recorrentes e nos produtos de concepção é importante para elucidar a causa da infertilidade, assim como permitir que o aconselhamento genético e a escolha do melhor tratamento sejam realizados conforme as individualidades e necessidades de cada casal. Conforme pode ser observado nesta revisão bibliográfica, evidencia-se a necessidade do emprego de técnicas mais sensíveis para o diagnóstico de anormalidades no cariótipo, já que elas podem ser da ordem de microaberrações que, muitas vezes, não são observadas no método tradicional.

REFERÊNCIAS

- ¹ CARVALHIDO, J. A. E. **Aborto recorrente: novas abordagens.** Dissertação (mestrado) - Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto. 2014. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/76570/2/32627.pdf> Acesso em: 25 nov. 2020.

² DAI, Rulin *et al.* Chromosomal copy number variations in products of conception from spontaneous abortion by next-generation sequencing technology.

Medicine. Baltimore, p. 18041-18041. 22 nov. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6882649/>. Acesso em: 01 abr. 2021.

³ DONG, Zirui *et al.* Genome sequencing explores the complexity chromosomal abnormalities in recurrent spontaneous abortion. **The**

American Journal of Human Genetics. China, p. 1-10. 05 dez. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6904795/pdf/main.pdf>. Acesso em: 01 abr. 2021.

⁴ DU, Yan *et al.* Chromosomal karyotype in chorionic villi of recurrent spontaneous abortion

patients. **BioscienceTrends**. China, p. 32-39. 12 jan. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29553099/>. Acesso em: 01 abr. 2021.

⁵ FEICHTINGER, M. *et al.* Embryoscopy and karyotype findings of repeated miscarriages in recurrent pregnancy loss and spontaneous pregnancy loss. **J AssistReprodGenet** 35, 1401–1406 (2018). Disponível em: [Fhttps://doi.org/10.1007/s10815-018-1226-1](https://doi.org/10.1007/s10815-018-1226-1). Acesso em: 01 abr. 2021.

⁶ FREITAS, T. M. V. **O diagnóstico de aberrações cromossômicas estruturais: aplicações da citogenética molecular à resolução de casos indefinidos pelas técnicas clássicas.** Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, 2005. Disponível em: <http://repositorio.unicamp.br/jspui/handle/REPOSIP/308147> Acesso em: 25 nov. 2020.

⁷ GABOON, NagwaEa *et al.* Structural chromosomal abnormalities in couples with recurrent abortion in Egypt. **Jornal Turco de Ciências Médicas**. Jeddah, p. 208-213. 12

jan. 2015. Disponível em:

[https://journals.tubitak.gov.tr/medica/ISSN1545-1310-5.pdf](https://journals.tubitak.gov.tr/medica/ISSN1545-1310/ISSN1545-1310-5.pdf). Acesso em: 31 mar. 2021.

⁸ KALOTRA, Vishali *et al.*

Prevalence of Cytogenetic Anomalies in Couples with Recurrent Miscarriages: A Case–control Study. **Journal Of Human Reproductive Sciences**. Punjab, p. 302-309. 15 jan. 2018. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5799936/>. Acesso em: 01 abr. 2021.

⁹ KISS, A. *et al.* Anormalidades cromossômicas em casais com história de aborto recorrente. **Rev. Bras. Ginecol. Obstetrícia**, v.31, n.2, Rio de Janeiro, Fev., 2009.

Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032009000200004. Acesso em: 25 nov. 2020.

¹⁰ MARQUI, A. B.T. Anormalidades cromossômicas em abortos recorrentes por análise de cariótipo convencional. **Rev. Bras. Saúde**

Mater. Infantil, v.18, n.2, Recife, Abr/Jun., 2018. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1519-38292018000200265&script=sci_arttext&lng=pt Acesso em: 25 nov. 2020.

¹¹ MATTOS, S. B.; CERETTA, L. B.; SORATTO, M. T. Causas relacionadas ao aborto espontâneo: uma revisão de literatura. **Rev. Interd. Estudos em Saúde**, v.5, n.2 (12) 2016. Disponível em: <https://periodicos.uniarp.edu.br/index.php/ries/article/view/839> Acesso em: 25 nov. 2020.

¹² MILANI *et al.*, Genética, Anormalidades Cromossômicas - **PubMed**. (n.d.). Retrieved August 17, 2022, Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32491623/>. Acesso em: 28 fev, 2023,

¹³ NIKITINA, Tv *et al.* Evaluation of the karyotype of repeated abortions in loss of primary and secondary recurrent pregnancy. **Jornal de Reprodução Assistida e Genética**. Russa, p. 517-525. 03 fev. 2020. Disponível em:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7125272/pdf/10815_2020_Article_1703.pdf. Acesso em: 01 abr. 2021.

¹⁴ NIU, Wenbin *et al.* Improved clinical outcomes of preimplantation genetic testing for aneuploidy using MALBAC-NGS compared with MDA-SNP array. **Bmc Pregnancy and Childbirth**. China, p. 20-388. 03 jul. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32620095/>. Acesso em: 01 abr. 2021.

¹⁵ OZAWA, Nobuaki *et al.* Maternal age, history of miscarriage, and embryonic/fetal size are associated with cytogenetic results of spontaneous early miscarriages. **Crossmark**. Berlim, p. 749-757. 09 fev. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30739229/>. Acesso em: 01 abr. 2021.

¹⁶ PAYÃO, S. L. M. *et al.* Investigação citogenética de translocação envolvendo os cromossomos 1 e 18 de pacientes com relato de aborto. Londrina 2017. **UEL**. Disponível em: <http://www.uel.br/revistas/uel/index.php/seminario/article/view/29454/2518> Acesso em: 25 nov. 2020.

¹⁷ PYLYP, Larysa Y. *et al.* Chromosomal abnormalities in products of conception of first-trimester miscarriages detected by conventional cytogenetic analysis: a review of 1000 cases. **Crossmark**. Berlim, p. 265-271. 30 out. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29086320/>. Acesso em: 01 abr. 2021.

¹⁸ SERAPINAS, Danielius *et al.* Evaluation of Chromosomal Structural Anomalies in Fertility Disorders. **Medicina**. **Basel**, p. 1-4. 04 jan. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7824539/>. Acesso em: 01 abr. 2021.

¹⁹ SOLER, Anna *et al.* Overview of chromosomal abnormalities in abortions spontaneous first quarter: a series of 1,011 sample karyotypes of consecutive chorionic villi. **CytogenetGenome Res**. Espanha, p. 81-89. 30 jun. 2017. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/Pdf/477707>. Acesso em: 01 abr. 2021.

Revista Brasileira de Biomedicina – RBB v.3, n.2, jul./dez. 2023 166

- ²⁰ SUDHIR, Neha *et al.* Cytogenetic analysis in couples with recurrent abortions: a retrospective study of Punjab, North India: um estudo retrospectivo de Punjab, norte da Índia. **Journal Of Genetics**. India, p. 887-894. 04 dez. 2016. Disponível em: <https://www.ias.ac.in/article/fulltext/jgen/095/04/0887-0894>. Acesso em: 01 abr. 2021.
- ²¹ WU, Tonghua *et al.* Molecular cytogenetic analysis of early spontaneous abortions conceived from varying assisted reprod. **Molecular Cytogenetic**. Reino Unido, p. 1-6. 12 out. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27752285/>. Acesso em: 01 abr. 2021.
- ²² ZHANG, Rui *et al.* Prevalence of chromosomes abnormalities identified by variation of copy number high-risk sequencing spontaneous pregnancies miscarriages and suspicion genetic disorders. **Journal Of International Medical Research**. China, p. 1169-1178. 16 nov. 2018. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6421393/pdf/10.1177_0300060518818020.pdf. Acesso em: 01 abr. 2021.