

## Etiologia genética do aborto recorrente

### Genetic etiology of recurrent abortion

DOI:10.34119/bjhrv4n6-166

Recebimento dos originais: 08/10/2021

Aceitação para publicação: 02/11/2021

***Daniel Alencar de Araújo***

Médico egresso do Centro Universitário UNINOVAFAPI

***Denise Teixeira Santos***

Médico egresso do Centro Universitário UNINOVAFAPI

***Larisse Yara de Carvalho***

Médicos egresso do Centro Universitário UNINOVAFAPI

***Daniela Moura Parente***

Doutora em Biotecnologia pela RENORBIO, Docente de Biologia Molecular e Genética Médica no Centro Universitário UNINOVAFAPI e Bacharel em Direito.

## 1 INTRODUÇÃO

O aborto espontâneo recorrente (AER) é definido como a ocorrência consecutiva de três ou mais abortamentos espontâneos e frequentemente se refere a perdas no primeiro trimestre de gestação. Aproximadamente 15 a 20% de todas as gestações terminam em seres humanos como abortos espontâneos recorrentes. A etiologia da perda gestacional recorrente ainda permanece sem causa definida em aproximadamente metade dos casais. Estima-se que em cerca de 15% dos casos, esteja relacionado a defeito congênito ou adquirido do útero.

Esse tipo de aborto é decorrente de anormalidades cromossômicas que são mencionadas como responsáveis por 50% a 60% dos abortos espontâneos no primeiro trimestre de gestação. As anormalidades cromossômicas incluem aberrações numéricas, translocações e mosaicismos. Existem também algumas mutações tais como C677T em N5, N10 - Metilenotetraidrofolato redutase (MTHFR) gene, considerada como fator de risco para o aborto espontâneo recorrente.

As anormalidades podem ser observadas no cariótipo de um dos parceiros a partir do estudo do cariótipo do casal que é realizado para identificar anormalidades cromossômicas estruturais em um dos progenitores. Os resultados clínicos de desequilíbrios geralmente são letais para o embrião em desenvolvimento, levando a

aborto espontâneo recorrente ou óbitos neonatais precoces. O estudo citogenético dos pais com história de aborto espontâneo recorrente e parte integrante de esclarecimento diagnóstico.

Objetivo é desenvolver uma revisão de literatura a fim de analisar os fatores genéticos mais frequentemente associados ao aborto espontâneo recorrente e tentar, assim, otimizar o diagnóstico e melhorar, desse modo, o prognóstico das mulheres portadoras dessas disfunções.

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura com busca ativa de dados em fontes secundárias nacionais e internacionais - SCIELO, Science Direct e PUBMED. Os indexadores normatizados pela BVS – Descritores de Ciência em Saúde - utilizados na pesquisa de foram: “Genética Médica”, “Aborto Recidivante”, e “Aborto espontâneo”. Os dados foram coletados durante o mês de outubro de 2015. Os artigos foram filtrados conforme ano de publicação, dos quais foram considerados apenas os trabalhos publicados entre 2010 e 2015. Foram incluídos para análise artigos originais, revisões de literatura, ensaios clínicos e estudos experimentais *in vitro* e *in vivo*. Os artigos foram selecionados conforme se adequassem à abordagem do presente estudo e conforme seu grau de relevância a respeito da temática proposta. Utilizou-se como critério de exclusão o enfoque dado à farmacologia da profilaxia e do tratamento ao aborto recorrente, tendo em vista que o objetivo do presente estudo é realizar uma revisão bibliográfica sobre a etiologia genética do aborto recorrente. Após a análise dos trabalhos selecionados e posterior consideração das informações mais relevantes, as informações foram compiladas para síntese dessa revisão de literatura.

## 3 DISCUSSÃO

Aborto espontâneo recorrente (RSA) é uma complicação obstetrícia clínica multifatorial. O reconhecimento e a determinação da etiologia genética do aborto recorrente requer conhecimento amplo. Inúmeras são as hipóteses testadas e as teorias que se dispõem a explicar a influência genética desse distúrbio. Realizou-se estudo em Munique, Alemanha, cujo objetivo era investigar se os abortos espontâneos recorrentes inexplicáveis (RSA) estavam associados com aumento das taxas de aneuploidias em espermatozoides. O estudo concluiu que 60% dos homens cujas parceiras sofriam de

abortos recorrentes inexplicados apresentavam dissomia espermática, sendo maioria dos erros meióticos da não disjunção detectados no cromossomo 16 (NEUSSER et al, 2015).

Segundo membros do departamento de Genética Médica, Ginecologia e Obstetrícia da faculdade de Medicina de Canakkale, Turquia, a etiologia genética do abortamento recorrente inexplicado em mulheres poderia estar relacionado às múltiplas variações genéticas trombofílicas herdadas. Como resultado, o rs6025 fator V de Leiden, G20210A da protrombina e genótipos ACE I / D demonstraram influência nos casos de aborto. Concluiu-se, nesse estudo, que as variações de genes combinados para estado trombofílico pode estar relacionado ao aumento do risco de abortos espontâneos, no entanto os resultados deveriam ser confirmados em estudos com amostra mais numerosa (YALCINTEPE et al, 2015).

A detecção de anormalidades cromossômicas em 43 fetos natimortos ou vitimados por abortamento espontâneo foi a base do estudo realizado no Laboratório de Medicina reprodutiva e Genética de Guangdong, China. O genoma dos tecidos fetais foi analisados por CGH- Array. Esse método de citogenética molecular é capaz de identificar alterações cromossômicas desbalanceadas, por meio da análise geral de todo o genoma num único experimento. Todas as alterações identificadas no exame de a-CGH são pesquisadas em bancos de dados internacionais que catalogam os resultados clínicos com a localização de genes e sua função. Relatou-se alterações cromossômicas significativas em 32 (74,4%) das amostras de tecidos, dos quais 26 (60,4%) possuíam aumento ou diminuição do número de cromossomos que corresponde ao cariótipo normal da espécie, caracterizadas por aneuploidias. (Y, 2015).

Um outro estudo aplicou-se a estudar a ocorrência e relação entre o polimorfismo paternal do gene codificador da metilenotetraidrofolato redutase (MTHFR) com abortos espontâneos recorrentes (RSAS), no Sul da Índia. Quinze casais com história de dois ou mais abortamentos espontâneos inexplicados tiveram DNA extraído, quantificado por eletroforese, e detecção de mutações do gene pelo método PCR-RFLP. O estudo obteve, por resultado, frequência paternal de genótipo homocigoto CC - tipo selvagem (80%), tipo CT heterocigotos (13,3%) e tipo homocigoto TT mutação (6,67%). Da mesma forma, homocigoto CC na fêmea do tipo selvagem (86,6%), tipo heterocigótico (13,3%), e do tipo homocigoto TT mutação (0%) foi registrada. Em grupos de controle casal, observamos homocigoto CC do tipo selvagem (86,6%), tipo CT heterocigotos (13,3%) e as mutações do tipo homocigotos tipo TT (0%). Concluiu-se, pois, a existência da relação

da alta frequência da mutação no gene MTHFR paterno, especificamente alelo T, com a etiologia do abortamento espontâneo ( VANILLA et al, 2015)

Outra análise científica supôs a correlação entre as conseqüências funcionais de número de cópias variantes de um gene na ocorrência do aborto recorrente inexplicado. A presença de variações no número de cópias únicas (CNVs) em abortos sugere que os seus genes integrais têm um papel na manutenção da gravidez precoce. Avaliou-se a relevância para o aborto por análise de 14 genes integrais para CNVs em vilosidades coriônicas presentes nos abortos. Seis dos catorze genes tinham expressão detectável em vilosidades e para três genes a expressão de DNA e proteína foi alterada devido à CNVs materna. Os três genes exerciam papel em processos importantes para o desenvolvimento da gravidez, como a homeostase da matriz extracelular (TIMP2 e TRAPPC2) e função dos cílios (OFD1). Concluiu-se, portanto, que a variação no número de cópias funcionais de um gene afeta processos relevantes para o desenvolvimento da gravidez, podendo, pois, estar relacionada a gênese do aborto. (WEN et al, 2015).

#### **4 CONCLUSÃO**

Inúmeras são os fatores que influenciam na gênese do aborto recorrente. Quanto às predisposições genéticas que contribuem para a ocorrência desse fenômeno, as alterações nos genes combinados para estado trombofílico, a incidência de aneuploidias tanto nos espermatozoides paternos quanto nas amostras de tecidos de fetos abortados e natimortos demonstraram correlação com o AER. A alta frequência de polimorfismo paternal do gene codificador da metilenotetraidrofolato redutase (MTHFR e a variação no número de cópias funcionais de um gene também podem designar fatores etiológicos genéticos para ocorrência de abortos recorrentes. Conclui-se, pois, que a etiologia genética do aborto recorrente é multifatorial, o que evidencia a necessidade do acompanhamento gestacional a fim de diagnosticar possíveis predisposições ao AER precocemente e, desse modo, otimizar o prognóstico materno e fetal.

## REFERÊNCIAS

1. C, Zhang;T,Zhu;Y,Chen;EY,Xu.Loss of preimplantation embryo resulting from a Pum1 gene trap mutation.Biochem Biophys Res Commun.2015
2. M, Neusser Et al.Increase chromosome 16 disomy rates in human spermatozoa and recurrent spontaneous abortions.Fertil Steril.2015
3. S, Yalcintepe Et al.Multiple Inherited Trombophilic Gene Polymorphisms in Spontaneous Abortions in Turkish Population.Int J Mol Cell Med.2015
4. I, Christiaens Et al.Two novel genetic variants in the mineralocorticoid receptor gene associated with spontaneous preterm birth.BMC Med Genet.2015
5. Y, Li Et al.Detection for chromosomal aberrations in 43 fetuses with spontaneous abortion and stillbirth by array-based comparative genomic hybridization.Zhonghua Yi Chuan Xue Za Zi.2015
6. CAETANO ,Marcos Roberto Et al.Gestational prognostic factors in women with recorrente spontanious abortion.São Paulo Medical Journal.São Paulo.2010.
7. MATTAR, Rosiane;Trainá,Evelyn;Daher,Silvia.Limites na investigação imunológica e genética em aborto recorrente.Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia.Rio de Janeiro 2015.
8. S, Vanilla Et al.Evidence of Paternal N5,N10 –Methylenetetrahydrofolate Reductase(MTHFR)C677T Gene Polymorphism in Couples with Recurrent Spontaneous Abortions (RSAs) in kolar District –A South West of India.J Clin Diagn Res.2015
9. J, When Et al.Functional consequences of copy number variants in miscarriage.Mol Cytogenet.2015
10. N, Perezza Et al.A critical update on endotelial nitric oxide synthase gene variations in women with idiopathic recurrent spontaneous abortion:genetic association study,systematic review and meta-analyses.Mol Hum Reprod.2015
11. D, Idowu Et al.Pregnancy outcomes following 24-chromosome preimplantation genetic diagnosis in couples with balanced reciprocal or Robertsonian translocations.
12. S, Ghazaey Et al.Chromosomal analysis of couples with repeated spontaneous abortions in northeastern iran.Int J Fertil Steril.2015
13. C, Chauleur Et al.Observational study of pregnant women with a previous spontaneous abortion before the 10th gestational week with and without antiphospholipid antibodies.J Thromb Haemost.2010