

GINECOLOGISTAS E OBSTETRAS ELEGEM SEUS REPRESENTANTES

MULHERES SÃO HOMENAGEADAS

A SOGIBA é uma das entidades presentes no evento multidisciplinar que marca a passagem do Dia Internacional da Mulher, 8 de março, em Salvador. A programação de atividades busca chamar a atenção da sociedade sobre os problemas e as desigualdades enfrentadas pelas mulheres, além de levar ao grande público informações ligadas à cidadania e à saúde. *Página 10*



Estão abertas as inscrições de chapas para eleição da diretoria da SOGIBA, triênio 2006/2008, durante o mês de junho. A votação para escolha dos novos representantes da entidade acontecerá nos dias 7 e 8 de setembro, por ocasião do 16º Congresso Baiano de Ginecologia e Obstetrícia. Este ano, os ginecologistas e obstetras também elegem a nova diretoria da Febrasgo. Duas chapas estão participando do processo eleitoral.

Página 3

OUTROS DESTAQUES

■ Artigo enfoca testes genéticos para casais com perdas gestacionais repetidas.

Página 6 e 7

■ Saiba mais sobre a farmacogenética, que possibilita prescrever medicamentos sob medida para o paciente.

Página 8

■ A SOGIBA divulga sua programação de atividades científicas e sociais para este ano.

Página 4

TESTES GENÉTICOS PARA CASAIS COM PERDAS GESTACIONAIS REPETIDAS

* Por Dr. Sérgio D.J. Pena

INTRODUÇÃO

O acontecimento de um abortamento na história reprodutiva de um casal deve ser encarado com tranqüilidade e não deve ser causa para alarme. Em geral, casais que tiveram um único aborto não têm um risco suficientemente elevado do nascimento de uma criança anormal no futuro para justificar investigações genéticas deles mesmos, embora, como já demonstramos (1,2), sempre valha a pena, do ponto de vista psicológico, fazer os estudos do material fetal. Quando ocorre um segundo aborto a situação muda, pois levanta-se a suspeita de que um fator sistemático possa estar levando o casal a perdas fetais repetidas. Se o casal tem três abortos consecutivos, sem nenhum nativo, caracteriza-se o chamado "aborto habitual". Com base em argumentos de custo-benefício, é prática comum entre obstetras pedir o aconselhamento genético ou solicitar testes genéticos do casal apenas após o terceiro aborto. Entretanto, como veremos abaixo, do ponto de vista genético, os casais devem ser sempre investigados após o segundo aborto, inclusive quando há nativos e os abortos não são consecutivos.

O ACOG - *American College of Obstetrics and Gynecology* (3) declara que há indicação para investigação rotineira com relação a apenas três possíveis causas de aborto de repetição no primeiro trimestre: anomalia cromossômica do casal, malformações uterinas maternas e anticorpos anticoagulantes de lupus e anticorpos anti-cardiolipina. Segundo o ACOG não há indicação para testes de toxoplasmose, brucelose, hipotireoidismo, hipertensão e diabetes melito materna nos casais com abortamentos de repetição no primeiro trimestre.

Dentre todos os casais com perdas fetais repetidas, uma proporção apresenta anomalias cromossômicas, geralmente translocações balanceadas ou aneuploidias. Estes casos devem ser identificados porque não só eles envolvem uma alta taxa de recorrência de perdas fetais como também um risco aumentado de nascimento de nativos com aberrações cromossômicas. Isto é devido ao fato de que indivíduos portadores e translocações balanceadas podem produzir diferentes gametas

anormais, sendo que em alguns casos a cromossomopatia vai ser compatível com a sobrevivida a termo. Tharapel e cols. (4) fizeram uma revisão de 79 estudos publicados sobre investigação cromossômica de casais com duas ou mais perdas (um total de perto de 8.000 casais) e obtiveram uma taxa geral de 5,7% de translocações cromossômicas nos casais (3,9% entre as esposas e 1,8% entre os maridos). Esta taxa parecia ser a mesma em casais com duas perdas fetais e com três ou mais perdas. A experiência do Laboratório GENE sobre a proporção de translocações cromossômicas balanceadas em casais com perdas repetidas é similar. Em 2002, revisamos 526 casais com história de mais de uma perda fetal e investigados do ponto de vista cromossômico (cariótipo em sangue). Em 26 destes casais encontramos translocações cromossômicas (4,9%), sendo que 3,6% em mães e 1,6% em pais. Além disso, encontramos mosaïcismo cromossômico de um dos pais, geralmente de baixo grau, em 12,7% dos 526 casais estudados. Vamos discutir os casos de translocação e mosaïcismo separadamente.

Translocações cromossômicas e perdas fetais repetidas - Experiência do Laboratório GENE

Como vimos acima, os exames cromossômicos do GENE em casais com perdas fetais repetidas mostram uma frequência de 4,9% de translocações cromossômicas balanceadas, o que é muito similar à literatura mundial. Para verificar se podemos identificar nestes casais fatores indicativos de maior risco, fizemos a análise dos casos de acordo com o número de perdas fetais (Tabela 1) e da presença, ou não, de nativos (Tabela 2). A Tabela 1 mostra claramente que não há diferença significativa entre a frequência de translocações cromossômicas em casais com duas (4,4%), três ou mais perdas gestacionais (5,2%). Já a Tabela 2 evidencia que a frequência gestacional é em maior em casais com história de nativos, embora a diferença não seja estatisticamente significativa. Assim, os nossos achados, confirmam os dados da literatura: os casais devem ser investigados com estudos cromossômicos (cariótipo) à partir da segunda perda fetal, mesmo que já tenham tido nativos normais!

TABELA 1

NÚMERO DE ABORTOS E PREVALÊNCIA DE ANOMALIAS CROMOSSÔMICAS EM CASAIS COM DUAS OU MAIS PERDAS FETAIS

Nº. Perdas Fetais	No. Pacientes	No. Translocações Cromossômicas	%
2	274	12	4,4%
≥3	210	11	5,2%

TABELA 2

NÚMERO DE NATIVOS E PREVALÊNCIA DE ANOMALIAS CROMOSSÔMICAS EM CASAIS COM DUAS OU MAIS PERDAS FETAIS

Nº. Nativos	No. Pacientes	No. Translocações Cromossômicas	%
0	364	13	3,6%
≥1	132	11	8,3%

MOSAICISMO CROMOSSÔMICO E PERDAS FETAIS REPETIDAS

O mosaïcismo cromossômico consiste na coexistência de duas linhagens celulares de diferentes constituições cromossômicas no mesmo indivíduo. Como indicado acima, encontramos mosaïcismo cromossômico de baixo grau em 12,7% dos casais com duas ou mais perdas fetais estudados. Este número parece bem maior que o esperado. Por exemplo, 5 Sonntag et al. (5) encontraram uma prevalência de apenas 3,2% em mulheres que se apresentaram para ICSI por indicações andrológicas, um grupo que se assemelha à população geral. No GENE o mosaïcismo foi encontrado na esposa em 93% dos casais e em apenas 11% no marido. Esta diferença é altamente significativa. Em todos os casos o mosaïcismo era de baixo grau, ou seja, envolvia menos de 10% de células anormais entre uma maioria de células normais e, na vasta maioria, envolvia apenas os cromossomos sexuais. O fato dos mosaïcismos serem de baixo grau e em sua maioria envolverem cromossomos sexuais sugere que eles possam não estar causalmente relacionados com as perdas fetais. Realmente, alguns estudos não confirmaram que a associação entre mosaïcismo e perdas fetais repetidas fosse estatisticamente significativa (6,7). Além disso, Sonntag et al. (5) não observaram nenhuma diferença nas taxas de fertilizações bem sucedidas, implantações de embriões ou perdas gestacionais de pacientes com mosaïcismo de baixo grau em comparação com o grupo de cariótipo normal. Por outro lado, outros autores levantaram a possibilidade de que os mosaïcismos de baixo grau representem uma manifestação de um aumento de eventos mutacionais cromossômicos (não-disjunções) no sangue da paciente (8). Desta maneira, os mosaïcismos poderiam ser indicadores de uma predisposição à produção de ovócitos (ou espermatozoides) com anormalidades cromossômicas e a sua presença então seria uma indicação para estudos pré-natais em gravidezes subsequentes do casal. Assim, o ponto de vista científico, o significado clínico do mosaïcismo de baixo grau permanece incerto. Entretanto, considerando que hoje em dia a amniocentese genética é um procedimento simples, confiável e praticamente desprovido de riscos fetais, parece-nos prudente oferecer o diagnóstico pré-natal por amniocentese na 16ª semana de gravidez a casais nos quais foi diagnosticada a presença de mosaïcismo cromossômico no exame do cariótipo em sangue.

Conduta Sugerida para Investigação Genética dos Casais com Perdas Gestacionais Repetidas

Vimos acima que anomalias cromossômicas são as causas mais frequentes de perdas fetais, e que cerca de 20% dos casais com perdas fetais repetidas apresentam, eles mesmos, alterações cromossômicas. Ao fazermos exames cromossômicos dos pais e dos fetos em casos de perdas fetais repetidas, podemos, então, encontrar três tipos de combinações possíveis, ou seja: casais com cromossomopatias e fetos com cromossomopatia; casais cromossomicamente normais e fetos com cromossomopatia; e casais cromossomicamente normais e fetos cromossomicamente normais.

O primeiro grupo, constituído principalmente por pais com translocações cromossômicas balanceadas, representa o grupo de alto risco genético de repetição da perda fetal, e também de nativos anormais, sendo este último o acontecimento que deve ser evitado a todo custo. Estes casais podem tentar

novas gravidezes, contanto que elas sejam monitorizadas por técnicas citogenéticas de diagnóstico pré-natal (coleta de vilosidades coriônicas ou amniocentese). Recentemente emergiu também a possibilidade de fazer o diagnóstico citogenético pré-implantacional para estes casais.

No segundo grupo há uma explicação do motivo das perdas fetais, mas não sabemos o motivo das cromossomopatias fetais repetidas. Alguns estudos têm sugerido que estes casos são predominantemente devidos a efeitos relacionados com a idade materna e que, ademais, pode haver na população considerável variabilidade de risco para aneuploidia fetal (9). Assim, para estes casais há também a indicação de diagnóstico pré-natal em futuras gravidezes. Nós, em geral, recomendamos a amniocentese, que é feita no segundo trimestre, após o período em que as perdas gestacionais são mais comuns. O terceiro grupo não apresenta risco aumentado de nativos cromossomicamente anormais e, assim, não há indicação clara para o diagnóstico pré-natal. Dentro deste grupo estão os casais com causas maternas de perdas fetais, tais como malformações uterinas, anticorpos anti-cardiolipina etc. e também casais cujos fetos sofrem de doenças genéticas não-cromossômicas tais como os defeitos de fechamento do tubo neural ou doenças autossômicas recessivas.

* Prof. Dr. Sérgio D.J. Pena
GENE - Núcleo de Genética Médica de Minas Gerais
Av. Afonso Pena 3111, 9º andar, 30130-909 Belo Horizonte, MG
Tel.: (+31) 3284-8000; Fax: (+31) 3227-3792
Email: spena@gene.com.br

REFERÊNCIAS

1. Pena, SDJ, Martins-da-Costa, HBBL, Carvalho HF, Sturzeneker R. Investigação genética dos abortamentos espontâneos pelo DNA. *Rev Med Minas Gerais* 2003;13:164-173.
2. Pena, SDJ, Martins-da-Costa, HBBL, and Tiritilli, SF. Investigação genética das perdas fetais. In: Isfer, EV, Sanches, RC, Saito, M. (eds.) *Medicina fetal São Paulo*; Editora Revinter; 1996; 14-21.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Recommendations for Management of Recurrent Miscarriage*. 2001.
4. Tharapel AT, Tharapel SA, Bannerman RM. Recurrent pregnancy losses and parental chromosome abnormalities: a review. *Brit J Obstet Gynaecol* 1985;92:899-914
5. Sonntag B, Meschede D, Ullmann V, Gassner P, Horst J, Nieschlag E, Behre HM. Low-level sex chromosome mosaicism in female partners of couples undergoing ICSI 8 therapy does not significantly affect treatment outcome. *Hum Reprod*. 2001;16(8):1648-52.
6. Horsman DE, Dill FJ, McGillivray BC, Kalousek DK. X chromosome aneuploidy in lymphocyte cultures from women with recurrent spontaneous abortions *Am J Med Genet* 1987;28:981-987
7. Nowinski GP, Van Dyke DL, Tilley BC, Jacobsen G, Babu VR, Worsham MJ, Wilson GN, Weiss L. The frequency of aneuploidy in cultured lymphocytes is correlated with age and gender but not with reproductive history *Am J Hum Genet* 1990;46:1101-11
8. Hecht F. Unexpected encounters in cytogenetics: repeated abortions and parental sex chromosome mosaicism may indicate risk of nondisjunction. *Am J Hum Genet*, 1984;34:514-515.
9. Robinson WP, McFadden DE, Stephenson MD. The origin of abnormalities in recurrent aneuploidy/polyploidy *Am J Hum Genet* 2001;69(6):1245-54