



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO POLYDORO ERNANI DE SÃO THIAGO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

REBECA LALESKA REMBOWSKI OLIVARES

**INCIDÊNCIA DE ALTERAÇÕES CROMOSSÔMICAS NO DIAGNÓSTICO PRÉ-
NATAL DE GESTANTES ATENDIDAS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UFSC**

FLORIANÓPOLIS

2024

Rebeca Laleska Rembowski Olivares

INCIDÊNCIA DE ALTERAÇÕES CROMOSSÔMICAS NO DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL DE GESTANTES ATENDIDAS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UFSC

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao curso de Ciências Biológicas do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Licenciada em Ciências Biológicas.

Orientador: Prof. Dr. Sharbel Weidner Maluf

Florianópolis

2024

Olivares, Rebeca Laleska Rembowski

Incidência de alterações cromossômicas no diagnóstico pré natal de gestantes atendidas no Hospital Universitário da UFSC / Rebeca Laleska Rembowski Olivares ; orientador, Sharbel Weidner Maluf, 2024.

30 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas, Graduação em Ciências Biológicas, Florianópolis, 2024.

Inclui referências.

1. Ciências Biológicas. 2. Citogenética. 3. Diagnóstico pré-natal. 4. Alterações cromossômicas. I. Maluf, Sharbel Weidner. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Ciências Biológicas. III. Título.

Rebeca Laleska Rembowski Olivares

Título: Incidência de alterações cromossômicas no diagnóstico pré-natal de gestantes atendidas no hospital universitário da UFSC

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de Licenciada em Ciências Biológicas e aprovado em sua forma final pelo Curso Ciências Biológicas.

Local Florianópolis, 05 de agosto de 2024

Coordenação do Curso

Banca examinadora

Prof. Dr. Sharbel Weidner Maluf

Orientador

Dra. Melissa Mancini,

Universidade Federal de Santa Catarina

Dra. Natali Silva Cardoso

Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis, 2024.

RESUMO

O presente trabalho apresenta a incidência das alterações cromossômicas encontrados na análise dos exames de cariótipo de Banda G, obtidos através de cordocentese e amniocentese de pacientes encaminhados ao Laboratório de Citogenética e Estabilidade Genômica (LACEG) – Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago (HU-UFSC) com a finalidade de Diagnóstico Pré-Natal (DPN) no período de 2015 a 2023. Para desenvolvimento da pesquisa foram utilizados os dados de análise cromossômica de fetos com indicações clínicas que sugeriam a possibilidade de alterações cromossômicas. Durante o período estudado foram avaliados os cromossomos de 269 indivíduos. Destes, 13 amostras não apresentaram crescimento celular na cultura, 149 amostras analisadas não apresentaram alterações cromossômicas no cariótipo e em 2 casos o resultado do exame foi inconclusivo. Foram observadas 105 amostras as quais apresentaram cariótipo com alterações cromossômicas sendo este o grupo amostral deste estudo. Dos cariótipos com alterações, as mais frequentes foram as autossômicas numéricas com 78% dos casos, seguido das alterações estruturais com 16% dos casos sendo 13% alterações estruturais balanceadas e 3% desbalanceadas, alteração numérica sexual com 6% dos casos e poliploidias com 5% dos casos. Nas alterações autossômicas numéricas, verificou-se a trissomia do 21 como a mais frequente, com 30 ocorrências (30%), seguida da trissomia 18 com 28 (28%) casos e trissomia do 13, com 19 (19%) casos. Os percentuais das alterações encontradas foram comparados com valores observados na literatura, ficando a trissomia do 18 com valores percentuais de incidência ligeiramente acima dos valores observados na literatura.

Palavras-chave: Citogenética; Diagnóstico pré-natal; Alterações cromossômicas.

ABSTRACT

This study presents the incidence of chromosomal alterations found in G-banded karyotype analyses obtained from cordocentesis and amniocentesis samples of patients referred to the Laboratory of Cytogenetics and Genomic Stability (LACEG) at Polydoro Ernani de São Thiago University Hospital (HU) for prenatal diagnosis (PND) from 2015 to 2023. The research utilized chromosomal analysis data from fetuses with clinical indications suggesting possible chromosomal alterations. During the study period, chromosomes of 269 individuals were evaluated. Of these, 13 samples did not show cellular growth in culture, 149 analysed samples showed no chromosomal alterations in the karyotype and in 2 cases, the examination results were inconclusive. A total of 105 samples were observed to have karyotypes with chromosomal alterations, which formed the sample group for this study. Among karyotypes with alterations, the most frequent were numerical autosomal alterations at 78% of cases, followed by structural alterations at 16% of cases, with 13% balanced structural alterations and 3% unbalanced ones, numerical sex alterations at 6% of cases, and polyploidies at 5% of cases. In numerical autosomal alterations, trisomy 21 was the most frequent, occurring in 30 cases (30%), followed by trisomy 18 with 28 cases (28%), and trisomy 13 with 19 cases (19%). The percentages of the alterations found were compared with values observed in the literature, with trisomy 18 showing incidence percentages slightly above those observed in the literature.

Keywords: Cytogenetics; Prenatal diagnosis; Chromosomal alterations.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Resumo dos Casos Avaliados entre 2015 e 2023.....	23
--	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Valores Percentuais de Alteração Encontrados na Literatura	21
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Resumo dos casos Observados no LACEG 2015-2023	24
Tabela 2 – Alterações Observadas no LACEG HU-UFSC	24
Tabela 3– Casos de trissomia do 21	25
Tabela 4 – Casos de trissomia do 18	25
Tabela 5 – Casos de trissomia do 13	26
Tabela 6 – Alterações Estruturais.....	26
Tabela 7 – Estudo de Caso x Literatura	27

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	11
1.1	JUSTIFICATIVA.....	11
1.2	OBJETIVOS.....	12
1.2.1	Objetivo Geral.....	12
1.2.2	Objetivos Específicos.....	12
2	REFERENCIAL TEÓRICO	13
2.1	ALTERAÇÕES CROMOSSÔMICAS	13
2.1.1	Alterações numéricas.....	13
2.1.2	Alterações estruturais	14
2.2	TÉCNICAS CITOGENÉTICAS.....	15
2.3	DIAGNOSTICO PRÉ-NATAL.....	16
2.4	OCORRENCIA DE ALTERAÇÕES CROMOSSOMICAS ENCONTRADAS NA LITERATURA.....	17
3	METODOLOGIA.....	22
4	RESULTADOS	23
5	CONCLUSÃO	28
	REFERÊNCIAS	29

1 INTRODUÇÃO

O estudo de cariótipo fetal é utilizado como uma importante ferramenta para a realização do aconselhamento genético na recorrência ou diagnóstico em uma gestação de risco. O diagnóstico pré-natal de anormalidades citogenéticas é um método confiável e de risco aceitável para os casos em que o indivíduo possa nascer com anormalidades de significância clínica. (KESSLER, 2008)

As anormalidades genéticas mais comuns detectadas em pré-natal são as aneuploidias, mais frequentemente as trissomias dos cromossomos 13, 18 e 21. Durante a ultrassonografia morfológica realizada no primeiro e segundo trimestre de gestação obtém-se uma taxa de detecção de 75% para trissomia do 21 com taxa de 10 a 15% falso positivo, 80% a 100% a trissomia do 18 e taxa de 90% da trissomia do 13, sendo essas duas últimas as mais graves e que apresentam mais achados ultrassonográficos de diversas malformações resultando em alta taxa de perdas fetais e neonatais. Apesar disso muitos fetos com trissomias não demonstram achados significativos, limitando a detecção por ultrassonografia precisando ser especialmente pesquisados. (EMER et al, 2015)

Segundo EMER (2015), pode ser difícil para o obstetra distinguir se o achado ultrassonográfico fetal pode ser considerado apenas como uma variante da normalidade ou reflete um aumento do risco. O estudo de cariótipo pré-natal representa uma ferramenta fundamental para identificar a causa das malformações fetais, permitindo que, principalmente em casos de óbitos intrauterinos, auxilie o aconselhamento dos riscos para futuras gestações.

Tendo isto posto, o presente trabalho pretende apresentar a incidência das alterações cromossômicas encontrados na análise dos exames de cariótipo de Banda G, obtidos através de cordocenteses e amniocenteses de pacientes encaminhados ao Laboratório de Citogenética e Estabilidade Genômica (LACEG) – Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago (HU) com a finalidade de Diagnóstico Pré-Natal (DPN) no período de 2015 a 2023.

1.1 JUSTIFICATIVA

Para que se possa ter dados epidemiológicos de uma doença se faz necessário medir a frequência de ocorrência da doença estudada. Estas medidas

servem de base para a formulação de hipóteses que posteriormente serão comparadas com grupos de indivíduos (WAGNER, 1998).

Portanto, o presente trabalho pretende apresentar a incidência das alterações cromossômicas encontradas em pacientes que realizaram exame para diagnóstico pré-natal cariótipo no LACEG-HU de forma a contribuir com dados para formação de perfis epidemiológicos e estudos futuros.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo Geral

Realizar análise dos resultados de cariótipos para DPN encaminhados para o HU durante o período de 2015 a 2023.

1.2.2 Objetivos Específicos

Apresentar a incidência das alterações cromossômicas encontrados na análise dos exames de cariótipo de Banda G, obtidos através de cordocenteses e amniocenteses de pacientes encaminhados ao LACEG – HU com a finalidade de DPN no período de 2015 a 2023.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 ALTERAÇÕES CROMOSSÔMICAS

Nas células humanas estão armazenadas as instruções completas para gerar um ser humano. Estas instruções estão codificadas no genoma humano em cerca de 3 bilhões de pares de bases, que constituem o DNA. A maior parte do DNA humano encontra-se no núcleo das células em 23 pares de cromossomos (JACKSON, et al, 2018).

Com exceção dos eritrócitos, plaquetas e células germinativas haploides, a célula humana diploide contém dois metros de DNA organizados em 46 cromossomos sendo eles 22 pares de autossômicos homólogos e os cromossomos sexuais, dois cromossomos X na mulher e um cromossomo X e um Y no homem. Durante a divisão celular, apesar dos mecanismos que visam garantir que células filhas herdem cópias idênticas de DNA, podem haver erros neste mecanismo gerando células com alterações cromossômicas. Estas alterações podem ser tanto em número de cromossomos, quanto em estrutura. (JACKSON, et al, 2018)

2.1.1 Alterações numéricas

A alterações cromossômicas numéricas podem ser classificadas da seguinte maneira:

- a) Euploidias – ocorre quando a alteração envolve todo genoma, originando células com múltiplos exatos de 23 formando um conjunto haploide a mais na célula, além do conjunto normal básico dos cromossomos. Em humanos essa alteração é incompatível com a vida (Maluf et al. 2011, cap. 7, pag. 71).
- b) Aneuploidias – surgem por dois mecanismos principais: um mecanismo é a não disjunção, na qual cromossomos pareados falham na sua separação durante a anáfase I da meiose ou cromátides irmãs falham na sua separação, tanto na meiose II como na mitose. (Read, 2013, pag. 51). O número de cromossomos não é um múltiplo exato do número haploide e é a anomalia mais comum em humanos, causa de abortamentos e defeitos congênitos ao nascer (Maluf et al. 2011, cap. 7, pag. 72).

Ocorrendo uma não disjunção nas primeiras divisões mitóticas posterior a formação do zigoto, dará origem a duas ou mais linhagens de células caracterizando a ocorrência de mosaicismo, sendo também linhagens de cromossomos diferentes. (Maluf et al. 2011, cap. 7, pag. 73).

A classificação das aneuploidias são feitas quanto á ausência ou a presença de um ou mais cromossomos do par. São elas a monossomia, trissomia, tetrassomias e pentassomias, sendo essas ultimas, não compatíveis com a vida.

Monossomias – o cariótipo apresenta a falta de um cromossomo do par ficando com um total de 45 cromossomos. A monossomia do cromossomo X (cujo cariótipo se apresenta 45, X) causa síndrome de Turner enquanto a monossomia dos cromossomos autossômicos não é compatível com a vida.

Trissomias – o cariótipo apresenta um cromossomo a mais no par. É o tipo mais comum de alteração cromossômicas e as trissomias mais frequentes em nascidos vivos são dos cromossomos 13,18,21, X e Y. (Maluf et al. 2011, cap. 7, pag. 74).

Segundo MALUF et al. (2011) uma alteração no número de cromossomos deve trazer consequências graves ao fenótipo do portador, pelo aumento ou diminuição de genes presentes no cromossomo envolvido. Desta forma, poucas alterações nos números de cromossomos são compatíveis com a vida, quando presentes em todas as células dos indivíduos.

2.1.2 Alterações estruturais

Algumas situações podem levar a quebras cromossômicas, os pontos de verificação presentes no ciclo celular impedem a mitose de células que possuam estas quebras cromossômicas não reparadas. Os mecanismos de reparo de DNA reconhecem as quebras e tentam repará-las. Ocasionalmente um reparo incorreto pode resultar em anormalidades estruturais assim como erros de recombinação entre cromossomos homólogos mal pareados podem gerar essas anormalidades (JACKSON, et al, 2018).

Segundo MALUF et al. (2011) as alterações na estrutura dos cromossomos podem ser balanceadas, ou seja, sem perda nem ganho de material genético, com significado fenotípico, ou não balanceadas.

Alterações balanceadas – há uma redistribuição de material sem que haja perdas ou ganhos destes. Neste caso as partes quebradas são rearranjadas nos cromossomos. Exemplos dessas alterações são as Inversões (inv) onde ocorre quebras no mesmo cromossomo e uma rotação de 180° entre os pontos de quebra. Translocações (t) e translocação Robertsoniana (rob) que recebe outra nomenclatura, por ser uma translocação que ocorre especificamente nos cromossomos 13,14,15, 21 e 22. Podem haver diversos tipos de translocações, mas em via de regra essa alteração ocorre através de troca de segmentos entre dois cromossomos; Inserção (ins) onde um segmento do cromossomo é inserido em outro (Maluf et al. 2011, cap. 8, pag. 80 a 84).

Alterações não balanceadas – Se um único cromossomo sofre quebras, a junção incorreta dos fragmentos pode resultar em um material cromossômico perdido como na Deleção (del). (READ, 2013, pag. 53). A Duplicação (dup) que ocorre quando há a presença em duplicidade do mesmo segmento no mesmo cromossomo; já o Isocromossomo (i) é a alteração resultante da perda de um dos braços e a duplicação do outro, no mesmo cromossomo; por fim o Anel Cromossômico (r) que é resultante duas quebras no cromossomo sendo uma em cada braço, resultando a perda da porção terminal de cada um (telômero) e por essa perda acabam se unindo em forma de anel. (Maluf et al. 2011, cap. 8, pag. 84 a 95).

Segundo (MALUF et al. 2011) as alterações cromossômicas estruturais, assim como as numéricas, podem ocorrer em todas as células do paciente, ou em mosaico, atingindo apenas uma parte das células.

2.2 TÉCNICAS CITOGENÉTICAS

Para a detecção de cromossomopatias fetais com o intuito de diagnóstico pré-natal, são utilizadas técnicas citogenéticas para obtenção dos resultados.

Cariótipo fetal – estudo citogenético do feto, obtido através da cultura de células fetais flutuantes presentes no líquido amniótico ou através da punção do vaso umbilical para retirada de amostra de sangue fetal. Este material é processado de maneira a isolar apenas as células de estudo e é fixado para preparação de lâminas que são posteriormente coradas e analisadas. A análise é feita ao microscópio e são analisadas cerca de 20 a 30 células em metáfase para resultado com maior

segurança. Essa técnica permite a identificação e anormalidades cromossômicas numéricas e estruturais (Maluf et al. 2011, cap.5, cap. 30)

Hibridização in situ por fluorescência (FISH) – permite que sequências do DNA sejam detectadas em células em metáfases ou de núcleo interfásico, podendo ser estudadas no próprio núcleo ou no cromossomo. São utilizadas sondas com material fluorescente e através de desnaturação do DNA por calor, sonda e DNA hibridizam e são lidas posteriormente em microscópio de fluorescência possibilitando a visualização de sequências marcadas e hibridizadas (Maluf et al. 2011, cap. 28 e cap. 30)

2.3 DIAGNOSTICO PRÉ-NATAL

O objetivo do Diagnostico pré-natal é avaliar a saúde do feto para fornecer aconselhamento a respeito da gestação. Esse diagnóstico é resultado de um conjunto de testes e métodos de triagem que são aplicados no período gestacional, podendo ser divididos em testes de rastreamento biofísicos como ultrassonografia, translucência nugal, dopplervelocimetria e ressonância magnética; bioquímicos como a dosagem de alfafetoproteínas no soro materno e triagem tripla; e os invasivos que compreendem a punção de vilosidades coriônicas, a cordocentese e a amniocentese (COUTINHO et al, 2022).

São indicados para as gestantes, exames para avaliação da saúde fetal como ultrassonografia. Na suspeita ou na identificação de alterações fetais é necessária a realização de uma investigação genética, afim de esclarecimento diagnostico. Esta investigação genética pode ser realizada também, antes da concepção, através do estudo genético dos pais, se houver um maior risco de anormalidades fetais, provenientes de um histórico familiar conhecido (Maluf et al. 2011, cap. 30, pag.280).

Segundo Park et al. (2001, Apud KESSLER, 2008):

“O diagnóstico pré-natal tornou-se um grande auxílio ao aconselhamento genético e, para isso, várias áreas importantes da tecnologia evoluíram, especialmente o diagnóstico pré-natal citogenético, por meio da análise de cultura de células do líquido amniótico no meio do trimestre. Devido à sua alta confiabilidade e registro de

segurança com a menor perda fetal e dano embrionário, a amniocentese tornou-se a prática mais comum para o diagnóstico pré-natal.”

2.4 OCORRENCIA DE ALTERAÇÕES CROMOSSÔMICAS

Em Kessler et. al. (2008) é avaliado a ocorrência de anomalias cromossômicas em 905 análises efetuadas entre 1989 e 2007, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O material utilizado na análise foi obtido através de punções abdominais e a técnica utilizada foi a coloração de bandeamento de Giemsa, que encontrou alterações cromossômicas em 8,4% dos casos, sendo a trissomia do 21 a mais comum (3,2% dos casos).

Em Wu et al (2018) foi avaliado a ocorrência de anormalidades cromossômicas em 4176 exames citogenéticos pré-natais no Hospital de Cuidados de Saúde Infantil e XiamenMa, de outubro de 2005 a setembro de 2010. Foram utilizados materiais provenientes de líquido amniótico, sangue de cordão umbilical e vilosidade coriônica e a técnica utilizada foi bandeamento R de alta resolução BrdU-Giemsa e FISH, além de técnicas citogenéticas padrão para análise cromossômica. Foram encontrados 193 (4,6%) casos com alterações cromossômicas sendo a trissomia do 21 a mais comum com 25,3% dos casos, seguido da trissomia do 18 com 23.3% e trissomia do 13 com 7,7% dos casos.

Emer et al (2016) descreve a prevalência das malformações encontradas nos fetos com trissomia dos cromossomos 13, 18 e 21, identificando as mais frequentes em cada condição entre outubro de 1994 e maio de 2014, no Setor de Medicina Fetal do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Rio Grande do Sul, Brasil, utilizando como método o estudo transversal retrospectivo, com análise dos casos de trissomias dos cromossomos 13, 18 e 21 que foram diagnosticados pelo cariótipo fetal obtido através de amniocenteses e cordocenteses. O estudo utilizou 840 amniocenteses/cordocenteses para pesquisa de cariótipo fetal no período do estudo encontrando 69 casos sendo 30 trissomia do 21, 30 trissomia do 18 e 9 casos de trissomia do 13. Houve a exclusão de 5 casos de trissomia do 21 e 4 casos de trissomia de 18, pelo desfecho da gestação ter ocorrido fora do local do estudo ou por terem prontuário incompleto.

Nishimaya et al (2015) analisou retrospectivamente o cariótipo fetal de 28.983 amostras de líquido amniótico recebidas pela LabCorp Japan de janeiro de 2007 a dezembro de 2012, coletadas antes das 22 semanas de gestação, apresentando incidência de alterações no cariótipo de 6% do total de amostras. Destas 64,0% foram aneuploidias autossômicas, sendo 761 (43,5%) dos casos a trissomia do 21, 303 (17,3%) casos a trissomia do 18, 54 (3,1%) casos trissomia do 13 e 2 (0,1%) casos outras trissomias (não especificados no artigo). As aneuploidias dos cromossomos sexuais representam 11,6% da amostragem total, sendo 103 (5,9%) casos cariótipo 45, X, 47 (2,7%) casos cariótipo 47, XXY, 37 (2,1%) casos cariótipo 47, XXX e 16 (0,9%) casos cariótipo 47, XYY. Verificou-se ainda rearranjos estruturais balanceados com translocação recíprocas em 120 (6,9%), Inversões em 67 (3,8%), translocações Robertsonianas em 29 (1,7%), outros (não especificados) em 10 (0,6%) dos casos. Os rearranjos estruturais não balanceados tiveram 22 (1,3%) de casos com material adicional no cromossomo, 22 (1,3%) casos de translocações não balanceadas, presença de cromossomo marcador também com 22 (1,3%) dos casos, deleções com 17(0,7%) de casos e outros (não especificados) com 13 (0,7%) de casos. Outros cariótipos anormais não especificados representam 10 (0,6%) dos casos totais

O estudo retrospectivo de Thillainathan et al (2015) foi realizado na Human Genetics Unit, Faculty of Medicine, University of Colombo, e Asiri Center for Genomic and Regenerative Medicine, Asiri Surgical Hospital, com os dados enviados de diversos locais do Sri Lanka, entre os períodos de janeiro de 2006 e dezembro de 2011. O estudo incluiu crianças até 12 anos com suspeita de distúrbio cromossômicos, desenvolvimento sexual e outras características. Foi coletado sangue periférico e realizada análise da amostra através de bandeamento GTG. Foram analisadas 1554 amostras e dessas 783 (50,6%) apresentaram cariótipo anormais, sendo 711 (45,9%) anormalidades numéricas e 72(4,7%) estruturais. A trissomia do 21 obteve o resultado com 665 (84,9%) casos, seguido de trissomia do 18 com 18 (2.3%) casos, trissomia do 13 com 4 (0.5%) casos e monossomia do X com 50 (6.4%) casos.

Em Zhu et al (2016), o objetivo foi determinar taxas de anomalias cromossômicas fetais entre mulheres de idade avançada e a discussão dos riscos ligados aos diagnóstico incorreto das novas técnicas moleculares de triagem pré-natal e diagnóstico. Foram utilizados resultados retrospectivos, de janeiro de 2001 a dezembro de 2010, de cariotipagem fetais de 46.258 de gestantes, de 35 anos ou mais, que se submeteram a amniocenteses. No estudo foram incluídas apenas

mulheres com gestação única e concebida naturalmente sem histórico familiar de anormalidades cromossômicas ou fetais presentes no exame de ultrassonografia. As gestantes foram divididas em 7 grupos de acordo com a idade na data prevista do parto 35, 36, 37, 38, 39, 40 e mais de 40 anos. Nos resultados foram divididos em duas categorias. O de anormalidades cromossômicas com clara significância clínica e das anormalidades cromossômicas com prognóstico bom ou não claro, incluindo translocações balanceadas, Robertsonianas e cromossomos marcadores não foram analisadas no estudo. Nos resultados foram identificados a incidência de 708 (1,53%) casos de anormalidades cromossômicas com clara significância clínica, sendo a anormalidade mais comum foi a trissomia do 21 com 55,9% dos casos de anormalidade e 0,86% (396/46.258) do total de amostras, havendo relação com a idade materna.

Contreras Castro et al (2017) descreve a frequência de pacientes diagnosticados com anormalidades cromossômicas no Instituto de Genética de la Universidad Mayor de San Andrés, entre o período de 2011 e 2015. Realizou uma revisão de diagnósticos obtidos através de cariótipos do banco de dados do instituto obtidos através de método citogenético convencional, a partir de sangue periférico, bandeamento GTG e leitura mínima de 20 metáfases por paciente. No período estudado foram analisados 1070 cariótipos nos quais 69% da população estudada apresentou cariótipo normal, 0,7% dos casos foram de polimorfismos (46, XY,21pss+; 46, X,Yqh+++; 46, XY,9qh+; 46,XY,15pst++; 46,XX;14stk+++)., 31% foram aneuploidias.

Em Li et al (2019) foi avaliado a frequência e a estrutura das anormalidades cromossômicas e a distribuição das indicações de diagnóstico pré-natal encontradas em uma amostragem de 4206 gestantes de alto risco. O estudo retrospectivo analisou 4191 cariótipos obtidos com sucesso através da cultura de células do líquido amniótico de pacientes com indicação do exame realizado no Linyi Women and Children's Hospital, na província de Shandong, Linyi, China, entre os anos de 2016 e 2017. Foram encontrados 358 (8,54%) cariótipos anormais sendo 173 (48,32%) dos casos trissomia do 21 seguido de da trissomia do 18 com 51 (14,25%) casos, trissomia do 13 com 7 (1,96%) dos casos, aneuploidia relacionada ao sexo com 38(10,61%) dos casos (incluindo 47, XXY (17/358), 47, XXX (11/358), 47, XYY (4/358), 69, XXX (3/358), 45, X (3/358)). As anormalidades cromossômicas estruturais encontradas foram de 38 (10,61%) casos predominando significativamente os rearranjos

balanceados sobre os não balanceados (16 translocações Robertsonianas, 3 inversões, 3 deleções, 1 duplicação, 14 translocações balanceadas e 1 caso não especificado). Foram encontrados também 38 polimorfismos, 11 mosaicismos e 2 com cromossomos marcadores.

Carneiro et al (2019) buscou identificar os motivos de encaminhamento e taxa de diagnóstico etiológico nos resultados citogenéticos de pacientes que realizaram exame no Laboratório de Genética Médica do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, no período de 2005 a 2017. Os dados foram obtidos através das fichas de encaminhamento e das análises cromossômicas de 3.862 pacientes com suspeita de cromossomopatias, realizada através de cultura de linfócitos com bandeamento G ou FISH. Foram observados 860 (23,35%) casos de cariótipos alterados e as numéricas autossômicas foram as mais frequentes com 553 casos (64,30%), seguidas das alterações dos cromossomos sexuais, 193 casos (22,44%) e as alterações estruturais, 114 casos (13,26%), sendo 35 alterações estruturais equilibradas e 79 casos com alterações estruturais desequilibradas. A trissomia do 21 foi a trissomia autossômica mais frequente com 518 casos (93,67%) sendo 498 casos (96,13%) em trissomia livre, 14 casos (2,71%) em translocação Robertsoniana, 6 casos (1,16%) em mosaico e 1 paciente com síndrome de Klinefelter concomitante com a trissomia do 21. A trissomia do 18 ocorreu em 22 casos, trissomia do 13 em 12 casos e a trissomia do 9 em mosaico ocorreu em 1 caso. Alterações dos cromossomos sexuais foram 160 (82,90%) casos sendo 82 casos de monossomia do X, 64 casos em mosaico e 14 casos com outras alterações estruturais envolvendo a monossomia. Verificou-se também alterações estruturais equilibradas 35 (4%) casos (34 casos de translocações e 1 caso de inversão) e desequilibradas 79 (9,2%) casos (21 casos de adições, 11 casos de cromossomo marcador, 10 casos de cromossomos derivados, 6 casos de cromossomos em anel, 2 casos de duplicações e 1 caso de isocromossomo).

Younesi et al (2021) avaliou cariótipos determinando a frequência das anomalias cromossômicas encontradas e a importância clínica de 14.968 amostras providas de amniocenteses, cultivadas com sucesso, entre março de 2016 e maio de 2019 no Genome-Nilou Medical Laboratory, Teerã, Irã. Foram encontrados 1.077 cariótipos anormais (taxa de 7,2%). Os resultados apresentaram 659 (4,4%) casos de trissomia do 21, 85 (0,57%) casos de trissomia do 18, 79 (0,49%) casos de mosaicismos anormais, 36 (0,24%) casos de trissomia do 13, 25 (0,17%) casos de cariótipo 47, XXY, 22 (0,15%) casos de monossomia do X, 17 (0,11%) casos de

trissomia do X, 5 (0,03%) casos de triploidia e 154(1,0%) casos de outras anormalidades cromossômicas. Também foram descritos outros polimorfismos considerados normais somando entre si 394(2,6%) casos, sendo inv (9) (p11; q12) o mais frequente.

A partir dos dados levantados compilou-se o range de resultados observados, apresentados no Quadro 1.

Quadro 1 - Valores Percentuais de Alteração Encontrada dentre todas Anormalidades Observadas Encontrados na Literatura

Alteração	Mínimo	Máximo
Trissomia do 13	1,5%	50,4%
Trissomia do 18	0,5%	13,0%
Trissomia do 20	0,0%	0,5%
Trissomia do 21	25,4%	84,9%
Trissomia do 22	0,0%	0,0%
Sexuais	0,0%	22,4%
Triploidia	0,0%	1,4%
Tetraploidia	0,0%	0,0%
Estruturais Balanceadas	0,0%	13,8%
Estruturais Desbalanceadas	0,0%	11,4%
Outros	0,0%	21,2%

Fonte: Compilado de Diversos Autores

A partir do Quadro 1 podemos observar que a Trissomia do 21 é a alteração cromossômica mais comum dentre os casos de alteração confirmada, seguida pela trissomia do 13. As demais alterações cromossômicas ficaram com valores máximos inferiores a 25%.

3 METODOLOGIA

Para desenvolvimento da pesquisa foram utilizados os dados de análise cromossômica de fetos com indicações clínicas que sugeriam a possibilidade de alterações cromossômicas. Todos os pacientes eram pertencentes ao Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina - HU-UFSC.

A análise cromossômica foi feita a partir de cultura celular extraída do líquido amniótico e do sangue de cordão umbilical.

O método de análise empregado foi o de cariótipo de banda G, com análise efetuada no *software* GeneALL.

O GeneALL é um *software* voltado para o estudo de cariótipos que permite capturas de imagens de um microscópio acoplado a um microcomputador, e possui ferramentas que permitem, editar as imagens, montar os cariótipos e contabilizar os cromossomos, entre outras funções.

Todo o procedimento de cultura, bandeamento e análise foi efetuado no Laboratório de Citogenética e Estabilidade Genômica – LACEG, durante o período de 2015 à 2023.

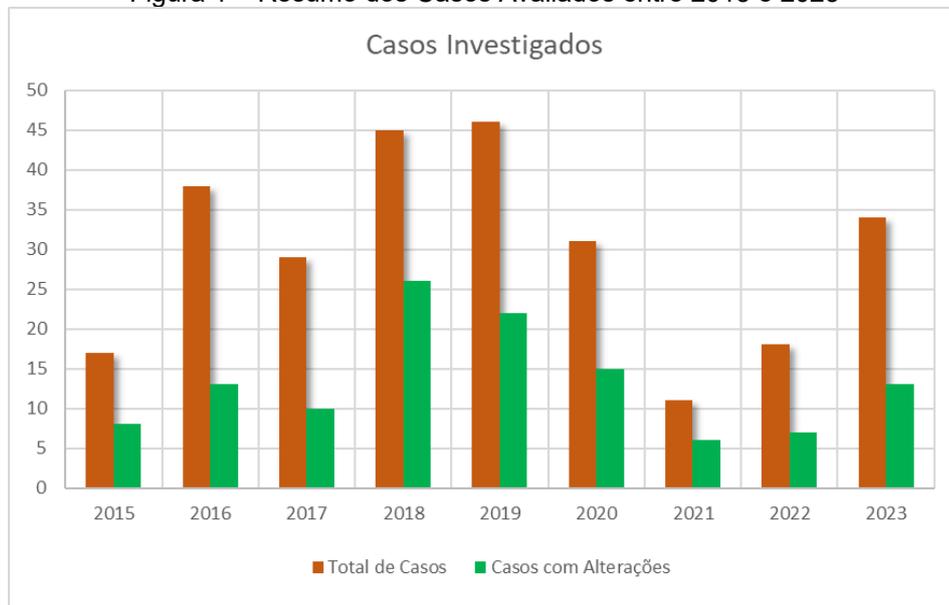
O LACEG é um laboratório do HU-UFSC, com equipe composta de servidores, estagiários e bolsistas, cujo o objetivo é atender a demanda de análises genéticas do Hospital Universitário.

A partir dos resultados registrados no LACEG durante o período de 2015 à 2023 foram determinados os percentuais de cada tipo de alteração cromossômica, percebida nos resultados, com o auxílio do *software* Microsoft® EXCEL, comparando-os com os valores observados na literatura.

4 RESULTADOS

O estudo abrangeu os resultados das análises de cariótipo realizadas entre os anos de 2015 a 2023. Durante o período estudado foram avaliados os cromossomos de 269 fetos. Destes, 13 amostras não apresentaram crescimento celular na cultura, 149 amostras analisadas não apresentaram alterações cromossômicas no cariótipo e em 2 casos o resultado do exame foi inconclusivo. Foram observadas 105 amostras as quais apresentaram cariótipo com alterações cromossômicas sendo este o grupo amostral deste estudo, cujo o resumo de análises e casos com alterações é apresentado na Figura 1.

Figura 1 – Resumo dos Casos Avaliados entre 2015 e 2023



Fonte: Dados do Estudo

Observa-se pela Figura 1 que o laboratório teve uma média de 30 casos por ano, sendo que o ano de 2021 foi o ano com menos análises e o de 2019 o com mais análises observadas, durante o período de estudo. O percentual de casos com anormalidade confirmada, em relação aos casos encaminhados, variou de 34% a 58%, como pode ser observado na Tabela 1.

Tabela 1 – Resumo dos casos Observados no LACEG 2015-2023

Ano	Casos Investigados	Casos Com alterações	%
2015	17	8	47%
2016	38	13	34%
2017	29	10	34%
2018	45	26	58%
2019	46	22	48%
2020	31	15	48%
2021	11	6	55%
2022	18	7	39%
2023	34	13	38%

Fonte: Dados do Estudo

Quanto aos tipos de alterações observadas, a Tabela 2 aponta os achados do período de estudo.

Tabela 2 – Alterações Observadas no LACEG HU-UFSC

Alterações	Síndromes	N	%
Trissomias Autossômicas	Trissomia do 21	30	30%
	Trissomia do 18	28	28%
	Trissomia do 13	19	19%
	Trissomia do 22	1	1%
	Total	78	78%
Poliploidias	Triploidia	4	4%
	Tetraploidia	1	1%
	Total	5	5%
Sexuais	Monossomia do X	6	6%
	Total	6	6%
Estruturais	Balanceadas	13	13%
	Desbalanceadas	3	3%
	Total	16	16%
Total de Casos		269	100%
Sem Alterações		149	55%
Com Alterações		105	39%
Não Houve Crescimento Celular		13	5%
Inconclusivo		2	1%

Fonte: Dados do Estudo

Na Tabela 2 é possível verificar que, dos cariótipos com alterações, as mais frequentes foram as autossômicas numéricas com 78% casos, seguido das alterações estruturais com 16% casos sendo 9% alterações estruturais balanceadas e 7%

desbalanceadas. A alteração numérica sexual com 6% casos e poliploidias com 5% casos.

Nas alterações autossômicas numéricas, verificou-se a trissomia do 21 como a mais frequente, com 30 ocorrências (30%). A Tabela 3 demonstra as alterações relacionadas a trissomia do 21.

Tabela 3– Casos de trissomia do 21

Síndrome	Alteração Cromossômica	Cariotipo	N	%
Trissomia do 21	Trissomia Livre	47,XX,+21	10	33%
		47,XY,+21	18	60%
			28	93%
	Estrutural	47,XX,9qh+,+21	1	3%
		46,XX,der(21;21)(q10;q10),+21/45,XX,-21	1	3%
Total			30	100%

Fonte: Dados do Estudo

Depreende-se a partir da Tabela 3 que 28 casos foram em trissomia livre, 1 apresentou translocação Robertsoniana e 1 caso apresentou um aumento de heterocromatina (Tabela 3).

A segunda alteração mais frequente foi a trissomia 18 com 28 (28%) casos, cuja a Tabela 4 aponta os resultados observados.

Tabela 4 – Casos de trissomia do 18

Síndrome	Alteração Cromossômica	Cariotipo	N	%
Trissomia do 18	Trissomia Livre	47,XX,+18	11	39%
		47,XY,+18	17	61%
Total			28	100%

Fonte: Dados do Estudo

Pela Tabela 4 podemos observar que todos os casos identificados de trissomia do 18 foram de trissomia livre, sem mais alterações associadas.

A terceira alteração mais frequente foi a trissomia do 13, com 19 (19%) casos, sendo 17 em trissomia livre, 1 translocação Robertsoniana e 1 inversão, como pode ser observado na Tabela 5.

Tabela 5 – Casos de trissomia do 13

Síndrome	Alteração Cromossômica	Cariotipo	N	%
Trissomia do 13	Trissomia Livre	47,XX,+13	8	42%
		47,XY,+13	9	47%
			17	89%
	Estrutural	47,XY,+13,der(13;14)(q10;q10)	1	5%
		47,XY,+13,inv(9)(p13q13)	1	5%
		2	11%	
Total			19	100%

Fonte: Dados do Estudo

Quanto as alterações estruturais, foram identificados 16 casos, que são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6 – Alterações Estruturais

Alterações Estruturais	
<i>Balanceadas</i>	<i>Desbalanceadas</i>
Adições de Heterocromatina (3 Casos)	
46,XY,qh+	
46,XY,16qh+	
46,XY,9qh+	
Deleções (2 Casos)	
	46,XX,del(4)(p15)
	46,XY,del(21)(q22)
Aumento de Satélite (2 Casos)	
46,XX,15ps+	
46,XY,22pst+	
Cromossomo Marcador (1 Casos)	
	47,XY,+mar
Inversões (2 Casos)	
45,XX,inv(9)(p11;q12),der(13)(add(13)(p10)),rob(14;22)(q10;q10)	
46,XY,inv(9)(p12q13)	
Adições (4 Casos)	
	46,XY,add(1)(p36)
	46,XX,add(15)(p11)
	46,XY,add(18)(q23)[20]
	46,XY,add(22)(p11)
Translocações (2 Casos)	
46,XY/46,XY,t(1;7)(p10;p10),inv(12)(q13q15)	
46,XX,t(5;10)(p15;q24)	
Total Balanceadas = 9 Casos	Total Desbalanceadas = 7 Casos

Fonte: Dados do Estudo

Observa-se pela Tabela 6 que a maioria dos casos encontrados foram de alterações balanceadas com 9 casos contra 7 casos de alterações desbalanceadas. Em relação as alterações balanceadas, o maior número de casos foram os de adições de heterocromatina, enquanto que para as desbalanceadas temos as adições de material desconhecido com maior número.

Por fim, realizou-se um comparativo do presente estudo com valores observados em pesquisa a literatura, apresentado na Tabela 7.

Tabela 7 – Estudo de Caso x Literatura

Alterações	Síndromes	Presente Estudo	Literatura
Trissomias Autossômicas	Trissomia do 21	30%	25% - 85%
	Trissomia do 18	28%	1% - 13%
	Trissomia do 13	19%	2% - 50%
	Trissomia do 22	1%	-
Poliploidias	Triploidia	4%	0%-1%
	Tetraploidia	1%	-
Sexuais	Monossomia do X	6%	0%-22%
Estruturais	Balancedas	13%	0%-14%
	Desbalanceadas	3%	0%-11%

Fonte: Dados do Estudo e Literatura

Observa-se que os valores encontrados neste estudo se mantiveram dentro da faixa percentual observada em outros estudos, ficando apenas a trissomia do 18 com percentuais ligeiramente acima do observado, com 28% dos casos, enquanto os valores encontrados não foram superiores a 13%.

5 CONCLUSÃO

O presente trabalho apresentou os resultados de análises cromossômicas efetuadas no Laboratório de Citogenética e Estabilidade Genômica – LACEG do HU-UFSC.

Em relação aos achados, cerca de 39% dos casos encaminhados apresentaram alteração cromossômica confirmada, sendo a Trissomia do 21 a alteração mais encontrada, seguida pela trissomia do 18 e do 13.

Os percentuais das alterações encontradas foram comparados com valores observados na literatura, ficando a trissomia do 18 com valores percentuais de incidência ligeiramente acima dos valores observados na literatura.

Sugestões para trabalhos futuros:

- A partir do prontuário médico de cada caso, avaliar a relação entre idade materna e a anomalia observada.

REFERÊNCIAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 10520: informação e documentação: citações em documentos: apresentação. Rio de Janeiro, 2023.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 15287: informação e documentação: Projeto de pesquisa — Apresentação. Rio de Janeiro, 2011.

CARNEIRO, Lucileide Gonçalves; ALVES, Esmeralda Santos; DE CARVALHO, Acácia Fernandes Lacerda. Treze anos de análises citogenéticas no Laboratório de Genética Médica do Hospital Universitário Professor Edgard Santos. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, v. 18, n. 2, 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.9771/cmbio.v18i2.29181>. ISSN 1677-5090.

CONTRERAS CASTRO, Darinka T et al. Frequência de aberrações cromossômicas em pacientes do instituto de genética - UMSA período 2011 - 2015. Tabela. *Hosp. Clín., La Paz*, v. 58, n. 2, p. 14-19, 2017. Disponível em: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1652-67762017000200003&lng=es&nrm=iso. Acesso em: 11 jul. 2024.

COUTINHO, Henrique Douglas Melo.; Et al. Pré natal diagnostic of genetic disease. *Brazilian Journal of Health Review*, [S. l.], v. 5, n. 2, p. 4023–4043, 2022. DOI: 10.34119/bjhrv5n2-004. Disponível em: <<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/44694>>. Acesso em: 5 jul. 2023.

EMER, Caroline Soares Cristofani; et al. Prevalência das malformações congênitas identificadas em fetos com trissomia dos cromossomos 13, 18 e 21. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 37, n. 7, p. 333–338, jul. 2015. fetos com trissomia dos cromossomos 13, 18 e 21. *Revista Brasileira De Ginecologia E Obstetrícia*, 37(7), 333–338. <https://doi.org/10.1590/S0100-720320150005373>

JACKSON Maria; Et al. The genetic basis of disease. Essays Biochemistry,. 2018.

KESSLER, Rejane Gus; et al. Prenatal diagnosis of fetal chromosomal abnormalities: report of an 18-year experience in a Brazilian public hospital. Genetics and Molecular Biology, v. 31, n. 4, p. 829–833, set. 2008.

LI, Huafeng et al. “Cytogenetic Analysis of Amniotic Fluid Cells in 4206 Cases of High-Risk Pregnant Women.” Iranian journal of public health vol. 48,1 (2019): 126-131.

MALUF, Sharbel Weidner; RIEGEL, Mariluce; Diversos Colaboradores; Citogenética Humana. Rio de Janeiro: Artmed, 2011, 334p.

NISHIYAMA, Miyuki et al. “Chromosome abnormalities diagnosed in utero: a Japanese study of 28 983 amniotic fluid specimens collected before 22 weeks gestations.” Journal of human genetics vol. 60,3 (2015): 133-7. doi:10.1038/jhg.2014.116

READ, Andrew. **Genética molecular humana**. 4. ed. - Porto Alegre: Artmed, 2013.

THILLAINATHAN, Sharmila et al. “Cytogenetic analysis of chromosomal abnormalities in Sri Lankan children.” World journal of pediatrics: WJP vol. 11,4 (2015): 374-9. doi:10.1007/s12519-014-0526-5

WAGNER, Mario Bernardes. Medindo a ocorrência de doença: prevalência ou incidência? Jornal de Pediatria: Rio de Janeiro. Rio de Janeiro. Vol. 74, n. 2 (abr. 1998), p. 157-62, 1998.

WU, Qichang et al. “Investigation of the frequencies of prenatally diagnosed fetal chromosomal abnormalities at a single institution.” Fetal and pediatric pathology vol. 32,3 (2013): 163-8. doi:10.3109/15513815.2012.684847

YOUNESI, Sarang et al. "Karyotype analysis of amniotic fluid cells and report of chromosomal abnormalities in 15,401 cases of Iranian women." *Scientific reports* vol. 11,1 19402. 30 Sep. 2021, doi:10.1038/s41598-021-98928-3

ZHU, Yuning et al. "A multicenter study of fetal chromosomal abnormalities in Chinese women of advanced maternal age." *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology* vol. 55,3 (2016): 379-84. doi:10.1016/j.tjog.2016.01.002