



Investigação Molecular da Perda Fetal



Gustavo Guida
Médico Geneticista

DDSD
educa

Tipo de conteúdo: inovação diagnóstica

Introdução

A investigação molecular da perda gestacional evoluiu significativamente com a incorporação das técnicas de genética molecular, permitindo **identificar a etiologia em grande parte dos casos e possibilitar um aconselhamento reprodutivo mais preciso e individualizado. As alterações cromossômicas são apontadas como o principal fator etiológico das perdas no primeiro trimestre.** Dados históricos estimavam a incidência de aneuploidias entre 30% e 50%; contudo, estudos contemporâneos que utilizam metodologias moleculares robustas demonstram que essa prevalência varia de 60% a 80% dos abortamentos precoces, podendo acometer até 50% das gestações em mulheres com mais de 45 anos.

A escolha da ferramenta diagnóstica mais adequada deve considerar a idade gestacional, as condições do produto de concepção (POC) e os aspectos logísticos envolvidos na investigação.



Escolhendo a ferramenta diagnóstica nos casos de perda fetal

Embora o cariótipo com bandeamento G (GTG) seja capaz de detectar aneuploidias numéricas e rearranjos estruturais maiores, sua eficácia clínica é limitada pela taxa de sucesso do cultivo celular. O método exige células viáveis e está sujeito a falhas de cultura decorrentes de autólise celular (fenômeno frequente em abortamentos retidos), além de apresentar vulnerabilidade à contaminação por sangue materno.

Em contrapartida, **a análise cromossômica por *microarray* (CMA) apresenta taxa de sucesso técnico superior a 95%. Por se basear na extração direta de DNA, o *microarray* prescinde de células vivas, viabilizando a análise de tecidos mesmo após a morte celular.** Além disso, oferece um rendimento diagnóstico adicional de 5% a 10% no primeiro trimestre e cerca de 15% no segundo trimestre, decorrente tanto da resolução de falhas de cultura do cariótipo quanto da detecção de variantes no número de cópias (CNVs) submicroscópicas.



Triagem não invasiva: biópsia líquida (*Pregnancy Loss*)

Em cenários nos quais ocorre a expulsão completa do POC sem possibilidade de coleta biológica, ou diante de grave maceração tecidual que inviabilize a extração de DNA de qualidade, a análise do DNA fetal livre (*cell-free* DNA - cfDNA) no plasma materno surge como alternativa. **O teste molecular *Pregnancy Loss* pode ser realizado a partir da 5ª semana gestacional e até 24 horas após a expulsão do material fetal**, apresentando sensibilidade de 85% e especificidade de 93% para a detecção de aneuploidias numéricas e grandes desequilíbrios estruturais.

Abordagens de alta resolução no segundo trimestre e casos complexos

Nas perdas gestacionais tardias, principalmente quando há detecção prévia de malformações estruturais maiores, **o sequenciamento completo do exoma (WES) surge como alternativa para elevar o diagnóstico etiológico, proporcionando um incremento de 30% a 60% em relação ao rendimento diagnóstico obtido pelo CMA**. O exoma assume papel prioritário na suspeita de distúrbios monogênicos, como as RASopatias, as displasias esqueléticas e as malformações multissistêmicas.

Por fim, nos **quadros de perdas bioquímicas recorrentes, associadas a alterações como falhas de maturação embrionária ou mola hidatiforme, o painel de Sequenciamento de Nova Geração (NGS) para a infertilidade feminina auxilia no rastreo de mutações** em genes associados à recorrência desses eventos e ao aumento do risco de perdas gestacionais precoces.

A Figura 1 resume as principais ferramentas atualmente disponíveis para a investigação molecular da perda fetal.



Figura 1

Investigação molecular da perda fetal.

< ou igual a 5 semanas	Painel NGS de Infertilidade Feminina	
Entre 6 e 13 semanas	Perda do material Feto macerado Logística impossível	<i>Pregnancy loss</i>
	Perda retida Material não estéril Logística desfavorável	<i>Microarray</i> <i>Pregnancy loss</i>
	Perda recente Material estéril Logística favorável	Cariótipo <i>Microarray</i>
	Feto vivo NIPT alterado	Cariótipo FISH / PCR <i>Microarray</i>
	Feto vivo Marcadores ultrassonográficos	Cariótipo NIPT <i>Microarray</i>
	Feto vivo Malformações maiores	Cariótipo <i>Microarray</i> Exoma
> ou igual a 14 semanas	Marcadores ultrassonográficos	<i>Microarray</i> Exoma
	Malformações maiores	

Siglas
FISH: Fluorescence In Situ Hybridization (Hibridização Fluorescente in Situ).
PCR: Polymerase Chain Reaction (Reação em Cadeia da Polimerase).





Dr. Gustavo Guida

Médico Geneticista

Mestrado em Ciências Médicas

Coordenador Médico
do Laboratório de Triagem
Neonatal da Dasa

Referências

Hartwig TS, Ambye L, Gruhn JR, Petersen JF, Amato L, Ji B et al. Cell-free fetal DNA for genetic evaluation in Copenhagen Pregnancy Loss Study (COPL): a prospective cohort study. *Lancet*. 2023;401(10378):762-771.

Liao N, Zhang Z, Liu X, Wang J, Hu R, Xiao L et al. A chromosomal microarray analysis-based laboratory algorithm for the detection of genetic etiology of early pregnancy loss. *Front Genet*. 2023;14:1203891.

Shi P, Wang C, Liang H, Zhu X, Wang X, Ning Y et al. The hidden causes of pregnancy loss: a closer look. *J Transl Med*. 2025;23(1):656.



