



TROMBOFILIAS E INFERTILIDADE

Associação entre abortamentos recorrentes, perdas fetais e trombofilias hereditárias

O sucesso da gravidez depende do estabelecimento e da manutenção eficientes do sistema vascular útero-placentário. Durante a gravidez, há aumento nos níveis de certos fatores de coagulação e simultânea redução nas concentrações de proteínas anticoagulantes e fibrinólise. Estas modificações fisiológicas são importantes para minimizar o risco de perda sangüínea, aumentando a ocorrência de fenômenos tromboembólicos, principalmente quando estão associadas a fatores genéticos ou circunstanciais.

São incluídas entre as trombofilias hereditárias as deficiências de antitrombina (antigamente denominada de antitrombina III), proteína C e proteína S, mutações genéticas do Fator V de Leiden, gene G20210A da Protrombina, genes C667T e A1298C da MTHFR variante termolábil da enzima metileno tetrahidrofolato redutase. Pacientes portadores que apresentem situações de hipercoagulabilidade secundária, a exemplo da gravidez, poderão receber estímulos que resultarão na formação de trombos. A resistência à proteína C ativada e a hiper-homocisteinemia são trombofilias derivadas da combinação de fatores hereditários e adquiridos.

Abortamentos recorrentes acometem aproximadamente 12 a 15% das gestações clinicamente diagnosticadas e afeta 2% da população em idade reprodutiva. Estudos indicam que o risco de novo episódio de abortamento localiza-se em torno de 24 a 29,6% em mulheres com histórico de um abortamento anterior – 30 a 36,4% após três casos e 40 a 50% após quatro episódios de abortamento.

Assim, a presença de trombofilias aumenta o estado de hipercoagulabilidade da gestação, causando trombose no leito de vascularização placentária, levando a complicações obstétricas.

Fator V de Leiden

A molécula do Fator V da coagulação apresenta três sítios de clivagem para a Proteína C ativada (PCa). Um dos sítios é a Arginina (R) na posição 506, que pode apresentar uma mutação resultante da transição do nucleotídeo G para A na posição 1691 no gene do Fator V, o que gera uma substituição do aminoácido 506 Arginina por Glutamina (Q).

Essa mutação é conhecida como Fator V de Leiden e é responsável pelo fenótipo Resistência à Proteína C ativada (RPCA), pois o FV mutante torna-se menos susceptível à clivagem da PCa e, portanto,

o FV mantém-se ativo por mais tempo como fator de coagulação sanguínea.

Os indivíduos heterozigotos têm risco aumentado de TEV em aproximadamente 5 vezes se comparados com a população geral, e cerca de 50 vezes em homozigose.

A heterozigotia para a mutação do Fator V de Leiden está presente em 20 a 40% das mulheres não grávidas com doença tromboembólica. A homozigotia para esta mutação, apesar de rara, confere um risco muito mais elevado (100 vezes) de tromboembolismo. A proporção de grávidas com eventos tromboembólicos atribuíveis ao Fator V de Leiden é cerca de 40%. Existe evidência científica da associação entre esta mutação e a perda fetal tardia do 1º trimestre, do 2º e 3º trimestre, restrição do crescimento intrauterino grave (RCIU) e pré-eclâmpsia grave.

Gene da Protrombina

Uma transição G para A no último nucleotídeo na posição 20210 da região não traduzida 3' do DNA complementar do gene do fator II da coagulação (protrombina) aumenta a estabilidade do RNA mensageiro da protrombina. Esta variante, transmitida de forma autossômica dominante, é hoje em dia, considerada um fator de risco genético de trombose.

Essa mutação eleva os níveis plasmáticos de protrombina, resultando na formação aumentada de trombina e conseqüentemente coagulação exarcebada e risco aumentado para ocorrência de TEV. Em pacientes com eventos tromboembólicos, a prevalência do alelo mutante da protrombina varia de 4 a 7% enquanto que em indivíduos normais, a frequência está estimada em cerca de 2,3%.

Esta variante é responsável por 17% do tromboembolismo que ocorre na gravidez, no entanto o risco atual de trombose numa grávida portadora assintomática é apenas de 0,5%. Além do risco de eventos tromboembólicos este gene tem também sido associado com complicações na gravidez, tal como perda fetal, pré-eclâmpsia grave e RCIU. A homozigotia para esta variante confere um risco de trombose equivalente à homozigotia para o Fator V de Leiden.

MTHFR – Metileno Tetrahidrofolato Redutase

O genótipo homozigoto mutante (677TT) encontrado em 4 a 14% da população em geral, está associado ao aumento de 25% da concentração plasmática de homocisteína e pode gerar defeitos neurológicos, retardo psicomotor, doença vascular prematura, aterosclerose, abortos recorrentes e tromboembolismo.

A mutação A1298C (substituição de A (adenina) para C (citosina) no nucleotídeo 1298) em homozigose, é responsável pela redução da atividade da MTHFR, aumentando os níveis de homocisteína. Efeitos similares aos observados para os homozigotos 677TT ocorrem na combinação em heterozigose para as duas mutações da MTHFR. Essa combinação é de grande relevância clínica para os eventos vasculares visto que a frequência de A1298C e C667T varia de 40 a 50%, conforme as referências bibliográficas.

A presença de hiperhomocisteinemia tem sido associada a complicações na gravidez, tal como deslocamento prematuro de placenta normalmente inserida (DPPNI), enfartes placentares, morte fetal, pré-eclâmpsia grave e RCIU grave. Possui grande relevância no grupo de pacientes com

histórico de abortamentos recorrentes e perdas fetais bem como defeitos no tubo neural e associação com trissomia 21 quando as duas mutações da MTHFR estão presentes.

Departamento de Genética Humana do Laboratório Neurogene

Considerando a frequência do tromboembolismo na população brasileira, bem como a importância das patologias associadas, o **Departamento de Genética Humana do Laboratório Neurogene** atualmente disponibiliza para a classe de médicos ginecologistas e obstetras o **Estudo das Trombofilias** que inclui a análise genética do Fator V de Leiden (A506G), Protrombina (G20210A) e MTHFR (C667T e A1298C).

Tais estudos são baseados em metodologias confiáveis e modernas. Os testes são realizados pelas técnicas de PCR, PCR-RFLP e PCR alelo específico.

O **Departamento de Genética Humana do Laboratório Neurogene** oferece suporte técnico e científico necessários para os médicos e pacientes. Para realizar o exame é necessária a coleta de uma amostra de 5mL de sangue em EDTA, conservado em temperatura ambiente. O resultado é liberado em 10 dias úteis para Estudo das Trombofilias.

Este exame possui cobertura pela UNIMED FLORIANOPOLIS.

Indicações

- Grávidas com trombose venosa;
- Grávidas com restrição do crescimento uterino;
- Grávidas com deslocamento de placenta;

- Grávidas com histórico familiar ou pessoal de tromboembolismo;
- Grávidas com pré-eclâmpsia;
- Pacientes com trombose pós-parto;
- Pacientes com aborto de repetição;
- Pacientes com perdas fetais repetidas de 1^o ou de 2^o trimestre;
- Pacientes que farão uso de pílulas anticoncepcionais;
- Pacientes em terapia hormonal para menopausa.

Referências Bibliográficas

- 1 - Sabino A P. Eventos trombóticos venosos e arteriais: Importância dos fatores genéticos predisponentes e hiperhomocisteinemia. Faculdade de Farmácia, 2004.
- 2 - Van der Put N, ET AL. A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor for neural-tube defects? Am.J.Hum.Genet. 62:000-000,1998.
- 3 - Van der Put N. et al. A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor for neural-tube defects? Am.J.Hum. Genet. 62:000-000,1998.
- 4 - Figueiró-Filho, EA., Oliveira, VM. Associação entre abortamentos recorrentes, perdas fetais, pré-eclâmpsia grave e trombofilias hereditárias e anticorpos antifosfolípedes em mulheres do Brasil Central. Rev. Bras.Ginecol. Obstet.; 29(11); 561-567. 2007.