

O QUE É TROMBOFILIA?

As Trombofilias são caracterizadas por promoverem alterações na coagulação sanguínea que resultam em um maior risco para trombose. As trombofilias podem ser divididas em dois grupos: as Adquiridas e as Hereditárias. No grupo das trombofilias adquiridas destaca-se a síndrome antifosfolípide.

O sucesso gestacional depende de uma adequada circulação útero-placentária. Anormalidades nessa rede vascular se relacionam com várias patologias gestacionais, entre elas: abortos, óbito fetal, RCIU, pré-eclampsia, DPP. Um fator, que parece estar relacionado com tais patologias, de acordo com estudos recentes, é as trombofilias de causas hereditárias.

O quadro abaixo demonstra algumas trombofilias hereditárias e sua relação com patologias gestacionais.

PATOLOGIAS GESTACIONAIS ASSOCIADAS COM TROMBOFILIAS

Trombofilias	Aborto	RCIU	Pré-eclampsia	HELLP
Deficiência de antitrombina III	++	++	+	
Deficiência de proteína C	+	++	+	
Deficiência de proteína S	+	++	+	+
Desfibrinogenemia	+	+		
Resistência à proteína C	+	++	++	
Fator V Leiden	++	++	++	+
Hiperhomocisteinemia	+	+	+	+
Mutação do Fator II		+		
Síndrome Antifosfolípide	++	++	++	+
Fatores combinados	++	++	++	+

+ = possível associação, ++ = associação definida.

MUTAÇÃO DO FATOR V - FATOR V DE LEIDEN

Em 1993. Dahlback e seus colaboradores, na cidade de Leiden, descreveram uma mutação no gene que codifica o Fator V. O gene mutante, localizado no cromossomo 1, promove uma alteração no Fator V tornando-o mais resistente à ação da proteína C (anticoagulante natural). O Fator V, com tal alteração, foi denominado Fator V de Leiden. Essa parece ser a trombofilia hereditária mais freqüente. Sua prevalência na população geral é em torno de 3 a 7% (indivíduos heterozigotos) e em torno de 1% (indivíduos homozigotos), dependendo da etnia. Vários estudos já demonstraram sua correlação com resultados gestacionais insatisfatórios.

MUTAÇÃO DA ANTI-TROMBINA III

Anti-trombina III é um anticoagulante natural que age inibindo os fatores ativados (coagulantes) IX, X, XI e XII da cascata de coagulação. Sua deficiência foi inicialmente descrita em 1965 e pode ser causada por mais de 80 diferentes mutações, em sua grande maioria autossômica dominante. Tais mutações podem promover alterações quantitativas e/ou qualitativas. A deficiência de anti-trombina III é a trombofilia que apresenta maior risco para trombose, mesmo quando heterozigoto. Cerca de 70% das pacientes com deficiência de anti-trombina III irão apresentar trombose venosa durante a gestação. A prevalência de tal deficiência gira em torno de 1:600 a 1:5.000. Estudos mostraram elevado o risco para aborto e um risco 5 vezes maior de natimorto, em indivíduos que apresentam deficiência de anti-trombina III.

MUTAÇÃO DA ENZIMA METILENOTETRAHIDROFOLATO REDUTASE (MTHFR)

A mutação em um gene (C677T) que codifica a enzima MTHFR promove uma alteração na estrutura de tal enzima, deixando-a termolábil, inativa. Recentemente, foi descoberta uma nova mutação que promove inativação da MTHFR, A1298C, porém ainda há poucos estudos que a correlacionam com resultados gestacionais insatisfatórios. A MTHFR é uma enzima fundamental na conversão de homocisteína em metionina, e nesse processo estão envolvidos outros cofatores, como: ácido fólico, vitamina B6 e B12.

Indivíduos que apresentam mutação da MTHFR possuem uma tendência a elevação dos níveis de homocisteína sanguínea, principalmente os homozigotos para C677T, ou heterozigotos para ambas as mutações. Hiperhomocisteinemia parece estar relacionada com um risco elevado para doenças cardiovasculares e maus resultados gestacionais (aborto recorrente, pré-eclampsia, óbito fetal, DPP). A mutação na MTHFR também está relacionada com mal-formações fetais, defeitos de fechamento do tubo neural. O estado heterozigoto para a mutação C677T pode ser observado em torno de 40% em determinadas populações. Cerca de 32% dos indivíduos que apresentam heterozigotos para C677T também são heterozigotos para A1298C. Homozigotos são encontrados em 5 a 15% da população, em diferentes etnias. Em alguns estudos, pacientes com hiperhomocisteinemia apresentaram um risco de aborto 2,5 vezes maior que a população normal.

O diagnóstico dessa mutação é realizado com a detecção da mutação e determinação do nível de homocisteína no sangue. O tratamento durante a gestação é realizado com uso de drogas anticoagulantes e suplementação vitamínica.

MUTAÇÃO DO GENE DA PROTOMBINA (FATOR II)

Descrita por Poor e colaboradores em 1996, a mutação no gene que codifica o fator II se correlaciona com um risco elevado de tromboembolismo, isso porque tal mutação irá proporcionar uma maior produção de Fator II (coagulante). A mutação no gene da protombina é encontrada em cerca de 1 a 3% da população normal (sem história de tromboembolismo) e em até 6% de pessoas com história de trombose venosa. É responsável por até 18% das trombofilias hereditárias. Portadores da mutação do Fator II apresentam uma elevação no risco de trombose em cerca de 2 a 5 vezes. Estudo recente mostrou a presença da mutação no gene da protombina em torno de 7 a 8% das pacientes com abortos comparado com 3,8% de mulheres sem história de aborto.

RESUMO DA PREVALÊNCIA DAS TROMBOFILIAS

Trombofilias	% população geral	% pacientes com trombose
Deficiência de proteína C	0,2 a 0,4	3
Deficiência de proteína S	Não conhecida	1 a 2
Deficiência de anti-trombina III	0 a 0,2	1
Fator V de Leiden	5	20
Mutação do gene protombina	2	6
Hiperhomocisteinemia	5	10

Atualmente já existem testes disponíveis para a investigação dessas trombofilias. Novas trombofilias hereditárias estão sendo estudadas e correlacionadas com mau resultados gestacionais.

As Trombofilias são caracterizadas por promoverem alterações na coagulação sanguínea que resultam em um maior risco para trombose. As trombofilias podem ser divididas em dois grupos: as Adquiridas e as Hereditárias. No grupo das trombofilias adquiridas destaca-se a síndrome antifosfolípide.

O sucesso gestacional depende de uma adequada circulação útero-placentária. Anormalidades nessa rede vascular se relacionam com várias patologias gestacionais, entre elas: abortos, óbito fetal, RCIU, pré-eclampsia, DPP. Um fator, que parece estar relacionado com tais patologias, de acordo com estudos recentes, é as trombofilias de causas hereditárias.

O quadro abaixo demonstra algumas trombofilias hereditárias e sua relação com patologias gestacionais.

PATOLOGIAS GESTACIONAIS ASSOCIADAS COM TROMBOFILIAS

Trombofilias	Aborto	RCIU	Pré-eclampsia	HELLP
Deficiência de antitrombina III	++	++	+	
Deficiência de proteína C	+	++	+	
Deficiência de proteína S	+	++	+	+
Desfibrinogenemia	+	+		
Resistência à proteína C	+	++	++	
Fator V Leiden	++	++	++	+
Hiperhomocisteinemia	+	+	+	+
Mutação do Fator II		+		
Síndrome Antifosfolípide	++	++	++	+
Fatores combinados	++	++	++	+

+ = possível associação, ++ = associação definida.

MUTAÇÃO DO FATOR V - FATOR V DE LEIDEN

Em 1993. Dahlback e seus colaboradores, na cidade de Leiden, descreveram uma mutação no gene que codifica o Fator V. O gene mutante, localizado no cromossomo 1, promove uma alteração no Fator V tornando-o mais resistente à ação da proteína C

(anticoagulante natural). O Fator V, com tal alteração, foi denominado Fator V de Leiden. Essa parece ser a trombofilia hereditária mais freqüente. Sua prevalência na população geral é em torno de 3 a 7% (indivíduos heterozigotos) e em torno de 1% (indivíduos homozigotos), dependendo da etnia. Vários estudos já demonstraram sua correlação com resultados gestacionais insatisfatórios.

MUTAÇÃO DA ANTI-TROMBINA III

Anti-trombina III é um anticoagulante natural que age inibindo os fatores ativados (coagulantes) IX, X, XI e XII da cascata de coagulação. Sua deficiência foi inicialmente descrita em 1965 e pode ser causada por mais de 80 diferentes mutações, em sua grande maioria autossômica dominante. Tais mutações podem promover alterações quantitativas e/ou qualitativas. A deficiência de anti-trombina III é a trombofilia que apresenta maior risco para trombose, mesmo quando heterozigoto. Cerca de 70% das pacientes com deficiência de anti-trombina III irão apresentar trombose venosa durante a gestação. A prevalência de tal deficiência gira em torno de 1:600 a 1:5.000. Estudos mostraram elevado o risco para aborto e um risco 5 vezes maior de natimorto, em indivíduos que apresentam deficiência de anti-trombina III.

MUTAÇÃO DA ENZIMA METILENOTETRAHIDROFOLATO REDUTASE (MTHFR)

A mutação em um gene (C677T) que codifica a enzima MTHFR promove uma alteração na estrutura de tal enzima, deixando-a termolábil, inativa. Recentemente, foi descoberta uma nova mutação que promove inativação da MTHFR, A1298C, porém ainda há poucos estudos que a correlacionam com resultados gestacionais insatisfatórios. A MTHFR é uma enzima fundamental na conversão de homocisteína em metionina, e nesse processo estão envolvidos outros cofatores, como: ácido fólico, vitamina B6 e B12.

Indivíduos que apresentam mutação da MTHFR possuem uma tendência a elevação dos níveis de homocisteína sanguínea, principalmente os homozigotos para C677T, ou heterozigotos para ambas as mutações. Hiperhomocisteinemia parece estar relacionada com um risco elevado para doenças cardiovasculares e maus resultados gestacionais (aborto recorrente, pré-eclampsia, óbito fetal, DPP). A mutação na MTHFR também está relacionada com mal-formações fetais, defeitos de fechamento do tubo neural. O estado heterozigoto para a mutação C677T pode ser observado em torno de 40% em determinadas populações. Cerca de 32% dos indivíduos que apresentam heterozigotos para C677T também são heterozigotos para A1298C. Homozigotos são encontrados em 5 a 15% da população, em diferentes etnias. Em alguns estudos, pacientes com hiperhomocisteinemia apresentaram um risco de aborto 2,5 vezes maior que a população normal.

O diagnóstico dessa mutação é realizado com a detecção da mutação e determinação do nível de homocisteína no sangue. O tratamento durante a gestação é realizado com uso de drogas anticoagulantes e suplementação vitamínica.

MUTAÇÃO DO GENE DA PROTOMBINA (FATOR II)

Descrita por Poor e colaboradores em 1996, a mutação no gene que codifica o fator II se correlaciona com um risco elevado de tromboembolismo, isso porque tal mutação irá proporcionar uma maior produção de Fator II (coagulante). A mutação no gene da protombina é encontrada em cerca de 1 a 3% da população normal (sem história de

tromboembolismo) e em até 6% de pessoas com história de trombose venosa. É responsável por até 18% das trombofilias hereditárias. Portadores da mutação do Fator II apresentam uma elevação no risco de trombose em cerca de 2 a 5 vezes. Estudo recente mostrou a presença da mutação no gene da protombina em torno de 7 a 8% das pacientes com abortos comparado com 3,8% de mulheres sem história de aborto.

RESUMO DA PREVALÊNCIA DAS TROMBOFILIAS

Trombofilias	% população geral	% pacientes com trombose
Deficiência de proteína C	0,2 a 0,4	3
Deficiência de proteína S	Não conhecida	1 a 2
Deficiência de anti-trombina III	0 a 0,2	1
Fator V de Leiden	5	20
Mutação do gene protombina	2	6
Hiperhomocisteinemia	5	10

Atualmente já existem testes disponíveis para a investigação dessas trombofilias. Novas trombofilias hereditárias estão sendo estudadas e correlacionadas com mau resultados gestacionais.

As Trombofilias são caracterizadas por promoverem alterações na coagulação sanguínea que resultam em um maior risco para trombose. As trombofilias podem ser divididas em dois grupos: as Adquiridas e as Hereditárias. No grupo das trombofilias adquiridas destaca-se a síndrome antifosfolípide.

O sucesso gestacional depende de uma adequada circulação útero-placentária. Anormalidades nessa rede vascular se relacionam com várias patologias gestacionais, entre elas: abortos, óbito fetal, RCIU, pré-eclampsia, DPP. Um fator, que parece estar relacionado com tais patologias, de acordo com estudos recentes, é as trombofilias de causas hereditárias.

O quadro abaixo demonstra algumas trombofilias hereditárias e sua relação com patologias gestacionais.

PATOLOGIAS GESTACIONAIS ASSOCIADAS COM TROMBOFILIAS

Trombofilias	Aborto	RCIU	Pré-eclampsia	HELLP
Deficiência de antitrombina III	++	++	+	
Deficiência de proteína C	+	++	+	
Deficiência de proteína S	+	++	+	+
Desfibrinogenemia	+	+		
Resistência à proteína C	+	++	++	
Fator V Leiden	++	++	++	+
Hiperhomocisteinemia	+	+	+	+
Mutação do Fator II		+		
Síndrome Antifosfolípide	++	++	++	+

Fatores combinados	++	++	++	+
--------------------	----	----	----	---

+ = possível associação, ++ = associação definida.

MUTAÇÃO DO FATOR V - FATOR V DE LEIDEN

Em 1993, Dahlback e seus colaboradores, na cidade de Leiden, descreveram uma mutação no gene que codifica o Fator V. O gene mutante, localizado no cromossomo 1, promove uma alteração no Fator V tornando-o mais resistente à ação da proteína C (anticoagulante natural). O Fator V, com tal alteração, foi denominado Fator V de Leiden. Essa parece ser a trombofilia hereditária mais freqüente. Sua prevalência na população geral é em torno de 3 a 7% (indivíduos heterozigotos) e em torno de 1% (indivíduos homozigotos), dependendo da etnia. Vários estudos já demonstraram sua correlação com resultados gestacionais insatisfatórios.

MUTAÇÃO DA ANTI-TROMBINA III

Anti-trombina III é um anticoagulante natural que age inibindo os fatores ativados (coagulantes) IX, X, XI e XII da cascata de coagulação. Sua deficiência foi inicialmente descrita em 1965 e pode ser causada por mais de 80 diferentes mutações, em sua grande maioria autossômica dominante. Tais mutações podem promover alterações quantitativas e/ou qualitativas. A deficiência de anti-trombina III é a trombofilia que apresenta maior risco para trombose, mesmo quando heterozigoto. Cerca de 70% das pacientes com deficiência de anti-trombina III irão apresentar trombose venosa durante a gestação. A prevalência de tal deficiência gira em torno de 1:600 a 1:5.000. Estudos mostraram elevado o risco para aborto e um risco 5 vezes maior de natimorto, em indivíduos que apresentam deficiência de anti-trombina III.

MUTAÇÃO DA ENZIMA METILENOTETRAHIDROFOLATO REDUTASE (MTHFR)

A mutação em um gene (C677T) que codifica a enzima MTHFR promove uma alteração na estrutura de tal enzima, deixando-a termolábil, inativa. Recentemente, foi descoberta uma nova mutação que promove inativação da MTHFR, A1298C, porém ainda há poucos estudos que a correlacionam com resultados gestacionais insatisfatórios. A MTHFR é uma enzima fundamental na conversão de homocisteína em metionina, e nesse processo estão envolvidos outros cofatores, como: ácido fólico, vitamina B6 e B12.

Indivíduos que apresentam mutação da MTHFR possuem uma tendência a elevação dos níveis de homocisteína sanguínea, principalmente os homozigotos para C677T, ou heterozigotos para ambas as mutações. Hiperhomocisteinemia parece estar relacionada com um risco elevado para doenças cardiovasculares e maus resultados gestacionais (aborto recorrente, pré-eclampsia, óbito fetal, DPP). A mutação na MTHFR também está relacionada com mal-formações fetais, defeitos de fechamento do tubo neural. O estado heterozigoto para a mutação C677T pode ser observado em torno de 40% em determinadas populações. Cerca de 32% dos indivíduos que apresentam heterozigotos para C677T também são heterozigotos para A1298C. Homozigotos são encontrados em 5 a 15% da população, em diferentes etnias. Em alguns estudos, pacientes com hiperhomocisteinemia apresentaram um risco de aborto 2,5 vezes maior que a população normal.

O diagnóstico dessa mutação é realizado com a detecção da mutação e determinação do nível de homocisteína no sangue. O tratamento durante a gestação é realizado com uso de drogas anticoagulantes e suplementação vitamínica.

MUTAÇÃO DO GENE DA PROTOMBINA (FATOR II)

Descrita por Poor e colaboradores em 1996, a mutação no gene que codifica o fator II se correlaciona com um risco elevado de tromboembolismo, isso porque tal mutação irá proporcionar uma maior produção de Fator II (coagulante). A mutação no gene da protombina é encontrada em cerca de 1 a 3% da população normal (sem história de tromboembolismo) e em até 6% de pessoas com história de trombose venosa. É responsável por até 18% das trombofilias hereditárias. Portadores da mutação do Fator II apresentam uma elevação no risco de trombose em cerca de 2 a 5 vezes. Estudo recente mostrou a presença da mutação no gene da protombina em torno de 7 a 8% das pacientes com abortos comparado com 3,8% de mulheres sem história de aborto.

RESUMO DA PREVALÊNCIA DAS TROMBOFILIAS

Trombofilias	% população geral	% pacientes com trombose
Deficiência de proteína C	0,2 a 0,4	3
Deficiência de proteína S	Não conhecida	1 a 2
Deficiência de anti-trombina III	0 a 0,2	1
Fator V de Leiden	5	20
Mutação do gene protombina	2	6
Hiperhomocisteinemia	5	10

Atualmente já existem testes disponíveis para a investigação dessas trombofilias. Novas trombofilias hereditárias estão sendo estudadas e correlacionadas com mau resultados gestacionais.