

Prevalência dos fatores trombofílicos em mulheres com infertilidade

Prevalence of thrombophilic factors in infertile women

Artigos originais

Palavras-chaves

Infertilidade feminina
Síndrome antifosfolipídica
Trombofilia/epidemiologia
Prevalência
Estudos de coortes

Keywords

Infertility, female
Antiphospholipid syndrome
Thrombophilia/epidemiology
Prevalence
Cohort studies

Resumo

OBJETIVO: determinar a prevalência dos fatores trombofílicos em mulheres inférteis. **MÉTODOS:** estudo de corte transversal, no qual foram admitidas mulheres inférteis atendidas em clínica privada e submetidas à investigação de trombofilia, conforme protocolo da referida clínica, no período de março de 2003 a março de 2005, após aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Foram incluídas mulheres com história de infertilidade, definida como um ano de coito desprotegido sem concepção. Foram excluídas mulheres com hepatopatia e dados incompletos em prontuário, obtendo-se uma amostra de 144 mulheres. Os fatores trombofílicos avaliados foram: o anticorpo anticardiolipina (ACL), o anticoagulante lúpico (ACGL), a deficiência de proteína C (DPC), a deficiência de proteína S (DPS), a deficiência de anti-trombina III (DAT), a presença do fator V de Leiden, uma mutação no gene da protrombina e a mutação do metileno tetraidrofolato redutase (MTHFR). **RESULTADOS:** os valores de prevalência obtidos para ACL e ACGL foram de 2%. A prevalência dos fatores trombofílicos hereditários foram: DPC=4%, DPS=6%, DAT=5%, fator V de Leiden=3%, mutação da protrombina=3% e mutação MTHFR=57%. **CONCLUSÕES:** das 144 pacientes selecionadas, 105 mulheres, ou seja, 72,9% apresentavam pelo menos um fator trombofílico presente. Isto reforça a importância e justifica a necessidade da investigação destes fatores neste grupo de mulheres.

Abstract

PURPOSE: to establish the prevalence of thrombophilic factors in infertile women. **METHODS:** a cross-sectional study was performed, in which infertile women, seen in a private clinic with investigation for thrombophilia were included, according to the protocol of the clinic, between March 2003 and March 2005, after the approval of the Research Ethics Committee of the Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). One hundred and forty-four infertile women without any liver disease were evaluated. Infertility is defined as one year of unprotected sexual intercourse without conception. The acquired and/or inherited thrombophilic factors investigated were: anticardiolipin antibody (aCL), lupus anticoagulant (LA), protein C deficiency (PCD), protein S deficiency (PSD), antithrombin III deficiency (ATD), presence of the factor V Leiden, mutation G20 210A in the prothrombin gene, and C677T mutation of methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR). **RESULTS:** the prevalence values obtained for aCL and LA were 2%. The prevalence of the hereditary thrombophilic factors were: PCD=4%, PSD=6%, ATD=5%, factor V Leiden=3%, prothrombin mutation=3%, MTHFR mutation=57%. **CONCLUSIONS:** of the 144 patients selected, 105 women (72.9%) presented at least one thrombophilic factor. This reinforces the importance and justifies the need of investigation in this group.

Correspondência:

Ricardo Barini
Rua Alexander Fleming, 101
Cidade Universitária Zeferino Vaz
CEP 13083-902 – Campinas/SP
E-mail: contata@adrianadego.es.com.br

Recebido

27/10/2006

Aceito com modificações

15/03/2007

Clínica de Imunologia da Reprodução Dr. Ricardo Barini. Rua Antônio Lapa, 280, conj 305 – Campinas (SP), Brasil.

¹ Pós-graduanda do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP), Brasil.

² Professor Associado do Departamento de Tocoginecologia (Divisão de Obstetrícia) da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP), Brasil.

³ Médica do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP), Brasil.

⁴ Professora Associada da Disciplina de Hematologia do Departamento de Clínica Médica da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP), Brasil.

Introdução

A infertilidade é definida após um ano de coito desprotegido com atividade sexual regular e sem concepção. Ela afeta de 10 a 15% dos casais, o que a torna um dos componentes importantes da prática médica. As possíveis causas de infertilidade são: fatores masculinos em 30 a 40% dos casos, 5 a 25% dos casos de causa feminina e 10 a 15% são de causa desconhecida¹. Apesar dos avanços científicos na área de reprodução assistida, a gestação ocorre, em média, em 34% dos casais submetidos aos tratamentos hoje disponíveis². A falha de implantação embrionária é considerada uma causa relevante de insucesso nos procedimentos de fertilização *in vitro* (FIV)³.

As possíveis causas de falha de implantação embrionária têm sido amplamente investigadas, mas não há consenso na literatura. Acredita-se que a qualidade embrionária e a receptividade endometrial constituam fatores relevantes no insucesso da FIV. Sugere-se que as alterações sanguíneas que levam à hipercoagulabilidade, ou seja, as trombofilias possam comprometer o processo de implantação embrionária⁴. Assim, o interesse em melhorar as taxas de implantação embrionária levou ao estudo da angiogênese no sítio de implantação e, conseqüentemente, das doenças relacionadas a alterações no sistema de coagulação sanguínea.

Os fatores biológicos de trombofilia são definidos pela presença de uma ou mais anomalias permanentes da hemostasia, hereditária ou adquirida, que originam um estado de hipercoagulabilidade. Dentre os fatores citados como possíveis responsáveis por essa tendência à trombose, destacam-se o anticorpo anticardiolipina, o anticoagulante lúpico, a deficiência de proteína C, a deficiência de proteína S, a deficiência de antitrombina III, a presença do fator V de Leiden, uma mutação no alelo G20210A do gene da protrombina e uma mutação no gene da enzima metileno tetrahidrofolato redutase⁵.

A relação entre os fatores trombofílicos e a infertilidade deve ser considerada pela possibilidade de perda precoce espontânea, abortamento pré-clínico, ocasionada pela alteração da hemostasia de caráter trombofílico no sítio de implantação, que afeta a invasão trofoblástica e a vasculatura placentária⁶. O abortamento pré-clínico é definido como aquele que ocorre quando o teste quantitativo de β -HCG, de baixa sensibilidade, apresenta resultado negativo mesmo em ocasiões em que foi iniciado o processo de implantação, mas o mesmo não foi concluído. Esta situação pode inclusive levar à classificação errônea de mulheres como portadoras de infertilidade sem causa aparente e não como casos de perdas gestacionais muito precoces⁶.

Recentemente, as trombofilias têm sido identificadas com maior frequência em mulheres com falha de implantação submetidas a repetidos ciclos de FIV, quando comparadas com mulheres férteis⁷. A trombofilia também tem sido associada à síndrome de hiperestímulo ovariano (SHO), que ocorre quando há uma resposta ovariana exacerbada após uso de indutores de ovulação. A forma severa da SHO ocorre em 0,8 a 2% dos casos, com depleção do fluido intravascular e aumento da viscosidade sanguínea. Têm sido observadas severas formas de trombose em pacientes que desenvolvem SHO. Alguns casos de mulheres com trombofilia e eventos trombóticos com SHO já foram descritos, sugerindo uma maior prevalência de trombofilia em mulheres com SHO⁸.

A prevalência dos fatores trombofílicos em mulheres com infertilidade, não somente no subgrupo com falha de implantação, ainda não está bem estabelecida na literatura até o momento. Todavia, a possível relação entre a presença destes fatores e a obstrução vascular no sítio de implantação deve ser considerada nos casos de infertilidade. Além disso, a presença de trombofilia em mulheres que desejam engravidar e atingem este objetivo pode aumentar o risco de complicações durante a gravidez, tais como pré-eclâmpsia, restrição de crescimento intrauterino, descolamento de placenta, parto prematuro, abortamento recorrente, sofrimento fetal crônico, além de eventos isquêmicos durante a gravidez⁹⁻¹¹. Logo, a investigação da prevalência de fatores trombofílicos em mulheres com infertilidade poderá ajudar a esclarecer sua importância tanto nestes quadros, quanto na prevenção de complicações obstétricas. Este estudo avalia a prevalência dos fatores trombofílicos em mulheres com infertilidade.

Métodos

Foi realizado um estudo de corte transversal retrospectivo, com a obtenção de informações de 144 prontuários selecionados em clínica privada de infertilidade no período de março de 2003 a março de 2005, na cidade de Campinas/SP.

O critério de inclusão adotado foi história de infertilidade, definida como um ano de coito desprotegido com atividade sexual regular sem concepção. Foram excluídas as mulheres com hepatopatia e com dados incompletos em prontuário.

Após avaliação de 156 prontuários de pacientes com infertilidade, foram selecionados 144 prontuários. Foram excluídos 12 prontuários por não apresentarem os resultados de todos os fatores trombofílicos em investigação neste estudo.

Conforme protocolo da clínica onde foi realizado este estudo, todas as pacientes com quadro de infertilidade foram submetidas à pesquisa dos fatores trombofílicos descritos a seguir.

Os fatores adquiridos avaliados foram os anticorpos anticardiolipina e o anticoagulante lúpico, sendo consideradas as categorias de positivo e negativo como resultado. O anticorpo anticardiolipina é uma imunoglobulina que reage contra a cardiolipina, um fosfolípide carregado negativamente. Sua presença foi definida como identificação do anticorpo da classe IgG ou IgM específico no sangue periférico, pelo método ELISA, utilizando controles fortemente positivos, com concentrações de IgG e IgM conhecidas (soro de calibração LAPL-MP-005 e LAPL-GP-005 de Louisville, Kentucky), e doadores normais como controles negativos. Os valores de corte de densidade óptica (OD) para o ACL IgG e IgM foram determinados a partir de 40 doadores normais. Os valores de OD foram obtidos para cada doador, e a média e o desvio padrão (SD) foram calculados para o grupo. Os valores de OD das pacientes foram comparados com o valor de corte. Valores entre 2 e 3 SD foram considerados intermediários, positivos acima de 3 SD, e altamente positivos acima de 7 SD. Os resultados foram considerados negativos quando o valor da OD foi inferior a 2 SD.

O anticoagulante lúpico é uma imunoglobulina que interfere com um ou mais testes de coagulação dependentes de fosfolípidos. Para a pesquisa foi utilizada a técnica de dilute Russel Viper Venom Time (dRVVT). O anticoagulante lúpico é inicialmente identificado por um prolongamento inexplicável do TTPA, mesmo após adição de plasma normal. Em seguida, é realizado o teste confirmatório (dRVVT). Resultados e interpretação: o plasma normal tem um dRVVT entre 23 e 30 segundos. Estes pacientes são negativos para anticoagulante lúpico. Valores acima de 30 segundos são considerados anormais. Pacientes são considerados positivos quando têm dRVVT maior que 30 segundos.

Os fatores trombofílicos hereditários avaliados foram as deficiências das proteínas C e S e de antitrombina III, a presença do fator V de Leiden e as mutações dos genes da protrombina e da metileno tetrahydrofolato redutase (MTHFR).

Para avaliação da deficiência das proteínas C e S e da antitrombina III como fatores hereditários nas pacientes que apresentaram inicialmente o resultado como deficiente, foi repetido o exame após a reposição de vitamina K, a fim de excluir a deficiência vitamínica como causa desta anormalidade. A reposição de vitamina K foi realizada pela administração de 10 mg de

fitomenadiona via oral, uma vez ao dia, por cinco dias consecutivos. Foi realizada nova dosagem das proteínas C e S e da antitrombina III três dias após o término desta medicação. As proteínas S e C são glicoproteínas consideradas como anticoagulantes naturais do plasma, dependentes da vitamina K e sintetizadas no fígado. A proteína S também é sintetizada nas células endoteliais, megacariócitos e células de Leydig. Os valores considerados como normais para avaliação da proteína C no plasma foram entre 78 e 134%, e deficientes os valores menores que 78%. A atividade de proteína C é determinada por método coagulométrico, utilizando-se kit da Biopool. A atividade anticoagulante da proteína C plasmática é determinada pelo método de coagulação, utilizando-se o kit da Dade® (Baxter Diagnostics Inc.). A atividade da proteína C "standard" vem definida pelo fabricante.

Para avaliação da proteína S, foram considerados normais os valores de proteína S total entre 65 e 125% e livre entre 58 e 118%, sendo considerados como deficientes os resultados de proteína S total menores que 65%, e livre menores que 58%. A atividade de proteína S é determinada por método coagulométrico, utilizando-se o kit da Biopool.

A antitrombina III é uma glicoproteína plasmática de cadeia única, com função anticoagulante e pertencente à família das serpinas. São considerados como valores de normalidade os resultados entre 80 e 120%, sendo deficientes os valores inferiores a 80%¹¹. A atividade de antitrombina foi determinada por método cromogênico, utilizando-se o kit Biopool.

Foram também pesquisadas três mutações genéticas: o fator V de Leiden e as mutações da protrombina e da MTHFR, cujos resultados obtidos revelam a presença ou a ausência de cada uma destas mutações. O fator V de Leiden é uma mutação no gene do fator V, base molecular para o fenótipo da resistência à proteína C ativada. Já a mutação do gene da protrombina (G20210A) leva ao aumento dos níveis plasmáticos da protrombina. Enfim, foi também avaliada a mutação Ala677 Val no gene da MTHFR, que é uma mutação no gene que codifica uma enzima cuja deficiência leva ao aumento da homocisteína, com conseqüente hiperhomocisteinemia¹¹. Para detecção destas mutações, foram utilizadas técnicas de biologia molecular, sendo necessária a extração do DNA de sangue periférico a partir das células nucleadas (leucócitos).

Na pesquisa do fator V de Leiden, o codon para Arg506 está posicionado no exon 10 do gene do fator V. A determinação da mutação G para A envolve a amplificação desta região, seguida pela digestão com a enzima *Mnl I*. Quando o alelo mutante está presente

(1691A), não ocorre mais a clivagem na posição 1694, e observam-se fragmentos de 153 e 67 pares de base, o que indica a presença dos alelos mutantes.

A detecção da transição 202021 G→A no gene da protrombina foi realizada após a extração do DNA genômico. O fragmento não transcrito da região 3' do gene da protrombina é amplificado pela RCP com conseqüente obtenção de um fragmento de 345 pares de base. Dez a 15 µL do material amplificado são digeridos com 2,5 U da enzima *Hind III*, fornecendo um fragmento de 322 pares de base, na presença do alelo mutante (20210A). Quando o alelo normal (20210G) está presente, o sítio de restrição é ausente e o fragmento de 345 pares de base permanece intacto.

A detecção da mutação 677C→T no gene da MTHFR foi realizada após a extração do DNA genômico. Amplifica-se a região do gene da MTHFR na qual pode ocorrer a mutação por meio da RCP. Um fragmento de 198 pares de base é obtido e 10-15 µL deste material amplificado são digeridos com 0,5 U da enzima *Hinf I*. Após a digestão, o alelo mutante (alelo 677T) fornece dois fragmentos de 175 e 23 pares de base. Quando o alelo normal (677C) está presente, não há o sítio de restrição para a enzima, e somente o fragmento de 198 pares de base é observado.

As mulheres consideradas inférteis e incluídas neste estudo foram aquelas com um ano de coito desprotegido, com atividade sexual regular, sem concepção, sendo considerada primária quando não apresentava gestação anterior e, quando presente, denominada secundária.

Outra variável avaliada foi a idade das mulheres, sendo esta definida em número de anos completos de vida desde o nascimento.

Também avaliamos a raça, sendo esta definida como a cor da pele da mulher, autotranscrita pelo sujeito, segundo as categorias utilizadas no censo demográfico de 2000, pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE): branca, preta, parda, amarela, indígena ou outra.

Não há conflito de interesse neste estudo. Este estudo foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

Resultados

Após análise de 156 prontuários de mulheres com infertilidade atendidas em clínica privada no período de março de 2003 a março de 2005, selecionamos 144 prontuários que preencheram os critérios de inclusão (presença de infertilidade) e excluímos aquelas com hepatopatia e com dados incompletos em prontuário, que corresponderam a 12 prontuários.

Observamos que a média de idade da população estudada foi 36 anos ($SD \pm 4,3$) e todas as mulheres eram da raça branca. Avaliamos também o tempo de infertilidade em anos e encontramos como tempo médio o valor de cinco anos ($SD \pm 3,2$). Em relação ao tipo de infertilidade (primária ou secundária) observamos que a maioria das mulheres avaliadas apresentava infertilidade primária, ou seja, nunca tinham engravidado anteriormente. Estas corresponderam a 83 mulheres, que representaram 58% da amostra.

Para avaliação da prevalência dos fatores trombofílicos foi realizado o cálculo individual da percentagem dos mesmos e aplicada a fórmula de cálculo de intervalo de confiança para estudo de prevalência.

Em relação à análise dos fatores trombofílicos, observamos que 104 mulheres, ou seja, 72,2% da amostra apresentavam pelo menos um fator trombofílico presente. O fator trombofílico mais prevalente foi a mutação do gene da MTHFR, que estava presente em 82 mulheres, ou seja, 57% da amostra. Os demais fatores avaliados, como o anticorpo anticardiolipina, o anticoagulante lúpico, a deficiência de proteína C e S, a deficiência de antitrombina III, o fator V de Leiden e a mutação da protrombina, foram encontrados em percentagem que variou de 2 a 6%, conforme detalhado na Tabela 1.

Tabela 1 - Prevalência dos fatores trombofílicos analisados em mulheres com infertilidade.

Fatores trombofílicos	Número absoluto	Prevalência (%)	IC 95%
Anticorpo anticardiolipina	3	2	0-4,4%
Anticoagulante lúpico	3	2	0-4,4%
Deficiência de proteína C	6	4	0,8-7,4%
Deficiência de proteína S	8	6	1,7-9,3%
Deficiência de antitrombina III	7	5	1,3-8,4%
Fator V de Leiden	4	3	0-5,5%
Mutação da protrombina	4	3	0-5,5%
Mutação da MTHFR	82	57	44,6-65%
Total	117*	82*	

*Há mais de uma paciente que apresenta mais de um fator positivo para trombofilia.

Discussão

Neste estudo, observamos que 72,2% das mulheres avaliadas com infertilidade apresentavam pelo menos um fator trombofílico presente. Este resultado foi também obtido em outro estudo², no qual se evidenciou a presença de pelo menos um fator trombofílico em 68,9% de mulheres com falha de implantação. Este autor realizou estudo de caso controle com 90 mulheres com falha de implantação, outro grupo com 90 mulheres submetidas à FIV e que engravidaram na primeira tentativa, e um grupo controle com 100 mulheres férteis. Nestes dois últimos grupos, as percentagens de positividade para pelo menos um fator trombofílico foram de 25,6 e de 25%, ou seja, no grupo sem falha de implantação o fator trombofílico não foi muito evidente. Este contraste com o nosso estudo pode ser devido à presença de mulheres com falha de implantação no grupo classificado apenas como inférteis e por não termos feito esta subdivisão previamente. Estes dados são concordantes com o estudo de Coulam et al.¹², que evidenciou 74% de mulheres com pelo menos três mutações de genes trombofílicos num grupo de 42 mulheres com falha de implantação. Os valores obtidos tanto no nosso trabalho com mulheres inférteis quanto no primeiro trabalho citado² no grupo de falha de implantação são superiores aos de outros estudos, como o de Azem et al.⁷, que revelou 44,4% de positividade de pelo menos um fator trombofílico no grupo de 45 mulheres com falha de implantação.

Estas discordâncias podem estar relacionadas com os diferentes tamanhos de amostra, com as diferenças étnicas entre os grupos avaliados em diferentes países, uma vez que as trombofilias são mais prevalentes em indivíduos de raça branca, e também pelos diferentes critérios de seleção adotados. Contudo, estes estudos, inclusive o nosso, sugerem uma maior frequência de trombofilia em mulheres com falha de implantação em relação às mulheres férteis, fato este também encontrado por outros⁴.

Dentre os fatores trombofílicos avaliados, encontramos maior prevalência da mutação da MTHFR nas mulheres inférteis avaliadas, ou seja, 57%. Este valor é bem superior aos obtidos por outros autores, sendo de 17,8% em estudo em que se avaliaram mulheres com falha de implantação⁷ e de 19% quando se avaliaram mulheres inférteis¹³. Nestes estudos, porém, foi avaliada apenas a homozigose e no nosso consideradas tanto a hetero como a homozigose. Contudo, em outro estudo², que também avaliou esta mutação sem diferenciar entre hetero e homozigose, encontraram valores inferiores desta mutação no grupo com falha de implantação, sendo de 22,2% no estudo de Qublan et al.². É válido ressaltar

que, na avaliação de Martinelli et al.¹³, a frequência de homozigose de MTHFR foi similar entre o grupo de mulheres inférteis e o grupo controle de mulheres férteis com gestação espontânea. A frequência desta mutação em mulheres férteis em um estudo brasileiro na população de Campinas foi de 39,7%¹¹. Esta divergência de dados, no que se refere à mutação MTHFR, pode estar relacionada com a não segregação do grupo com falha de implantação no nosso estudo, diferentes tamanhos amostrais e diferentes características étnicas entre as populações avaliadas.

O fator V de Leiden na população caucasiana normal varia de 3 a 7%^{14,15}. O fator V de Leiden pode elevar até oito vezes o risco de trombose para indivíduos heterozigotos². Foi identificado em 3% das mulheres em nosso estudo, da mesma forma que em outros^{7,14}, nos quais se avaliaram mulheres inférteis, não se encontrando diferenças significativas em relação à população fértil. Por outro lado, observou-se esta mutação em 11,1 e 14,4% na população com falha de implantação, e esta relação entre falha de implantação e presença do fator V de Leiden foi reforçada em um estudo¹⁶ em que se descreveu um risco aumentado de perdas gestacionais precoces e de problemas de infertilidade em portadoras desta mutação. Por outro lado, Gopel et al.¹⁷ investigaram 102 mulheres submetidas à FIV com sucesso e relataram melhor taxa de implantação nas portadoras do FVL.

Em relação à mutação do gene da protrombina, a prevalência de 3% encontrada em nosso estudo está condizente com os achados em mulheres com falha de implantação^{2,7} e em mulheres inférteis¹⁴. Por outro lado, difere dos dados obtidos por Grandone et al.⁴ que relataram valores superiores, mas seu estudo incluiu uma amostra de apenas 18 mulheres.

As deficiências dos anticoagulantes naturais como proteínas C e S e antitrombina III são mais raras e a casuística da maioria dos estudos é insuficiente para demonstrar a associação destas deficiências com a infertilidade. Nós encontramos as das deficiências das proteínas e frequências C e S e de ATIII de 6, 8 e 7%, respectivamente. Estes dados são similares aos encontrados nos estudos que avaliaram a falha de implantação^{2,4,7}. Todavia, nos estudos de caso controle não foram observadas diferenças significantes entre os grupos investigados de mulheres com falha de implantação, que engravidaram na primeira tentativa de FIV, e de mulheres férteis.

Os anticorpos antifosfolípidos, anticardiolipina e anticoagulante lúpico, são considerados na literatura como fatores etiológicos da falha de implantação e de perda gestacional precoce². Estes anticorpos são

responsáveis pela redução de anexina V, um potente anticoagulante, levando à trombose e, possivelmente, à falha de implantação e perda gestacional precoce. Em nosso estudo, a prevalência destes anticorpos foi de 3%, o que não diferenciou de forma significativa das incidências relatadas na população fértil. Mas, em outros relatos, nos quais foi avaliada a falha de implantação, foram encontrados valores de até 18,9%², sugerindo a associação destes anticorpos com a infertilidade.

A frequência dos fatores trombofílicos na população em geral é rara, excetuando-se a mutação do MTHFR. A frequência dos mesmos parece ser maior na população de mulheres inférteis, sugerindo a associação destes fatores com a dificuldade para engravidar. A associação entre fetos com síndrome de Down e a mutação do gene da MTHFR foi sugerida no estudo de Acacio et al.¹⁸. Logo, a maior prevalência da mutação da MTHFR em mulheres inférteis identificada na pesquisa de inferti-

lidade pode, eventualmente, segregar pacientes com uma associação de fatores adversos: a idade elevada e a presença de uma alteração genética que pode determinar alterações cromossômicas na prole. A consequência pode ser a infertilidade por abortamento pré-clínico.

No momento, há uma tendência de associação entre os fatores trombofílicos e a falha de implantação e dificuldade para engravidar. Apesar de não ser possível concluir que a presença dos fatores trombofílicos se comporta como causa de esterilidade neste estudo de prevalência, podemos sugerir esta associação, embasados nos nossos resultados e também nos dados observados na literatura. Além disso, dado o risco potencial da associação dos fatores trombofílicos com complicações obstétricas, tais como RCIU, TPP e DPP^{7,11} e SHO^{8,19}, reafirmamos a necessidade de que esses fatores sejam sistematicamente investigados em mulheres com infertilidade.

Referências

- Grandone E. Infertility and thrombophilia. *Thromb Res.* 2005; 115 Suppl 1:24-7.
- Qublan HS, Eid SS, Ababneh HA, Amarin ZO, Smadi AZ, Al-Khafaji FF, et al. Acquired and inherited thrombophilia: implication in recurrent IVF and embryo transfer failure. *Hum Reprod.* 2006; 21(10):2694-8.
- Glueck CJ, Awadalla SG, Phillips H, Cameron D, Wang P, Fontaine RN. Polycystic ovary syndrome, infertility, familial thrombophilia, familial hypofibrinolysis, recurrent loss of in vitro fertilized embryos, and miscarriage. *Fertil Steril.* 2000; 74(2):394-7.
- Grandone E, Colaizzo D, Lo Bue A, Checchia MG, Cittadini E, Margaglione M. Inherited thrombophilia and in vitro fertilization implantation failure. *Fertil Steril.* 2001; 76(1):201-2.
- Imbert B. Quelles sont les patients à risqué de pathologies vasculaires gravidiques en fonctions de leur statut biologique? *Ann Med Interne (Paris).* 2003; 154(5-6):414-21.
- Sarto A, Rocha M, Geller M, Capmany C, Martinez M, Quintans C, et al. Tratamiento con enoxaparina adaptado a los programas de fertilidad en mujeres con aborto recorrente y trombofilia. *Medicina (B Aires).* 2001; 61(4):406-12.
- Azem F, Many A, Ben Ami L, Yovel I, Amit A, Lessing JB, et al. Increased rates of thrombophilia in women with repeated IVF failures. *Hum Reprod.* 2004; 19(2):368-70.
- Dulitzky M, Cohen SB, Inbal A, Seidman DS, Soriano D, Lidor A, et al. Increased prevalence of thrombophilia among women with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril.* 2002; 77(3):463-7.
- Koleva R, Dimitrova V, Chernev T, Savov A, Karag'ozova Zh, Mazneukova V, Kremenski I. [Impact of inherited thrombophilia on the development of some pregnancy complications]. *Akush Ginekol (Sofia).* 2005; 44(5):18-26. Bulgarian.
- Kupfermanc MJ, Yair D, Bornstein NM, Lessing JB, Eldor A. Transient focal neurological deficits during pregnancy in carriers of inherited thrombophilia. *Stroke.* 2000; 31(4):892-5.
- Couto E, Nomura ML, Barini R, Silva JL. Pregnancy-associated venous thromboembolism in combined heterozygous factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations. *São Paulo Med J.* 2005; 123(6):286-8.
- Coulam CB, Jeyendran RS, Fishel LA, Roussev R. Multiple thrombophilic gene mutations are risk factors for implantation failure. *Reprod Biomed Online.* 2006; 12(3):322-7.
- Martinelli I, Taioli E, Ragni G, Levi-Setti P, Passamonti SM, Battaglioli T, et al. Embryo implantation after assisted reproductive procedures and maternal thrombophilia. *Haematologica.* 2003; 88(7):789-93.
- Ehrenforth S, Nemes L, Mannhalter C, Rosendaal FR, Koder S, Zoghalmi-Rintelen C, et al. Impact of environmental and hereditary risk factors on the clinical manifestation of thrombophilia in homozygous carriers of factor V: G1691A. *J Thromb Haemost.* 2004; 2(3):430-6.
- Bauduer F, Zivelin A, Ducout L, Shpringer E, Seligsohn U. The prevalence of factor V G1691A but not of prothrombin G20210A and methylenetetrahydrofolate reductase C677T is remarkably low in French Basques. *J Thromb Haemost.* 2004; 2(2):361-2.
- Baré SN, Póka R, Balogh I, Ajzner E. Factor V Leiden as a risk factor for miscarriage and reduced fertility. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2000; 40(2):186-90.
- Gopel W, Ludwig M, Junge AK, Kohlmann T, Diedrich K, Moller J. Selection pressure for the factor-V-Leiden mutation and embryo implantation. *Lancet.* 2001; 358(9289):1238-9.
- Acacio GL, Barini R, Bertuzzo CS, Couto EC, Annichino-Bizzacchi JM, Junior WP. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and their association with trisomy 21. *Prenat Diagn.* 2005; 25(13):1196-9.
- Machac S, Prochazka M, Lubusky M. [Prevalence of thrombophilia in patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome]. *Ceska Gynkol.* 2005; 70(4):254-7. Czech.