

Associação entre abortamentos recorrentes, perdas fetais, pré-eclâmpsia grave e trombofilias hereditárias e anticorpos antifosfolípidos em mulheres do Brasil Central

Association of recurrent abortion, fetal loss and severe pre-eclampsia with hereditary thrombophilias and antiphospholipid antibodies in pregnant women of central Brazil

Artigos originais

Palavras-chaves

Trombofilia/genética
Anticorpos antifosfolípidos
Pré-eclâmpsia
Gravidez de alto risco
Aborto habitual
Complicações hematológicas na gravidez

Keywords

Thrombophilia/genetics
Antibodies, antiphospholipid
Pré-eclâmpsia
Pregnancy, high-risk
Abortion, habitual
Pregnancy complications, hematologic

Resumo

OBJETIVO: verificar a associação entre abortamentos, perdas fetais recorrentes e pré-eclâmpsia grave e a presença de trombofilias hereditárias e anticorpos antifosfolípidos em gestantes. **MÉTODOS:** estudo observacional transversal de 48 gestantes com histórico de abortamentos recorrentes, perdas fetais (Grupo AB), além de pré-eclâmpsia grave (Grupo PE), atendidas no Ambulatório de Gestação de Alto Risco da Faculdade de Medicina (Famed) da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) no período de novembro de 2006 a julho de 2007. Rastreou-se a presença de anticorpos antifosfolípidos (anticardiolipina IgM e IgG, anticoagulante lúpico e anti- β_2 -glicoproteína I) e trombofilias hereditárias (deficiências de proteínas C e S, antitrombina, hiperhomocisteinemia e mutação do fator V Leiden) nas gestantes de ambos os grupos. Os exames foram realizados durante o pré-natal. Os dados paramétricos (idade e paridade) foram analisados por meio do teste t de Student e os não paramétricos (presença/ausência de trombofilias hereditárias e anticorpos antifosfolípidos, presença/ausência de pré-eclâmpsia grave, perdas fetais e abortamentos de repetição) em tabelas 2X2 utilizando o teste exato de Fisher, considerando significativo $p < 0,05$. **RESULTADOS:** das 48 gestantes, 31 (65%) foram incluídas no Grupo AB e 17 (35%) no Grupo PE. Não houve diferença entre a idade materna e o número de gestações entre os grupos. Houve associação significativa entre abortos e perdas fetais recorrentes e a presença de trombofilias maternas ($p < 0,05$). Não se verificou associação significativa do Grupo AB com a presença de anticorpos antifosfolípidos. Também não houve associação significativa entre presença de trombofilias hereditárias e anticorpos antifosfolípidos e a ocorrência de pré-eclâmpsia grave em gestação anterior. **CONCLUSÕES:** os dados obtidos sugerem investigação de rotina para trombofilias em pacientes com história de abortamentos recorrentes e perdas fetais em gestações anteriores.

Abstract

PURPOSE: to verify the association of abortion, recurrent fetal loss, miscarriage and severe pre-eclampsia with the presence of hereditary thrombophilias and antiphospholipid antibodies in pregnant women. **METHODS:** observational and transverse study of 48 pregnant women with past medical record of miscarriage, repeated abortion and fetal loss story (AB Group) and severe pre-eclampsia (PE Group), attended to in the High Risk Pregnancy Ambulatory of the Faculdade de Medicina (Famed) from the Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) from November 2006 to July 2007. The pregnant women of both groups were screened for the presence of antiphospholipid antibodies (anticardiolipin IgG and IgM, lupic anticoagulant and anti- β_2 -glycoprotein I) and hereditary thrombophilias (protein C and S deficiency, antithrombin deficiency, hyperhomocysteinemia and factor V Leiden mutation). The laboratorial screening was performed during the pregnancy. The parametric data (maternal age and parity) were analyzed with Student's t test. The non-parametric data (presence/absence of hereditary thrombophilias and antiphospholipid antibodies, presence/absence of pre-eclampsia, fetal loss, miscarriage and repeated abortion) were analyzed with Fisher's exact test in contingency tables. It was considered significant the association with p value < 0.05 . **RESULTS:** out of the 48 pregnant women, 31 (65%) were included in AB Group and 17 (35%) in PE Group. There was no significant difference between maternal age and parity within the groups. There was significant statistical association between recurrent fetal loss, recurrent abortions and previous miscarriages and maternal hereditary thrombophilias ($p < 0.05$). There was no statistical association between the AB Group and the presence of antiphospholipid antibodies. Neither there were associations of the PE Group with maternal hereditary thrombophilias and the presence of antiphospholipid antibodies. **CONCLUSIONS:** the data obtained suggest routine laboratorial investigation for hereditary thrombophilias in pregnant women with previous obstetrical story of recurrent fetal loss, repeated abortion and miscarriage.

Correspondência:

Ernesto Antonio Figueiró-Filho
Rua Nagib Ourives, 175, Carandá Bosque I
CEP 79032-424 – Campo Grande/MS
Fone: (67) 3042-5005/3042-5025/84069261
E-mail: eafigueiro@uol.com.br

Recebido

27/08/2007

Aceito com modificações

28/11/2007

¹ Doutor, Professor do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina (FAMED) da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS – Campo Grande (MS), Brasil.

² Pós-graduanda do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento da Região Centro-Oeste da Faculdade de Medicina (FAMED) da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS – Campo Grande (MS), Brasil.

Introdução

O sucesso da gravidez depende do estabelecimento e da manutenção eficientes do sistema vascular útero-placentário. Durante a gestação, a unidade útero-placentária inicia e modula interação entre o endotélio vascular materno, as células imunocompetentes presentes localmente e os determinantes antigênicos presentes na superfície do trofoblasto, regulando o processo de adesão, ativação e migração celular, via modificações na rede de citocinas locais¹. A circulação placentária é assegurada por modificações nas artérias espiraladas e pela hipercoagulabilidade gestacional. Deste modo, tem-se a elevação dos fatores pró-coagulantes e redução dos fatores anticoagulantes e da fibrinólise, induzindo estado de hipercoagulabilidade secundária².

A síndrome do anticorpo antifosfolípido (SAAF) caracteriza-se pela ocorrência de trombose arterial ou venosa, abortos recorrentes e trombocitopenia, associados à evidência laboratorial de anticorpos antifosfolípidos. Os anticorpos antifosfolípidos incluem imunoglobulinas (IgG e IgM) auto-ímmunes, que reconhecem e ligam-se a complexos de proteínas plasmáticas, associadas a fosfolípidos de membrana, em testes laboratoriais *in vitro*³. As duas principais proteínas plasmáticas que funcionam como alvos antigênicos nos complexos reconhecidos pelos anticorpos antifosfolípidos são a β_2 -glicoproteína I e a protrombina (fator II da coagulação). Outras proteínas que podem se ligar a fosfolípidos e formar o complexo alvo dos anticorpos antifosfolípidos incluem: apolipoproteína H, proteína C, proteína S, anexina V, fator X, cininogênio de alto peso molecular, fator XI e o componente protéico do heparan-sulfato^{4,5}. As complicações obstétricas, associadas à SAAF, incluem abortos recorrentes, ocorrência precoce de pré-eclâmpsia e restrição de crescimento intra-uterino (RCIU)⁶⁻⁸.

Trombofilias são desordens hemostáticas nas quais há tendência ao aumento da frequência de processos tromboembólicos, sendo classificadas em hereditárias e adquiridas^{2,9}. Atingem cerca de 15% da população caucasiana predisposta a processos trombóticos⁹. A maioria dos casos de trombofilias cursa de modo assintomático. Pacientes portadores que apresentem situações de hipercoagulabilidade secundária, a exemplo da gravidez, poderão receber estímulos que resultarão na formação de trombos. Assim, a presença de trombofilias aumenta o estado de hipercoagulabilidade da gestação, causando trombose no leito de vascularização placentária, levando a complicações obstétricas².

São incluídas entre as trombofilias hereditárias as deficiências de antitrombina (antigamente denominada antitrombina III), proteína C e proteína S, mutações genéticas do fator V Leiden, gene G20210A da protombina e o gene C677T variante termolábil da enzima metilenotetrahidrofolato redutase^{10,11}. As trombofilias adquiridas mais comuns são devidas aos anticorpos antifosfolípidos, que incluem o anticoagulante lúpicos e os anticorpos anticardiolipina^{10,11}. A resistência à proteína C ativada e a hiper-homocisteinemia são trombofilias derivadas da combinação de fatores hereditários e adquiridos¹².

Existem divergências quanto aos fatores que conduzem à ocorrência de abortos de repetição, não sendo possível elucidar mais da metade dos casos^{8,13}. Entre as causas propostas, encontram-se alterações cromossômicas (aneuploidias envolvendo os cromossomos 13, 16, 18, 21, 22, x e y)^{8,14}, anomalias uterinas (septos, sinéquias etc.)^{8,14,15}, distúrbios endócrinos (hipertireoidismo, *diabete mellitus* descompensado, infecções, síndrome de ovários policísticos)^{8,14,15} e os estados pró-trombóticos (trombofilias auto-ímmunes e de origem genética)¹⁴.

Devido ao grande número de complicações obstétricas, muitas vezes sem comprovação diagnóstica apropriada, objetivou-se, com o presente estudo, verificar a associação entre abortamentos recorrentes, perdas fetais e pré-eclâmpsia grave em gestações anteriores e a presença de trombofilias hereditárias (deficiência de antitrombina, proteína C e proteína S, mutação no fator V e hiper-homocisteinemia) e trombofilias adquiridas (SAAF) em pacientes grávidas.

Métodos

Desenvolvemos um estudo observacional transversal no qual foram incluídas 48 gestantes atendidas no Ambulatório de Gestação de Alto Risco da Faculdade de Medicina (FAMED) da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) no período de novembro de 2006 a julho de 2007. Elas foram separadas em dois grupos de estudo, de acordo com os critérios de inclusão para cada um. Os grupos foram nomeados resumidamente de Grupo AB (perdas fetais e abortamento de repetição) e Grupo PE (pré-eclâmpsia grave).

No Grupo AB, foram incluídas gestantes com histórico de abortamentos recorrentes, perdas fetais e/ou mau prognóstico fetal em gestações anteriores. Consideraram-se como mau prognóstico fetal a presença de RCIU, o nascimento pré-termo anterior a 36 semanas completas e/ou a admissão do nascituro em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) neonatal por período superior a sete dias. Definiu-se como

abortamento de repetição a ocorrência de dois ou mais abortamentos clinicamente reconhecidos antes da 20^o semana de gestação^{8,13}. Foi considerado como óbito fetal toda perda fetal após a 20^o semana de gestação ou perda fetal com peso superior a 500 g^{8,13}.

No Grupo PE estavam as gestantes com histórico gestacional prévio de pré-eclâmpsia grave, considerando observando anotações de prontuário ou cartão da gestante de duas ou mais aferições de pressão arterial maior que 160x100 mmHg e proteinúria de 24 horas maior ou igual a 300 mg¹⁶.

Não foram incluídas em quaisquer dos grupos gestantes com histórico concomitante de pré-eclâmpsia grave com óbito fetal em gestação anterior.

Nas pacientes dos Grupos AB e PE, rastreou-se a presença de anticorpos antifosfolípidos com a dosagem de anticardiolipina IgM e IgG, anticoagulante lúpico e anti- β_2 -glicoproteína I. A presença de trombofilias hereditárias foi identificada pelas dosagens de proteína C e S da coagulação, antitrombina, homocisteína e pesquisa de mutação Q506 do fator V (fator V Leiden). As dosagens descritas foram realizadas apenas durante o pré-natal, não sendo repetidas no período puerperal.

As pacientes aceitaram participar do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). O estudo e seu TCLE foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UFMS.

A pesquisa de anticorpos anticardiolipina IgM e IgG foi processada pelo método de enzimoimunoensaio (ELISA), seguindo a metodologia sugerida internacionalmente de padronização¹⁷. Consideraram-se os resultados reagentes para IgM e IgG os valores superiores a 11 U MPL. A presença do anticoagulante lúpico foi investigada em três etapas: na primeira, foi realizado o teste de triagem com as técnicas de tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e tempo do veneno de víbora Russel diluído (dRWT). Quando se obtinham valores superiores a 1,26 e/ou 1,14 para os testes de TTPa e dRWT, respectivamente, realizou-se a segunda etapa, na qual se procedeu ao teste de TTPa utilizando uma mistura de 50% de plasma do paciente e 50% de plasma normal. Não havendo correção, procedeu-se à terceira etapa, que consiste na realização do teste dRWT confirmatório, cujo resultado positivo para anticoagulante lúpico é superior a 1,21¹⁸.

A pesquisa de anticorpos anti- β_2 -glicoproteína I foi realizada por ELISA, na qual se consideraram reagentes os valores superiores a 15 U/mL¹⁹. Para dosagem de proteína C, foi realizado o método cromogênico¹⁹, cujo valor de referência é de 70 a 140% de atividade. Valores inferiores a 40% de atividade são considerados como deficiência de proteína C.

A dosagem de proteína S foi conduzida pelo método ELISA¹⁹, com valores de referência entre 55 e 160% de atividade, considerando como deficiência de proteína S valores inferiores a 55%. Para dosagem de antitrombina, o método escolhido foi o cromogênico¹⁹, cujo valor de referência se encontra entre 76 e 122%, sendo considerados deficiência de antitrombina valores inferiores a 76%. Para a dosagem de homocisteína, realizou-se cromatografia líquida de alta pressão (HPLC), com eluição isocrática e detecção fluorimétrica²⁰, cujo valor de referência é de 4 a 12 μ mol/L, sendo considerada a presença de hiper-homocisteinemia quando os resultados foram superiores à 12 μ mol/L.

A pesquisa de mutação no gene Q506 do fator V (fator V Leiden) foi conduzida por reação de polimerase em cadeia (PCR), previamente descrita²¹ com suas modificações²², sendo considerada positiva a presença de mutação (homozigoto ou heterozigoto).

Consideraram-se portadoras de trombofilias todas as gestantes que apresentaram resultados compatíveis com deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, deficiência de antitrombina, hiper-homocisteinemia e a presença de mutação no fator V Leiden (heterozigoto ou homozigoto afetado). Consideraram-se portadoras de anticorpos antifosfolípidos todas as pacientes que obtiveram resultados reagentes para anticardiolipina IgM/IgG, anticoagulante lúpico e/ou anti- β_2 -glicoproteína I.

As variáveis paramétricas (idade e paridade) foram expressas pela média \pm um desvio padrão (dp) e comparadas com o teste *t* de Student. As variáveis não paramétricas (presença/ausência de trombofilias hereditárias e anticorpos antifosfolípidos, presença/ausência de pré-eclâmpsia grave, perdas fetais e abortamentos de repetição) foram avaliadas em tabelas de contingência de dupla entrada, utilizando o teste exato de Fisher para as associações. Considerou-se significativo o valor de $p < 0,05$ em quaisquer testes estatísticos utilizados.

Resultados

Das 48 gestantes incluídas, 31 (65%) estavam no Grupo AB e 17 (35%) foram incluídas no Grupo PE. No Grupo AB, a média de idade das gestantes foi de $29,3 \pm 1,1$ anos, com número médio de gestações de $3,2 \pm 0,3$ e número médio de perdas de $1,2 \pm 0,3$. No Grupo PE, a média de idade das pacientes foi de $29,3 \pm 1,3$ anos, com número médio de gestações de $2,5 \pm 0,3$. Não houve diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) entre a idade materna e o número médio de gestações entre os grupos.

Tabela 1 - Associação entre a presença de trombofilias e história progressa de abortamentos recorrentes, perdas fetais e pré-eclâmpsia grave em gestação anterior.

Trombofilias	Grupo AB* – Abortamentos recorrentes e/ou perdas fetais em gestações anteriores			Grupo PE** – Pré-eclâmpsia grave em gestação anterior		
	Sim	Não	Total	Sim	Não	Total
Presente	13 (27%)	2 (4%)	15 (31%)	2 (4%)	13 (27%)	15 (31%)
Ausente	18 (38%)	15 (31%)	33 (69%)	15 (31%)	18 (38%)	33 (69%)
Total	31 (65%)	17 (35%)	48 (100%)	17 (35%)	31 (65%)	48 (100%)

*Teste exato de Fisher. $p < 0,05$; RR=1,58; IC95%=1,09-2,29; **teste exato de Fisher. $p > 0,05$; RR=1,40; IC95%=0,95-2,07.

Tabela 2 - Associação entre a presença de anticorpos antifosfolípides e história progressa de abortamentos recorrentes, perdas fetais e pré-eclâmpsia grave em gestação anterior.

Anticorpo antifosfolípide	Grupo AB* – Abortamentos recorrentes e/ou perdas fetais em gestações anteriores			Grupo PE** – Pré-eclâmpsia grave em gestação anterior		
	Sim	Não	Total	Sim	Não	Total
Presente	6 (13%)	1 (2%)	7 (15%)	1 (2%)	6 (13%)	7 (15%)
Ausente	25 (52%)	16 (33%)	41 (85%)	16 (33%)	25 (52%)	41 (85%)
Total	31 (65%)	17 (35%)	48 (100%)	17 (35%)	31 (65%)	48 (100%)

*Teste exato de Fisher. $p > 0,05$; RR=1,40; IC95%=0,95-2,07; **Teste exato de Fisher. $p > 0,05$; RR=1,40; IC95%=0,95-2,07.

Tabela 3 - Prevalência de trombofilias nos grupos de estudo.

Trombofilia	Grupo AB	Grupo PE
	Abortamentos recorrentes e/ou perdas fetais em gestações anteriores (n/total do grupo)	Pré-eclâmpsia grave em gestação anterior (n/total do grupo)
Deficiência de proteína S	32% (9/31)	6% (1/17)
Deficiência de antitrombina III	16% (5/31)	-
Deficiência de proteína C	13% (4/31)	6% (1/17)
Hiper-homocisteinemia	3% (1/31)	6% (1/17)
Mutação do fator V Leiden	3% (1/31)	-

Tabela 4 - Casos de deficiência de antitrombina em pacientes do grupo de estudo AB (abortamentos recorrentes e/ou perdas fetais em gestações anteriores).

Paciente	Idade	Gesta	Para	Aborto	Histórico em gestação anterior
1	24	2	1	0	RCIU, oligoâmnio e parto pré-termo anterior a 36 semanas completas
2	25	4	0	3	Abortamentos no primeiro trimestre de gestação
3	26	4	0	3	Abortamentos no primeiro trimestre de gestação
4	35	6	0	5	Abortamentos no primeiro trimestre de gestação
5	39	4	3	0	Gestações com parto pré-termo anterior a 36 semanas completas

RCIU=restrrição do crescimento intra-útero.

A pesquisa de trombofilias hereditárias nas gestantes do Grupo AB observou resultado positivo em 27% da amostra. Nas pacientes do Grupo PE, a presença de trombofilias foi identificada em 4% da amostra, conforme descrito na Tabela 1.

A pesquisa de anticorpos antifosfolípides em gestantes com histórico de abortamentos recorrentes e perdas fetais demonstrou resultado positivo em seis gestantes (13%), enquanto nas gestantes com história de pré-eclâmpsia grave em gestação anterior à presença destes anticorpos foi detectada em apenas uma gestante (2%), conforme apresentado na Tabela 2.

Nas gestantes do Grupo AB, as trombofilias mais prevalentes foram as deficiências de proteína S (32%), antitrombina (16%) e proteína C (13%). Nas gestantes do grupo com histórico de pré-eclâmpsia grave, encontraram-se prevalências semelhantes (6%) para as deficiências de proteína C, proteína S e hiper-homocisteinemia, conforme dados expostos na Tabela 3.

Houve associação significativa ($p < 0,05$) entre a presença de trombofilias e a ocorrência de abortamentos recorrentes e perdas fetais (Grupo AB), conforme demonstra a Tabela 1. Não houve associação significativa deste grupo com a identificação de anticorpos antifosfolípides (Tabela 2).

Também não houve associação entre a presença de trombofilias e a identificação de anticorpos antifosfolípides em gestantes do Grupo PE (Tabelas 1 e 2).

Discussão

Abortamentos recorrentes acometem aproximadamente 12 a 15% das gestações clinicamente diagnosticadas e afeta 2% da população em idade reprodutiva^{13,23}. 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^{8,15,24,25}.

Na presente casuística, a presença de anticorpos antifosfolípides foi encontrada em 13% das pacientes com história de abortamentos recorrentes e perdas fetais, resultado este inferior ao verificado na literatura^{26,27}. No grupo de pacientes com história de pré-eclâmpsia grave em gestação anterior, encontrou-se 2% de prevalência de anticorpos antifosfolípides, não sendo diferente das taxas descritas, as quais variam de 1,8 a 7%^{18,28,29}.

Ensaio laboratoriais identificando a presença sérica de β_2 -glicoproteína I são mais sensíveis para a detecção dos anticorpos antifosfolípides comparativamente àqueles utilizando a identificação isolada de anticorpos anticardiolipina³⁰. Em mulheres apresentando histórico de abortamentos recorrentes, demonstrou-se que a identificação adicional de anti- β_2 -glicoproteína I não seleciona número maior de pacientes, anteriormente apresentando sorologia negativa para o anticorpo anticardiolipina. Deste modo, infere-se que a presença do marcador anti- β_2 -glicoproteína I apresente associação com a síndrome antifosfolípide, mas não com perdas fetais recorrentes³¹.

O presente estudo demonstrou que, dentre as trombofilias, a presença das deficiências das proteínas C e S e antitrombina foi mais freqüente no grupo de pacientes que apresentavam história de abortamentos recorrentes e perdas fetais, havendo associação significativa entre a presença de fatores trombogênicos e a má história obstétrica deste grupo.

Existem diversos estudos envolvendo a deficiência de proteína S em pacientes com abortamentos recorrentes, consistindo em descrições de casos isolados de gestantes com abortamento espontâneo e associação com a presença de trombofilias^{9,21,27}. Presume-se maior risco de aborto espontâneo quando há deficiência das proteínas C ou S³². As deficiências de proteínas C e S são identificadas na gravidez quando os exames realizados durante o pré-natal demonstram níveis dessas proteínas abaixo dos valores de referência.

Durante a gravidez, há aumento nos níveis de certos fatores de coagulação e simultânea redução nas concentrações de proteínas anticoagulantes e fibrinólise^{14,26}. Estas modificações fisiológicas são importantes para minimizar o risco de perda sanguínea, aumentando a ocorrência de fenômenos tromboembólicos, principalmente quando estão associadas a fatores genéticos ou circunstanciais³³.

Em estudo recente, realizado com 602 pacientes, a prevalência da deficiência de proteína C atingiu 4,7% dos pacientes jovens com trombose venosa recorrente, e a deficiência de proteína S ocorreu em 3,7% de pacientes com trombose venosa³⁴. Aceita-se a possibilidade de as pacientes que possuem deficiência dessas proteínas desenvolverem abortamentos recorrentes devido à ocorrência

de tromboembolismos no leito de implantação placentária. Esta hipótese pode ser aventada pelo presente estudo, considerando o achado de 32% de exames positivos para deficiência de proteína S e 13% de positividade para a presença de deficiência de proteína C nas gestantes com abortamentos recorrentes e perdas fetais (Grupo AB).

Também foi observada, nas gestantes do Grupo AB, prevalência de 16% de deficiência de antitrombina, valor mais elevado quando se compara a prevalência desta trombofilia com casuísticas de pacientes com fenômenos tromboticos, gestantes ou não, nas quais as taxas de deficiência de antitrombina variam de 2 a 3%³⁴. Observando detalhadamente os casos de deficiência de antitrombina da presente casuística, notam-se, além do histórico anterior de abortamentos de repetição, situações sugerindo insuficiência placentária, com gênese de RCIU e nascimentos pré-termo (Tabela 4).

Em gestantes com história de tromboembolismo venoso, descreveu-se em estudo semelhante maior prevalência de deficiência de antitrombina (12%), comparativamente à presença de mutação do fator V Leiden (8%)³⁵. Contraditoriamente, foi verificada prevalência três vezes menor da deficiência de antitrombina, quando comparada à presença da mutação do fator V Leiden, em grávidas com histórico de tromboembolismo³⁶.

A homocisteína é reconhecida como fator de risco independente para doenças artério-coronarianas, doenças vasculares periféricas e trombose venosa profunda. A hiper-homocisteinemia é causada predominantemente por deficiência dietética de alguns co-fatores necessários para o metabolismo da homocisteína (ácido fólico, vitamina B6 ou vitamina B12). Pode ser também resultado de deficiência genética, na qual a mutação da enzima metiltetrahidrofolato-redutase na posição 677C-T é identificada, dando lugar a enzima termolábil. Esta mutação possui uma prevalência relatada de 12% para genótipo homozigoto afetado. A pré-eclâmpsia está associada com a incidência de hiper-homocisteinemia e com o risco elevado de ocorrência de doenças cardiovasculares³⁷. Nas gestantes do Grupo PE, identificou-se hiper-homocisteinemia em 6% da amostra (Tabela 3).

No presente estudo, a positividade de hiper-homocisteinemia em pacientes com história de abortamentos recorrentes, perdas fetais e/ou mau prognóstico fetal foi de 3%. Este valor pode ser considerado baixo, considerando dados na literatura nos quais a incidência de hiper-homocisteinemia em metodologia semelhante foi de 27%³⁸. Entretanto, a presença de hiper-homocisteinemia passa a ter relevância no grupo de pacientes com histórico de abortamentos recorrentes e perdas fetais quando outros fatores trombofílicos são identificáveis neste grupo.

O principal agente de tratamento da hiper-homocisteinemia é o ácido fólico, com ou sem a adição de vitaminas B₁₂ e B₆³⁹. Verificou-se haver redução de 25% nos valores séricos de homocisteína quando administrado ácido fólico na dosagem de 5 mg/dia. A adição de 0,5 mg/dia de vitamina B₁₂ produziu redução adicional de 7%, enquanto a adição de 16,5 mg/dia de vitamina B₆ não foi significativa para modificar os níveis de homocisteína⁴⁰.

A prevalência da mutação do fator V de Leiden é extremamente variável em várias populações, sendo descrita prevalência aumentada até sete vezes em indivíduos caucasóides³². Estudos indicam associação entre a presença da mutação do fator V de Leiden e a ocorrência de abortamentos recorrentes^{25,41,42}. Contudo, outros autores não demonstraram tal associação^{43,44}, confirmando os achados do presente estudo, no qual encontrou-se prevalência de 3% para a mutação descrita.

A presença da mutação do fator V Leiden e sua associação com pré-eclâmpsia grave é extensamente discutida na literatura^{2,11,16}; entretanto, na presente amostra, não foi observada a presença de nenhum caso positivo de mutação do fator V Leiden no grupo de pacientes com história de pré-eclâmpsia grave em gestação anterior.

Em estudo nacional avaliando a prevalência de fatores trombofílicos em 144 mulheres com infertilidade,

identificou-se freqüência de 2% de anticorpos anti-cardiolipina, 4% de deficiência de proteína C, 6% de deficiência de proteína S, 5% de deficiência de antitrombina e 3% de mutação do fator V de Leiden⁴⁵. Comparando os resultados com os obtidos na presente casuística, observa-se que a prevalência encontrada de anticorpos antifosfolípides e trombofilias é maior em pacientes com má história obstétrica do que em mulheres inférteis.

Concluimos que a identificação de pacientes portadores de trombofilias é importante para a prevenção de acidentes tromboembólicos. O presente estudo sugere que mulheres portadoras de trombofilias (deficiência de proteína S, C e antitrombina, hiper-homocisteinemia e mutação do fator V Leiden) durante a gestação apresentam associação positiva com maior prevalência de complicações obstétricas e perinatais, como abortamentos recorrentes e perdas fetais.

Os dados obtidos neste trabalho sugerem investigação de rotina para trombofilias em pacientes com história de abortamentos recorrentes e perdas fetais em gestações anteriores, considerando a possibilidade de tratamento com heparina de baixo peso molecular durante a gravidez atual, evitando, assim, os efeitos deletérios da associação entre gravidez e trombofilias.

Referências

- Pereira AC, Jesús NR, Lage LV, Levy RA. Imunidade na gestação normal e na paciente com lúpus eritematoso sistêmico (LES). *Rev Bras Reumatol.* 2005;45(3):134-40.
- Krabbendam I, Franx A, Bots ML, Fijnheer R, Bruinse HW. Thrombophilias and recurrent pregnancy loss: a critical appraisal of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;118(2):143-53.
- Branch DW, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management, and controversies. *Obstet Gynecol.* 2003;101(6):1333-44.
- Greaves M. Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Lancet.* 1999;353(9161):1348-53.
- Pierangeli SS, Gharavi AE, Harris EN. Experimental thrombosis and antiphospholipid antibodies: new insights. *J Autoimmun.* 2000;15(2):241-7.
- Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ.* 1997;314(7076):253-7.
- Rai R. Obstetric management of antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun.* 2000;15(2):203-7.
- Schust DJ, Hill JA. Abortamento recorrente. In: Berek JS, editor. *Tratado de ginecologia.* 13a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005. p. 996-1023.
- Martinelli I, De Stefano V, Taioli E, Paciaroni K, Rossi E, Mannucci PM. Inherited thrombophilia and first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. *Thromb Haemost.* 2002;87(5):791-5.
- De Santis M, Cavaliere AF, Straface G, Di Gianantonio E, Caruso A. Inherited and acquired thrombophilia: pregnancy outcome and treatment. *Reprod Toxicol.* 2006;22(2):227-33.
- Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol.* 2006;132(2):171-96.
- Haemostasis and Thrombosis Task Force British Committee for Standards in Haematology. Investigation and management of heritable thrombophilia. *Br J Haematol.* 2001;114(3):512-28.
- Medeiros SF. Abortamento habitual. In: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. *Tratado de ginecologia.* Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p. 565-76.
- Balasz J. Antiphospholipid antibodies: a major advance in the management of recurrent abortion. *Autoimmun Rev.* 2004;3(3):228-33.
- Mattar R, Camano L, Daher S. Aborto espontâneo de repetição e atopia. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2003;25(5):331-5.
- Kupfermink MJ, Fait G, Many A, Gordon D, Eldor A, Lessing JB. Severe preeclampsia and high frequency of genetic thrombophilic mutations. *Obstet Gynecol.* 2000;96(1):45-9.

17. Harris EN. Special report. The Second International Anti-cardiolipin Standardization Workshop/the Kingston Anti-Phospholipid Antibody Study (KAPS) group. *Am J Clin Pathol.* 1990;94(4):476-84.
18. Triplett DA, Stocker KF, Unger GA, Barna LK. The Textarin/Ecarin ratio: a confirmatory test for lupus anticoagulants. *Thromb Haemost.* 1993;70(6):925-31.
19. The British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the investigation and management of thrombophilia. *J Clin Pathol.* 1990;43(9):703-9.
20. Ubbink JB, Hayward Vermaak WJ, Bissbort S. Rapid high-performance liquid chromatographic assay for total homocysteine levels in human serum. *J Chromatogr.* 1991;565(1-2):441-6.
21. Koeleman BP, Reitsma PH, Allaart CF, Bertina RM. Activated protein C resistance as an additional risk factor for thrombosis in protein C deficient families. *Blood.* 1994;84(4):1031-5.
22. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, d'Addetta M, Cappuci G, Vecchione G, et al. Factor V Leiden is associated with repeated and recurrent fetal losses. *Thromb Haemost.* 1997;77(5):822-4.
23. Schieve LA, Tatham L, Peterson HB, Toner J, Jeng G. Spontaneous abortion among pregnancies conceived using assisted reproductive technology in the United States. *Obstet Gynecol.* 2003;101(5 Pt 1):959-67.
24. Barini R, Couto E, Mota MMM, Santos CTM, Leiber SR, Batista SC. Fatores associados ao aborto espontâneo recorrente. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2000;22(4):217-23.
25. Couto E, Barini R, Zaccaria R, Annicchino-Bizzacchi JM, Passini Junior R, Pereira BG, et al. Association of anticardiolipin antibody and C677T in methylenetetrahydrofolate reductase mutation in woman with recurrent spontaneous abortions: a new path to thrombophilia? *São Paulo Med J.* 2005;123(1):15-20.
26. Vora S, Shetty S, Salvi V, Satoskar P, Ghosh K. A comprehensive screening analysis of antiphospholipid antibodies in Indian women with fetal loss. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007 Jul 16. [Epub ahead of print]
27. Costa OLN, Brandão C, Silva MMR, Pimentel KS, Santiago MB. Anticorpos antifosfolípidos em mulheres com antecedentes de perdas gestacionais: estudo caso-controle. *Rev Bras Reumatol.* 2005;45(3):119-23.
28. Lockshin MD. Antiphospholipid antibody syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 1994;20(1):45-59.
29. Dreyfus M, Hedelin G, Kurtnahorsky R, Lehmann M, Viville B, Langer B, et al. Antiphospholipid antibodies and preeclampsia: a case-control study. *Obstet Gynecol.* 2001;97(1):29-34.
30. Yamamoto T, Yoshimura S, Geshi Y, Sasamori Y, Okinaga S, Kobayashi T, et al. Measurement of antiphospholipid antibody by Elisa using purified beta 2-glycoprotein I in preeclampsia. *Clin Exp Immunol.* 1993;94(1):196-200.
31. Lee RM, Emlen W, Scott JR, Branch DW, Silver RM. Anti-beta 2-glycoprotein I antibodies in women with recurrent spontaneous abortion, unexplained fetal death, and antiphospholipid syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181(3):642-8.
32. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, Briet E, Berntorp E, Conard J, et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Obstet Gynecol Surv.* 1997;52(3):155-6.
33. Hellgren M, Svensson PJ, Dahlbäck B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thromboembolism associated with pregnancy and oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(1):210-3.
34. De Stefano V, Simone P, Rossi E, Tormene D, Za T, Pagnan A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with inherited deficiency of natural anticoagulants antithrombin, protein C and protein S. *Haematologica.* 2006;91(5):695-8.
35. McColl MD, Ramsay JE, Tait RC, Walker ID, McCall F, Conkie JA, et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 1997;78(4):1183-8.
36. Meglic L, Stegnar M, Milanez T, Bozic M, Peterlin B, Peterlin P, et al. Factor V Leiden, prothrombin 20210G a methylenetetrahydrofolate reductase 677C T and plasminogen activator inhibitor 4G/5G polymorphism in women with pregnancy-related venous thromboembolism. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;111(2):157-63.
37. Powers RW, Minich LA, Lykins DL, Ness RB, Crombleholme WR, Roberts JM. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, folate, and susceptibility to preeclampsia. *J Soc Gynecol Investig.* 1999;6(2):74-9.
38. Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Thomas CM, Eskes TK. Homocysteine and folate levels as risk factors for recurrent early pregnancy loss. *Obstet Gynecol.* 2000;95(4):519-524.
39. van den Berg M, Boers GH. Homocystinuria: what about mild hyperhomocysteinaemia? *Postgrad Med J.* 1996;72(851):513-8.
40. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 1998;316(7135):894-8.
41. Murphy RP, Donoghue C, Nallen RJ, D'Mello M, Regan C, Whitehead AS, et al. Prospective evaluation of the risk conferred by factor V Leiden and thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms in pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(1):266-70.
42. Younis JS, Ohel G, Brenner B, Haddad S, Lanir N, Ben-Ami M. The effect of thrombophylaxis on pregnancy outcome in patients with recurrent pregnancy loss associated with factor V Leiden mutation. *BJOG.* 2000;107(3):415-9.
43. Dizon-Townson DS, Kinney S, Branch DW, Ward K. The factor V Leiden mutation is not a common cause of recurrent miscarriage. *J Reprod Immunol.* 1997;34(3):217-23.
44. Dulíček P, Chrobák L, Kalousek I, Pesavová L, Pecka M, Stránský P. Is factor V Leiden a risk factor for fetal loss? *Acta Medica (Hradec Kralove).* 1999;42(3):93-6.
45. Soligo AGS, Barini R, Carvalho ECC, Annicchino-Bizzacchi J. Prevalência dos fatores trombofílicos em mulheres com infertilidade. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2007;29(5):235-40.