

O papel do inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1) no mau desfecho obstétrico

The role of plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in poor obstetric outcome

El papel del inibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) en el resultado obstétrico malo

Isabelle Reis Daldegan², Ricardo Augusto Barcelos Maciel³, Sophia Helena Batalha¹, Mateus Figueiredo de Rezende Reis³, Marina Valadão Camargos³, Hakayna Calegare Salgado^{1,2}, João Matheus de Castro Rangel^{1,2}, Tamara Teixeira Mello³, Clarissa Rocha Panconi³, Juliana Barroso Zimmermann^{1,2,3*}.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a participação do inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1) na doença tromboembólica venosa e no tromboembolismo placentário, que são as principais causas de morbimortalidade materna e fetal. **Métodos:** Trata-se de estudo realizado com 144 pacientes, sendo 70 com diagnóstico de trombofilia e 74 de baixo risco obstétrico. Foi pesquisada a presença do PAI-1 e a associação de polimorfismo – homocigoto (4G/4G) ou heterocigoto (4G/5G) – com mau desfecho obstétrico. **Resultados:** Identificaram-se 52 casos de trombofilias hereditárias (74,29%), 8 casos de trombofilias adquiridas (11,43%) e 10 casos de associação de trombofilia hereditária e adquirida. O PAI-1 foi identificado em 32 casos (72,73%), sendo 7 homocigotos mutantes (21,88%) e 25 heterocigotos (78,13%). Houve associação das homocigoses com morte fetal intraútero ($p=0,003$; $\chi^2=4,4$), pré-eclâmpsia ($p=0,004$; $\chi^2=8,03$) e Hellp síndrome ($p=0,006$; $\chi^2=7,31$). **Conclusão:** Apesar das limitações pelo tamanho da amostra, este estudo foi passo importante para identificarmos no gene SERPINE-1 (PAI-1) onexo causal com alguns desfechos obstétricos desfavoráveis em nossa população. Até o momento, nossos dados sugerem que as homocigoses estão associadas a morte fetal, pré-eclâmpsia e Hellp síndrome.

Palavras-chave: Trombofilia, Insuficiência placentária, Trombose, Morte fetal, Aborto.

ABSTRACT

Objective: To assess the role of plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in venous thromboembolic disease and placental thromboembolism, which are the main causes of maternal and fetal morbidity and mortality. **Methods:** This is a study conducted with 144 patients, 70 with a diagnosis of thrombophilia and 74 with low obstetric risk. The presence of PAI-1 and the association of polymorphism – homozygous (4G/4G) or heterozygote (4G/5G) – with poor obstetric outcome were investigated. **Results:** 52 cases of hereditary thrombophilia (74.29%), 8 cases of acquired thrombophilia (11.43%) and 10 cases of association of hereditary and acquired thrombophilia were identified. PAI-1 was identified in 32 cases (72.73%), 7 of which were homozygous mutants (21.88%) and 25 were heterozygous (78.13%). There was an association of homozygosity with intrauterine fetal death ($p=0.003$; $\chi^2=4.4$), preeclampsia ($p=0.004$; $\chi^2=8.03$) and Hellp syndrome ($p=0.006$; $\chi^2=7.31$). **Conclusion:** Despite limitations due to sample size, this study was an important step towards identifying the causal link with some poor obstetric outcomes in our population in the SERPINE-1 (PAI-1) gene. To date, our data suggest that homozygosity is associated with fetal death, preeclampsia and Hellp syndrome.

Keywords: Thrombophilia, Placental insufficiency, Thrombosis, Fetal death, Abortum.

¹ Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora - MG.

² Hospital Universitário CAS, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora - MG.

³ Faculdade de Medicina de Barbacena, Barbacena - MG. *E-mail: julianabz@uol.com.br

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el papel del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) en la enfermedad tromboembólica venosa y tromboembolismo placentario, las principales causas de morbimortalidad materno-fetal. **Métodos:** Se trata de un estudio realizado con 144 pacientes, 70 con diagnóstico de trombofilia y 74 con riesgo obstétrico bajo. Se investigó la presencia de PAI-1 y la asociación de polimorfismo - homocigoto o heterocigoto - con mal resultado obstétrico. **Resultados:** Se identificaron 52 casos de trombofilia hereditaria (74,29%), 8 casos de trombofilia adquirida (11,43%) y 10 casos de asociación de trombofilia hereditaria y adquirida. PAI-1 se identificó en 32 casos (72,73%), siendo 7 homocigotos (21,88%) y 25 heterocigotos (78,13%). Hubo asociación de homocigosidad con muerte fetal intrauterina ($p=0,003$; $\chi^2=4,4$), preeclampsia ($p=0,004$; $\chi^2=8,03$) y síndrome de Hellp ($p=0,006$; $\chi^2=7,31$). **Conclusión:** A pesar de las limitaciones por el tamaño de la muestra, este estudio fue un paso importante para identificar el nexo causal con algunos resultados obstétricos desfavorables en nuestra población en el gen SERPINE-1. Hasta la fecha, nuestros datos sugieren que la homocigosidad está asociada con muerte fetal, preeclampsia y síndrome de Hellp.

Palabras clave: Trombofilia, Insuficiencia placentaria, Trombosis, Muerte fetal, Aborto.

INTRODUÇÃO

A doença tromboembólica venosa e as complicações obstétricas resultantes da obstrução da circulação placentária são as principais causas de adoecimento e morte materna e/ou fetal. A gravidez pode ser considerada um fator de risco independente para o desenvolvimento de trombose, considerando as alterações na cascata da coagulação, ocasionadas pela gravidez (FONSECA AG, 2012).

Nas últimas décadas, progressos substanciais ocorreram na compreensão da fisiopatologia da trombose. Algumas anormalidades foram identificadas especialmente associadas à hiperatividade do sistema de coagulação do sangue e codificadas geneticamente, sendo denominadas de trombofilias hereditárias (GALLO MD, et al., 2012; SIGNOR AB, 2013). As portadoras exibem predisposição aumentada para a ocorrência de tromboembolismo, que tende a ser recorrente e a acometer predominantemente indivíduos relativamente jovens (FRANCO RF, 2001; SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGIA, 2012)

Dentre as trombofilias hereditárias, destacam-se as mutações associadas ao inibidor do plasminogênio. O inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1) atua neutralizando a ação do ativador tecidual do plasminogênio (t-PA) pois inibe a transformação de plasminogênio em plasmina. Dessa forma, desempenha atividade inibidora fibrinolítica, concorrendo para a manutenção do coágulo (FRANCO RF, 2001; LIMA J e BORGES A, 2012).

O polimorfismo 4G/5G consiste em uma inserção ou deleção de uma guanosina e está relacionado à concentração plasmática do PAI-1 – o alelo 4G determina maiores concentrações, enquanto o 5G associa-se a menores níveis séricos de PAI-1. Indivíduos homocigotos para o alelo 4G têm concentrações 25% maiores quando comparados a homocigotos para 5G, o que leva à ocorrência de fibrinólise inadequada e consequente deposição de fibrina na circulação placentária (FRANCO RF, 2001; LIMA J e BORGES A, 2012).

O depósito de fibrina na circulação placentária representa um aspecto bastante comum em placentas com baixa perfusão e associado aos infartos placentários seriam os responsáveis pelo mau desfecho obstétrico (descolamento prematuro de placenta (DPP), crescimento intrauterino restrito (CIUR), aborto, pré-eclâmpsia, oligohidrânio sem rotura da bolsa amniótica, alteração na vitabilidade fetal, avaliadas pela cardiocotografia e dopplerfluxometria, com possibilidade de repetição em outras gestações (ZIMMERMANN JB et al, 2021).

Apesar de alguns estudos não terem identificado a necessidade de rastrear as mutações associadas ao PAI-1 em pacientes com histórico de mau desfecho obstétrico (abortos de repetição, pré-eclâmpsia grave, Hellp síndrome, morte fetal prévia, descolamento prematuro de placenta e crescimento intrauterino restrito), altas concentrações de PAI-1 são encontradas em mulheres com aborto precoce de causa desconhecida, o que pode sugerir que o inibidor da ativação do plasminogênio teria papel determinante na trombose placentária e suas repercussões (LIMA J e BORGES A, 2012; BERTINATO JF, 2013).

Em 2002, Balta G., et al, já havia descrito um estudo com 357 pacientes com diferentes tipos de trombose e 281 controles saudáveis não relacionado e verificaram que o genótipo 4G/4G estava associado a um maior risco de trombose (OR, 1,7; IC 95%, 1,1-2,5). Esses autores identificaram que os genótipos 4G/4G e 4G/5G foram associados a um maior risco de desenvolvimento de trombose em um grupo de 69 pacientes com trombose de órgãos internos (OR, 6,35; IC 95%, 2,5-16,1 e OR, 4,85), especialmente na veia porta. Dessa forma, poder-se-ia supor que o PAI-1 também possa influenciar no desenvolvimento de trombose placentária e determinar uma série de complicações para a gravidez, aqui mencionadas como mau desfecho obstétrico (ZIMMERMMANN JB, et al., 2021).

Baseado no exposto, objetivou-se verificar a presença do polimorfismo do PAI-1 (SERPINE 1) em gestantes com mau passado obstétrico, utilizando como controle gestantes do baixo risco obstétrico.

MÉTODOS

Trata-se de uma coorte histórica onde foram estudadas pacientes com diagnóstico de trombofilias atendidas na especialidade Obstetrícia.

Optou-se por uma coorte histórica pois a identificação dos grupos exposto e não exposto foi feita no passado e estes grupos foram seguidos até o presente, com objetivo de se identificar as experiências de morbidade ou mortalidade que tenham ocorrido nos participantes destes grupos. É uma investigação que se iniciou no passado, no momento em que a exposição ocorreu, mas conservando o princípio básico dos estudos de coorte que é a exposição em direção ao evento. Incluíram-se pacientes com no mínimo três consultas consecutivas, que permitiram a inclusão dos seus dados e excluíram-se pacientes que abandonaram os serviços, não dando continuidade às investigações, e aquelas que não quiseram participar do estudo, bem como as tabagistas e as gestações gemelares.

Pacientes

A amostragem foi escolhida por conveniência, a partir das pacientes rastreadas em ambos os serviços. Os controles foram selecionados entre as gestantes de baixo risco, consultadas no mesmo dia do caso, no ambulatório de baixo risco. A seguir, as pacientes foram divididas em dois grupos: O grupo 1 (expostos) foi formado por pacientes do serviço de alto risco obstétrico da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) com diagnóstico de trombofilia. No grupo 2 (não expostos) incluíram-se pacientes do serviço de baixo risco da Faculdade de Medicina de Barbacena e da UFJF sem trombofilias hereditárias ou adquiridas.

Da anamnese foram coletados dados obstétricos (gestações, partos, abortos, doenças prévias e complicações obstétricas), bem como os resultados dos exames complementares, especialmente os exames de trombofilias realizados no passado.

Pesquisa de trombofilias

A análise do inibidor do plasminogênio foi realizada através da análise molecular do polimorfismo 4G/5G no gene PAI (gene SERPINE-1 – polimorfismo 675). A pesquisa foi realizada através do método de Reação de Polimerase em Cadeia (PCR em Tempo Real – Sistema FRET), com 5ml de sangue EDTA. Considerou-se homocigoto selvagem alelos 5G/5G (sem a mutação), heterocigotos (4G/5G) e homocigotos mutantes (4G/4G). Apesar de não ser o objeto do estudo, foram incluídas as pesquisas de trombofilias adquiridas (anticoagulante lúpico, anticardiolipina, anti B2 glicoproteína) e outras trombofilias hereditárias (proteína S e proteína C, dosagem de antitrombina III e mutações do fator V de Leiden, metilenetetrahidrofolato redutase (MTHFR – C677T e A1298C) e mutação da protrombina (G20210A).

Desfecho obstétrico desfavorável ou mau desfecho obstétrico

Considerou-se como mau desfecho obstétrico, o abortamento, a morte fetal, a pré-eclâmpsia, a Hellp síndrome, o descolamento prematuro de placenta (DPP) e o crescimento intrauterino restrito (CIUR).

Considerou-se morte fetal prévia, a perda gestacional acima de 20 semanas e abortamento quando essa perda foi abaixo de 20 semanas (ZIMMERMMANN JB, et al., 2021).

Como pré-eclâmpsia incluiu-se aquelas pacientes com elevação da PA \geq 140/90 mmHg, a partir de 20 semanas, com proteinúria associada (\geq 300 mg/dl em 24 horas). Na ausência de proteinúria, utilizou-se como critérios dados clínicos associados (cefaléia, escotomas visuais, dor em flanco direito, aumento de enzimas hepáticas ou doppler da uterina identificando incisura bilateral ou doppler da umbilical com IP alterado e déficit de crescimento fetal) (ZIMMERMMANN JB, et al., 2021). Para Hellp Síndrome os critérios estabelecidos foram aumento de enzimas hepáticas (TGO, TGP), plaquetopenia, hemólise e elevação de bilirrubinas (ZIMMERMMANN JB, et al., 2021).

Para DPP considerou-se o descolamento da placenta normalmente inserida e para CIUR considerou-se o déficit de crescimento fetal, ou seja, peso fetal abaixo do percentil 10 para a idade gestacional (ZIMMERMMANN JB. Et al., 2021).

Análise estatística

Todos esses dados foram transmitidos para planilha eletrônica e processados em software STATA versão 9.2. A partir das variáveis estudadas foram produzidas tabelas compostas com frequência absoluta e relativa, calculadas medidas de posição, tendência central e dispersão. A existência de relação entre as variáveis foi definida por teste qui quadrado, exato Fischer, teste T ou Kruskall Wallis conforme indicação. Foram consideradas significativas as diferenças com valor de p menor ou igual a 0.05. A análise multivariada foi também realizada e considerou-se $p < 0,05$.

Considerações éticas

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais através da Plataforma Brasil com o número (CAAE): 59377416.3.1001.5119.

RESULTADOS

Foram estudadas 144 pacientes, sendo 70 (48,60%) com trombofilias previamente diagnosticadas. A média de idade das pacientes foi de $33,5 \pm 5,1$ anos, com idade máxima de 48 anos. A média de gestações, partos e abortos nessa população foi de $3,2 \pm 1,8$ gestações, $0,6 \pm 0,7$ partos e $1,9 \pm 1,7$ abortos.

Em relação às trombofilias, identificaram-se 52 casos de trombofilias hereditárias (74,29%), 8 casos de trombofilias adquiridas (11,43%) e 10 casos de associação de trombofilia hereditária e adquirida. Considerando as pacientes com trombofilias ($n=70$), o inibidor do plasminogênio foi identificado em 32 casos (72,73%), sendo 7 pacientes homozigotos mutantes (4G/4G – $n=7$; 21,88%) e 25 pacientes heterozigotos (4G/5G – $n=25$; 78,13%). (Tabela 1)

Tabela 1 - Dados clínicos, epidemiológicos e polimorfismo do PAI-1 identificados nas pacientes estudadas, $n=144$.

Variáveis	Média	Exposto	Não exposto	P
Idade	$29,4 \pm 6,8$	$33,5 \pm 5,1$	$25,5 \pm 6,0$	0,0000
Gestações	$2,5 \pm 1,6$	$3,2 \pm 1,8$	$1,9 \pm 1,1$	0,0000
Partos	$0,5 \pm 0,8$	$0,6 \pm 0,7$	$0,6 \pm 0,9$	0,65
Abortos	$1,0 \pm 1,5$	$1,9 \pm 1,7$	$0,31 \pm 0,5$	0,0000
Trombofilias	N		%	
Hereditárias	52		74,3	
Adquiridas	8		11,4	
Mistas	10		14,3	
Inibidor do Plasminogênio				
Polimorfismo	Expostos		Não expostos	
	(N)	%	(N)	%
PAI 5G/5G	38	54,3	74	100
PAI 4G/4G	7	21,9	0	0
PAI 4G/5G	25	35,8	0	0

Fonte: Daldegan IR, et al., 2022.

Quando se avaliou a heterozigotia para o polimorfismo do PAI-1(4G/5G) não houve associação com aborto ($p=0,32$), pré-eclâmpsia ($p=0,89$), Hellp síndrome ($p=0,91$), CIUR ($p=0,22$) ou morte fetal prévia ($p=0,33$).

Entretanto, quando se avaliou a homozigose para o PAI-1 (4G/4G), houve associação com morte fetal intraútero ($p=0,003$; $\chi^2=4,4$), pré-eclâmpsia ($p=0,004$; $\chi^2=8,03$) e Hellp síndrome ($p=0,006$; $\chi^2=7,31$). A homozigose para o PAI-1 (4G/4G) incrementou em 6,4 vezes o risco de morte fetal intraútero (IC=1,01 – 152,35) e em 32 vezes o risco de pré-eclâmpsia quando comparada com a heterozigose do PAI-1. Não houve associação entre as homozigoses para o PAI-1 e descolamento prematuro de placenta ($p=0,3$), aborto ($p=0,25$) ou CIUR ($p=0,05$).

Na comparação entre o número de abortos e a associação com o polimorfismo para o PAI-1 verificou que a média de abortos nas heterozigotas foi de $2,08 \pm 1,22$ e nas homozigotas foi de $1,00 \pm 1,15$, de forma que as homozigotas apresentam menor número de aborto que as heterozigotas ($p=0,04$).

A análise multivariada foi realizada, entretanto, o número de pacientes não foi suficiente para criar um modelo que permitisse a análise para todos os desfechos obstétricos desfavoráveis.

DISCUSSÃO

A participação do inibidor do plasminogênio no prognóstico fetal é controversa na literatura. Alguns estudos citam que ele está associado a trombose na microcirculação placentária e que, portanto, poderia determinar crescimento intrauterino restrito e até mesmo a morte fetal (FRANCO RF, 2001; BERTINATO JF, 2013). Por outro lado, considerando sua alta frequência na população, esta associação é desacreditada em muitos textos e em outros estudos não houve associação entre o polimorfismo gênico e resultados obstétricos desfavoráveis (perda fetal recorrente, aborto, morte fetal, pré-eclâmpsia ou CIUR) (CHO HE, et al., 2021; JUSSIC A, et al., 2018; AGERSNAP I, et al., 2022).

Os maus desfechos obstétricos podem acontecer por diferentes caminhos fisiopatológicos. Um deles seria pela deposição de fibrina na microcirculação placentária, determinando incapacidade placentária em prover oxigenação e nutrição adequados ao feto, com conseqüente hipóxia e estresse oxidativo (ZIMMERMANN JB, et al., 2021). Outro aspecto a ser observado é a integridade do endotélio vascular, fundamental para permitir a fluidez do sangue, pois ajuda na formação de uma interface anticoagulante através da inibição da coagulação e da adesão e ativação plaquetárias, do bloqueio da formação de trombina e da redução dos depósitos de fibrina. A inibição da coagulação é realizada por intermédio da dilatação vascular, promovida por ação do óxido nítrico (NO) e da prostaciclina (PGI₂). Quando isso não acontece, há maior dano endotelial, hipóxia e estresse oxidativo, fatores determinantes de muitas complicações obstétricas (FONSECA AG, 2012; GALLO MD, et al, 2012; SIGNOR AB, 2013; FRANCO RF, 2001; LIMA J e BORGES A, 2012; BERTINATO JF, 2013).

Outro mecanismo que permite a manutenção do fluxo sanguíneo é a fibrinólise. Este processo resulta da conversão do plasminogênio em plasmina, responsável por degradar a fibrina. Quando este é inibido, a fibrina se mantém mais tempo na circulação, podendo levar a obstrução do fluxo sanguíneo e, posteriormente, a trombose. A ativação do plasminogênio pode ser feita pelo ativador tissular do plasminogênio (t-PA) ou pelo ativador uroquinase (u-PA). O principal ativador do plasminogênio é o t-PA, especialmente quando este se encontra ligado a fibrina, estando protegido da neutralização. Entretanto, quando o t-PA está livre na circulação, logo é inativado pelo PAI-1, mantendo-se a rede de fibrina e, conseqüentemente, a obstrução ao fluxo sanguíneo. Outro mecanismo do ativador do plasminogênio atua na superfície celular. Sendo assim, a manutenção da rede de fibrina pode determinar obstrução ao fluxo sanguíneo na microcirculação placentária e hipóxia tecidual (BERTINATO JF, 2013; JUSIĆ A, et al., 2018).

Neste estudo o inibidor do plasminogênio foi associado a morte fetal intraútero, pré-eclâmpsia e Hellp síndrome, resultados comparáveis aos citados por Giannakou K, et al. (2018), que identificaram o PAI-1 como fator de risco para pré-eclâmpsia. Udenze IC, et al. (2018) identificaram maiores níveis de PAI-1 no primeiro trimestre em mulheres que mais tarde desenvolveram pré-eclâmpsia em comparação àquelas que tiveram uma gestação sem complicações ($p<0,0001$).

Em Houston, um estudo verificou que o PAI-1 é um marcador potencial de insuficiência placentária e tem íntima associação com hipóxia fetal em fetos de crescimento restrito (SEFEROVIC MD e GUPTA MB, 2016). Outro estudo associou a homozigose do PAI-1 (4G/4G) como único fator de risco independente para complicações na gravidez, provavelmente atuando através da indução trombótica da insuficiência placentária (SOUZA PC, et al., 2015). Desta forma, os dados da literatura são compatíveis com o identificado neste estudo, já que o PAI-1 incrementou a chance de pré-eclâmpsia em 32 vezes e em 6,2 vezes o risco de morte fetal intraútero.

Quando se associou os dados de PAI-1 a abortamento identificou-se que as pacientes heterozigotas tinham maior frequência de abortos quando comparadas às homozigotas. Esses dados são diferentes daqueles citados por Dastgheib AS, et al. (2021), que identificaram em metanálise a associação entre PAI-1 4G/5G com perdas gestacionais recorrentes (RPL) em mulheres iranianas. Eles incluíram 14 estudos e os dados mostraram que o polimorfismo PAI-1 4G/5G e o risco de perda fetal de repetição ocorreu em modelos heterozigotos (OR=8,364, IC 95%: (4,744-14,756); $p \leq 0,001$) bem como em modelos homozigotos [OR=2,192, IC 95%: (1,093-4,394); $p=0,027$], dominante (OR=2,354, IC 95%: (1,309-4,235); $p=0,004$) e recessivo [OR=5,208, IC 95%: (3,005-9,025); $p \leq 0,001$] sugerindo então que o PAI-1 4G/5G fosse pesquisado na população iraniana na abordagem da perda fetal de repetição.

Outra metanálise com 22 estudos identificou que o polimorfismo PAI-1 foi significativamente associado a risco aumentado de perda fetal de repetição (OR = 1,89; IC 95% 1,34 – 2,67; $p = 0,0003$) (LI X, et al., 2015). Tais resultados são comparáveis aos citados por Barut MU, et al. (2018), que identificaram associação entre número de abortos e o polimorfismo gênico para algumas trombofilias, dentre elas o PAI-1. Outros estudos também demonstraram associação entre PAI-1 e perda fetal recorrente (BIGDELI R, et al., 2018; MARY MJ, et al., 2017; BARLIK M, et al., 2016).

Em nosso estudo, identificou-se maior média de abortos em pacientes heterozigotas. Estes resultados aparentemente contraditórios foram também identificados por Barlik M., et al. (2018) que apesar de não constatarem a participação do PAI-1 no aborto de repetição, perceberam maior frequência de abortos em gestantes heterozigotas. Acredita-se que esse aspecto possa ser justificado pela hipóxia do início da gestação (ambiente pobre em oxigênio e uma circulação uteroplacentária com baixo fluxo). Portanto, esse efeito não prejudicaria o desenvolvimento do embrião já habituado a hipóxia. Sendo assim, abortos muito precoces não seriam prejudicados por alta circulação de PAI-1, determinadas pela homozigose do gene (4G/4G). Por outro lado, o déficit de crescimento fetal, aborto tardio e o risco de morte fetal ficam incrementados, já que ao longo da gravidez há necessidade de formar ambiente com baixa resistência e alto fluxo, que é identificado ao doppler pelas ondas de migração trofoblástica (ALMEIDA JMF, 2011).

Outro dado importante identificado nesse estudo foi a menor frequência de gestação em pacientes com PAI-1. Estes resultados são importantes porque maiores níveis de PAI-1 circulantes podem determinar uma maior resistência vascular e impedir a nidação. Ivanov P, et al. (2014) relataram, em sua série, que a prevalência do genótipo 4G/4G foi cerca de duas vezes maior em comparação aos controles, quando houve falha de implantação após FIV (41% e 26,8%; OR 1,9; IC95% 0,91 – 3,96; $p=0,09$). Outro estudo também identificou que mulheres com história de falha de implantação, após a transferência do embrião, mostraram uma maior prevalência de polimorfismos quando comparados com controles ($p=0,007$) (COULAM CB, et al., 2006).

Dessa forma, uma pergunta se faz necessária: Por que resultados tão contraditórios em relação ao polimorfismo do gene PAI-1? Os ativadores do plasminogênio foram implicados na regulação da embriogênese, angiogênese, ovulação, inflamação e metástase tumoral, sugerindo que esse sistema é um importante mediador da remodelação tecidual e migração. Por isso, poder-se-ia supor que os níveis plasmáticos de PAI-1 podem ser influenciados não apenas pelo polimorfismo 675 do gene SERPINE1, mas também pela idade, sexo, obesidade, hipertensão, tabagismo, hipercolesterolemia e até raça, o que poderia justificar resultados tão diversos na literatura. Desta forma, toda patologia que curse com dano endotelial é potencialmente capaz de determinar complicações maternas e fetais (BERTINATO JF, 2013).

Interessante mencionar que o PAI-1 por ser um marcador inflamatório, já que potencializa a ativação dos neutrófilos e pode estar presente em vários tipos de tecidos (baço, placenta, miocárdio, rins, útero e até no pulmão), mas seus níveis circulantes devem ser avaliados com cautela, já que, na maioria das vezes, foram obtidos por processos cirúrgicos, cujo trauma poderia influenciar nos seus resultados quantitativos. Outro dado importante, é que o adipócito é uma importante fonte de PAI-1 na circulação e estão aumentados na obesidade e na resistência à insulina, sendo, por isso, associados à síndrome metabólica (SALES MF, 2012). Dessa forma, poder-se-ia sugerir que pacientes com hipertrigliceridemia, obesas, hipertensas pudessem ter maior repercussão clínica dos níveis circulantes de PAI-1, o que justificaria os resultados tão antagônicos na literatura.

Os níveis plasmáticos de PAI-1 variam 6 a 80 ng/mL (média de 24 ng/mL), com concentração variável e dinâmica, meia vida de 10 minutos, o que sugere que a dosagem de seus níveis é extremamente lábil e ainda controversa quando fisiológica ou patológica (SALES MF, 2012). Sendo assim, se níveis plasmáticos elevados de PAI-1 podem prejudicar o sistema fibrinolítico e promover a sobrevivência do coágulo de fibrina, mas sua meia vida é curta, podendo sofrer variação de uma série de fatores, sugere-se que a genotipagem desse polimorfismo possa ser relevante para avaliar o desempenho do sistema fibrinolítico em pacientes com desfechos obstétricos desfavoráveis (ALMEIDA JMF, 2011; AMARAL FE, et al., 2016; DASTGHEIB SA, et al., 2021). Na vigência de homozigotes para o PAI-1 (4G/4G) e conhecendo suas repercussões, o tratamento dessas pacientes e acompanhamento em regime de pré-natal de alto risco se faz necessário, já que o pré-natal de qualidade é capaz de neutralizar muitos desfechos desfavoráveis (AMARAL FE, et al., 2016; ZIMMERMMANN JB, et al., 2021).

A análise multivariada foi realizada, entretanto, o número de pacientes não foi suficiente para criar um modelo que permitisse a análise para todos os desfechos obstétricos desfavoráveis e, desta forma, optou-se pela avaliação uni variada, o que limita nossos resultados. Entretanto, os resultados iniciais são interessantes e devem ser publicados para encorajar novas pesquisas até porque a frequência de trombofilia hereditária é baixa, é dispendiosa em tempo e dinheiro, o que dificulta estudos com grande número de pacientes, exceto quando se utiliza vários centros de pesquisa. Por isso, devemos olhar para as trombofilias hereditárias, especialmente o polimorfismo do PAI-1, como uma possibilidade real de complicação obstétrica, mantendo o controle fetal e materno adequado durante toda a gravidez.

CONCLUSÃO

Apesar das limitações pelo tamanho da amostra, este estudo foi um passo importante na tentativa de identificar no gene SERPINE1 (PAI-1) o nexo causal com alguns desfechos obstétricos desfavoráveis em nossa população. A coorte permanecerá e, desta forma, permitirá um incremento de pacientes no estudo e outras associações, inclusive da análise multivariada. Até o momento, estes dados sugerem que as homozigotes para o PAI-1 estão associadas a morte fetal, pré-eclâmpsia e Hellp síndrome.

REFERÊNCIAS

1. AGERSNAP I, et al. The Role of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 (PAI-1) in Placenta-Mediated Pregnancy Complications: A Systematic Review. *Semin. Thromb Hemost.*, 2022.
2. ALMEIDA JMF. Trombofilia Hereditária e Gravidez: Controvérsias Actuais. Monografia (Mestrado Integrado em Medicina) – Faculdade de Medicina. Universidade do Porto, Porto, 2010; 52p.
3. AMARAL FE, et al. Prenatal care quality: a comparison between pregnant women seen at the Medical School of Barbacena and the Federal University of Juiz de Fora. *Clin. Biomed Res.*, 2016; 36(3): 124-134.
4. BALTA G, ALTAY C, GURGEY A. PAI-1 gene 4G/5G genotype: A risk factor for thrombosis in vessels of internal organs. *Am J Hematol.* 2002; 71(2): 89-93.
5. BARLIK M, et al. Correlation between factor VII and PAI-1 genetic variants and recurrent miscarriage. *Gynekol Pol.*, 2016; 87(7): 504-9.
6. BARUT MU, et al. Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss: The Enigma Continues. *Med. Sci Monit.*, 2018; 22(24): 4288-94.
7. BERTINATO JF. Polimorfismos genéticos relacionados à hemostasia e a sua relação com abortos espontâneos recorrentes. Dissertação (Mestrado em Farmácia) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013; 137p.

8. BIGDELI R, et al. Association between thrombophilia gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss risk in the Iranian population. *Syst. Biol Reprod Med.*, 2018; 64(4): 274-282.
9. CHO HY, et al. Association of Polymorphisms in Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1), Tissue Plasminogen Activator (tPA), and Renin (REN) with Recurrent Pregnancy Loss in Korean Women. *J. Pers Med.*, 2021; 11(12): 1378.
10. COULAM CB, et al. Multiple thrombophilic gene mutations are risk factors for implantation failure. *Reprod. Biomed Online*, 2006; 12(3): 322-7.
11. DASTGHEIB SA, et al. A meta-analysis of the association of the ACE I/D and PAI-1 4G/5G polymorphisms with recurrent pregnancy loss in Iranian women: Are the investigations adequate? *Turk J. Obstet Gynecol.*, 2021; 18(2): 139-150.
12. FONSECA AG. As trombofilias hereditárias na grávida: do risco trombótico ao sucesso da gravidez. *Acta Med Port.*, 2012; 25(6): 433-44.
13. FRANCO RF. Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise. *Medicina (Ribeirão Preto)*, 2001; 34(3): 229-37.
14. GIANNAKOU K, et al. Genetic and non-genetic risk factor for pre-eclampsia: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2018; 51(6): 720-730
15. IVANOV P, et al. Implication of PAI-1 4G/5G polymorphism in recurrent implantation failure after IVF. *Akusherstvo i Ginekologija*, 2014; 53(3): 25-9.
16. JUSIĆ A, et al. The association of factor V G1961A (factor V Leiden), prothrombin G20210A, MTHFR C677T and PAI-1 4G/5G polymorphisms with recurrent pregnancy loss in Bosnian women. *Med. Glas (Zenica)*, 2018; 15(2): 158-163.
17. LI X, et al. Meta-analysis of the association between plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and recurrent pregnancy loss. *Med. Sci Monit.*, 2015; 11(21): 1051-6.
18. LIMA J, BORGES A. Rastreo de trombofilias. *Bol SPHM*, 2012; 27(4): 5-11.
19. MARY MJ, et al. Polymorphism of the PAI-1 gene (4G/5G) may be linked with Polycystic Ovary Syndrome and associated pregnancy disorders in South Indian Women. *Bioinformation*, 2017; 13(5): 149-153.
20. SEFEROVIC MD, GUPTA MB. Increased Umbilical Cord PAI-1 Levels in Placental Insufficiency Are Associates with Fetal Hypoxia and Angiogenesis. *Dis Markers*, 2016; 2016, 7124186.
21. SALES MF. Resistência à insulina e risco cardiovascular: associação com o polimorfismo no gene pai-1 e parâmetros bioquímicos em mulheres com a síndrome dos ovários policísticos. Universidade Federal de Minas Gerais. (Dissertação). 2012; 107p. Acessado em 30/3/2022.
22. SIGNOR AB. Trombofilias na gestação. Dissertação (Curso de Pós-Graduação em Hematologia Laboratorial). Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, 2013; 19p.
23. SOCIEDAD ARGENTINA DE HAMATOLOGIA. Guías de diagnóstico y tratamiento de la Sociedad Argentina de Hematología. 2013. Disponível em: http://sah.org.ar/docs/471-481.12.SAH_GUIA2012_Trombofilia.pdf. Acessado em 18 de abril de 2020.
24. SOUZA PC, et al. The 4G/4G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene as an independent risk factor for placental insufficiency, which triggers fetal hemodynamic centralization. *Ceska Gynekol.*, 2015; 80(1): 74-7.
25. UDENZE IC, et al. Early pregnancy plasminogen activator inhibitor-1 levels in Nigerian women and its relationship with preeclampsia. *Niger J Clin Pract.*, 2017; 20(5): 517-522.
26. ZIMMERMANN JB, et al. Gestação de alto risco: Do pré-natal ao puerpério. Editora CRV. 2021. 880p.