

PREVALÊNCIA DO POLIMORFISMO C677T NO GENE DA ENZIMA METILENOTETRAHIDROFOLATO REDUTASE (MTHFR) EM IDOSOS DO MUNICÍPIO DE PARNAÍBA (PI)

Catarina Louise Azevedo de Sousa (Bolsista ICV/UFPI), Giovanny Rebouças Pinto (colaborador, Curso de Biomedicina – UFPI), France Keiko Nascimento Yoshioka (Orientadora, Curso de Biomedicina – UFPI).

INTRODUÇÃO

O tromboembolismo venoso (TEV) resulta de alterações nos mecanismos de coagulação e anticoagulação e, manifesta-se através de duas formas clínicas: trombose venosa profunda e embolia pulmonar (Lopes, 2006).

O TEV é considerado uma doença que sofre influência tanto de fatores genéticos quanto ambientais sendo, portanto, considerada uma doença multifatorial. Dentre os fatores genéticos acredita-se que o TEV seja multigênico, ou seja, decorre de defeitos genéticos em um ou mais mecanismos de anticoagulação. O polimorfismo C677T da enzima metilenoetetraidrofolato redutase (MTHFR) vem sendo sugerido como um fator de risco independente para o desenvolvimento de eventos trombóticos, mas muitos estudos ainda não o consideram (Bezemer *et al.*, 2007; Guerzoni *et al.*, 2009).

Várias pesquisas epidemiológicas têm demonstrado que a elevação dos níveis de homocisteína total no plasma é um fator de risco para a trombose venosa (Morelli *et al.*, 2002). Dentre inúmeras mutações já identificadas que ocorrem nos genes que codificam essas enzimas, o polimorfismo C677T da *MTHFR* é o fator genético mais freqüente de hiperhomocisteinemia moderada (Merkel, 2004).

Desta maneira, torna-se fundamental, em qualquer população brasileira, um estudo da prevalência do polimorfismo *MTHFR* C677T, que está diretamente relacionado a hiperhomocisteinemia e esta por sua vez está associada ao TEV. A sua profilaxia tem a chance de diminuir a condição de risco do paciente.

Este estudo contempla estimar a prevalência do polimorfismo C677A no gene da enzima metilenoetetraidrofolato redutase (MTHFR) em idosos do município de Parnaíba (PI) e faz parte de um projeto maior denominado Perfil epidemiológico do tromboembolismo venoso em uma amostra populacional do município de Parnaíba (PI): prevalência de fatores de risco hereditários e adquiridos.

Pretende-se ainda comparar a freqüência genotípica e alélica obtida com as observadas em outros estudos populacionais.

METODOLOGIA

Foram obtidos, por meio de punção venosa em tubos a vácuo com EDTA, 4 mL de sangue periférico de 148 idosos voluntários (>65 anos de idade) residentes no município de Parnaíba (PI) e após manifestarem sua vontade em Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). A seleção

dos idosos e a obtenção de sangue periférico e das informações sobre fatores de risco adicionais integraram as atividades de orientação em saúde de um outro projeto cadastrado na CGP-UFPI intitulado “REDE FIBRA – Rede de pesquisa sobre fragilidade em idosos brasileiros”.

As amostras de sangue obtidas foram submetidas à extração do DNA de leucócitos. A qualidade do DNA foi avaliada em gel de agarose a 8%, a reação em cadeia da polimerase (PCR) e a análise de polimorfismo de fragmento de restrição (RFLP) do polimorfismo *MTHFR* C677T foi realizada auxílio do banco de dados NCBI e Ensembl e os programas Gene Runner, Primer 3.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A amostra foi de 148 idosos voluntários (>65 anos de idade) residentes no município de Parnaíba (PI). A média de idade foi de 73 anos, sendo 57 (38,5%) homens e 91 (61,5%) mulheres.

A Tabela 1 mostra a distribuição dos genótipos do polimorfismo C677T do *MTHFR*. A frequência dos genótipos *MTHFR* 677CC, 677CT e 677TT foi de 86%, 11% e 3%, respectivamente.

Tabela 1: Frequência genotípica do polimorfismo *MTHFR* C677T

Polimorfismo	População Estudada	Frequência Genotípica
<i>MTHFR</i> C677T	CC	0,86
	CT	0,11
	TT	0,03
Total	148	1

A prevalência do homozigoto *MTHFR* 677TT mutado encontrado neste estudo (0,03) foi semelhante ao genótipo encontrado em populações Afro-brasileiros e africanos nos quais se apresenta a frequência genotípica variando de 0,00 a 0,020.

A prevalência do heterozigoto *MTHFR* 677CT encontrado neste estudo (0,11) foi semelhante ao genótipo encontrado em populações africanas na qual se apresenta a frequência genotípica de 0,104.

Nos dados obtidos a partir do questionário aplicado a esta mesma população obteve-se a frequência de 2,51% de pessoas que declaram ter algum evento trombótico. Esse achado não pode ser associado à frequência genotípica encontrada para o *MTHFR* 677TT de 0,03 uma vez que não foi realizado estudo através de caso-controle e ainda assim seria necessário um maior grupo amostral para propor essa assertiva.

CONCLUSÃO

A aplicabilidade dos dados obtidos nesse projeto contribui para a busca de estratégias a serem tomadas na intenção de se prevenir a maior quantidade de eventos trombóticos possíveis em uma população, principalmente idosos.

Espera-se que os riscos conferidos para o TEV por esse polimorfismo na população de Parnaíba sejam semelhantes aos observados em populações afro-brasileiras e africanas.

Neste estudo não possível realizar associações entre a trombose venosa profunda e o polimorfismo *MTHFR* C677T. Sugere-se, portanto, que seja realizado estudo com a utilização de um maior número amostral acompanhada da medição da homocisteína dos voluntários, bem como, realização de um estudo caso-controle, para que dessa forma haja um maior aprofundamento da pesquisa além da obtenção de resultados mais conclusivos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BEZEMER ID, DOGGEN CJM, VOS HL, ROSENDAAL FR. **No Association Between the Common *MTHFR* 677C→T Polymorphism and Venous Thrombosis.** Arch Intern Med, 167:497-501, 2007.

GUERZONI AR, BISELLI PM, GODOY MF, SOUZA DRS, HADDAD R, EBERLIN MN, PAVARINO-BERTELLI EC, GOLONI-BERTOLLO EM. **Homocisteína e Polimorfismos dos Genes *MTHFR* e *VEGF*: Impacto na Doença Arterial Coronariana.** Arq Bras Cardiol, 92(4):263-268, 2009.

LOPES, A. **Análise do Polimorfismo C677T da Metilenotetraidrofolato Redutase em Pacientes com Episódio de Trombose Venosa.** 2006. 69f. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Molecular) - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, 2006.

MERKEL M. **Homocysteine as a risk factor of cardiovascular disease.** Int Congr Ser, 1262:376-79, 2004.

MORELLI VM, LOURENÇO DM, D'ALMEIDA V, FRANCO RF, MIRANDA F, ZAGO MA, NOGUTI MAE, CRUZ E, KERBAUY J. **Hyperhomocysteinemia increases the risk of venous thrombosis independent of the C677T Mutation of the methylenetetrahydrofolate reductase gene in select Brazilian patients.** Blood Coagul Fibrinolysis, 13:271-5, 2002.