



ALFAPROTEÍNA

Anna Luiza Carneiro¹, Luciana Cristina Nowacki²

Resumo

Alfafetoproteína (AFP) é um marcador importante para o desenvolvimento embrionário e tem função relevante em pós transplantados hepáticos. Não existe consenso em sua real utilidade, porém altas dosagens séricas de Alfafetoproteína tem sido associada a patologias importantes em gestantes e pacientes com carcinoma hepatocelular. Neste artigo, a revisão de dados teve como objetivo analisar a necessidade da dosagem em gestantes que estão entre 17 a 20 semanas de gestação para entender o desenvolvimento embrionário e ressaltar a importância que pacientes pré-operatório façam a dosagem de AFP, para diminuir o risco de reincidência tumoral após cirurgia. A partir de artigos do período de 1998 a 2017, concluiu-se que apesar de pouco lembrado a dosagem de alfafetoproteína tem vantagens que a tornam mais acessível e com baixo risco para o paciente, estas qualidades juntamente com a comparação de melhores prognósticos tem relevância quando relacionados a gestantes e pacientes com carcinoma.

Palavras-chave: Alfafetoproteína. Gestação. Complicações e carcinoma.

Abstract

Alpha-fetoprotein (AFP) is an important marker for embryonic development and has a relevant role in liver transplant recipients. There is no consensus on its real utility, but high alpha-fetoprotein serum levels have been associated with important pathologies in pregnant women and patients with hepatocellular carcinoma. In this article, the data review aimed to analyze the need of the dosage in pregnant women which are between 17 and 20 weeks of gestation to understand the embryonic development and to emphasize the importance that preoperative patients do the dosage of AFP, to reduce the risk of tumor recurrence after surgery. From articles from the period 1998 to 2017, it was concluded that although the alpha-fetoprotein dosage is poorly remembered, it has advantages that make it more accessible and at low risk for the patient, these qualities together with the comparison of better prognoses have relevance when related to pregnant women and patients with carcinoma.

Keywords: Alpha fetoprotein, gestation, complications and carcinoma.

1 Introdução

Alfafetoproteína (AFP) é uma glicoproteína sintetizada no começo da gestação, por vários órgãos como o saco vitelino fetal, o fígado fetal e trato gastrointestinal, também observaram produção pelos rins e placenta sendo em pequena escala. A função basal da AFP é desconhecida, porém constatou uma grande importância entre as proteínas séricas presentes no feto, com relevância em diagnósticos patológicos, associando transtornos no embrião com as concentrações anormais dessa no sangue materno (CAMPANA *et al.*, 2003; MAESTRI *et al.*, 1998; MACHADO *et al.*, 2013; NETO *et al.*, 2010; CARVALHO *et al.*, 2017).

1 Acadêmico do curso de bacharelado em Biomedicina, Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR. Endereço eletrônico para correspondência: Anna Luiza Carneiro; annacarneiro33@gmail.com

2 Bióloga, Mestre da Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR. Luciana Cristina Nowacki; luciananowacki@hotmail.com



A partir de estudos houve a associação entre as proporções de alfafetoproteína e doenças que apresentam sua dosagem aproximada. Considerando os altos resultados na concentração AFP foram determinadas possíveis anomalias renais, oclusão intestinal ou esofágica, necrose hepática, cistos sacrococccígeos, obstrução urinaria, incorreções na parede abdominal, erros na osteogênese, defeitos congênitos de pele, gestação múltipla, oligodrâmnio, baixo peso fetal, imperfeições no tubo neural (espinha bífida, anencefalia). Em níveis inferiores de AFP são relacionados às trissomia cromossômicas como doença trofoblastica gestacional e síndrome de down, aumento do peso materno e morte fetal (CAMPANA *et al.*, 2003; CATALÃO *et al.*, 2016).

Neste sentido o objetivo desse trabalho é relacionar mutações que apresentam desvios anormais relacionadas às concentrações de Alfafetoproteína, dando ênfase para a necessidade da dosagem desta na determinação precoce de possíveis doenças.

2 Metodologia

Este trabalho é de cunho documental e bibliográfico, elaborado através de pesquisa bibliográfica baseada em livros, periódicos, artigos técnico-científicos, dissertações de mestrado e teses de doutorado. Os artigos, dissertações e teses foram selecionados com base em bancos de dados eletrônicos tais como Scielo, PubMed, Bireme, Lilacs e Medline, no período entre maio a novembro de 2017, levando como prioridade os trabalhos publicados nos últimos 5 anos.

As palavras-chave utilizadas na busca foram Alfafetoproteína, gestação, complicações e carcinoma.

3 Discussão

3.1 Alfafetoproteína em Gestantes

Alfafetoproteína é uma glicoproteína, encontrada no líquido amniótico (LA), produzida por órgãos fetais. A atividade máxima da síntese de AFP, pelo fígado fetal, está entre 17 a 20 semanas de gestação neste ponto consegue por transfusão na placenta chegar até o soro materno, motivo pelo qual a fase de investigação de AFP é feita neste período onde consegue diagnosticar defeitos no tubo neural (DTN), o processo de diminuição dos níveis de AFP ocorre nas próximas semanas até a normalidade em seu primeiro ano. Para a sua quantificação os resultados são expressos como um múltiplo da mediana, pois assim se consegue igualar a distribuição assimétrica de AFP que tende para a direita no líquido amniótico, levando em conta o peso ao nascer e a duração da gestação, o valor referência de ponto máximo na curva é “maior que 192”, sendo que o resultado é considerado elevado quando ultrapassa esse ponto por duas vezes na mediana (LUGO *et al.*, 2016; BERNAL *et al.*, 2014; CARVALHO *et al.*, 2017).

O defeito no epitélio fetal permite o contato do fluido amniótico com o tecido nervoso difundindo a AFP que deveria estar armazenada. Em outros casos a pele pode cobrir o defeito, porém a pele



é fina, facilitando a passagem desta glicoproteína. Os resultados anormais pelo aumento de AFP confirmam o valor preditivo de malformações, notificado por diferentes pesquisadores que desde a década de 80, descrevem a associação da gravidez afetada por cromossomopatias sexuais, rastreamento de defeitos no tubo neural e partos prematuros por níveis de AFP elevado no soro materno (LUGO *et al.*, 2016; NETO *et al.*, 1998; MOLINA *et al.*, 2014).

Em 1984, foram verificados por inúmeros autores os resultados comparando a associação de Síndrome de Down (SD) e níveis de alfafetoproteína, nestes estudos foi retratada alta positividade sobre os casos de SD em mães mais velhas e a baixa dosagem de AFP, causa que incentivou a procura de novos marcadores bioquímicos na investigação de possíveis aneuploidias fetais (BERNAL *et al.*, 2014; MONTEIRO, 2017).

A partir dos resultados positivos em relação à alfafetoproteína, foram separados outros marcadores com o mesmo propósito de análise do feto, desenvolvendo um tríplex de exames, sendo eles as dosagens de AFP, gonadotrofina coriônica humana (hCG) e estriol não conjugado (uE3) que ajudaram na detecção de possíveis erros estabelecendo uma relação com a idade materna, no período de 14a e a 20a semana gestacional, melhor período para realização desses exames. Em níveis séricos reduzidos dos três marcadores relacionou-se com trissomia do cromossomo 18, por outro lado baixos níveis de AFP e uE3 e altos níveis de hCG obtiveram ligação as gestação com feto acometido por SD (BERNAL *et al.*, 2014).

A metodologia utilizada para verificação de alfafetoproteína em gestantes inicia pela dosagem sérica materna de AFP, se os resultados permanecerem fora dos níveis aceitáveis ocorre a repetição dos exames, logo após, ultrassonografia finalizando com a comprovação feita por amniocentese. Com os resultados a influência de fatores como etnia, peso, idade, grau de nutrição e idade gestacional deve ser considerado. O procedimento de amniocentese baseia-se na introdução de uma extensa agulha ao longo da parede abdominal da mãe para a extração do líquido amniótico, o volume retirado deve ser baseado a idade do feto e o motivo do exame. Para melhor estimar a idade gestacional, o tamanho e sexo fetais o equipamento utilizado é a ultrassonografia. A probabilidade no risco de perda fetal é inferior a 1 % para as mulheres avaliadas como aptas para tal procedimento (CAMPANA *et al.*, 2003).

Altos resultados na concentração AFP determinam possíveis anomalias renais, oclusão intestinal ou esofágica, necrose hepática, cistos sacrococccígeos, obstrução urinaria, incorreções na parede abdominal, erros na osteogênese, defeitos congênitos de pele, gestação múltipla, oligodrâmio, baixo peso fetal, imperfeições no tubo neural (espinha bífida, anencefalia). Em níveis inferiores de AFP são relacionados às trissomia cromossômicas como doença trofoblástica gestacional e síndrome de down; aumento do peso materno e morte fetal. Sérica materna de AFP (AFP-SM) pode se elevar por várias causas como idade materna e placentária gestacional, malformações congênitas e gestações múltiplas. Caso estas causas não sejam o motivo é provável o aumento no risco de aborto espontâneo, retardamento do crescimento intrauterino, parto pré-termo, entre outros (CAMPANA *et al.*, 2003; RODRIGUEZ *et al.*, 2016).



3.2 Relações de Alfafetoproteína e Carcinoma Hepatocelular

A AFP não está presente em tecidos adultos saudáveis, estando presente a sua dosagem sanguínea é utilizada como biomarcador tumoral de células germinativas e carcinoma hepatocelular (BEVILACQUA *et al.*, 2014).

Sua importância por duas décadas está em avaliar o prognóstico para cada fase do carcinoma hepatocelular (HCC) e as opções terapêuticas que serão utilizadas. Logo, elevados níveis de AFP serão relacionados a um maior risco de progressão da doença durante a espera do tratamento ou também a possível recorrência do tumor quando já feito o transplante, diminuindo a sobrevida. A este respeito, em muitas regiões a análise da AFP elevada influencia no andamento na lista de transplantes, acelerando seu andamento independente dos outros critérios que atribuem prioridade do paciente, como o número e tamanho das suas lesões. Entretanto, outros autores acreditam que as elevadas concentrações de AFP tem um risco maior de reincidência do tumor após o transplante de fígado (FORNER *et al.*, 2014).

Com estudos eletroforéticos de soro fetal humano, foi identificada a migração de AFP como alfa-1-globulina na parte lateral de albumina, dificultando a dosagem, além de ter uma sequência de aminoácidos homóloga com a de albumina, tornando difícil a identificação. Outra analogia com AFP e albumina ocorre, pois juntamente com Afamin e a proteína de transporte para a vitamina D eles formam um “conjunto” de quatro genes ou aglomerado com similar origem filogenética a partir de um gene ancestral, expressa preferencialmente em hepatócitos. Esta igualdade tem importância devido ao diagnóstico de HCC que tem como marcadores importantes estas proteínas e sua diferenciação se torna indispensável para medir a importância de cada uma das proteínas nesta doença (LUGO *et al.*, 2016).

Observou que metade dos pacientes com HCC tem alfafetoproteína anormal, podendo sugerir o seu diagnóstico, na ausência de tumor testicular. Esta baixa sensibilidade de AFP é discutível entre os pesquisadores, já que as melhorias de avaliação por imagem conseguem diagnosticar tumores menores em relação aos encontrados no passado, pois as alterações em níveis de AFP estão relacionados com o tamanho do tumor e com seu estadiamento. Portanto, a combinação de dosagem de AFP e ecografia deve ser feita para diminuição de falsos-positivos e não isoladamente para detecção da doença. Resultados de elevação de 15 ng/ml por mês antes do transplante pode ser preditivo de recorrência tumoral, devido a isso passou a ser usado o nível de AFP como critério prognóstico para a seleção de pacientes para realizar o transplante de fígado. Os valores pós-tratamento também receberam maior importância avaliando o progresso do tumor com o tratamento proposto, além da facilidade e custos para realizar aferições na qual a previsão da resposta ao tratamento é mais precoce que na radiologia (SCHRAIBER *et al.*, 2013; NIKULINA *et al.*, 2015; SILVA *et al.*, 2013; HAMEED *et al.*, 2014; TOSO *et al.*, 2015; YAMASHITA *et al.*, 2014; PARPART *et al.*, 2014; LAI *et al.*, 2013).



3.3 Alfafetoproteína em Tumor de Células Germinativas

Tumores de células germinativas não germinomas do sistema nervoso central (tumor no saco vitelino, coriocarcinoma, carcinomas embrionários e teratomas) representa 2-3% dos tumores primários raros, com mau prognóstico. Sendo a maior incidência em crianças e jovens com tumor na linha média, sendo os resultados dos exames imunocitoquímicos positivos para alfafetoproteína. Quando ocorre a positividade da marcação de AFP, não é necessário a confirmação histológica para diagnóstico de tumor do saco vitelino e deve se fazer a orientação terapêutica rapidamente (MACHADO *et al.*, 2015).

Outro tumor germinativo comum é o disgerminoma, um dos causadores de cânceros do ovário na segunda e terceira década de vida. Os marcadores tumorais são úteis para a diferenciação com os tumores não germinomas, pois AFP em disgerminoma tem níveis normais. Se aumentados significa a presença de outros elementos de células germinativas no mesmo tumor, como carcinoma embrionário, isto afetaria de forma negativa o prognóstico (LOURENÇO *et al.*, 2014).

Conclusão

Conclui-se que alfafetoproteína é um marcador em diagnóstico pré-natal para retardo no crescimento intrauterino, alterações cromossômicas; em adultos faz o acompanhamento de transplantados hepáticos para observar o prognóstico entre outras situações e doenças, sendo malignas ou benignas, em que ocorre o vínculo dos valores de alfafetoproteína.

Dosar os níveis de AFP tem grande vantagem devido ao baixo preço de custo e pouca invasão no paciente pois pode ser feita a partir do soro, embora forneça informações indispensáveis esse teste não é diagnóstico e sim um teste indicador. Para ter maior certeza na utilização dos níveis de alfafetoproteína é necessário um banco de dados com informações fornecidas do histórico clínico, exames físicos e exames de imagem que procurem tumores em desenvolvimento, dado que as alterações de AFP podem ocorrer sempre que houver lesões no fígado ou estiver ocorrendo regeneração, além disso os níveis são altos em gestantes e recém-nascidos e devem ter comprovação por diagnóstico de imagem antes de afirmar qualquer anomalia, podendo retirar a possibilidade de resultados falsos-positivos.

Os biomédicos por ter grande abrangência em áreas atuantes são indispensáveis, podendo fazer a análise laboratorial das amostras a serem investigadas, com exames imunocitoquímico, eletroforese, amniocentese relacionando dosagens de AFP; além de participar do diagnóstico por imagem como ultrassonografia em gestantes, ressonância magnética e tomografia computadorizada sendo capaz de realizar o exame, analisar as imagens para garantir a fidelidade e ter confiabilidade do procedimento. Pode também se profissionalizar e gerenciar o funcionamento do aparelho que se faz a dosagem de AFP e administrar o laboratório que atua em análises clínicas.

Conclui-se que mesmo sendo inespecífico os resultados com AFP devem receber valorização



visto que podem identificar problemas e retirar hipóteses nos casos de recém-nascidos e em hepatopatias.

Referências

ATAIDE, E.C.; MACHADO, R.R.; RIBEIRO, M.B.C.; MATTOSINHO, T.J.A.P.; ROMANI, F.A.; ESCANHONELA, C.A.F.; BOIN, I.F.S.F. Survival and tumor relapse rate according to alphafetoprotein level in patients submitted to liver transplantation. Unidade de Transplante Hepático do Hospital de Clínicas da Universidade de Campinas - Unicamp, Campinas, SP, Brasil, v.24, n.1, p. 43-47, 2011.

BERNAL, L.M.; LÓPEZ, G. Diagnóstico pré-natal: retrospectiva. NOVA - Publicación Científica en Ciencias Biomédicas. v. 12 n. 21, p. 1794-2470, Enero - Junio de 2014.

BEVILACQUA, K.; CARDOSO, M.P.; ZANINI, J. C. Tumor ovariano do epitélio germinativo na infância: relato de caso. Revista Thêma et Scientia – v. 4, n.1, p.102, 2014.

CAMPANA, S.G.; CHÁVEZ, J.H.; HAAS, P. Diagnóstico laboratorial do líquido amniótico. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial. Rio de Janeiro, v. 39, n. 3, p. 215-218, 2003.

CARVALHO, C.H.P.; NONAKA, C.F.W.; ELIAS, C.T.V.; MATHEUS, R.C.S.; DIAS, R.M.B.; SOUZA, L.B.; PINTO, L.P. Giant epignathus teratoma discovered at birth: A case report and 7-year follow-up. Brazilian Dental Journal. Natal, v.28, n.2, p.256261, 2017.

CATALÃO, C.; MABEL, C. Valor de la Alfafetoproteína Sérica como Predictor de Parto Pretérmino Espontâneo en Gestantes Añosas en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray, repositorio digital upao , v.21, n.53, p.20, 23 de junho de 2016.

FORNER, A.; LICCIONI, A.; REIG, M.E. ¿Es útil la alfafetoproteína y otros marcadores en el diagnóstico y pronóstico del carcinoma hepatocelular?. Elsevier, v. 37, n. 1, p. 17-20, Enero 2014.

HAMEED, B.; MEHTA, N.; SAPISOCHIN, G.; ROBERTS, J.P.; YAO, F.Y. Alpha-fetoprotein level > 1000 ng/mL as an exclusion criterion for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma meeting the Milan criteria. Revista Liver Transplantation, v.20, n.8, p. 945-951, 2014.

LAI, Q.; AVOLIO, A.W.; GRAZIADEI, I.; OTTO, G.; ROSSI, M.; TISONE, G.; GOFFETTE, P.; VOGEL, W.; PITTON, M.B.; LERUT, J. Alpha-fetoprotein and modified response evaluation criteria in Solid Tumors progression after locoregional therapy as predictors of hepatocellular cancer recurrence and death after transplantation. Revista Liver Transplantation, v.19, n.10, p.1108-1118, 2013.

LOURENÇO, C.; PINTO, E.; GONÇALVES, J.; RAMALHO, G. Disgerminoma de localização extra ovárica -um caso clínico. Acta Obstet Ginecol Port, v.8, p.3, n.311-313, 2014.

LUGO, N.T.; MARTÍNEZ, M.H.; HERNÁNDEZ, A.E.A.; GONZÁLEZ, G.N.; MACHADO, M.D.N.; HERNÁNDEZ, N.B. Conglomerados espacio-temporales de defectos del tubo neural y niveles maternos de alfafetoproteína en Villa Clara. Rev Cubana Obstet Ginecol, v.42 n.4 P.1561-3062 Ciudad de la Habana, 2016.

MACHADO, A.A.M.M.; TAIPA, R.J.F.; PIRES, M.J.R.M.; SILVA, C.M.E.; GOMES, M.A.C. Caso clínico: tumor do saco vitelino do lobo temporal. Arq Bras Neurocir, v.1, n.0103-5355, p. 5, Rio de Janeiro, 2015.

MAESTRI, D.; SANSEVERINO, M.T.V.; CHEINQUER, N.; CORREA, M.C.M.; KESSLER, R.G.; MAGALHÃES, J.A.A. Alfafetoproteína: valores normais no líquido amniótico entre 14 e 21 semanas. Rev Ass Med Brasil. Porto Alegre, v.44, n.4, p. 273-276, 1998.

MOLINA, F.S.; TOUZET, G.B.; ASTORQUIZA, T.M.; NICOLAIDES, K.H. Cribado de parto pretérmino en el primer trimestre de la gestación. Elsevier, v. 57, n. 6, p. 274-279, 2014.

MONTEIRO, D. Rastreo de trissomia do cromossomo 21 no primeiro trimestre da gestação. Revista UNIPLAC, v.5, n.1, p. 24-47, 2017.



NETO, E.V.; LIBERMAN, J.; FONSECA, A.A. Feto portador de Síndrome de Turner e Tetralogia de Fallot associadas à elevação de alfafetoproteína materna. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (RBGO)*. Rio de Janeiro, v.20, n.5, p. 283-287, 1998.

NETO, E.V.; ZINGONI, L.F.; FONSECA, A.A. Triploidia Fetal Associada à Diminuição da Subunidade b e do Estriol Não-Conjugado no Soro Materno. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (RBGO)*. Rio de Janeiro, v. 21, n. 4, p. 235-238, 1999.

NETO, P.B.; DUTRA, L.A.; PEDROSO, L.J.; BARSOTTINI, O.G.P. Alpha-fetoprotein as a biomarker for recessive ataxias. *Arq Neuropsiquiatr*. São Paulo, v.68, n.6, p.953-955, 2010.

NIKULINA, D.; TEREPTYEV, A.; GALIMZYANOV, K.; JURISIC, V. Fifty Years of Discovery of Alpha-Fetoprotein as the First Tumor Marker. *Srp Arh Celok Lek*, v.143, n.1-2, p.100-104, 2015.

PARPART, S.; ROESSLER, S.; DONG, F.; RAO, V.; TAKAI, A.; JI, J.; QIN, L.X.; YE, Q.H.; JIA, H.L.; TANG, Z.Y.; WANG, X.W. Modulation of miR-29 expression by alpha-fetoprotein is linked to the hepatocellular carcinoma epigenome. *Revista Hepatology*, v.60, n.3, p. 872-883, 2014.

RODRIGUEZ, L.C.H.; LEON, M.C.G.; MONTERO, L.G.; RIVER, M.S.; WAR, A.J.M. Plano de cuidados de enfermagem padronizados para o aconselhamento genético de mulheres grávidas com alteração alfa-fetoproteína em Caibarien, *Revista cubana de enfermeira*, v. 32, n. 3, p.1561-2961, 2016.

SCHRAIBER, L.S; MATTOS, A.A.; ZANOTELLI, M.L.; CANTISANI, P.C.; BRANDÃO, A.B.M.; MARRONI, C.A.; KISS, G.; ERNANI, L. O valor sérico da alfa-fetoproteína pré-transplante hepático na predição da recorrência do hepatocarcinoma. *Revista Liver International*, v.1, n.4, p.22, 2013.

SILVA, I.S.S.; GONZÁLES, A.M.; LINHARES, M.M.; NETO, A.S.; SZEJMFELD, D.; D'IPPOLITO, G.; FILHO, G.J.L.; LANZONI, V.P. MATOS, C.A. Long-term follow-up after resection of thyroid metastases from hepatocellular carcinoma in noncirrhotic liver. *Arq bras endocrinol metab*, v.4, n.57, p.327,2013.

TOSO, C.; MEEBERG, G.; ALEJANDRO, R.H.; DUFOUR, J.F.; MAROTTA, P.; MAJNO, P.; KNETEMAN, N.M. Total tumor volume and alpha-fetoprotein for selection of transplant candidates with hepatocellular carcinoma: A prospective validation. *Revista Hepatology*, v.62, n.1, p.158-165, 2015.

YAMASHITA, T.; KITAO, A.; MATSUI, O.; HAYASHI, T.; NIO, K.; KONDO, M.; OHNO, N.; MIYATI, T.; OKADA, H.; YAMASHITA, T.; MIZUKOSHI, E.; HONDA, M.; NAKANUMA, Y.; TAKAMURA, H.; OHTA, T.; NAKAMOTO, Y.; TAKAYAMA, T. Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging and alpha-fetoprotein predict prognosis of early-stage hepatocellular carcinoma. *Revista Hematology*, v.60, n.5, p.1674-1685, 2014.