



**Instituto Americano de Ciências da
Vida e da Natureza (ILACVN)**

Medicina

TROMBOFILIA E COMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS



UNILA

SCARLATT SANTOS SCHROEDER

Universidade Federal
da Integração
Latino-Americana

Foz do Iguaçu – PR
2021



**Instituto Americano de Ciências da
Vida e da Natureza (ILACVN)**

Medicina

TROMBOFILIA E COMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS

SCARLATT SANTOS SCHROEDER

Projeto de pesquisa apresentado ao curso de Medicina da Universidade Federal da Integração Latino-Americana como Trabalho de Conclusão de curso.

Orientadora: Prof^a Rosana Alvarez Callejas.

FOZ DO IGUAÇU – PR
2021

SCARLATT SANTOS SCHROEDER

TROMBOFILIA E COMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS

Projeto de pesquisa apresentado ao curso de Medicina da Universidade Federal da Integração Latino-Americana como Trabalho de Conclusão de curso.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a Rosana Alvarez Callejas.

Universidade Federal da Integração Latino Americana
da Integração
Latino-Americana

Prof^a Mestre Alessandra Pawelec da Silva

Universidade Federal da Integração Latino Americana

Prof^o Dr^o Flávio Luiz Tavarez

Foz do Iguaçu, 30 de setembro de 2021.

TERMO DE SUBMISSÃO DE TRABALHOS ACADÊMICOS

Nome completo da autora: Scarlatt Scantos Schroeder

Curso: Medicina

Tipo de Documento

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> graduação | <input type="checkbox"/> artigo |
| <input type="checkbox"/> especialização | <input checked="" type="checkbox"/> trabalho de conclusão de curso |
| <input type="checkbox"/> mestrado | <input type="checkbox"/> monografia |
| <input type="checkbox"/> doutorado | <input type="checkbox"/> tese |
| | <input type="checkbox"/> CD/DVD – obras audiovisuais |
| | <input type="checkbox"/> Outros: _____ |

Título do trabalho acadêmico: Trombofilia e complicações obstétricas.

Nome da orientadora: Rosana Alvarez Callejas.

Data da defesa: 30/09/2021.

Licença não-exclusiva de distribuição

A referida autora:

- Declara que o documento entregue é seu trabalho original, e que o detém o direito de conceder os direitos contidos nesta licença. Declara também que a entrega do documento não infringe, tanto quanto lhe pe possível saber, os direitos de qualquer outra pessoa ou entidade.
- Se o documento entregue contém material do qual não detém os direitos de autor, declara que obteve autorização do detentor dos direitos de autor para conceder à UNILA – Universidade Federal da Integração Latino-Americana, declara que cumpriu quaisquer obrigações exigidas pelo respectivo contrato ou acordo.

Se o documento entregue é baseado em trabalho financiado ou apoiado por outra instituição que não a Universidade Federal da Integração Latino-Americana, declara que cumpriu quaisquer obrigações exigidas pelo respectivo contrato ou acordo.

Na qualidade de titular dos direitos do conteúdo supracitado, o autor autoriza a Biblioteca Latino-Americana – BIUNILA a disponibilizar a obra, gratuitamente e de acordo com a licença pública *Creative Commons Licença 3.0 Unported*.

Foz do Iguaçu, 31 de dezembro de 2022

Assinatura do Responsável.

Dedico este trabalho ao Levi, meu amorzinho, que há pouco chegou em nossas vidas e já ressignificou muitas coisas. Mamãe te ama!



AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar a Deus, meu Redentor, que me tem dado vida, saúde e esperança de vencer a cada dia.

Ao Dyego pelo companheirismo, amor e dedicação em me ajudar a manter o nosso lar em paz enquanto me dedico aos estudos, obrigada amor por todo suporte, você é meu porto-seguro. Eu te amo muito.

Ao pequeno Levi, que é um presente dos céus, que ainda que tão pequeno trouxe novos significados as coisas e ao tempo. É por causa de você, amor, que a mamãe vive e tem compreendido a trombofilia.

A minha mãe e avós que me criaram e ensinaram com todo amor a batalhar, não me acomodar.

A minha orientadora, professora Rosana, que me tem ensinado e auxiliado com paciência e sabedoria.

Enfim a todo corpo docente que ao longo desses anos com dedicação nos ensinaram não apenas os conteúdos e práticas médicas, mas a sabedoria de viver dias bons e dias ruins.

Universidade Federal
da Integração
Latino-Americana



“Tudo tem o seu tempo determinado; e há tempo para todo o propósito debaixo do céu.”

Eclesiastes 3:1

RESUMO

O desenvolvimento exitoso de uma gestação é a viabilidade da implantação útero-placentária, decorrente de alterações fisiológicas adequadas, que levarão a um estado de hipercoagulabilidade, com aumento da atividade pró-coagulante e redução de inibidores da coagulação. A soma dessas modificações a alguns fatores trombofílicos, hereditários ou adquiridos, levam à complicações obstétricas como: abortamentos de repetição, perdas fetais, infertilidade, pré-eclampsia, eclampsia, restrição do crescimento intra-uterino, tromboembolia pulmonar, entre outros problemas. O presente trabalho teve como objetivo realizar uma pesquisa bibliográfica cuja intenção foi correlacionar fatores trombofílicos com complicações obstétricas. O estudo foi realizado de acordo com pesquisas encontradas nas plataformas SCIELO, PUBMED, LILACS, do período de 1997 a 2020, onde se pode se observar a evidência principalmente de eventos tromboembólicos relacionados à Deficiência de proteína S, à Mutação do Fator V de Leiden, ao Anticorpo Antifosfolípide e alterações do gene Metilenotetrahydrofolato. Segundo o Protocolo e Diretrizes Terapêuticas para prevenção de tromboembolismo venoso em gestantes com trombofilia, no âmbito do SUS preconizado pelo Ministério da Saúde, o diagnóstico é feito através de avaliações específicas de acordo com os biomarcadores supracitados e o tratamento farmacológico se dá através de Enoxaparina sódica em dose profilática de 40 mg, associado com Ácido acetilsalicílico 100 mg. A correlação entre as complicações obstétricas e o diagnóstico de trombofilia, embora muitas vezes controversa, tem se mostrado cada vez mais evidente, sendo, portanto, necessário ainda muita pesquisa para a consolidação do diagnóstico de trombofilia.

Palavras-chave: Trombofilia na gravidez, hipercoagulabilidade gestacional, complicações obstétricas.

ABSTRACT

The successful development of a pregnancy is the viability of uteroplacental implantation, resulting from adequate physiological changes, which will lead to a state of hypercoagulability, with an increase in procoagulant activity and a reduction in coagulation inhibitors. The sum of these modifications to some hereditary or acquired thrombophilic factors lead to obstetric complications such as: repeated abortions, fetal losses, infertility, pre-eclampsia, eclampsia, intrauterine growth restriction, pulmonary thromboembolism, among other problems. The present work had as objective to carry out a bibliographical research whose intention was to correlate thrombophilic factors with obstetric complications. The study was carried out according to research found on SCIELO, PUBMED, LILACS platforms, from 1997 to 2020, in which evidence can be observed mainly of thromboembolic events related to Protein S Deficiency, Factor V Leiden Mutation, to Antiphospholipid Antibody and Methylenetetrahydrofolate gene alterations. According to the Protocol and Therapeutic Guidelines for the prevention of venous thromboembolism in pregnant women with thrombophilia, within the scope of the SUS recommended by the Ministry of Health, the diagnosis is made through specific assessments, among which are the aforementioned biomarkers, and the pharmacological treatment is through Enoxaparin sodium in a prophylactic dose of 40 mg, associated with Acetylsalicylic acid 100 mg. The correlation between obstetric complications and the diagnosis of thrombophilia, although often controversial, was evident in this study, therefore, many more studies are needed to elucidate the proposed question.

Keywords: Thrombophilia in pregnancy, gestational hypercoagulability, obstetric complications.

RESUMEN

El desarrollo exitoso de un embarazo es la viabilidad de la implantación útero-placentaria, resultado de cambios fisiológicos adecuados, que conducirán a un estado de hipercoagulabilidad, con un aumento de la actividad procoagulante y una reducción de los inhibidores de la coagulación. La suma de estos cambios a algunos factores trombofílicos hereditarios o adquiridos conduce a complicaciones obstétricas como: abortos repetidos, pérdidas fetales, infertilidad, preeclampsia, eclampsia, restricción del crecimiento intrauterino, tromboembolismo pulmonar, entre otros problemas. El presente trabajo tuvo como objetivo realizar una investigación bibliográfica cuya intención fue correlacionar factores trombofílicos con complicaciones obstétricas. El estudio se llevó a cabo de acuerdo con la investigación encontrada en las plataformas SCIELO, PUBMED, LILACS, de 1997 a 2020, en la que se puede observar evidencia principalmente de eventos tromboembólicos relacionados con Deficiencia de Proteína S, Mutación del Factor V Leiden, Anticuerpo Antifosfolípido y Alteraciones del gen Metilentetrahidrofolato. De acuerdo con el Protocolo y Lineamientos Terapéuticos para la prevención de la tromboembolia venosa en gestantes con trombofilia, bajo el SUS recomendado por el Ministerio de Salud, el diagnóstico se realiza a través de evaluaciones específicas, entre las que se encuentran los biomarcadores antes mencionados, y el tratamiento farmacológico es a través de Enoxaparina sódica en dosis profiláctica de 40 mg, asociada a ácido acetilsalicílico 100 mg. La correlación entre las complicaciones obstétricas y el diagnóstico de trombofilia, aunque a menudo controvertida, fue evidente en este estudio, por lo que se necesitan muchos más estudios para dilucidar la pregunta propuesta.

Palavra clave: Trombofilia en el embarazo, hipercoagulabilidad gestacional, complicaciones obstétricas

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	11
2.	OBJETIVOS.....	12
2.1.	OBJETIVO GERAL.....	12
2.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
3.	REFERENCIAL TEÓRICO.....	13
3.1.	HEMOSTASIA	13
3.2.	ESPASMO VASCULAR.....	13
3.3.	AGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA.....	13
3.3.1.	Hemostasia primária	13
3.3.2.	Hemostasia secundária	14
3.3.3.	Estabilização e reabsorção do tampão	14
3.4.	COMPONENTES DA HEMOSTASIA	14
3.5.	TROMBOSES.....	16
3.6.	TROMBOFILIAS.....	17
3.7.	HEMOSTASIA NA GESTAÇÃO	20
3.8.	TROMBOFILIAS X GESTAÇÃO.....	20
3.9.	DIAGNÓSTICO	22
3.10.	TRATAMENTO.....	23
4.	MATERIAIS E MÉTODOS	25
5.	RESULTADOS.....	26
6.	CONCLUSÃO	29
7.	REFERÊNCIAS	30

1. INTRODUÇÃO

A gravidez é a fase da vida de uma mulher em que há várias mudanças, dentre as quais, nota-se alterações que promovem a sustentação do sistema vascular útero-placentário que garanta a implantação placentária, que sustentará a vida fetal sem que haja hemorragias que comprometam a gestação, ou mesmo, o pós-parto. Essas modificações fisiológicas causam o aparecimento dos fatores da Tríade de Virchow: hipercoagulabilidade, estase e lesão endotelial (ROBBINS, 2016), as quais aumentam o risco de eventos tromboembólicos.

A trombofilia é constituída de alterações hemostáticas que levam ao estado de hipercoagulabilidade, aumentando o potencial de desfechos trombóticos. As trombofilias podem ser classificadas como hereditárias ou adquiridas, a depender de sua origem. A trombofilia hereditária é mais comum que a adquirida, e é causada pela inibição insuficiente da cascata de coagulação, seja por mutações que levam à deficiência dos inibidores naturais da coagulação ou aumento dos fatores de coagulação (ABRANTE, 2015). De maneira diferente, a trombofilia adquirida é causada secundariamente a outra condição clínica, como por exemplo: neoplasias, síndrome antifosfolípide, uso de medicamentos contraceptivos e heparinas, entre outras causas (BRASIL, 2020).

Embora haja mulheres que tenham trombofilia de maneira assintomática, nota-se nos últimos anos o aumento das complicações obstétricas associadas ao diagnóstico de trombofilia. Complicações como: abortamento de repetição, restrição do crescimento intra-uterino (RCIU), pré-eclâmpsia e outros acometimentos trombóticos. Apesar de aumentar em até cinco vezes o risco da gestante desenvolver Tromboembolismo Venoso (TEV) em relação à não-gestante, ainda há poucos materiais científicos sobre a correlação de Trombofilia e complicações obstétricas.

A identificação precoce das gestantes com risco aumentado para eventos trombóticos é importante para que possam ser encaminhadas à Atenção Especializada sendo tratadas de maneira efetiva diminuindo os riscos maternos e fetais (BRASIL, 2020).

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

- Analisar se há correlação de trombofilias com complicações obstétricas.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Associação de complicações obstétricas e puerperais às trombofilias. Necessidade do rastreio universal para trombofilia no pré-natal para encaminhamento à atenção especializada.
- Necessidade do tratamento para toda a população gestante com diagnóstico de trombofilia.

UNILA
Universidade Federal
da Integração
Latino-Americana

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1. HEMOSTASIA

A hemostasia é o mecanismo que garante a coagulação adequada do sangue para que não ocorra hemorragia no local de lesão vascular. Caso haja desequilíbrio hemostático implicará em distúrbios *hemorrágicos*, caso o maquinário estiver embotado ou insuficiente para prevenir a perda excessiva de sangue, ou em contraste, distúrbios *tromboembólicos*.

Os componentes que fazem parte do processo hemostático são as plaquetas e os fatores de coagulação que proporcionam a formação do tampão fibrinoplaquetário no local de lesão vascular que podem prevenir ou limitar a extensão do sangramento. Há uma sequência ordenada que garante o sucesso da hemostasia, que se inicia com o espasmo vascular (vasoconstrição arteriolar), a agregação plaquetária e a coagulação.

3.2. ESPASMO VASCULAR

Quando há dano nos vasos sanguíneos, imediatamente há contração dos músculos lisos espasmo muscular a partir de mecanismos de reflexo neurogênico somado com a ação da endotelina, vasoconstritor liberado pelo próprio endotélio, enquanto outros mecanismos da hemostasia agem. Esta etapa reduz de maneira notória a perda sanguínea por vários minutos até horas, entretanto, tem perfil transitório.

3.3. AGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA

Esta etapa é dividida em dois seguimentos: hemostasia primária (formação do tampão plaquetário), hemostasia secundária (deposição de fibrina) e a estabilização e reabsorção do tampão.

3.3.1. Hemostasia primária

A descontinuidade do endotélio expõe o colágeno subendotelial e o fator de von Willebrand (vWF) que são responsáveis pela aderência e ativação das plaquetas. A ativação das plaquetas se dá pela alteração de sua forma, a

princípio como pequenos discos arredondados que assumem a forma de placas achatadas com prolongamentos espiculados que aumentam a superfície de contato, logo promovem maior adesão de outras plaquetas. As plaquetas promovem também a liberação de grânulos secretores que recrutam plaquetas adicionais formando *tampão hemostático primário*.

3.3.2. Hemostasia secundária

As células subendoteliais da parede vascular expressam o fator tecidual que se liga ao fator VII que origina uma cascata de reações resultando na formação da trombina. A trombina cliva o fibrinogênio em fibrina insolúvel, criando uma malha de fibrina e ativador de plaquetas, promovendo ainda maior adesão plaquetária no local da lesão.

3.3.3. Estabilização e reabsorção do tampão

Tanto as plaquetas aderidas quanto a fibrina polimerizada sofrem contração para formar um tampão sólido e permanente que salvaguarda o local de hemorragia posteriores. Nesta etapa para limitar a coagulação no local e proporcionar a reabsorção do tampão e reparo do tecido, entram em ação os mecanismos contrarreguladores, como por exemplo, t-PA, ativador do plasminogênio tecidual.

3.4. COMPONENTES DA HEMOSTASIA

Endotélio – é o equilíbrio entre os fatores pró-coagulantes e anticoagulantes em contato com o endotélio que determinará se haverá formação de trombo ou não. Entretanto, havendo lesões e sendo expostos fatores pró-inflamatórios, as células endoteliais perdem seus domínios antitrombóticos.

A integridade endotelial impede a formação plaquetária ao impedir a exposição do vWF ao colágeno subendotelial. Há ainda outros fatores que impedem a adesão plaquetária, como: as prostacilinas (PGI_2), adenosina difosfatase e o óxido nítrico. A inteireza endotelial também impede o contato dos fatores de coagulação com o fator tecidual nas paredes dos vasos, além de expressar fatores que se opõem à coagulação, como receptores da proteína C endotelial, inibidores da via tecidual, trombomodulina e moléculas semelhantes à heparina.

A trombomodulina se liga à trombina enquanto o receptor da proteína C endotelial se liga à proteína C, formando um complexo na superfície celular endotelial. A trombina ao se unir a esse complexo, perde a função de ativar as plaquetas e os fatores de coagulação, mas, cliva e ativa a proteína C (protease vitamina k dependente) que requer a proteína S como cofator. Uma vez formado o complexo proteína C/S inibe os fatores de coagulação Va e VIIIa.

As moléculas semelhantes à heparina se ligam e ativam a antitrombina III na superfície endotelial que inibe a trombina e os fatores IXa, Xa, XIa e XIIa.

O Inibidor da via do fator tecidual (TFPI) também requer a proteína S, e por suavez se liga ao complexo fator tecidual/fator VIIa e o inibe.

Há ainda a síntese t-PA pelas células endoteliais normais que tem efeitos fibrinolíticos.

Plaquetas – as plaquetas são fragmentos anucleados de células em forma discoide, que têm origem nos megacariócitos. Sua função é desempenhada graças ao citoesqueleto contrátil, receptores glicoproteicos e dois grânulos citoplasmáticos: grânulos (contém selectina-P, fibrinogênio, fator V de coagulação, vWF, fibronectina, fator plaquetário 4 - PDGF, fator de crescimento derivado das plaquetas e fator transformante do crescimento- β) e grânulos densos (δ) (contém difosfato de adenosina – ADP, trifosfato de adenosina – ATP, cálcio ionizado, setoronina e adrenalina).

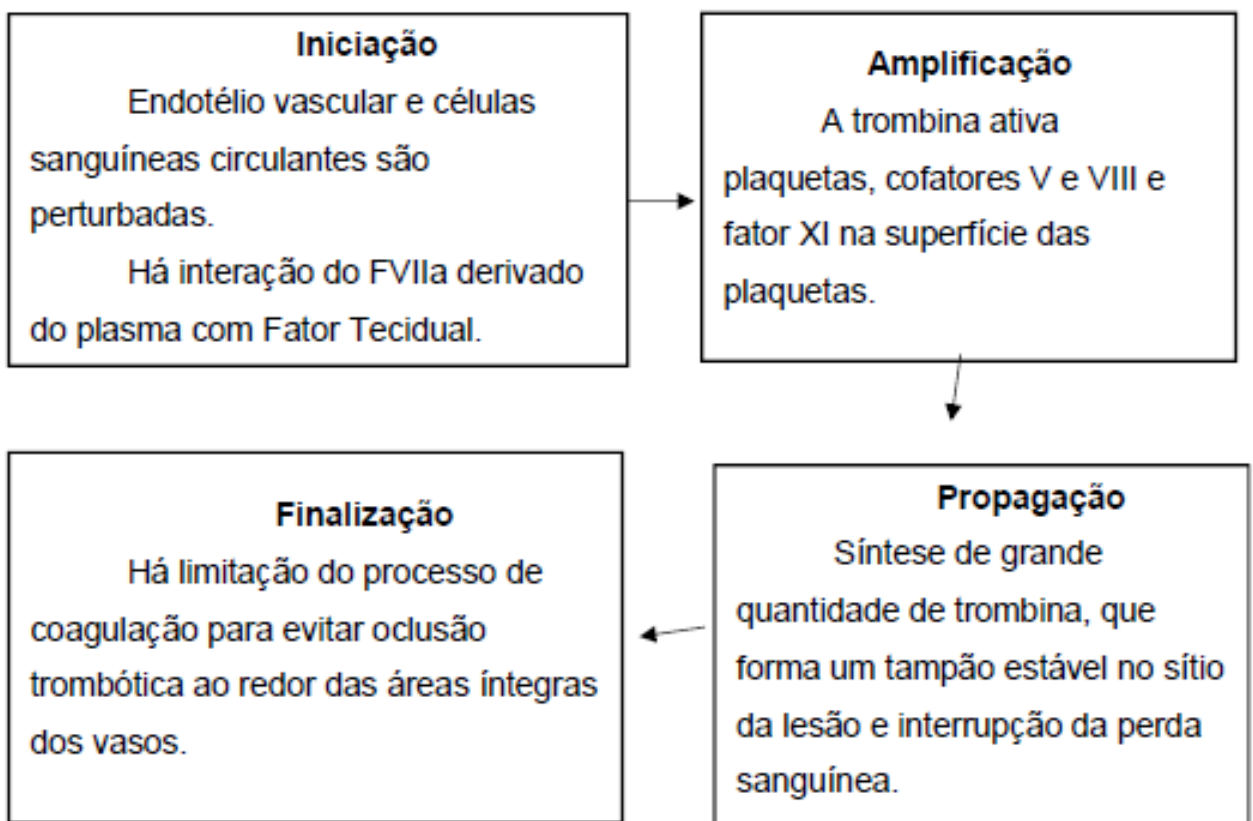
Cascata de coagulação – a cascata de coagulação é uma reação em cadeia de reações enzimáticas que tem por finalidade a formação e deposição de fibrina insolúvel. Cada etapa da cascata de coagulação envolve uma enzima, um sbstrato e um cofator, esse complexo é fornecido pela plaqueta ativada. A formação dos complexos também dependem do cálcio que se ligam ao ácido glutâmico, que pode estar presente nos fatores II, VII, IX e X; as reações enzimáticas que produzem ácidoglutâmico usam como cofator a vitamina K e são antagonizadas por fármacos como warfarin.

Tradicionalmente, a cascata de coagulação foi dividida em via extrínseca e via intrínseca, ambas têm a finalidade em comum da formação da substância protrombinase, sinalizando o início da via comum, em quea

protrombinase converte a protrombina – proteína sintetizada pelo fígado – na enzima trombina. A trombina converte fibrinogênio solúvel em fibrina insolúvel, que forma os filamentos do coágulo; a trombina também ativa o fator XII (fator estabilizador de fibrina – fortalece e estabiliza os filamentos de fibrina no coágulo resistente).

Segundo Hoffman (2003), o conceito de “cascata de coagulação” embora tenha sido bem proposto e excelente como método didático, sabe-se atualmente através de observações clínicas e experimentais que os eventos da hemostasia *in vivo* não são representados pela cascata. A percepção atual que as fases da cascata se interrelacionam, portanto, segundo Ferreira e colaboradores (2010), entende-se que há fases de iniciação, amplificação, propagação e finalização que compõe o processo homeostático (figura 1).

Figura 1. Fases da Coagulação



Fonte: Ferreira, et al, 2010

3.5. TROMBOSES

A etimologia da palavra trombose vem das palavras gregas *Thrombos* que significa coágulo e *Ose* que por sua vez significa doença, logo, trombose quer dizer doença resultante de coágulos. A trombose pode ter como local de origem vasos arteriais – Trombose Arterial – ou vasos venosos – Trombose Venosa.

A trombose pode ter como local de origem vasos arteriais Trombose Arterial ou vasos venosos Trombose Venosa. As trombooses arteriais se apresentam nas formas mais graves em comparação às venosas, pois causa hipóxia aos tecidos dependentes podendo causar infarto com necrose (a gravidade dependerá do local e extensão atingida), pode-se citar como exemplos: o Acidente Vascular Encefálico (AVE), Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), entre outros.

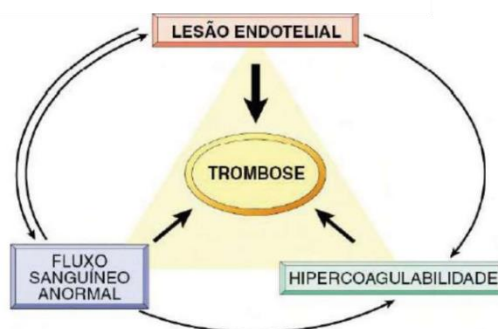
Apesar de haver certa sobreposição, a origem da trombose venosa e trombose arterial são distintas. Na condição de estase, a formação do coágulo na trombose venosa ocorre pela ativação da cascata de coagulação, principalmente devido à exposição do fator tecidual, que leva à formação de trombina e à conversão do fibrinogênio em fibrina. Já na trombose arterial, também ocorre a formação de trombina, entretanto, é formada pela adesão das plaquetas à lesão de um vaso estimulada pela matriz extracelular (KASPER et al., 2017).

A trombose venosa é mais comum em relação à arterial, apresenta-se de causa multifatorial, incidência aumentada diretamente proporcional ao aumento da idade (principalmente superior aos 60 anos), sua gravidade depende do local e extensão atingido e atinge em média 1/1000 indivíduos adultos por ano (ABRANTE, 2015). A trombose venosa corresponde a maior causa de morbimortalidade obstétrica.

O desenvolvimento da trombose se deve às alterações básicas que são as lesões endoteliais, a estase ou fluxo sanguíneo turbulento e a hipercoagulabilidade do sangue o conjunto é conhecido como Tríade de Virchow (figura 2).

3.6. TROMBOFILIAS

Figura 2. Tríade de Virchow



Fonte: Robbins & Cotran, 2016.

Trombofilia é o estado de hipercoagulabilidade que tem propensão ao desenvolvimento de eventos tromboembólicos, devido a anormalidades do sistema de coagulação, predispondo a formação de coágulos no sistema circulatório.

A trombofilia pode ser classificada como primária que tem origem genética, ou secundária que é adquirida, demonstrada na tabela 1. A manifestação clínica mais comum é o Tromboembolismo Venoso (TEV), a depender da localização pode ser classificada como Trombose Venosa Profunda (TVP) e Trombose Pulmonar (TEP).

Segundo o Protocolo e Diretriz de Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestante com Trombofilia, a prevalência de TEV é 4 a 5 vezes maior em gestantes em relação às não gestantes.

3.6.1. Trombofilias Hereditárias

A trombofilia hereditária ocorre quando há anormalidades genéticas que à oclusão vascular, em que pode ter como causa as alterações relacionadas aos inibidores da coagulação, como antitrombina, proteína C, proteína S e resistência à proteína C ativada ou mutação de fatores de coagulação (FV G1691A ou Fator V Leiden e mutação G20210A da protrombina).

A hipercoagulabilidade tendo como causa fatores hereditários devem ser sempre analisados quando houve manifestações clínicas correspondentes em pacientes com idade inferior aos 50 anos de idade, ainda a paciente também tenha fatores de hipercoagulabilidade adquiridos.

3.6.2. Trombofilias Adquiridas

A trombofilia adquirida ocorre quando a oclusão vascular é decorrente de outras condições clínicas, como Síndrome Antifosfolípídeo (SAF), uso de medicações como a heparina, neoplasias, síndrome nefrótica, medicamentos contraceptivos combinados (VIEIRA; BRAGA, 2012), a própria gestação e o puerpério.

Tabela 1. Estados de hipercoagulabilidade.

Primários (Genéticos)
Comuns
<ul style="list-style-type: none"> • Mutação do fator V (substituição de Arg por Glu no resíduo de aminoácido 506 provocando resistência à inativação pela proteína C ativada; fator V de Leiden). • Mutação da protrombina (variante de sequência não codificadora G20210A levando ao aumento dos níveis de protrombina). • Níveis elevados dos fatores VIII, IX, XI ou fibrinogênio (alteração genética desconhecida).
Raros
<p>Deficiência de antitrombina III Deficiência de proteína C Deficiência de proteína S</p>
Muito raros
<p>Defeitos de fibrinólise Homocistinúria homozigótica (deficiência da cistationa β-sintetase)</p>
Secundários (Adquiridos)
Alto risco de trombose
<p>Repouso ou imobilização prolongados no leito Infarto do miocárdio Fibrilação atrial Lesão tecidual (cirurgia, fratura, queimadura) Câncer Válvulas cardíacas protéticas Coagulação Intravascular Disseminada Trombocitopenia induzida por heparina Síndrome do anticorpo antifosfolípido</p>
Baixo risco de trombose
<p>Cardiomiopatia Síndrome nefrótica Estados hiperestrogênicos (gravidez e pós-parto) Uso de contraceptivo oral (principalmente, combinados) Anemia falciforme Tabacismo</p>

Fonte: Robins, 2016.

3.7. HEMOSTASIA NA GESTAÇÃO

Durante a gestação são necessárias as mudanças fisiológicas que acontecem no corpo feminino. Alterações essas em decorrência de fatores hormonais e mecânicos que são consideradas naturais no estado gravídico, e o êxito da gestação dependerá do estabelecimento adequado da circulação uteroplacentária. Ainda no período gestacional a absorção de cálcio é dobrada contribuindo ainda mais para a coagulação (REZENDE, 2014).

Na gravidez há alterações sanguíneas que levam ao estado de hipercoagulabilidade, resultado do aumento de diversos fatores de coagulação que garante que não haja hemorragias que coloquem em risco a vida da mãe e/ou do feto. Para o sucesso do desenvolvimento da gestação é fundamental que haja a adequada implantação do embrião na placenta para que se mantenha o fluxo sanguíneo adequado, portanto, qualquer alteração vascular útero-placentária pode propiciar a aparição de complicações gestacionais, como abortos, perdas fetais, pré-eclâmpsia, eclâmpsia (ALIJOTAS, 2005). Segundo Rezende, 2014, para que haja a separação da placenta secundamento, no 3º trimestre de gestação há aumento do fibrinogênio, podendo atingir até 600 mg/dL. Em contrapartida, esse estado de hipercoagulabilidade fisiológica gravídica aumenta as chances de um evento trombótico.

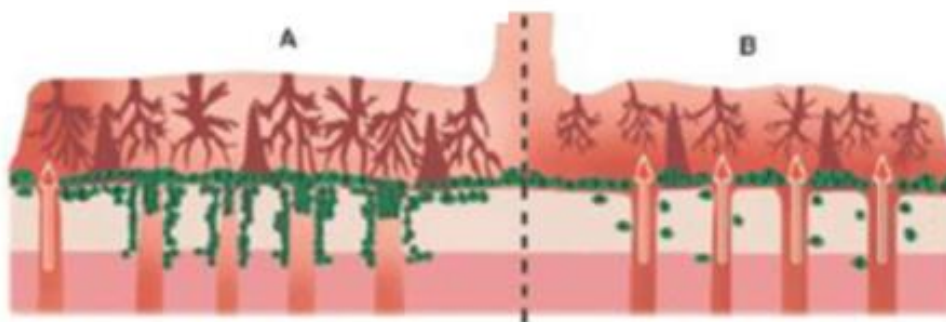
3.8. TROMBOFILIAS X GESTAÇÃO

A situação gestacional é um estado necessário de hipercoagulabilidade fisiológica para garantir a efetividade da implantação útero-placentária e o fluxo sanguíneo adequado para o feto ou embrião, além de evitar hemorragias ao longo da gestação e no pós-parto imediato. Entretanto, as modificações hematológicas trazem consigo o risco aumentado de eventos tromboembólicos.

No início da gestação não ocorre fluxo sanguíneo intervilo nas áreas centrais até 10 semanas, e nas áreas periféricas até 8 semanas de gestação, aproximadamente. Essa restrição de fluxo sanguíneo se deve à necessidade da migração do trofoblasto extraviloso, em que agregados dessa célula formam tampões nas saídas das células espiraladas, criando uma barreira entre as extremidades dos vasos espiralados e o espaço intervilo. Então por volta das 10

semanas, os tampões começam a se desvanecer, estabelecendo comunicação livre entre artérias espiraladas e a placenta. Dois terços dos abortamentos há placentação defeituosa, em que o manto trofoblástico é fino e fragmentado e invasão do trofoblasto extravilositário se situa na extremidade do lúmen das artérias espiraladas, portanto, há circulação materna prematura por toda a placenta (Figura 3). Além das diversas alterações que culminam na insuficiência placentária e hipoperfusão embrionária, observa-se que havendo mais de uma alteração trombofílica, seja hereditária ou adquirida, na mesma gestante, aumenta-se o risco de resultados obstétricos deletérios (ALIJOTAS, 2005).

Figura 3. Placentação no 1º trimestre.



Na metade A da imagem os tampões trofoblásticos nas artérias espiraladas e a invasão trofoblástica da decidua e do miométrio superficial na área central da placenta na gestação normal. Já na metade B abortamento a invasão trofoblástica é superficial e os tampões são frouxos, o que possibilita a entrada prematura de sangue materno no espaço intervilloso. (Fonte: Rezende, 2016. Adaptada de Jauniaux et al. The role of ultrasound imaging in diagnosing and investigation of Early pregnancy failure. Ultrasound Obstet Gynecol, 2005;25:613).

Dentre os efeitos clínicos que tem se observado na prática médica e que se faz pensar sobre trombofilia são os abortos de repetição. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a International of Gynecology and Obstetrics (FIGO), o abortamento é a expulsão de feto pesando <500 g ou com < 20 semanas de gestação, podendo ser espontânea ou provocado. Segundo estatísticas, cerca de 75% dos ovos fertilizados são abortados, dentre os quais ocorre antes da 1ª falha menstrual, portanto, a mulher acaba por nem saber de seu abortamento. Nas gestações diagnosticadas clinicamente, os abortos espontâneos são em torno de 10 a 25%, dos quais 80% acontecem ainda no 1º trimestre de gestação (REZENDE, 2016). Considera-se abortamento de repetição quando há três ou mais episódios

consecutivos (há estudos que consideram dois ou mais abortos), sabe-se que os abortos de repetição afetam em torno de 3% das mulheres em idade fértil (ALIJOTAS, 2005).

Outra manifestação clínica que pode ser relacionada a presença de trombofilia é a infertilidade que é definida com a falta de êxito na concepção após um ano de coito desprotegido com atividade sexual regular, afetando de 10-15% dos casais. Recentemente, as trombofilias têm sido identificadas com maior frequência em mulheres com erro de implantação e submetidas a repetidos ciclos de FIV (SOLIGO, 2007).

3.9. DIAGNÓSTICO

A avaliação analítica deve ser feita com cautela para que não ocorra algum viés de interpretação, então, deve-se atentar para se há o uso de medicamentos anticoagulantes, contraceptivos orais ou alguma terapia hormonal que possa interferir nos resultados, portanto, deve-se aguardar de quinze dias a um mês após a descontinuação do tratamento com anticoagulante oral para a realização da investigação. Também, observar se a mulher está grávida e compreender que haverá alterações fisiológicas em relação à coagulação, logo, é recomendado que os exames laboratoriais sejam feitos pelo menos seis meses após o evento trombótico agudo.

Segundo o Ministério da Saúde, os critérios clínicos necessários para que se inicie a investigação acerca da trombofilia são:

Um ou mais episódios de trombose venosa ou arterial (exame de imagem ou evidência histológica sem sinal de vasculite);

Histórico de pelo menos três abortamentos precoces (com menos de 10 semanas) sem causa aparente;

Histórico e óbito fetal com mais de dez semanas com produto morfológicamente normal e sem causa aparente;

Histórico de parto prematuro antes de 34 semanas com pré-eclâmpsia grave, eclâmpsia ou insuficiência placentária.

A investigação deve começar o mais simples possível, através de contagem de plaquetas, tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa), doseamento do fibrinogênio, tempo de trombina (TT). E por fim passar à realização de exames mais elaborados como a determinação de Antitrombina no plasma, Proteína C, Proteína S, Resistência à Proteína C Ativada,

Mutação G20210A do Gene da Protombina, Hiperhomocisteína, Anticorpos Antifosfolípedes. Ainda conforme orientado pelo Ministério da Saúde, para ser feito o diagnóstico laboratorial, os seguintes marcadores devem estar presentes em duas ou mais ocasiões com intervalo de 12 semanas:

Anticoagulante lúpico detectado de acordo com as recomendações da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH).

Anticardiolipinas IgG ou IgM em títulos moderados (>40 unidades de GPL/MPL) a altos (>80 unidades de GPL/MPL) mensurados por teste ELISA padronizado. Anti-beta2glicoproteína IgG ou IgM acima do percentil 99 mensurada por teste ELISA padronizado.

Os marcadores supracitados correspondem entre 40 a 60% das causas de trombofilia conhecidas atualmente, dos quais foram reconhecidas nos últimos anos

apenas, logo, há consciência que há muitos fatores ainda desconhecidos que possam originar trombofilias (SRUR, 2004).

O rastreio de trombofilia não é recomendado a todas as gestantes. A mutação do Metileno-tetra-hidrofolato redutase (MTHFR) já não é incluída no Protocolo e Diretrizes sobre Trombofilia do Ministério da Saúde (BRASIL, 2020).

3.10. TRATAMENTO

O tratamento de escolha é a *Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM)*, de maneira que a *Heparina não fracionada (HNF)* deve ser utilizada apenas na inexistência da primeira. A HBPM é medicação de escolha pois sua dose e monitoramento são melhores de se acompanhar, além de ter menor risco de osteoporose e trombocitopenia em relação à heparina regular. Entretanto, tem alto custo, tem uma meia-vida relativamente grande, o que traz consigo possíveis dificuldades na hora do parto, tanto por interagir com a anestesia, como pelo aumento de risco de hemorragia no pós-parto.

Os anticoagulantes orais são contraindicados durante a gestação, pois atravessam a barreira placentária podendo ocasionar malformações fetais: hipoplasia nasal, calcificação puntiforme das cartilagens epifisárias dos ossos longos, hemorragia fetal e sequelas no sistema nervoso central.

A anticoagulação é recomendada no pré-natal até seis semanas do pós-parto. A anticoagulação profilática é recomendada para as grávidas com história de Trombofilia Hereditária ou Adquirida é Enoxaparina sódica: dose única diária de

40 mg, por via subcutânea; pacientes acima de 90 Kg podem necessitar de ajuste de dose, não podendo ultrapassar 80 mg (dose única diária) e associar o uso de AAS, 100 mg, via oral, uma vez ao dia, no caso de gestantes com diagnóstico de SAF.

A anticoagulação plena é feita em casos de gestante com diagnóstico de SAF e trombose vascular ou com dois ou mais episódios de TEV, sendo recomendado o uso de Enoxaparina sódica de 1 mg/Kg por via subcutânea 12/12 horas, não podendo ultrapassar 160 mg/dia. A terapia anticoagulante universal no pré-natal não está indicada, apesar do aumento da hipercoagulabilidade.



4. MATERIAIS E MÉTODOS

O trabalho concebido é de caráter exploratório, tendo como fundamento o estudo de revisão narrativa da literatura a partir de artigos científicos, publicados no período entre 1997 a 2022 em conjunto com livros de referencial teórico. Os artigos científicos foram selecionados a partir de títulos como “trombofilias gestacionais”, “hipercoagulabilidade gestacional”, “dificuldades gestacionais na trombofilia”, selecionados a partir das plataformas PUBMED, LILACS, SCIELO, nos meses de junho a setembro de 2021.

Nessa pesquisa foi utilizado o operador booleado AND e os seguintes descritores em três idiomas (português, inglês e espanhol): Trombofilia AND complicações obstétricas, Trombofilia e abortamentos recorrentes, Trombofilia e perdas fetais, Trombofilia e eclâpsia), Trombofilia e infertilização. Os critérios de inclusão para encontrar os artigos foram: a) abordar a trombofilia no contexto gestacional; b) haver a associação entre a trombofilia com alguma das seguintes complicações gestacionais: abortamento recorrente, perda fetal, infertilidade, pré-eclâpsia e eclâpsia. Já como critério de exclusão: a) trombofilia em um contexto geral. Após a busca inicial dos artigos nas plataformas, fez-se uma leitura ativa dos resumos na procura dos critérios de inclusão da pesquisa; achados estes critérios, realizou-se a leitura do texto como um todo e comparados os resultados.

5. RESULTADOS

O Nimes Obstetricians and Hematologist Study (NOHA Study) de 1997 concluiu que 88% das gestantes diagnosticadas com trombofilias combinadas tinham alterações trombóticas em suas placentas, e chegava a 100% quando uma das trombooses associadas era a homozigose do polimorfismo C677T do gene Metilenotetrahidrofolato redutase (C677T-MTHFR), embora atualmente o Ministério da Saúde não inclua mais este fator como critério para diagnóstico de trombofilia em seu Manual de Protocolos e Diretrizes sobre a trombofilia na gestação (BRASIL, 2020).

No estudo *Associação entre a presença de trombofilias adquiridas e hereditárias e a ocorrência de abortamentos recorrentes, perdas fetais em gestantes de alto risco*, foram separados, em um período de dois anos, dois grupos: grupo aborto (AB) 400 pacientes, e grupo de comparação (CO) 80 pacientes. Como critério para fazer parte do grupo AB foram indicados: presença de abortamento de repetição, histórico prévio de perdas fetais, não ser portadora de lúpus eritematoso sistêmico (LES), não possuir histórico de abortamentos recorrentes ou perdas fetais em gestações com desenvolvimento de pré-eclâmpsia e/ou eclâmpsia. Já o grupo controle foi formado por mulheres que tinham diagnóstico prévio à gestação atual de LES, histórico de pré-eclâmpsia grave e/ou eclâmpsia em gestação anterior, desenvolvimento de pré-eclâmpsia grave em gestação atual.

Neste estudo foi possível verificar associação de abortamentos recorrentes e perdas fetais com a presença e frequência de marcadores específicos que apontam para trombofilia hereditária, adquirida, entre os grupos AB e CO, demonstrado na tabela 2.

No estudo *Prevalência dos fatores trombofílicos em mulheres com infertilidade*, feito em 2007 teve como objetivo verificar a prevalência dos fatores tromboembólicos em mulheres com infertilidade, em que foram selecionados 144 prontuários de uma clínica particular de tratamento para infertilidade em Campinas SP, no período de 2003 a 2005, tendo como critério de inclusão a presença de infertilidade. A população estudada eram mulheres com idade em torno de 36 anos, autodeclaradas brancas, tempo médio de infertilidade de 5 anos, observou-se que 83 mulheres nunca haviam engravidado anteriormente (58%). A identificação dos

fatores trombofílicos foram feitas de acordo com pesquisa laboratorial indicada pelo protocolo da própria clínica. Observou-se que das 144 pacientes, 104 mulheres (72,2%) apresentavam ao menos um fator trombofílico. Foram avaliados: anticorpo anticardiolipina, anticoagulante lúpico, deficiência de proteína C e S, deficiência de antitrombina III, fator V de Leiden e a mutação de protrombina que tiveram prevalência entre 2-6%, entretanto, a mutação do gene da MTHFR, estava presente em 82 mulheres, representando 57% da amostra.

Tabela 2: Associação entre abortamentos recorrentes e perdas fetais com fatores trombofílicos hereditários e/ou adquiridos

	Grupo AB (%)	Grupo CO (%)
Anticorpos Anticardiolipina IgM	15	3,7
Anticorpos Anticardiolipina IgG	6	5
Anticorpos anti-β2 glicoproteína I	6	2,5
Deficiência de proteína	8	5
Deficiência de proteína S	31	17,5
Deficiência de Antitrombina	25	20
Hiperhomocisteinemia	15	11,3
Mutação no fator V (Leiden)	4	0

Fonte: Oliveira, 2010.

No estudo prospectivo Marcadores séricos de trombofilias hereditárias e anticorpos antifosfolípedes em gestantes com antecedentes de pré-eclâmpsia grave, foram selecionadas 113 gestantes atendidas no Hospital Universitário da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, no período de três anos, em que se separou a amostra em dois grupos: grupo de estudo (GE) com gestantes com histórico de pré-eclâmpsia grave em gestações anteriores, e o grupo controle (GC) com gestantes sem doença conhecida com, pelo menos, uma gestação anterior com nascimento a termo, que apresentassem gestação de baixo risco, sem histórico de aborto. Nas pacientes dos dois grupos foram rastreados a presença de anticorpos antifosfolipídios com dosagem de

anticardiolipina IgM e IgG, anticoagulante lúpico e anticorpo anti- β 2, glicoproteína I, dosagem de proteína C e S, antitrombina, homocisteína e mutação Q506 do fator V (fator de V Leiden). Observou-se que das 113 gestantes, 81 (72%) foram incluídas no GE e 32 (28%) foram incluídas no GC, a pesquisa de trombofilia hereditária e/ou presença de anticorpos antifosfolípidos se mostrou positiva no GE 60,0% da amostra(49/81), já no GC mostrou-se 6,0% (2/32). A presença de anticorpos antifosfolípidos em gestantes com histórico de pré- eclâmpsia grave em gestação anterior foi positivo em 25 gestantes (31%), enquanto nas gestantes GC esse mesmo anticorpo não foi identificado. Enfim, mulheres com fatores trombofílicos hereditários e/ou adquiridos apresentaram risco relativo elevado para desenvolver pré-eclâmpsia.



6. CONCLUSÃO

A correlação entre as complicações obstétricas e o diagnóstico de trombofilia, embora muitas vezes controversa, mostrou-se evidente nesta pesquisa efetuada. Nota-se, entretanto, que o interesse pela correlação entre o estado de hipercoagulabilidade e as complicações obstétricas são recentes, menos de trinta anos, com tempo de acompanhamento e amostragem relativamente pequenos. Outra compreensão sobre a trombofilia é que ainda há marcadores séricos a serem identificados para o aprimoramento do diagnóstico.

Portanto, é primordial que se insista nos estudos relacionados entre as trombofilias e problemas obstétricos, para que se consolidem protocolos e diretrizes que possam auxiliar os profissionais da saúde na identificação e manejo precoces de gestantes que sofrem com os efeitos deletérios da trombofilia.



7. REFERÊNCIAS

ABRANTE, R.L. **Investigação da presença de trombofilias em pacientes com complicações obstétricas**. Orientador: Prof^o Dr^o Carlos Márcio Moura Ponce de Leon. 2015. 66 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Curso de Bacharelado em Farmácia) - Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, 2015.

ALIJOTAS, R.J. et al. **Trombofilia congênita y aborto recorrente: estratégias diagnósticas y recomendaciones terapêuticas**. Med Clin. Barcelona. 2005; 125 (16): 626-31.

ARAGÃO, R.B. **Revisão sistemática sobre trombofilia na gestação: profilaxia, diagnóstico laboratorial e tratamento**. Orientador: Prof^a Dra^a. Daniele Idalino Janebro Ximenes. 2018. 40 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Farmácia) - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa - PB, 2018.

BAPTISTA, F.S. Associação da presença de trombofilias com resultados maternos e fetais em pacientes com formas graves de pré-eclampsia. *In*: BAPTISTA, F.S. **Associação da presença de trombofilias com resultados maternos e fetais em pacientes com formas graves de pré-eclampsia**. Orientador: Prof^a Dra^a Rossana Pulcineli Vieira Francisco. Dissertação (Mestrado. Faculdade de Medicina) - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017. p. 64.

BRAGA, G.C.; VIEIRA, C.S. Contracepção hormonal e tromboembolismo. **Revisão sistemática sobre trombofilia na gestação: profilaxia, diagnóstico laboratorial e tratamento**, Brasília Med, ano 2013, v. 50, ed. 1, p. 58- 62, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêutica para prevenção de tromboembolismo venoso em gestantes com trombofilia no âmbito do SUS**. Brasília, 2020.

FERREIRA, C.N. et al. **O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas complicações**. Revista Brasileira de Hematologia e Hematoterapia. São Paulo, v. 32, n5, p; 416-421, 2010.

FIGUEIRO-FILHO, E.A. et al. **Marcadores séricos de trombofilias hereditárias e anticorpos antifosfolípedes em gestantes com antecedentes de pré-eclâmpsia grave**. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. 2012; 34(1):40-6.

GRIS, J.C. et. al. **The Nimes Obstetricians Haematologists (NOHA) Study**. Tromb Haemost. 1997;77:1096-103.

HOFFMAN, M.A. Cell-base model of coagulation and the role of fator VIIa. Blood Rev. 17 (Suppl 1): S1-5, 2003.

KASPER, et.al.; tradução: FONSECA, A.V. et.al.; revisão técnica: FINKELSZTEJN,

A. **Medicina Interna de Harrison**. 19ª ed. Porto Alegre: AMGH, 2017.

MANGERONA, L. R. **Trombofilias e abortos recorrentes**. Orientadora Prfª Draª Izolete Aparecida Thomazini Santos. (Dissertação) Mestrado Divisão Hemocentro da Faculdade de Medicina da UNESP, Botucatu SP, 2007. p. 94.

MARTINELLI I. et al. The risk of first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium in double heterozygotes for factor V Leiden and prothrombin G20210A. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 494-8.

MONTENEGRO C.A.B.; FILHO J.R. **Rezende obstetrícia fundamental**. 13. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014, p. 141, p.703 - 711;

OLIVEIRA, V.M. **Associação entre a presença de trombofilia adquiridas e hereditárias e a ocorrência de abortamentos recorrentes, perdas fetais em gestantes de alto risco**. Orientador Profº Drº. Ernesto Antônio Figueiró-Filho. Dissertação (Mestrado) Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 2010. p. 98.

SIGNOR, A. B. **Trombofilias na gestação**. Profº Ms. Matias Nunes Frizzo (Especialista em Hematologia Laboratorial) - Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, Ijuí, 2013. p. 19.

SOLIGO, A.G.S. et.al. **Prevalência dos fatores trombofílicos em mulheres com infertilidade**. *Rev. Bras Ginecol Obstet*. 2007; 29(5): 235-40.

SRUR, E. et. al. **Trombofilia primaria: detección y manifestación clínica em 105 casos**. *Rev. Méd. Chile* 2004; 132: 1466-1473.

THOMES, R. C. **Trombofilia gestacional: uma revisão de literatura**. Orientadora Profª Ms. Vera Lucia Matias Gomes Geron. Monografia (Graduação em Farmácia) Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA, Ariquemes, 2020. p. 36.