



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**RHAYANNE BATISTA BERTO ARAGÃO**

**REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE TROMBOFILIA NA  
GESTAÇÃO: PROFILAXIA, DIAGNÓSTICO  
LABORATORIAL E TRATAMENTO**

**JOÃO PESSOA - PB**

**Junho - 2018**

**RHAYANNE BATISTA BERTO ARAGÃO**

**REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE TROMBOFILIA NA GESTAÇÃO:  
PROFILAXIA, DIAGNÓSTICO LABORATORIAL E TRATAMENTO**

**Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado à Coordenação do  
Curso de Farmácia da Universidade  
Federal da Paraíba, como requisito  
parcial para obtenção do Título de  
Bacharel em Farmácia.**

**Orientador (a): Profa. Dra. Daniele Idalino Janebro Ximenes**

**Co-Orientador (a): Farmacêutica Tays Amanda Felisberto Gonçalves**

**JOÃO PESSOA - PB**

**Junho – 2018**

RHAYANNE BATISTA BERTO ARAGÃO

REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE TROMBOFILIA NA  
GESTAÇÃO: PROFILAXIA, DIAGNÓSTICO LABORATORIAL E  
TRATAMENTO

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado à Coordenação do  
Curso de Farmácia da Universidade  
Federal da Paraíba, como requisito  
parcial para obtenção do Título de  
Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 05 de junho de 20 18.

BANCA EXAMINADORA

Daniele Idalino Janebro Kimenes

Dr<sup>a</sup> Daniele Idalino Janebro

Orientadora

Tays Amanda Felisberto Gonçalves

Tays Amanda Felisberto Gonçalves

Co-orientadora

Edla Julinda R.C. G. Guedes

Dra. Edla Julinda Ribeiro Coutinho Espínola Guedes

Examinador

Ricardo Cartaxo Ramalho

Ms. Ricardo Cartaxo Ramalho

Examinador

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, responsável por tudo em minha vida, e a Maria, nossa mãe e intercessora. Aos meus pais, Aristânia Batista Berto Aragão e José Ribamar Aragão e ao meu irmão Davi Batista Berto Aragão, que são a minha base e que sempre estiveram ao meu lado durante toda essa trajetória, apesar da distância e das dificuldades enfrentadas ao precisar sair tão cedo de casa. A toda minha família que sempre foi tão unida, em especial a minha tia Nazareth Batista Torres e seus filhos Joel Neto e Julyany Torres, que foram uma segunda família e me “adotaram” durante todo o curso. Agradeço também a Professora Dr<sup>a</sup> Daniele Idalino Janebro por toda boa vontade, apoio e confiança e a Farmacêutica Tays Amanda pelo auxílio e por transmitir seus conhecimentos para aprimoramento deste trabalho. A todos os meus amigos da minha cidade Monteiro, em especial as “Pesadas”, que apesar da distância permaneceram sempre presentes e tornaram tudo mais leve. A Lillian Medeiros e a todos os amigos que fiz em Cuité no início de tudo e que me ajudaram a dar o pontapé inicial e a ter a certeza que a Farmácia foi a escolha certa. E a minha “Farmundiça”, que me acolheu na UFPB após uma transferência tão conturbada, e tornou o caminho até aqui mais tranquilo, em especial a Amanda, Camilla e Marcela, por toda parceria e amizade que construímos.

Por fim, dedico este trabalho a minha mãe, Aristânia, pela guerreira que foi ao me proporcionar chegar até aqui, e principalmente pela guerreira que foi ao vencer a Trombofilia durante a gestação do meu irmão, fazendo uso de enoxaparina 60 mg subcutânea todos os dias durante toda a gestação e por mais 2 meses após o parto, há 12 anos atrás, ainda com pouco conhecimento sobre o problema e com acesso completamente limitado à medicação. Sem dúvida um período de muita aflição para toda nossa família, mas que com muita fé e força de vontade da minha mãe, apoio do meu pai e de muitas outras pessoas importantes, nós superamos. Sou grata a Deus por ter eles comigo hoje, saudáveis, e por poder chegar até aqui e contar essa história como forma de vitória.

**ARAGÃO, R. B. B. REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE TROMBOFILIA NA GESTAÇÃO: PROFILAXIA, DIAGNÓSTICO LABORATORIAL E TRATAMENTO.**

Monografia (Graduação) – Coordenação do Curso de Farmácia, CCS, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2018.

**RESUMO**

Trombofilias são desordens hemostáticas com tendência à elevação de processos tromboembólicos, classificadas em hereditárias e adquiridas. Afetam, aproximadamente, 15% da população caucasiana predisposta a processos trombóticos. Está entre as principais causas de morbidade materna e mortalidade no período gestacional, onde o risco de sua ocorrência aumenta entre cinco a dez vezes quando comparado ao de mulheres não gestantes de mesma idade. Este estudo tem por objetivo realizar uma revisão sistemática, abrangendo artigos científicos e periódicos existentes, entre os anos de 2007 a 2017, considerando publicações disponíveis nas bases de dados Medline e Lilacs, através das buscas Pubmed e Scielo, relativas a esta problemática, desde a profilaxia e diagnóstico laboratorial à abordagem terapêutica, levando em conta possíveis impactos da trombofilia para o risco ou sucesso da gravidez. 19 estudos foram selecionados, onde 15 abordaram diagnóstico laboratorial e/ou tratamento e 4 sobre profilaxia. Observou-se uma prevalência para síndrome antifosfolípide, seguido de Fator V de Leiden, deficiência da proteína S, da antitrombina e da proteína C, além de outros diagnósticos confirmados para MTHFR, mutação do gene da protrombina e hiperhomocisteína. Com tratamento feito com HBPM + AAS pela maioria da população presente nos artigos, seguidos por outras alternativas para terapia e profilaxia. É significativo o número de casos existentes para esta problemática e suas possíveis complicações, porém pode-se observar a grande escassez de estudos com relatos claros e organizados a seu respeito, sendo fundamental um diagnóstico precoce e um tratamento adequado em casos de positividade.

**Palavras-chave:** Trombofilia; Gestação; Profilaxia; Diagnóstico laboratorial; Tratamento.

## **ABSTRACT**

Thrombophilias are hemostatic disorders with an elevation of the tendency to thromboembolic processes, classified as inherited and acquired. They affect approximately 15% of the caucasian population predisposed to thrombotic processes. It is among the main causes of maternal morbidity and mortality in the gestational period, where the risk of its occurrence increases five to ten times when compared to non-pregnant women of the same age. This study objectives to carry out a systematic review, covering scientific and periodical articles, between 2007 and 2017, considering publications available in the Medline and Lilacs databases, through the Pubmed and Scielo searches, related to this issue, since the prophylaxis and laboratory diagnosis until the therapeutic approach, considering possible impacts of thrombophilia to the risk or success of pregnancy. 19 studies were selected, where 15 addressed laboratory diagnosis and/or treatment and 4 on prophylaxis. Prevalence was observed for antiphospholipid syndrome, followed by Leiden's Factor V, protein S deficiency, antithrombin and protein C, as well as other confirmed diagnoses for MTHFR, mutation of the prothrombin gene and hyperhomocysteine. With treatment made with LMWH + ASA by the majority of the population present in the articles, followed by other alternatives for therapy and prophylaxis. It is significant the number of existing cases for this problem and its possible complications, but it is possible to observe the great shortage of studies with clear and organized reports about them, being an early diagnosis and an appropriate treatment in cases of positivity.

**Keywords:** Thrombophilia; Pregnancy; Prophylaxis; Laboratory diagnosis; Treatment.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Processo de seleção de artigos incluídos na revisão.....	18
Gráfico 1 – Diagnósticos confirmados para trombofilia.....	20
Gráfico 2 – Tratamentos para trombofilia.....	21
Quadro 1 – Distribuição de artigos incluídos na revisão.....	23
Quadro 2 – Profilaxia.....	29

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS	Ácido Acetilsalicílico
APC	Proteína C ativada
APS	Proteína S ativada
AT	Antitrombina
FVL	Fator V de Leiden
HBPM	Heparina de baixo peso molecular
HNF	Heparina não fracionada
MTHFR	Metilenotetra-hidrofolaredutase
PC	Proteína C
PS	Proteína S
PTGM	Mutação do gene da protrombina
SAF	Síndrome antifosfolípide
TEV	Tromboembolismo venoso

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	9
2	MÉTODOS.....	17
3	RESULTADOS.....	19
4	DISCUSSÃO.....	31
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	35
6	REFERÊNCIAS.....	36

## 1. INTRODUÇÃO

Trombofilias são desordens hemostáticas com tendência à elevação de processos tromboembólicos, classificadas em hereditárias e adquiridas. Afeta, aproximadamente, 15% da população caucasiana predisposta a processos trombóticos (MARTINELLI, 2002; KRABBENDAM, 2005; FIGUEIRÓ-FILHO E OLIVEIRA, 2007; PIERANGELI, 2011; FIGUEIRÓ-FILHO, 2011).

As trombofilias hereditárias clinicamente relevantes (prevalência total  $\geq 10\%$ ) envolve a deficiência em proteínas inibidoras da coagulação (antitrombina, proteína C e proteína S), a mutação factor V de Leiden, a mutação G20210A do gene de protrombina, a hiper-homocisteinemia por mutação C677T da MTHFR em homozigotia (DUSSE, 2007; PABINGER, 2009; SEP, 2010; FIGUEIRÓ-FILHO, 2011; PIERANGELI, 2011). Já as trombofilias adquiridas ocorrem em consequência da presença de anticorpos antifosfolípidos, principalmente os anticorpos anticardiolipina, o anticoagulante lúpico e anticorpo anti- $\beta 2$ -glicoproteína I. Enquanto que, a resistência à proteína C ativada são trombofilias derivadas da combinação de fatores hereditários e adquiridos (KUPFERMINIC, 2000; SEP, 2010; FIGUEIRÓ-FILHO, 2011; PIERANGELI, 2011).

A maioria dos casos de trombofilias cursa de modo assintomático. Pacientes portadores que apresentem situações de hipercoagulabilidade secundária, a exemplo da gravidez, poderão receber estímulos que resultarão na formação de trombos no leito de vascularização placentária, levando a complicações obstétricas (KRABBENDAM, 2005; FIGUEIRÓ-FILHO E OLIVEIRA, 2007).

Nos últimos anos, o interesse em correlacionar a trombofilia e complicações da gravidez tem aumentado, no entanto, são poucos os estudos científicos que conseguem explicar a real importância desta associação e a melhor conduta diante de cada gestante, ocorrendo muitas divergências em relação aos fatores que conduzem aos episódios de abortos de repetição, dificultando a elucidação da maioria dos casos. Neste sentido, objetivou-se, com o presente estudo, revisar os principais tópicos sobre trombofilia na gestação, com ênfase para prevenção, diagnóstico e tratamento, uma vez que os mesmos são de fundamental importância na prática obstétrica e contemporânea.

### **1.1. Trombofilia e gestação**

A gravidez constitui um estado de hipercoagulabilidade preparatório para o parto, através da produção dos inibidores 1 e 2 do plasminogênio pela placenta, diminuindo a atividade fibrinolítica e aumentando a agregação plaquetária. Ocorrem também redução dos níveis de proteína S, elevação dos fatores I, VII, VIII e X e resistência progressiva à atividade da proteína C. Concomitantemente, a compressão da veia cava inferior pelo útero gravídico contribui para a estase venosa, favorecendo, dessa forma, os fenômenos trombóticos (ERIKSEN e PACHLER, 1999; KALIL, 2008).

A gravidez aumenta todos os fatores de risco para tromboembolismo considerados na tríade de Virchow (hipercoagulabilidade, estase e dano vascular), de tal modo que a mulher grávida tem cinco vezes maior probabilidade de sofrer um evento tromboembólico, comparativamente à não-grávida (JAMES, 2005; ALMEIDA, 2010).

Tanto a trombofilia adquirida quanto a hereditária podem ser identificadas em 20 a 50% das mulheres que apresentaram um evento tromboembólico durante a gestação ou pós-parto. Além disso, sua associação com a gestação tem sido cada vez mais estudada como causa identificável de resultados adversos gestacionais, como trombose placentária, formas graves de hipertensão gestacional, descolamento prematuro de placenta, restrição de crescimento fetal intrauterino e óbito fetal (ALFIREVIC, 2001; ZAHED, 2006; BAPTISTA, 2008; BARROS, 2014).

### **1.2. Trombofilias hereditárias**

Trombofilias hereditárias são condições genéticas que aumentam o risco de doença tromboembólica e podem ser causadas por inibição insuficiente da cascata de coagulação, por mutações com perda funcional ou por atividade coagulante aumentada através de mutações com ganho de função. Durante a gravidez, o potencial trombogênico destas anomalias é potenciado devido às alterações na hemostase associadas a este estado fisiológico (ALMEIDA et al, 2010).

Dentre as trombofilias hereditárias, citam-se as deficiências de fatores anticoagulantes, incluindo antitrombina, proteína C e proteína S, anormalidades dos fatores pró-coagulantes, as mutações genéticas do Fator V Leiden e gene G20210A da protrombina, além da mutação do gene C677T, variante termolábil da enzima metileno tetra-hidrofolato redutase (MTHFR) (DUSSE, 2007; PABINGER, 2009; SEP, 2010; FIGUEIRÓ-FILHO, 2011; PIERANGELI, 2011). Segundo Lima e Moreira (2015), a mutação G20210A do gene da protrombina e a mutação do fator V de Leiden são as mais frequentes e estão associadas a 50-60% dos casos de trombofilia hereditária.

#### 1.2.1. Antitrombina (AT)

A deficiência hereditária de AT é uma doença autossômica dominante rara que acomete de 1-2% dos indivíduos com trombose venosa. O diagnóstico da deficiência hereditária de antitrombina requer: a exclusão de causas adquiridas como doenças hepáticas, coagulopatias de consumo, tratamentos com heparina; a reavaliação das dosagens em amostras subsequentes; e estudos familiares (PARDINI, 2015).

Foram definidos dois tipos de deficiência de AT. A deficiência tipo I, chamada de deficiência de AT clássica, é a mais comum e consiste numa deficiência quantitativa com níveis de AT no plasma inferiores a metade do valor normal. Na deficiência de AT tipo II, os níveis plasmáticos de AT estão dentro dos limites da normalidade, mas a atividade da AT está diminuída devido à produção de uma variante do normal. (LANE, 1997; ALMEIDA, 2010).

#### 1.2.2. Proteína C e S

A APC (Proteína C ativada) age como um anticoagulante, inativando o Va e VIIIa. Também potencializa a fibrinólise inativando o inibidor do ativador do plasminogênio. A expressão da atividade anticoagulante da proteína C é potencializada pela proteína S, que atua como cofator. deficiência congênita, em homozigose da proteína C resulta em grave doença trombótica, com manifestações ainda no período neonatal. Em estados heterozigotos, a deficiência congênita pode levar à manifestação de eventos trombóticos venosos e arteriais. (PARDINI, 2015).

Existem dois tipos de deficiência da APC. No tipo I há uma redução dos níveis antigênicos de PC no sangue, sendo a forma mais comum de deficiência da APC, resultando de diminuição da síntese ou da estabilidade da PC (deficiência quantitativa de PC). No tipo II, a atividade da PC está mais reduzida que os níveis de antígeno o que revela a ocorrência de síntese de moléculas de PC anormais (deficiência qualitativa de PC). O gene da PC pode sofrer inúmeras mutações (são hoje conhecidas 160) com perda de função que levam ao fenótipo de deficiência de APC, cuja prevalência é de cerca de 0,2% na população geral, no que respeita ao tipo I. (MIDDELDORP, 2008; ALMEIDA, 2010).

A proteína S tem ação fisiológica como anticoagulante, atuando como cofator da APC, participando da inativação proteolítica dos fatores pro coagulante Va e VIIIa, além de, diretamente, inibir a formação da protrombina. A deficiência hereditária de proteína S é uma doença autossômica dominante presente em 2-6% dos pacientes com trombose venosa (PARDINI, 2015).

Quanto à deficiência de PS, estão descritos três tipos. No tipo I, aparecem diminuídos os níveis de PS total (deficiência quantitativa). No tipo II, a atividade da PS como cofator está diminuída, mas existem valores normais de PS total e livre (deficiência qualitativa), sendo um distúrbio muito raro e difícil de diagnosticar. No tipo III estão diminuídos os níveis de PS livre, mas normais os níveis de PS total (deficiência quantitativa de PS livre). Foram descritas mais de 130 mutações no gene da PS. A prevalência deste fenótipo é de 0,03% a 0,13% na população caucasiana. (ALMEIDA, 2010).

### 1.2.3. Fator V de Leiden

A molécula do fator V da coagulação apresenta três sítios de clivagem para a APC. Quando ocorre uma mutação resultante da transição do nucleotídeo G para A na posição 1691 no gene do Fator V, essa mutação é conhecida como fator V Leiden e é responsável pelo fenótipo resistência à APC. O fator V Leiden torna o fator V (pró-coagulante) ativo por um maior período. Indivíduos heterozigotos (com uma mutação) têm risco aumentado para o TEV (tromboembolismo venoso) em aproximadamente 5 vezes comparado com a população geral, e cerca de 50 vezes em homozigose (com duas mutações) (PARDINI, 2015).

#### 1.2.4. Gene da protrombina

A mutação ativante G20210A do gene da protrombina aumenta os níveis de protrombina em circulação e, sendo a protrombina um precursor da trombina, ocorrerá também aumento nos níveis de trombina e conseqüentemente um estado de hipercoagulabilidade (MIDDELDORP, 2008; ALMEIDA, 2010).

#### 1.2.5. MTHFR

MTHFR C677T está associado com hiperhomocisteinemia, mais frequentemente quando está presente em homozigotos. No entanto, mesmo os homozigóticos para esta variante não parecem ter risco aumentado de eventos tromboembólicos relacionados com a gravidez, provavelmente devido à redução fisiológica dos níveis de homocisteína durante a gravidez ou pelos efeitos da suplementação com ácido fólico recomendada a todas as grávidas (NELSON, 2006; ALMEIDA, 2010).

### **1.3. Trombofilias adquiridas**

As trombofilias adquiridas ocorrem em consequência da presença de anticorpos antifosfolípidos, principalmente os anticorpos anticardiolipina, o anticoagulante lúpico e anticorpo anti- $\beta$ 2-glicoproteína I. A hiper-homocisteinemia e a resistência à proteína C ativada são trombofilias derivadas da combinação de fatores hereditários e adquiridos (FIGUEIRÓ-FILHO, 2011).

#### 1.3.1. Síndrome do anticorpo antifosfolípide

A síndrome do anticorpo antifosfolípide caracteriza-se pela ocorrência de trombose arterial ou venosa, abortos recorrentes e trombocitopenia, associados à evidência laboratorial de anticorpos antifosfolípidos (FIGUEIRÓ-FILHO E OLIVEIRA, 2007). É uma doença autoimune, cujos critérios de diagnóstico foram definidos por consenso internacional em 1999 e revistos em 2004. Os critérios clínicos incluem um ou mais episódios de trombose, uma ou mais mortes fetais (>10 semanas) inexplicadas, três ou mais abortamentos (<10 semanas) consecutivos e inexplicados. Os critérios laboratoriais incluem presença de

anticoagulante lúpico no plasma ou títulos médios/elevados de anticorpos anticardiolipina IgG ou IgM no soro ou plasma ou anticorpo anti- $\beta$ 2glicoproteína IgG ou IgM no plasma ou soro. O diagnóstico de síndrome antifosfolipídico é firmado se pelo menos um critério clínico e um laboratorial estiverem presentes. A presença desta síndrome na população não está bem definida atualmente. (ALMEIDA, 2010).

### 1.3.2. Hiperhomocisteína

A hiper-homocisteinemia é causada predominantemente por deficiência dietética de alguns cofatores necessários para o metabolismo da homocisteína (ácido fólico, vitamina B6 ou vitamina B12), sendo associada à pré-eclâmpsia e risco elevado para doenças cardiovasculares (FIGUEIRÓ-FIHO et al, 2011).

## 1.4. Trombofilia e diagnóstico laboratorial

Como não existe um método único, bem padronizado e amplamente aceito para rastreamento de trombofilia, uma lista de investigações deve ser realizada em um paciente com suspeita de trombofilia. Investigações para trombofilia geralmente incluem ensaios AT, PC e PS, testes de resistência APC e/ou FVL e FII20210A. Este painel é completado pelas investigações laboratoriais para a APS. É aconselhável realizar os testes de rastreio da coagulação (ex: tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativada, tempo de trombina) para detectar a presença de diferentes drogas anticoagulantes, o que pode interferir com certos testes laboratoriais. O tempo de trombina também é útil para rastrear anormalidades do fibrinogênio. Alguns autores também recomendam teste para FVIII elevado e para resistência APC devido ao FVL. O teste de trombofilia deve ser completado através da medição da pressão plasmática, homocisteína e tipagem sanguínea (BERECZKY et al, 2015).

## 1.5. Trombofilia, profilaxia e tratamento

Durante a gestação, o risco de tromboembolismo venoso (TEV) aumenta de cinco a dez vezes, podendo chegar a 20 vezes no puerpério, quando comparado ao de mulheres não gestantes de mesma idade (GREER, 2012; SIMCOX et al, 2015; OLIVEIRA E MARQUES, 2016). A prevenção do TEV na gestação, através de diretrizes, leva em conta os fatores de risco presentes, e a consequente instituição de profilaxia mecânica e/ou farmacológica, sendo esta a melhor estratégia para reduzir essa nefasta intercorrência (CHAN, 2002; KNIGHT, 2014; RAMSAY, 2015; OLIVEIRA E MARQUES, 2016)

Todos os pacientes com trombofilia hereditária devem passar por uma avaliação de risco individualizada, o que pode modificar as decisões de manejo. A decisão quanto à intensidade do tratamento pode ser moldada por outros (LOCKWOOD, 2013).

A literatura sugere a utilização de terapia antitrombótica em mulheres que apresentam trombofilias, a fim de reduzir a formação de trombina e restaurar o balanço hemostático. A anticoagulação é usada não apenas para tratar os eventos agudos e reduzir o risco de recorrência de TEV ou complicações em longo prazo, mas também para prevenir os eventos adversos durante a gravidez. Não existem critérios bem definidos para o diagnóstico ou tratamento das trombofilias e gravidez, e o manejo dessas pacientes é embasado essencialmente no julgamento clínico (FIGUEIRÓ-FILHO, 2012).

Os agentes antitrombóticos atualmente disponíveis para prevenção de eventos tromboembólicos incluem: antiagregantes plaquetários, como o Ácido Acetilsalicílico (AAS), e hipocoagulantes, nomeadamente heparina não fraccionada (HNF), heparinas de baixo peso molecular (HBPM), derivados cumarínicos e outros fármacos (danaparinoide, hirudina recombinante, fondaparinux).

As HNF são misturas heterogêneas de cadeias polissacarídicas com peso molecular entre 3000 e 30000 daltons. Exercem o seu efeito anticoagulante por ativação da AT que inibe o FXa e têm também atividade inibitória da trombina. As heparinas, tanto não fracionadas como de baixo peso molecular são os hipocoagulantes mais seguros na gravidez uma vez que não atravessam a placenta e não causam efeitos deletérios no feto. As desvantagens da utilização de HNF consistem na necessidade de administração parentérica com monitorização diária, risco de 2% de hemorragia maior, redução da densidade mineral óssea (17-36%),

risco de 2% de fraturas vertebrais patológicas, risco de trombocitopenia induzida pela heparina (risco desconhecido, mas provavelmente inferior que em não-grávidas) (ALMEIDA, 2010).

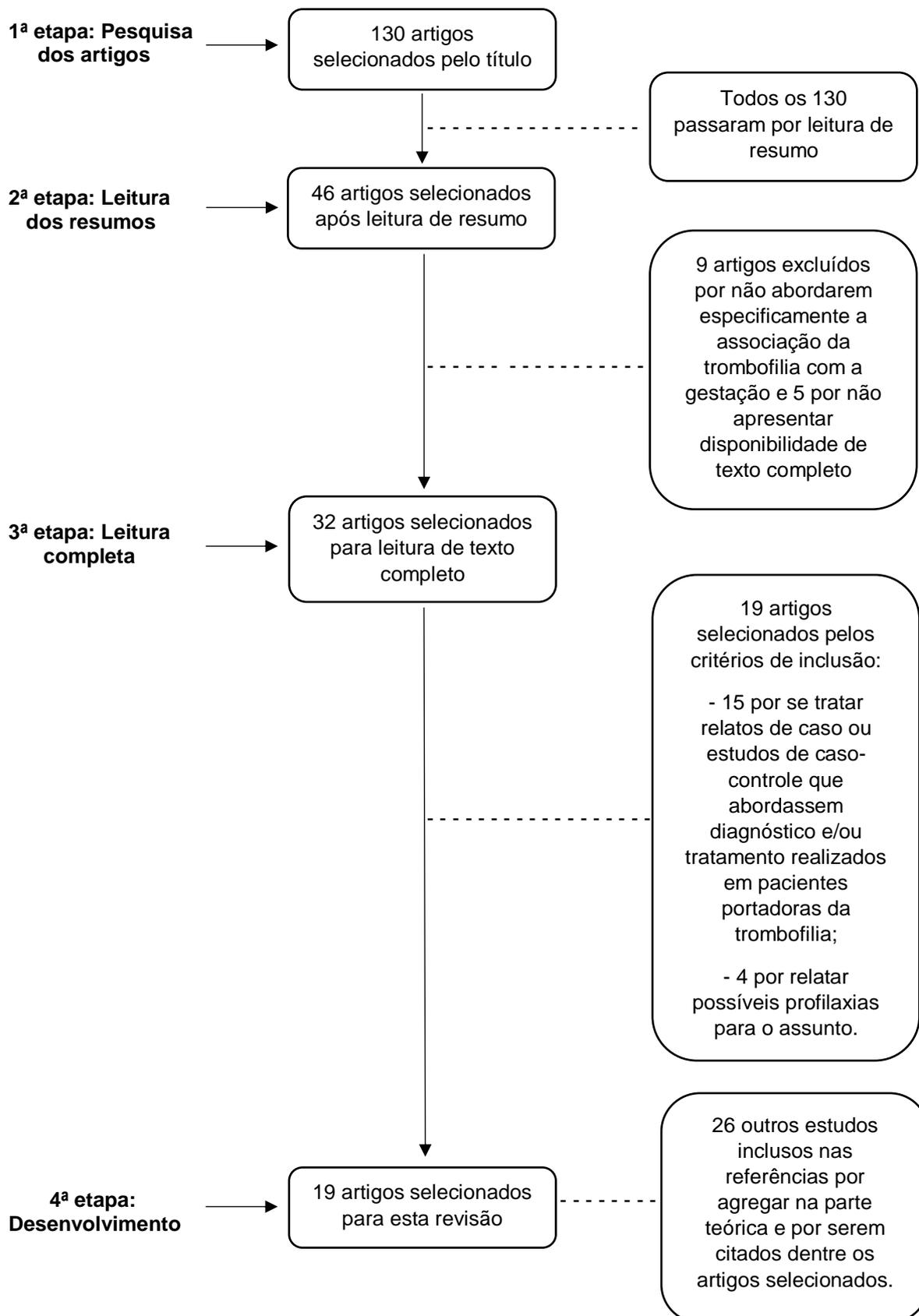
As HBPM são fragmentos de heparina obtidos por despolimerização química ou mecânica até obter cadeias com peso molecular médio de 5000 daltons. Quando comparadas com HNF, as HBPM têm maior atividade anti-fator Xa, ligam-se menos às proteínas plasmáticas, células endoteliais e macrófagos o que aumenta a sua biodisponibilidade, meia-vida e previsão de efeitos. Estudos em pacientes não-grávidas revelaram menores efeitos laterais com HBPM em comparação com HNF. As desvantagens das HBPM incluem custos mais elevados e meia-vida maior, o que pode aumentar o risco de hemorragia durante o parto. Tal como as HNF, as HBPM não atravessam a placenta e são consideradas seguras durante a gravidez (GREER, 2009; ALMEIDA, 2010).

O AAS em baixa dose é considerado um fármaco seguro nos 2º e 3º trimestres de gravidez. AAS em doses de 100 mg por dia é uma opção segura, no entanto, doses tão baixas são insuficientes em mulheres com necessidade de profilaxia para eventos tromboembólicos. Assim, recomenda-se administrar AAS sempre em associação com heparinas para mulheres com próteses valvulares mecânicas ou síndrome antifosfolipídico, sendo escasso o interesse da sua utilização em grávidas portadoras de trombofilia hereditária (BATES et al, 2008; ALMEIDA et al, 2010).

## 2. MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica sistemática, que é parte de um projeto de pesquisa, que revela explicitamente o universo de contribuições científicas de autores sobre um tema específico (SANTOS e CANDELORO, 2006), abrangendo artigos e periódicos compreendidos entre os anos de 2007 e 2017, disponíveis nas bases de dados Medline e Lillacs, através das buscas Pubmed e Scielo, nos idiomas inglês e português. Também foram buscadas referências clássicas citadas pelos trabalhos das bases de dados. Os critérios de inclusão foram artigos que relatassem casos enfocando características, profilaxia, diagnóstico e/ou tratamento referentes a esta problemática.

Foram selecionados 130 artigos, dos quais foram selecionados 18 utilizando as palavras chaves thrombophilia in pregnancy and laboratory diagnosis ou “trombofilia na gestação e diagnóstico laboratorial”; 12 utilizando thrombophilia in pregnancy and treatment ou “trombofilia na gestação e tratamento”; 9 utilizando thrombophilia in pregnancy and prophylaxis ou “trombofilia na gestação e profilaxia” e 91 utilizando thrombophilia in pregnancy ou “trombofilia na gestação”. Porém, levando em consideração os critérios de inclusão e após trabalhos em outros idiomas que não o inglês e o português, permaneceram 19 artigos. Após análise, os artigos selecionados e os dados foram registrados de acordo com os aspectos técnicos e os objetivos desejados na redação deste trabalho.

**Figura 1 - Processo de seleção de artigos incluídos na revisão**

### 3. RESULTADOS

Dos 19 estudos selecionados, 15 tratam-se de artigos referentes a tratamento e diagnóstico, e estão dispostos no quadro 1, onde 2 (13,3%) foram publicados entre os anos de 2007 e 2009, 6 (40%) entre 2010 e 2012, 4 (26,7%) entre 2013 e 2015 e 3 (20%) entre 2016 e 2017. Com relação ao idioma publicado, 8 (53,3%) dos artigos encontram-se em inglês e 7 (46,7%) em português. Todos abordaram o assunto trombofilia na gestação, sendo que 8 (53,3%) destacaram apenas sobre o diagnóstico, 2 (13,3%) apenas sobre tratamento e 5 (33,4%) abrangeram tanto diagnóstico quanto tratamento.

A respeito do local, 6 (40%) estudos foram realizados no Brasil, dentre eles 2 (13,3%) na região Sudeste, 1 (6,7%) no Nordeste, 3 (20%) no Centro-oeste e nenhum nas regiões Norte e Sul. Com relação aos 9 (60%) estudos realizados fora do Brasil, maior parte foi na Europa, sendo 5 (33,3%), seguido da Ásia com 3 (20%) estudos e Oceania com 1 (6,7%).

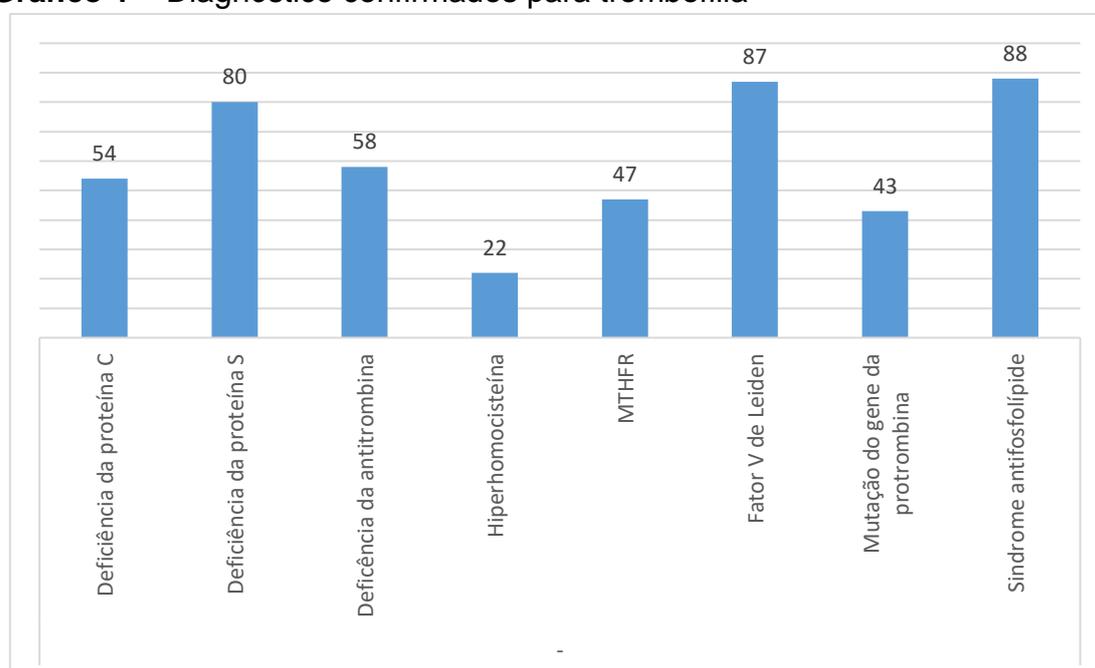
Apenas no estudo Jong *et al.* (2015) (6,7%) não houve relato de quantidade de população, usou-se como critério de inclusão mulheres grávidas com menos de 7 semanas de gestação e trombofilia hereditária confirmada com história de dois ou mais abortos. Nos outros 14 (93,3%) estudos, a população prevalente foi a de mulheres gestantes no período de cada estudo em questão, que estiveram presentes em 5 (33,3%) desses 14 artigos, onde esses 5 estudos apresentaram juntos um total de 341 (22%) mulheres gestantes. Ferreira *et al.* (2017) relatou casos de gestantes com marcadores séricos de trombofilia hereditária; Figueiró-Filho *et al.* (2011) abordou casos de diagnóstico confirmado de trombofilia na gestação atual; Figueiró-Filho e Oliveira (2007) abrangeu gestantes com histórico de abortos recorrentes, perdas fetais e pré-eclâmpsia grave; Figueiró-Filho *et al.* (2011) e Kalil *et al.* (2008) utilizaram gestantes sem mais especificações. Mulheres com complicações pessoais, pós gestação complicada ou aborto, estiveram presentes também em 5 (33,3%) estudos, totalizando 658 (42,5%) da população total dos artigos, onde Barros *et al.* (2014) relatou casos de mulheres com óbito fetal de repetição; Jamal *et al.* (2010) e Mirzael e Farzad-Mahajer (2012) relatou casos cujas gestações foram complicadas pela restrição do crescimento fetal; Lima

e Moreira (2015) relatou caso de mulher com antecedentes de tromboembolismo pulmonar; Gils (2016) de pacientes com complicação gestacional mediada por placenta; Mierla *et al.* (2012) utilizou casos de pacientes com infertilidade sem explicação. O restante dos 4 (26,7%) estudos, relataram casos de 549 (35,5%) mulheres sem mais especificações.

Apenas 4 (26,7%) estudos apresentaram raça da população, sendo a maioria caucasiana; e com relação a idade, 10 (66,7%) estudos apresentaram idades, numa variável de 18 a 45 anos.

Dentre os artigos selecionados, 13 (86,7%) relataram diagnósticos confirmados para trombofilias. Num total 479 (30,9%) casos dentre a população total estudada em todos os artigos, foram determinados como trombofilias hereditárias e adquiridas, onde a maioria dos casos, 88 (18,4%), teve diagnóstico para Síndrome antifosfolípide; seguidos do Fator V de Leiden apresentando 87 (18,2%) casos confirmados; deficiência de proteína S, 80 (16,7%) casos confirmados; 58 (12,1%) para deficiência de antitrombina; 54 (11,3%) para deficiência de proteína C; 47 (9,8%) com diagnóstico de MTHFR; 43 (8,9%) para mutação do gene da protrombina; e 22 (4,6%) confirmados para hiperhomocisteína. Os mesmos estão dispostos no gráfico 1.

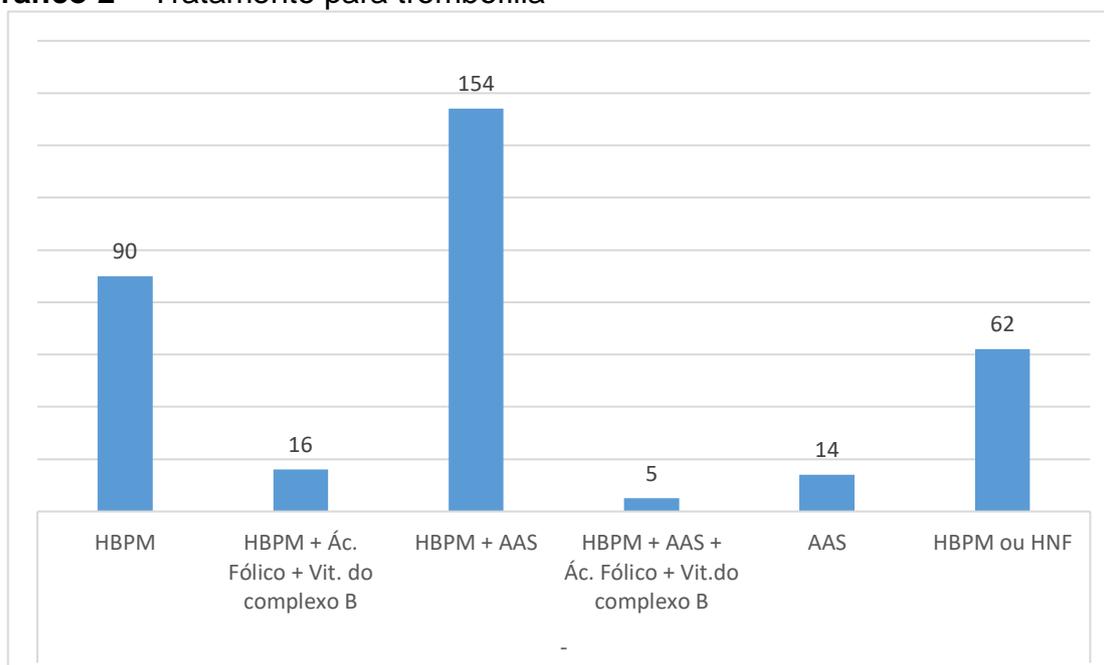
**Gráfico 1** – Diagnóstico confirmados para trombofilia



**Fonte:** Barros et al, 2014; Figueiró-Filho, 2017; Figueiró-Filho, 2011; Gils, 2016; Jamal et al, 2010; Kalil et al, 2012; Karadag et al, 2017; Kashif, Kashif e Saeed, 2015; Lima e Moreira, 2015; Mierla et al, 2012; Mirzaei, e Farzad-Mahajer, 2012; Said et al, 2012.

O gráfico 2 dispõe dos tratamentos utilizados nos estudos. Apresentaram relatos de tratamento para trombofilias 7 (46,7%) dos estudos selecionados, onde entre o total da população a utilizar o tratamento, a maioria fez uso de HBPM + AAS, numa quantidade de 154 (45,2%) pacientes; seguido por 90 (26,4%) pacientes que fizeram uso apenas de HBPM; 62 (18,1%) não especificaram entre HBPM ou HNF; 16 (4,7%) fizeram uso de HBPM + Ácido fólico + Vitamina do complexo B; 14 (4,1%) apenas AAS; e 5 (1,5%) fizeram tratamento com associação de HBPM + AAS + Ácido fólico + Vitamina do complexo B. Apenas Barros *et al.* (2014), Jong *et al.* (2015), Karadag *et al.* (2017) e Lima e Moreira (2015) especificaram que a HBPM utilizada foi Enoxaparina. Jong *et al.* (2015) e Karadag *et al.* (2017) especificaram ainda que o uso da enoxaparina foi na dose de 40 mg/dia. Ferreira *et al.* (2017) relata que das 54 mulheres a realizarem o tratamento em seu estudo, 14 (25,9%) utilizaram dose de 20 mg/dia; 39 (76,2%) de 40 mg/dia e 1 (1,9%) de 60 mg/dia.

**Gráfico 2 – Tratamento para trombofilia**



**Fonte:** Barros et al, 2014; Ferreira et al, 2017; Figueiró-Filho, 2011; Jong et al, 2015; Kalil et al, 2008; Karadag et al, 2017; Lima e Moreira, 2015.

Os 4 artigos restantes selecionados, tratam-se de estudos que abordam a tromboprolifaxia mais adequada de acordo com as condições e o tipo de trombofilia em questão, onde todos estão disponíveis no idioma inglês e entre os anos de 2011 e 2015, mais detalhadamente dispostos no quadro 2.

**Quadro 1 - Distribuição dos artigos selecionados para revisão**

ARTIGO Nº	AUTOR	ANO	LOCAL	TIPO DE ESTUDO	IDIOMA	CASUÍSTICA	IDADE	COR	DIAGNÓSTICO LABORATORIAL	TRATAMENTO
1	Barros et al.	2014	São Paulo - SP	-	Português	20 pacientes com óbito fetal de repetição	18 a 37 anos	-	Trombofilias foram encontradas em 11 delas, sendo 7 com síndrome antifosfolípide, 3 como deficiência de proteína S e 1 como mutação do gene da protrombina	Todas foram tratadas com heparina subcutânea (heparina não fracionada ou enoxaparina) e 14 delas com ácido acetilsalicílico (AAS) durante toda a gestação
2	Ferreira et al.	2017	Recife - PE	Retrospectivo	Português	54 mulheres grávidas com marcadores séricos de trombofilia hereditária	30,74 ± 6,09	Maioria caucasiana	-	74,1% utilizaram apenas HBPM e 25,9% utilizaram HBPM associada ao ácido fólico e vitaminas do complexo B. A dose de 20 mg/dia de HBPM foi utilizada em 25,9%, 40 mg/dia em 76,2% e 60 mg/dia em 1,9% dos casos.

ARTIGO Nº	AUTOR	ANO	LOCAL	TIPO DE ESTUDO	IDIOMA	CASUÍSTICA	IDADE	COR	DIAGNÓSTICO LABORATORIAL	TRATAMENTO
3	Figueiró-Filho et al.	2011	Campo Grande – MS	Observacional e Prospectivo	Português	84 gestantes com diagnóstico confirmado de trombofiliana gestação atual	30,7 ± 5,7 anos	Maioria caucasiana	6 para deficiência de proteína C, 35 para deficiência da proteína S, 34 para deficiência de antitrombina, 7 para presença de hiperhomocisteína e 2 para presença de mutação do fator V de Leiden	49 apenas HBPM, 28 HBPM e AAS, 5 HBPM, AAS, ácido fólico e vitamina do complexo B e 2 HBPM associada ao ácido fólico e vitaminas do complexo B
4	Figueiró-Filho et al.	2011	Campo Grande – MS	Prospecivo e Caso-controle	Português	113 gestantes	29,7 ± 5,4 anos no grupo de estudo e 28,2 ± 5,2 anos no grupo controle	-	Presença de anticorpos antifosfolípidos em 60,0% (49/81) do grupo de estudo e 6,0% (2/32) do grupo controle	-
5	Figueiró-Filho e Oliveira	2007	Campo Grande – MS	Observacional e Transversal	Português	48 gestantes com histórico de abortamentos recorrentes, perdas fetais, e pré-eclâmpsia grave	29,3 ± 1,1 anos no grupo de abortamentos recorrentes e 29,3 ± 1,3 no de pré-eclâmpsia	-	14 para anticorpos antifosfolípidos, 10 para deficiência de proteína S, 5 da C e 5 da antitrombina, 2 para hiperhomocisteinemia e 1 para mutação do fator V Leiden	-

ARTIGO Nº	AUTOR	ANO	LOCAL	TIPO DE ESTUDO	IDIOMA	CASUÍSTICA	IDADE	COR	DIAGNÓSTICO LABORATORIAL	TRATAMENTO
6	Gils, C	2016	Dinamarca	Retrospectivo	Inglês	103 pacientes com complicação gestacional mediada por placenta	-	-	11 para mutação do fator V Leiden, 1 para deficiência da antitrombina, 3 da proteína S, 2 para mutação da protrombina, 3 para hiperhomocisteinemia e 8 para presença de anticorpos antifosfolípidos	-
7	Jamal et al.	2010	Irã	Caso-controle	Inglês	Caso: 34 mulheres cujas gestações foram complicadas pela restrição do crescimento fetal; Controle: 68 mulheres com fetos com crescimento normal	Caso: 27,7 ± 5,3; Controle: 27,3 ± 5,9	-	Caso: 4 para MTHFR; 2 para Fator V Leiden; 15 para Deficiência de proteína C, proteína S ou antitrombina ou presença de anticorpos anticardiolipina; Controle: 1 para MTHFR; 5 para Deficiência de proteína C, proteína S ou antitrombina ou presença de anticorpos anticardiolipina	-

ARTIGO Nº	AUTOR	ANO	LOCAL	TIPO DE ESTUDO	IDIOMA	CASUÍSTICA	IDADE	COR	DIAGNÓSTICO LABORATORIAL	TRATAMENTO
8	Jong et al.	2015	Holanda	-	Inglês	Mulheres grávidas com menos de 7 semanas de gestação e trombofilia hereditária confirmada com história de 2 ou mais abortos espontâneos ou óbitos fetais intra-uterinos	-	-	-	HBPM de enoxaparina 40 mg por via subcutânea, uma vez ao dia, iniciou antes de 7 semanas de idade gestacional
9	Kalil et al.	2008	São Paulo – SP	-	Português	42 gestantes	21 a 39 anos	-	12 pacientes tiveram resultados positivos para trombofilia nos exames pré e pós anticoagulação; 6 pacientes apresentaram mutação heterozigótica do FVL; 3 eram portadoras da síndrome antifosfolípide, 1 deficiência de antitrombina, 1 deficiência de proteína C e 1 deficiência da proteína S	HBPM, HNF, ajustada com o TTPA
10	Karadag et al.	2017	Irlanda	-	Inglês	206 mulheres	21 a 35 anos	-	46 para mutação no fator V Leiden, 23 para deficiência da proteína C, 12 da antitrombina e 13 da proteína S, 22 para mutação do gene da protrombina e 10 para hiperhomocisteína.	40 mg/dia de enoxaparina e 100 mg/dia de aspirina

ARTIGO Nº	AUTOR	ANO	LOCAL	TIPO DE ESTUDO	IDIOMA	CASUÍSTICA	IDADE	COR	DIAGNÓSTICO LABORATORIAL	TRATAMENTO
11	Kashif, Kashif, e Saeed	2015	Paquistão	Caso-controle	Inglês	112 mulheres	18 a 45 anos	-	Mutação do Fator V Leiden presente em 5,4% dos casos	-
12	Lima e Moreira	2015	Portugal	-	Português	Uma mulher com antecedentes pessoais de tromboembolismo pulmonar	25 anos	Caucasiana	Mutação do gene da Protrombina	Enoxaparina
13	Mierla et al.	2012	Romênia	Retrospectivo	Inglês	Grupo de estudo: 283 pacientes com infertilidade inexplicada; Grupo controle: 100 mulheres que tiveram um ou mais filhos, sem história de abortos espontâneos, distúrbios autoimunes ou doenças endócrinas	-	Caucasiana	Estudo: 2 para mutação do fator V Leiden e 2 para mutação da protrombina. Controle: nenhuma mutação	-

ARTIGO Nº	AUTOR	ANO	LOCAL	TIPO DE ESTUDO	IDIOMA	CASUÍSTICA	IDADE	COR	DIAGNÓSTICO LABORATORIAL	TRATAMENTO
14	Mirzaei, e Farzad-Mahajer	2012	Irã	Caso-controle	Inglês	Casos: 25 mulheres que tiveram gestações complicadas por retardo de crescimento intra-uterino e Controle: 25 mulheres que tiveram fetos com crescimento normal	23,5 ± 5,5 para grupo de caso e 32,5 ± 3,5 para grupo controle	-	Caso: 2 para mutação do gene da protrombina; 12 para Mutação do gene MTHFR; 3 para Deficiência de proteína C; 8 para Deficiência de proteína S. Controle: 5 para Mutação do gene MTHFR; 1 para Deficiência de proteína C; 2 para Deficiência de proteína S.	-
15	Said et al.	2012	Australia	Caso-controle	Inglês	Caso: 115 mulheres; Controle: 115 mulheres	Caso: 29,82 ± 5,40 anos e Controle: 30,02 ± 5,07 anos	-	Caso: 8 para Fator V Leiden, 6 para Mutação do gene da protrombina e 12 para MTHFR; Controle: 3 para Fator V Leiden, 7 para Mutação do gene da protrombina e 13 para MTHFR	-

**Quadro 2 - Profilaxia****Fator V de Leiden e Mutação da Protrombina**

<b>AUTOR</b>	<b>ANO</b>	<b>PRÉ-PARTO</b>	<b>PÓS-PARTO</b>
Bates et al	2012	Dose profilática ou intermediária de HBPM	Dose profilática ou intermediária de HBPM ou anticoagulação com anticoagulação por 6 semanas
Chan et al	2014	Dose profilática de HNF ou HBPM (preferencialmente)	Dose profilática de HNF ou HBPM (preferencialmente) por 6 semanas
James et al	2011	Dose profilática ou intermediária de HBPM, dose profilática de HNF, ou observação clínica	Dose intermediária de HBPM ou HNF ou anticoagulação com antagonistas da vitamina K por 4 a 6 semanas
Royal College of Obstetras e Ginecologistas	2015	Dose profilática de HBPM por toda a gestação	Dose profilática de HBPM ou anticoagulação com antagonistas da vitamina K

**Deficiência de Proteína C ou S**

<b>AUTOR</b>	<b>ANO</b>	<b>PRÉ-PARTO</b>	<b>PÓS-PARTO</b>
Bates et al	2012	Baixo risco de recorrência: observação clínica; Risco moderado a alto sem anticoagulação de longa duração: dose profilática ou intermediária de HBPM	Dose profilática ou intermediária de HBPM por 6 semanas
Chan et al	2014	Dose profilática de HNF ou HBPM (preferencialmente)	Dose profilática de HNF ou HBPM (preferencialmente) por 6 semanas
James et al	2011	Dose profilática ou intermediária de HBPM, HNF ou observação clínica	Anticoagulação com vitamina K ou dose intermediária de HBPM ou HNF por 4 a 6 semanas
Royal College of Obstetras e Ginecologistas	2015	Dose profilática de HBPM por toda a gestação	dose profilática de HBPM ou anticoagulação com vitamina K por 6 semanas

## Deficiência de Antitrombina

AUTOR	ANO	PRÉ-PARTO	PÓS-PARTO
Bates et al	2012	Baixo risco de recorrência: observação clínica; Risco de moderado a alto sem anticoagulação de longa duração: dose profilática ou intermediária de HBPM	Dose profilática ou intermediária de HBPM ou anticoagulação com vitamina K
Chan et al	2014	Dose intermediária ou terapêutica de HNF ou HBPM (preferencialmente)	Dose profilática de HNF ou HBPM (preferencialmente) por 6 semanas
James et al	2011	Dose profilática, intermediária ou ajustada de HBPM ou de HNF	Dose profilática ou intermediária de HBPM, HNF ou anticoagulação com vitamina K por 4 a 6 semanas
Royal College of Obstetras e Ginecologistas	2015	Dose alta de HBPM ajustada por peso	HBPM, 50, 75 ou 100% da dose plena ajustada por peso por 6 semanas ou até o retorno da anticoagulação oral

## Síndrome do anticorpo antifosfolípide

AUTOR	ANO	PRÉ-PARTO	PÓS-PARTO
Bates et al	2012	Baixo risco de recorrência: observação clínica; Risco de moderado a alto de recorrência sem anticoagulação de longa duração: dose profilática ou intermediária de HBPM	Dose profilática ou intermediária de HBPM ou anticoagulação com vitamina K
Chan et al	2014	Dose intermediária ou terapêutica de HNF ou HBPM (preferencialmente)	Dose profilática de HNF ou HBPM (preferencialmente) por 6 semanas
James et al	2011	Anticoagulação com heparina por toda a gestação	Semanas de anticoagulação com heparina
Royal College of Obstetras e Ginecologistas	2015	Profilaxia com dose alta de HBPM (50, 75 ou 100% da dose plena ajustada por peso)	Dose alta de HBPM (50%, 75% ou 100% da dose plena ajustada por peso) ou até o retorno da anticoagulação oral

## 4. DISCUSSÃO

As trombofilias consistem na predisposição genética ou adquirida à trombose. Na gestação, sabe-se que a presença de trombofilias pode ser identificada em 20 a 50% das gestantes que apresentaram um evento de tromboembolismo venoso na gestação ou puerpério e tem sido cada vez mais estudada como fator causal de resultados adversos gestacionais, como trombose placentária, formas graves de doença hipertensiva específica da gestação, descolamento prematuro de placenta, restrição de crescimento fetal intrauterino e óbito fetal. (BARROS et al, 2014).

De acordo com os estudos selecionados, pode-se observar uma grande variedade dos tipos de trombofilias diagnosticadas, e sua presença em grande parte do mundo. Como por exemplo, no estudo de Barros *et al.*, (2014) realizado no setor de Tromboses e Gestação da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, observou-se positividade de trombofilia para 55% das gestantes, número esse superior quando comparado ao estudo realizado também em São Paulo no Hospital e Maternidade São Luiz, por Kalil et al, (2008) que apresentou positividade em apenas 28,6% dos casos.

Com relação aos tipos de trombofilias, demonstrou-se uma grande variedade de prevalência em cada estudo. Gils, C (2016), Kalil *et al.*, (2008), Karadag *et al.*, (2017), Kashif, Kashif, Saeed (2015) e Mierla *et al.*, (2012) apresentaram maior positividade para mutação do Fator V de Leiden. Enquanto que Barros et al (2014), Figueiró-Filho et al (2011) e Figueiró-Filho e Ferreira (2007) apresentaram maior número de presença de anticorpos antifosfolípides. Ainda observou-se estudo de Figueiró-Filho et al (2012) com maioria para deficiência da Proteína S, Jamal *et al* (2010) para deficiência da Proteína C, Lima e Moreira (2015) para Mutação do gene da Protrombina e Mirzaei, Farzad-Mahajer (2012) e Said et al (2012) apresentaram uma prevalência para MTHFR.

Em estudo realizado por Gils, C (2016) com pacientes encaminhados para trombofilia no Hospital Universitário de Odense, na Dinamarca, o teste de trombofilia incluiu a avaliação dos seguintes parâmetros: mutação do fator V de Leiden; mutação da protrombina (G20210 A); resistência à proteína C ativada;

concentrações de proteína S livres; atividade da proteína S; atividade da proteína C; atividade anti-trombina (medida usando Métodos IIa e Xa); homocisteína plasmática; e anticorpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico, anticorpos  $\beta$  2-glicoproteína 1 [IgG e IgM] e anticorpos de cardiolipina [IgG e IgM]). E os valores da proteína C reativa, lipídios e glicose plasmática foram medidos, além de uma avaliação hematológica padrão, incluindo uma contagem. Ainda em comparação, Kalil *et al.*, (2008) realizou como exames para pesquisa de trombofilia: dosagem de antitrombina e proteína C (método funcional com substrato cromogênico), determinação da proteína S (método coagulométrico), mutação do fator V de Leiden (método PCR-RFLP-Mutação R506Q) no gene do fator V, anticardiolipina IgG (imunoenzimático), anticardiolipina IgM (método imunoenzimático), anticoagulante lúpico (método automatizado-BCS), mutação da protrombina (método PCR para detecção de mutação G20210A do gene da protrombina) e dosagem da homocisteína (cromatografia líquida de alta performance ou método HPLC).

Algumas diretrizes não apoiam a pesquisa de marcadores séricos para trombofilia hereditária, a menos que esteja presente história pessoal ou familiar prévia de tromboembolismo. No entanto, a maioria dos serviços de ginecologia e obstetrícia consideram clinicamente útil investigar presença de trombofilias hereditárias em mulheres com antecedentes de complicações obstétricas (FERREIRA *et al.*, 2017).

A perda fetal em pacientes com trombofilia poderia ser explicada pela formação excessiva de trombos venosos intraplacentários e infartos placentários, levando secundariamente a uma insuficiência placentária. No entanto, outros mecanismos fisiopatológicos devem estar envolvidos, uma vez que é possível ocorrer resultados gestacionais adversos mesmo na ausência de trombose placentária. (BARROS *et al.*, 2014). Esteve presente essa perda fetal em 46,4% dos pacientes com trombofilia no estudo de Gils, C (2016). Além disso, Mierla *et al.*, (2012) observou combinação dos dois polimorfismos, protrombina (A20210G) e fator V Leiden e revelou uma correlação significativa entre eles e a perda fetal precoce. Ainda nesse contexto, Figueiró-Filho e Oliveira (2007) demonstraram que, dentre as trombofilias, a presença das deficiências das proteínas C e S e antitrombina foi mais frequente no grupo de pacientes que apresentavam história de abortamentos recorrentes e perdas fetais, enquanto

Kashif, Kashif, Saeed (2015) e Said et al (2012) associaram significativamente a mutação do fator V Leiden na perda recorrente da gravidez.

Outro fator associado a trombofilia foi a pré-eclâmpsia. Os riscos relativos encontrados para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia grave na presença de anticorpos antifosfolípidos e/ou trombofilias hereditárias foram todos elevados (FIGUEIRO-FILHO, 2011). Ferreira *et al.*, (2017) observou recorrência de pré-eclâmpsia grave em 27,8% das pacientes. Karadag *et al.*, (2017) sugeriu envolvimento de deficiência de Proteína S e a deficiência de Proteína C. Já em contrapartida, Said *et al.*, (2012) não apresentou associações significativas entre nenhuma das trombofilias hereditárias e pré-eclâmpsia grave.

No que diz respeito ao retardo de crescimento fetal, Mierla *et al.*, (2012) em estudo no Hospital Memorial da Vida, em Bucareste-Romênia, mostrou uma alta prevalência (68%) de trombofilia em gravidez com restrição de crescimento. Achado esse consistente com estudo realizado no Irã, onde Jamal *et al.*, (2010), mostrou uma associação significativa entre restrição do crescimento intra-uterino e trombofilia. A diferença na prevalência da mutação do gene MTHFR (C677T) e deficiência de proteína S entre dois grupos em estudo de Mierla *et al.*, (2012) foi estatisticamente significativa. Enquanto que Jamal *et al.*, (2010) relataram uma associação entre o FVL e a restrição de crescimento fetal.

O tratamento anticoagulante tem como finalidades: prevenir o tromboembolismo, evitar malefícios ao feto (hemorragia, teratogênese, malignidade e mutações genéticas), aliviar os sintomas agudos e desconfortáveis da mulher, minimizar as sequelas pós-flebíticas desta afecção, além de prevenir as complicações da trombofilia (trombose venosa ou embolia pulmonar). (Bates et al, 2008). Dessa forma, o início do tratamento deve ser o mais precoce possível (Kalil, 2008). Sendo assim de fundamental importância considerar a investigação das trombofilias, para definir com maior precisão o impacto desta condição sobre os resultados obstétricos adversos, bem como apontar a melhor intervenção baseada em evidências (Ferreira et al, 2017).

Segundo Barros *et al.*, (2014) 30% das pacientes receberam exclusivamente heparina (heparina não fracionada ou de baixo peso molecular) subcutânea e 70% receberam enoxaparina associada ao AAS 100 mg ao dia. De acordo com Figueiró-Filho *et al.*, (2012) a utilização de enoxaparina, independentemente de outras medicações (aspirina, vitaminas do complexo B e

ácido fólico), mostrou-se benéfica na prevenção de resultados obstétricos adversos na população do presente estudo. Observou-se ainda em estudo conduzido em gestantes com histórico de perdas gestacionais e portadoras de trombofilias, que a utilização de HBPM sozinha ou combinada com AAS foi eficaz nos desfechos gestacionais, quando comparada à utilização de AAS isolado. O tratamento com HBPM parece ser o mais indicado, por apresentar menores complicações materno-fetais; entretanto, o custo pode ser um fator limitante (Kalil, 2008).

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após resultados obtidos e analisados, é notória a existência de um número significativo e complicações a respeito da trombofilia e a sua grande associação com a gestação. Existem ainda, diversas contradições no que diz respeito a seu diagnóstico, tratamento mais adequado e associações a possíveis complicações. Porém, é grande a escassez de trabalhos que relatem de forma clara e organizada a respeito dessa problemática.

Visto isso, vale destacar a importância em se obter um diagnóstico precoce, para uma possível profilaxia adequada, afim de evitar possíveis acidentes tromboembólicos e se estabelecer um tratamento correto e eficaz, para tratar não só a trombofilia, como também suas complicações relacionadas a gestação, tais como: natimorto, pré-eclâmpsia, retardo de crescimento fetal, etc.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALFIREVIC, Z; MOUSA, HA; MARTLEW, V; BRISCOE, L; PEREZ-CASAL, M, TOH, CH. Postnatal screening for thrombophilia in women with severe pregnancy complications. **Obstet Gynecol.** v. 97, n. 5, p. 753-9, 2001.

ALMEIDA, JM. Trombofilia Hereditária e Gravidez: controvérsias Atuais. **Faculdade de Medicina da Universidade do Porto**, 2010.

BAPTISTA, FS; OLIVEIRA, ALML; ZUGAIB, M; BITTAR RE. Protocolos assistenciais: Clínica Obstétrica FMUSP. **Atheneu**; v. 3, p. 193-204., 2008.

BARROS, V.; IGAI, A.; ANDRES, M.; FRANCISCO, R; ZUGAIB, M. Resultados gestacionais e trombofilias em mulheres com história de óbito fetal de repetição. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 36, n. 2, p. 50-55, 2014.

BATES, S.M. et al, Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: **American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines**, v. 133 n. 6, p. 844S-886S, 2008.

BATES SM, GREER IA, MIDDELDORP S, VEENSTRA DL, PRABULOS AM, VANDVIK PO. Thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. v. 141, n. 2, p. 691S-736S, 2012.

BERECZKY, Z., GINDELE, R., SPEKER, M. AND KÁLLAI, J. Deficiencies of the natural anticoagulants – novel clinical laboratory aspects of thrombophilia testing. **The journal of the international Federation of Clinical Chemistry and Laboratory medicine**, v. 27, n. 2, p. 130-146, 2015.

CHAN, WS; REY, E; KENT, NE et al. Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada**, v. 36 n. 6, p. 527-53, 2014.

DUSSE, LM; CARVALHO, MG; BRAGANÇA, WF; PAIVA, SG; GODOI, LC; GUIMARÃES, DA. Inherited thrombophilias and pre-eclampsia in Brazilian women. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 134, n. 1, p. 20-3, 2007.

ERIKSEN; L, PACHLER JH. Venous thrombectomy in pregnancy. A follow-up study. **Ugeskr Laeger.** v. 161, p. 5683-6, 1999.

FERREIRA, C.; FIGUEIRÓ-FILHO, E.; OLIVEIRA, V.; PEREIRA, E. Tromboprofilaxia e desfechos materno-fetais de mulheres com marcadores séricos para trombofilias hereditárias e antecedentes de complicações obstétricas. **Revista Brasileira de Saúde Materna Infantil** v. 17, n. 4, p. 699-704, 2017.

FIGUEIRÓ-FILHO, E.; OLIVEIRA, V.; Associação entre abortos recorrentes e perdas fetais com a presença de trombofilias e anticorpos antifosfolípidos em mulheres do Brasil Central. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 29, n. 11, p. 561-567, 2007.

FIGUEIRÓ-FILHO, E.; OLIVEIRA, V.; COELHO, L.; BREDÁ, I. Marcadores séricos de trombofilias hereditárias e anticorpos antifosfolípidos em gestantes com antecedentes de pré-eclâmpsia grave. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**. v. 34, n. 1, p. 40-6, 2012.

FIGUEIRÓ-FILHO, E.; OLIVEIRA, V.; BREDÁ, I.; COELHO, L.; FERREIRA, C. Eficácia de intervenção com enoxaparina baseada em sistema de pontuação nos desfechos perinatais de gestantes com trombofilias. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 34, n. 10, p. 459-465, 2012.

FLEURY. Medicina e Saúde. Portal Médico. Disponível: [http://www.fleury.com.br/medicos/medicina-e-saude/manuais/manual\\_hematologia/Pages/trombofilias.aspx](http://www.fleury.com.br/medicos/medicina-e-saude/manuais/manual_hematologia/Pages/trombofilias.aspx). Acesso em 15 de abril de 2018.

FONSECA, A. As Trombofilias Hereditárias na Grávida: do Risco Trombótico ao Sucesso da Gravidez. **Acta Medica Portuguesa**, v. 25, n. 6, p. 433-441, 2012.

GILS, C.; Thrombophilia prevalence among women with placenta-mediated pregnancy complications. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 134, n. 2, p. 156-159, 2016.

GREER, I.A., Low molecular weight heparin for pregnancy complications? **Thrombosis Research**, v. 123, n. 3 p. S22-5, 2009.

JAMAL, A.; HANTOSHZADEH, S.; HEKMAT, H; ABBASI, S. The Association of Thrombophilia with Fetal Growth Restriction. **Archives of Iranian Medicine**, v. 13, n.6, 2010.

JAMES, A.H.; L.R. BRANCAZIO, T.L. Ortel, Thrombosis, thrombophilia, and thromboprophylaxis in pregnancy. **Clinical Advances Hematology & Oncology**, v. 3 n. 3, p. 187-97, 2005.

James A. Practice bulletin no. 123: thromboembolism in pregnancy. **Obstetrics & Gynecology**, v. 118 n. 3, p. 718-29, 2011.

JONG, P.; QUENBY, S.; BLOEMENKAMP, K.; BRAAMS-LISMAN, B. ALIFE2 study: low-molecular-weight heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia - study protocol for a randomized controlled trial. **Trials**, v. 16, n. 1, 2015.

KALIL, JA et al. Investigação de trombose venosa na gravidez. **Jornal Vascular Brasileiro**, v.7, n.1, 2008.

KARADAG, C.; YOLDEMIR, T.; KARADAG, S.; İNAN, C. Obstetric outcomes of recurrent pregnancy loss patients diagnosed with inherited thrombophilia. **Irish Journal of Medical Science**, v. 186, n. 3, p. 707-713, 2017.

KASHIF, S.; KASHIF, M.; SAEED, A. The association of factor V leiden mutation with recurrent pregnancy loss. **Journal of Pakistan Medical Association**, v. 65, n. 11, 2015.

KNIGHT, M; KENYON, S; BROCKLEHURST, P; NEILSON, J; SHAKESPEARE, J; KURINCZUK, JJ. Saving lives, improving mother's care: lessons learned to inform future maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity, 2009.

KRABBENDAM, I; FRANX, A; BOTS, ML; FIJNHEER, R; BRUINSE, HW. Thrombophilias and recurrent pregnancy loss: a critical appraisal of the literature. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 118, n. 2, p. 143-53, 2005.

KUPFERMINC, MJ; FAIT, G; MANY, A; GORDON, D; ELDOR, A; LESSING, JB. Severe preeclampsia and high frequency of genetic thrombophilic mutations. **Obstetrics & Gynecology**. v. 96, n. 1, p. 45-9, 2000.

LANE, D et al. Antithrombin III mutation database: second update. For the plasma Coagulation Inhibitors Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. **Thrombosis and Haemostasis**, v. 77, p. 197-211, 1997.

LIMA, R.; MOREIRA, M. Trombofilia hereditária: um caso, várias questões. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**, v. 31, p. 334-40, 2015.

MARTINELLI, I; DE STEFANO, V; TAIOLI, E; PACIARONI, K; ROSSI, E; MANNUCCI, PM. Inherited thrombophilia and first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. **Thrombosis and Haemostasis**. v. 87, n. 5, p. 791-5, 2002.

MIDDELDORP, S; VAN, HV. Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? **British Journal of Haematology**, v. 143, n. 3, p. 321-35., 2008.

MIERLA, D. et al. Association of Prothrombin (A20210G) and Factor V Leiden (A506G) with Recurrent Pregnancy Loss. **A Journal of Clinical Medicine**, v. 7 n. 3, 2012.

MIRZAEI, F.; FARZAD-MAHAJERI, Z. Association of hereditary thrombophilia with intrauterine growth restriction. **Iranian Journal of Reproductive Medicine**, v. 11, n. 4, p. 275-278, 2012.

NELSON, S.M; GREER, IA. Thrombophilia and the risk for venous thromboembolism during pregnancy, delivery, and puerperium. **Obstetrics & Gynecology Clinics of North America**, v. 33, n. 3, p. 413-27, 2006.

PARDINI, H. Manual de exames. 1st ed, 2015.

PABINGER I. Thrombophilia and its impact on pregnancy. **Thrombosis Research**, v. 123, n. 3, p.16-21, 2009.

PIERANGELI, SS; LEADER, B; BARILARO, G; WILLIS, R; BRANCH DW. Acquired and inherited thrombophilia disorders in pregnancy. **Obstetrics & Gynecology Clinics of North America**, v. 38, n. 2, p. 271-95, 2011.

RAMSAY, R; BYRD, L; TOWER, C; JAMES, J; PRESCOTT, M; THACHIL, J. The problem of pulmonary embolism diagnosis in pregnancy. **British Journal of Haematology**, v. 170, n. 5, p. 727-8, 2015.

**Royal College of Obstetricians and Gynaecologists – RCOG.** Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. London: RCOG; 2015.

SAID, J.; HIGGINS, J.; MOSES, E.; WALKER, S.; MONAGLE, P.; BRENNECKE, S. Inherited Thrombophilias and Adverse Pregnancy Outcomes. **Obstetric Anesthesia Digest**, v. 33, n.1, p.50, 2012.

SEP, S; VERBEEK, J; KOEK, G; SMITS, L; SPAANDERMAN, M; PEETERS, L. Clinical differences between early-onset HELLP syndrome and early-onset preeclampsia during pregnancy and at least 6 months postpartum. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, v. 202, n. 3, p. 271, e 1-5, 2010.

SIMCOX, LE; ORMESHER, L; TOWER, C; GREER, IA. Pulmonary thromboembolism in pregnancy: diagnosis and management. **Breathe**, v. 11 n. 4, p. 282-9, 2015.

ZAHED, LF; RAYES, RF; MAHFOUZ, RA; TAHER, AT; MAAROUF, HH; NASSAR, AH. Prevalence of factor V Leiden, prothrombin and methylene tetrahydrofolate reductase mutations in women with adverse pregnancy outcomes in Lebanon. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, v. 195, n. 4, p. 1114-8, 2006.