

ANÁLISE FISIOPATOLÓGICA DA TROMBOFILIA EM GESTANTES



Jaqueline Aparecida do Nascimento Silveira¹, Raquel Pereira Furlan¹, Gláucia Dehn Mahana², Daisy Machado^{3,A}

^AGraduada em Biomedicina pela Universidade São Francisco; Biomédica.

²Docente do curso de Biomedicina da Universidade Santo Amaro; Mestre em Patologia pela Universidade de São Paulo. Brasil

³Docente do curso de Biomedicina da Universidade São Francisco; Doutora em Biologia Funcional e Molecular pela Universidade Estadual de Campinas. São Paulo. Brasil.

RESUMO

As trombofilias podem ser definidas como distúrbios hemostáticos onde há um aumento dos fatores pró-trombóticos, podendo resultar em trombose venosa ou arterial. As trombofilias podem ser divididas em dois grupos: as hereditárias e as adquiridas. A gravidez naturalmente constitui um estado de hipercoagulabilidade preparatório para o parto, diminuindo a atividade fibrinolítica e aumentando a agregação plaquetária. Dessa forma, mulheres em estado gravídico diagnosticadas com trombofilia podem desenvolver mais problemas clínicos do que mulheres não grávidas. Este estudo visou descrever as trombofilias de maior incidência em gestantes, e as suas manifestações clínicas, os principais métodos de diagnóstico e o perfil das mulheres testadas. Os estudos acerca da temática foram identificados por busca nas bases de dados PUBMED, SciELO, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Google Acadêmico, livros e manuais de instituições governamentais voltados a área da saúde. Após análise dos artigos estudados, a deficiência de proteína S, mutação do fator V Leiden, hiperhomocisteinemia e a síndrome antifosfolípide foram trombofilias mais recorrentes, diagnosticadas em gestantes, sendo que as manifestações obstétricas mais comuns foram: aborto prévio e recorrente, restrição do crescimento fetal, pré-eclâmpsia grave, ocorrência de tromboembolismo venoso (TEV) e trombose venosa profunda (TVP). Pesquisas de custo-efetividade ressaltaram que o uso em massa de testes para diagnóstico de trombofilias não foram eficazes na redução e prevenção de mortes ou distúrbios obstétricos. Dessa forma é necessário que os exames sejam realizados em um público cuidadosamente selecionado, para que as profilaxias e os tratamentos corretos sejam aplicados.

Palavras-chave: Trombofilia. Hipercoagulabilidade. Gestação.

ABSTRACT

Thrombophilia can be defined as hemostatic disorders where there is an increase of prothrombotic factors, which may result in venous or arterial thrombosis. Thrombophilia can be divided into two groups: hereditary and acquired. Pregnancy naturally constitutes a state of hypercoagulability preparing for childbirth, decreasing fibrinolytic activity and increasing platelet aggregation. Thus, pregnant women diagnosed with thrombophilia may develop more clinical problems than non-pregnant women. This study aimed to describe the thrombophilias of higher incidence in pregnant women, their clinical manifestations, the main diagnostic

^AAutor correspondente: Daisy Machado - E-mail: daisy.machado@usf.edu.br – ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6435-6159>

methods and the profile of the women tested. Studies on the subject were identified by searching the databases PUBMED, SciELO, Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences (LILACS), Google Scholar, books and manuals from government institutions focused on the health area. After analysis of the articles studied, protein S deficiency, factor V Leiden mutation, hyperhomocysteinemia and antiphospholipid syndrome were the most recurrent thrombophilias diagnosed in pregnant women, and the most common obstetric manifestations were: previous and recurrent abortion, fetal growth restriction, severe preeclampsia, occurrence of venous thromboembolism (VTE) and deep vein thrombosis (DVT). Cost-effectiveness have pointed out that the mass use of tests for the diagnosis of thrombophilia have not been effective in reducing and preventing deaths or obstetric disorders. Therefore, it is necessary that the exams be carried out in a carefully selected public, so that the correct prophylaxis and treatments are applied.

Keywords: Thrombophilia. Hypercoagulability. Gestation.

INTRODUÇÃO

O termo “trombofilia” foi utilizado pela primeira vez por Nygaard e Brown, em 1937, onde os autores a descreveram como “doença arterial oclusiva”, correlacionada, ocasionalmente, com tromboembolismo venoso (TEV) [1]. Anos mais tarde, em 1980, a deficiência de proteínas anticoagulantes, como proteína C e proteína S foi descrita como fator de risco para TEV [2,3].

As trombofilias são desordens hemostáticas onde há um aumento dos fatores pró-trombóticos, podendo resultar em tromboes venosas ou arteriais. Atingem cerca de 15% da população caucasiana, que possuem predisposição a tromboes [4]. É considerada uma doença multifatorial, isto é, depende de diversos fatores, genéticos e ambientais, para que ela se manifeste, dentre esses fatores é possível citar obesidade, tabagismo, viagens de avião, uso de hormônios e/ou medicamentos, imobilização, entre outros [5,6].

A trombofilia pode ser classificada em hereditária ou adquirida, sendo a primeira determinada pela predisposição genética à ocorrência de tromboes [6]; já a segunda ocorre em consequência de outras manifestações clínicas, como neoplasia, uso de medicamentos, principalmente de reposição hormonal, como anticoncepcionais orais, síndrome do antifosfolípide, imobilização, entre outros [7].

Trombofilia hereditária

As trombofilias hereditárias podem ser descritas como propensões genéticas a eventos trombóticos. Dentre as principais, pode-se citar as deficiências de fatores anticoagulantes, como antitrombina, proteína C e proteína S, e mutações nos fatores de coagulação como do Fator V Leiden e gene G20210A da protrombina (Fator II), além da mutação do gene C677T, variante termolábil da enzima metileno-tetra-hidrofolato redutase (MTHFR), gerando hiper-homocisteinemia [4,7,8,9]. Essas trombofilias se manifestam, com mais frequência, na forma de TEV, acometendo uma população mais jovem (< 45 anos). Além disso, em até 1/3 dos casos possui episódio de pelo menos um TEV no histórico familiar [7,9].

Deficiência de Antitrombina

A antitrombina é um dos principais anticoagulantes naturais, ao lado da proteína S e C, e realiza atividades inibitórias de fatores da coagulação, como trombina, IXa, Xa, e XIa, ou seja, a sua deficiência gera um estado de hipercoagulabilidade. Essa condição é descrita como autossômica dominante, sendo mais comum a sua manifestação em indivíduos heterozigotos [9,10,11].

A deficiência genética de antitrombina pode ser classificada em tipo I quantitativo e tipo II qualitativo. A primeira é consequência de mutações ou deleções genéticas que resultam na diminuição dos níveis de antitrombina (abaixo de 50% do normal), e ainda, das suas funções. Já o tipo II qualitativo é caracterizado por níveis normais de antitrombina, mas com suas funções deficientes [11,12].

Deficiência Proteína C

A proteína C é um anticoagulante natural, dependente da vitamina K, que inibi os fatores Va e VIIIa, responsáveis pela ativação de trombina. A sua deficiência é descrita como autossômica dominante e se apresenta clinicamente em dois tipos. O tipo I quantitativo, é o tipo mais frequente e é caracterizado pela diminuição dos níveis de proteína C e das suas funções. O tipo II qualitativo apresenta as atividades funcionais mais reduzidas quando comparadas a seus níveis circulantes [10,11,12].

Deficiência Proteína S

A proteína S é dependente da vitamina K e é um cofator da proteína C na inibição dos fatores Va e VIIIa, ou seja, a sua deficiência interfere na inativação dos fatores Va e VIIIa pela proteína C, gerando um estado de hipercoagulabilidade. O déficit da proteína S é descrito como autossômica dominante, sendo a forma homozigota a mais suscetível à eventos trombóticos. Está presente em 10% dos indivíduos acometidos de trombose venosa profunda (TVP) [10,11].

Apresenta três formas clínicas importantes. O tipo I é caracterizado por diminuição nos níveis de proteína S livre e total. O tipo II apresenta redução nas atividades do cofator. E por fim, o

tipo III é descrito como níveis normais da proteína S total, mas com redução da proteína S livre [10,11,12].

Fator V Leiden

A mutação do Fator V Leiden foi descrita primeiramente em 1994 e é o tipo de trombofilia hereditária que acontece com maior frequência, com incidência em 40 a 50% dos casos de TEV. Heterozigotos possuem de 3 a 8 vezes mais chances de episódios de TEV, enquanto homozigotos possuem ocorrência de 50-100 vezes [9,11].

É considerada uma condição autossômica dominante, com mutação no gene que produz o fator V, ocorrendo a troca da arginina por glutamina na posição 506, local em que ocorre a clivagem do fator Va pela proteína C, ou seja, com essa mutação no local de clivagem, é gerada uma resistência da proteína C, impedindo que a mesma bloqueie o fator Va, levando a um estado de hipercoagulabilidade [10,11].

Mutação do gene G20210A da protrombina (Fator II)

A mutação do gene G20210A da protrombina foi descrita pela primeira vez em 1996. É considerada a segunda forma mais comum de trombofilia hereditária, sendo detectada em 6 a 18% dos casos de TEV. Contribui para a incidência de eventos tromboembólicos em até 3 vezes, quando comparadas a população normal. Essa mutação ocorre com a troca de guanidina por adenina na posição 20210, na região não traduzida 3' do gene protrombina. Essa mutação gera uma produção exacerbada de trombina, favorecendo a ocorrência de trombos [9,10].

Hiper-homocisteinemia

Homocisteinemia pode ser definida como um aumento

desequilibrado das concentrações plasmáticas do aminoácido homocisteína. Manifesta-se clinicamente em homozigose e pode ser considerada uma condição rara [9].

O aumento nos níveis de homocisteína é consequência de uma mutação na posição 677 do gene metileno-tetraidrofolato redutase (MTHFR), enzima responsável pelo metabolismo de homocisteína, resultando na termolabilidade da enzima e atividade enzimática reduzida [10,9].

Trombofilia adquirida

As trombofilias adquiridas são ocasionadas por outras situações clínicas que geram um estado de hipercoagulabilidade, dentre essas situações é possível citar síndrome antifosfolípide, neoplasias, uso de medicamentos hormonais, como anticoncepcional oral, imobilização, operações, gravidez, dentre outros [7,13].

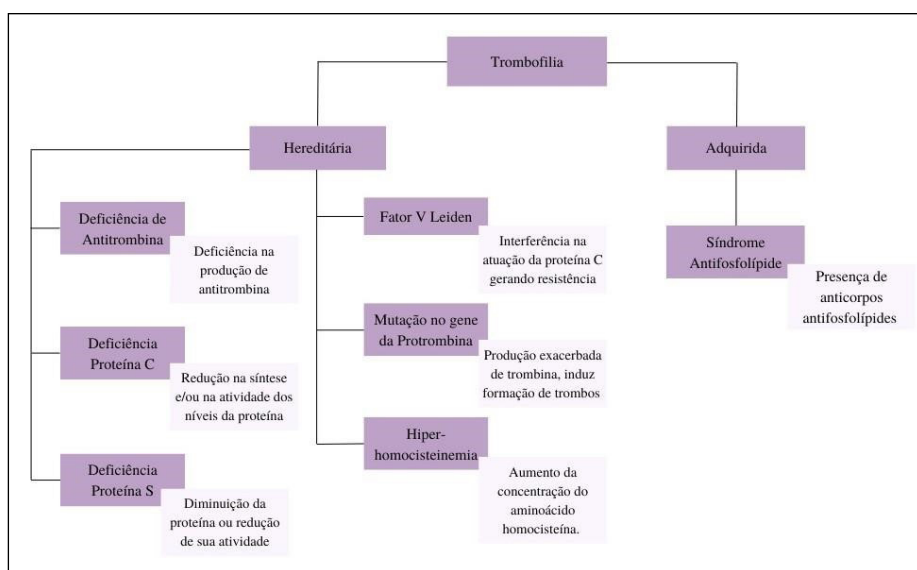
Síndrome do anticorpo antifosfolípide

A síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAAF) é uma condição autoimune, caracterizada pela presença de anticorpos antifosfolípidos (imunoglobulinas de isótipos IgG, IgM, IgA ou mistas) como o anticoagulante lúpico, anticorpo anticardiolipina e anti-beta 2 glicoproteína I [10,13].

Esses anticorpos associam-se a conjuntos de proteínas plasmáticas, principalmente a β 2-glicoproteína I e a protrombina, e fosfolípidos de membrana, formando complexos que originam coágulos. Eventos trombóticos venosos estão mais frequentemente associados à síndrome antifosfolípide (cerca de 70% dos casos), quando comparados a acontecimentos arteriais (cerca de 30%) sendo a TVP sua apresentação mais habitual [13].

As informações referentes às principais trombofilias, hereditárias e adquiridas, estão esquematizadas na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma das principais trombofilias hereditárias e adquiridas.



Fonte - Próprio autor.

Gestação

Durante o período gestacional, a mulher passa por mudanças fisiológicas que geram um estado de hipercoagulabilidade natural. Essas alterações visam à proteção da mulher durante a gestação, parto e pós-parto, reduzindo as chances de ocorrência de hemorragias e favorecendo a hemostasia após o parto [14, 15].

Dentre as principais alterações hemostáticas é possível citar uma elevação nos níveis dos fatores da coagulação I, VII, VIII, X e von Willebrand e aumento de fibrinogênio. Ademais, há diminuição dos níveis de anticoagulantes naturais proteína S e resistência a proteína C ativada, ainda a redução das atividades fibrinolíticas [16, 17]. Além das mudanças fisiológicas, outros fatores podem contribuir para a formação de trombos na grávida, como pressão uterina da veia cava inferior e de outros vasos pélvicos e elevação dos níveis hormonais [18].

A mulher em estado gestacional, quando comparadas a mulheres não grávidas, possui de 5 a 6 vezes mais chances de desenvolver doenças tromboembólicas. A ocorrência de TVP é a mais frequente em mulheres grávidas, equivalente a 75% dos casos de TEV, enquanto a embolia pulmonar, mais comum no pós-parto, tem manifestação em aproximadamente 20% [6]. Em relação ao local de maior incidência de TVP nas mulheres grávidas, podem-se destacar as veias proximais do membro inferior esquerdo (79% das veias iliofemorais) [14].

O estado de hipercoagulabilidade natural das gestantes, quando somado a alguma deficiência ou mutação trombofílica, eleva ainda mais as chances de episódios de TEV, podendo resultar em sérias complicações obstétricas como trombose placentária, hipertensão gestacional, descolamento de placenta, restrição de crescimento fetal intrauterino e óbito fetal [15, 18]. Dessa forma, as consequências da associação entre trombofilia e gravidez aumenta a mortalidade materna, durante e após a gravidez, expondo consideravelmente a vida da mãe e do feto [17]. Dessa forma, o objetivo do trabalho foi descrever a fisiopatologia da trombofilia com ênfase nas gestantes, identificando as mutações e deficiências hereditárias e adquiridas (este trabalho analisou apenas a síndrome do anticorpo antifosfolípideo) de maior incidência entre as grávidas, correlacionando com as principais manifestações e complicações clínicas, além de apresentar os principais métodos diagnósticos e descrever o perfil das mulheres grávidas que devem ser testadas para trombofilia.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para a elaboração do presente trabalho foi realizada uma pesquisa descritiva e de revisão bibliográfica, visando a obtenção de artigos de estudos de caso e de revisão, nas bases de dados PUBMED, SciELO, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Google Acadêmico, livros e manuais de instituições governamentais voltados a área da saúde. Para isso, foram utilizadas as seguintes palavras chaves: “trombofilia”, “trombofilia na gestação”, “thrombophilia” AND “pregnancy”. Foram obtidos materiais que abrangem o período de 1937 a 2022.

Para critério de inclusão foram considerados artigos em inglês e português que tenham como objetivo a análise fisiopatológica da trombofilia com foco em gestantes, enquanto para exclusão, os artigos que não tratam desse assunto ou que são irrelevantes para o tema.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para a conclusão bem-sucedida de uma gestação, é necessário o estabelecimento eficiente do sistema vascular útero-placentário, para isso, ocorre alterações nas artérias espiraladas, além da atuação do processo de hipercoagulabilidade natural, aumentando os níveis de fatores pró-coagulantes e diminuição dos fatores anticoagulantes e fibrinólise. Pacientes em estado gravídico, que sejam portadoras de algum tipo de trombofilia, podem receber estímulos aumentados, o que poderá resultar na formação de trombos, ocasionando complicações obstétricas [4].

As desordens obstétricas e as ocorrências de TEV, decorrentes de eventos tromboembólicos placentários, são os principais fatores causais de morbidade e mortalidade materna e fetal. Diante disso, nos últimos anos, pesquisas foram realizadas a fim de compreender os processos fisiopatológicos que ocasionam a trombose. Dessa forma, alterações foram identificadas, no que diz respeito a anormalidades genéticas no sistema de coagulação sanguínea, desencadeando uma predisposição elevada a processos tromboembólicos, o que foram denominadas trombofilias hereditárias. Esse tipo de trombofilia eleva a ameaça de abortamentos no primeiro trimestre de gestação [6].

Dentre as trombofilias mais recorrentes, pode-se destacar: deficiência de antitrombina, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, mutação fator V Leiden, mutação do gene G20210A da protrombina, hiper-homocisteinemia (trombofilias hereditárias) e síndrome do anticorpo antifosfolípide (trombofilia adquirida). As complicações obstétricas mais comuns, associadas a essas trombofilias, são abortos recorrentes, ocorrência de pré-eclâmpsia grave, restrição de crescimento intra-uterino e perdas fetais [4, 9, 13].

Figueiró-Filho e Oliveira [4] desenvolveram uma pesquisa com o objetivo de apurar a relação entre as trombofilias hereditárias e adquiridas e abortos, além de pré-eclâmpsia. Para isso, foi realizado um estudo observacional com 48 gestantes, do Ambulatório de Gestação de Alto Risco da Faculdade de Medicina (FAMED) da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS). Das 48 mulheres grávidas, 31 (65%) apresentaram histórico de abortos recorrentes, perdas embriofetais e restrição de crescimento intra-uterino (grupo AB); enquanto 17 (35%) manifestaram histórico de pré-eclâmpsia (grupo PE). Das 31 mulheres, pertencentes ao grupo AB, foi identificado positividade para trombofilias hereditárias em 27% das amostras, sendo as mais predominantes às deficiências de proteína S com 32% (nove) de ocorrência, antitrombina com 16% (cinco), e proteína C com 13% (quatro). Já no grupo PE, os autores observaram resultados positivos para trombofilia hereditária em 4% das amostras, das quais, proteína C, S e hiper-homocisteinemia, apresentaram índices de ocorrência

semelhantes, em torno de 6% (uma). Com respeito à prevalência de anticorpos antifosfolípidos, os autores analisaram resultados positivos em 13% (seis) em mulheres do grupo AB, enquanto 2% (uma) das gestantes pertencentes do grupo PE.

Figueiró-Filho et al. [8] apresentaram resultados complementares e parcialmente semelhantes à pesquisa anterior, ao desenvolverem um estudo para analisar a ocorrência de marcadores séricos para trombofilias hereditárias e adquiridas em mulheres grávidas com histórico de pré-eclâmpsia. Para isso, foram analisadas 113 gestantes atendidas no Hospital Universitário da Faculdade de Medicina da Universidade de Mato Grosso do Sul. Os autores dividiram as gestantes estudadas em dois grupos, sendo que 81 (72%) foram inseridas no Grupo Estudo (GE) (mulheres grávidas com histórico de pré-eclâmpsia em gestações anteriores); e 32 (28%) foram alocadas no Grupo Controle (GC) (mulheres em estado gravídico sem doença determinada e com, ao mínimo, um nascimento). No grupo GE, a análise de trombofilias hereditárias apresentou positividade em 41% (33) da amostra, sendo que as trombofilias hereditárias mais comuns, de forma isolada, foram: deficiência de proteína S (11,1%- nove casos), hiper-homocisteinemia (7,4%- seis casos) e deficiência de antitrombina (2,5%- dois casos). A pesquisa de anticorpos antifosfolípidos apresentou resultado positivo em 31% (25) da amostra, verificando a ocorrência de anticoagulante lúpico em 16,1% da amostra. Já no grupo GC, a análise de marcadores de trombofilias hereditárias apresentou resultado positivo em 6% (duas) da amostra, dos quais foi observada a presença de deficiência de proteína S e deficiência de antitrombina, um caso cada; enquanto para a pesquisa de anticorpos antifosfolípidos não foi encontrada alguma ocorrência.

Kalil et al. [17] realizaram um estudo a fim de avaliar as principais causas de trombofilia em mulheres grávidas e em estado pós-parto, que possuam diagnóstico de TVP. Para isso, foram estudadas 42 mulheres em estado gravídico e puérperas, diagnosticadas com TVP, que foram direcionadas ao Hospital e Maternidade São Luiz. Em 9,5% das pacientes, foi observado TVP no primeiro trimestre gestacional; em 26,2%, no segundo trimestre; e em 64,3%, no terceiro trimestre. Das 42 mulheres, 12 (28,5%) apresentaram positividade para trombofilia, dentre elas, 14,3% (seis) manifestaram mutação do Fator V de Leiden; 7,1% (três) apresentaram resultados positivos na pesquisa de anticorpos antifosfolípidos. Em 7,1% os autores observaram a presença de deficiência de antitrombina, deficiência de proteína C e S (um caso cada).

Em 2014 foi realizado um levantamento de dados [18] com o intuito de avaliar a associação entre trombofilias e as complicações obstétricas mais comuns em grávidas com histórico de perdas fetais recorrentes (ao menos duas) após a 20ª semana de gravidez. Dessa forma, foram coletados dados de gestantes que realizaram o pré-natal no ambulatório do Setor de Tromboses e Gestação da Clínica Obstétrica do HCFMUSP e foram diagnosticadas com trombose e/ou trombofilias gestacionais (hereditárias ou adquiridas). No total, 20 gestantes foram incluídas no grupo de estudo, e após análise laboratorial, 11 (55%) mulheres

apresentaram positividade na pesquisa de trombofilia. Dentre essas 11 grávidas portadoras de trombofilia, sete foram diagnosticadas com síndrome antifosfolípidos, enquanto três receberam resultado positivo para deficiência de proteína S, e apenas uma paciente foi detectada com a mutação da protrombina na forma heterozigota. Com relação a complicações obstétricas, sete das 11 pacientes diagnosticadas com algum tipo de trombofilia, apresentou alguma desordem gestacional, sendo as mais recorrentes: infartos ou hematomas placentários (5/11- 45,4%), parto antes da 37ª semana (4/11- 36,3%), restrição de crescimento fetal intrauterino (2/11- 18,2%), nível de líquido amniótico reduzido e óbito fetal (1/11-9% cada).

Em 2019, Andrade et al. [6] também propuseram avaliar a associação entre trombofilias hereditárias e complicações obstétricas recorrentes. Para o desenvolvimento da pesquisa, os autores avaliaram pacientes que foram atendidas no Serviço de Obstetria da Universidade Federal de Juiz de Fora e na Faculdade de Medicina de Barbacena. Inicialmente as pacientes foram divididas em dois grupos, sendo o primeiro constituído de mulheres diagnosticadas com alguma trombofilia (70 pacientes), a partir de exames laboratoriais, e o segundo é composto por mulheres com risco obstétrico reduzido e sem trombofilias ou eventos trombóticos identificados na família (74 pacientes). Dentre as 70 pacientes diagnosticadas com alguma trombofilia, 53 casos (73,6%) apresentavam trombofilias de causa genética, as mais recorrentes foram: alteração de proteína S (16 casos- 28,6%), três casos detectados para alteração de antitrombina III (4,62%) e dois casos detectados de alteração nos níveis de proteína C (3,5%).

Jaslow et al. [19], estudaram mulheres com história de perdas gestacionais recorrentes, exclusivamente, que foram atendidas na Universidade do Tennessee, ou *Fertility Associates of Memphis*, com a finalidade de comparar a incidência de fatores determinantes para a ocorrência de perdas, em mulheres com apenas duas perdas gestacionais e mulheres com mais de duas perdas. 90% da população estudada tiveram perdas gestacionais anteriores ao completarem 13 semanas (primeiro trimestre). Dentre as 311 mulheres testadas para mutação do fator V de Leiden, 6,8% (21), apresentaram resultados anormais. Quanto à atividade de proteína C, das 261 pacientes testadas, 1,1% (três), apresentaram resultados positivos. 260 mulheres foram testadas para a funcionalidade da proteína S, 3,5% (nove) apresentaram resultados anormais. Quanto à atividade de antitrombina, 261 mulheres foram testadas, apenas 1,5% (quatro) receberam resultados anormais. Polimorfismo do gene MTHFR e homocisteína elevada foram detectados em 44 pacientes, de 314 testadas (14%). E por fim, a mutação do fator II, foi diagnosticada em cinco pacientes, de 143 (3,5%).

Coriu et al. [20] associaram a trombofilia hereditária com a ocorrência de tromboses na gravidez. Foram avaliadas 151 mulheres grávidas que apresentaram histórico de alguma complicação obstétrica, como TEV, restrição de crescimento fetal, pré-eclâmpsia e perda gestacional frequente. Após o desenvolvimento da pesquisa, os autores identificaram que 24 mulheres gestantes apresentaram eventos trombóticos, sendo

que dessas 24, sete casos foram reagentes para mutação Fator V Leiden, um caso para mutação do gene G20210A da protrombina, seis casos referentes a mutação homozigótica no gene MTHFR C677T e quatro casos para a mutação heterozigótica.

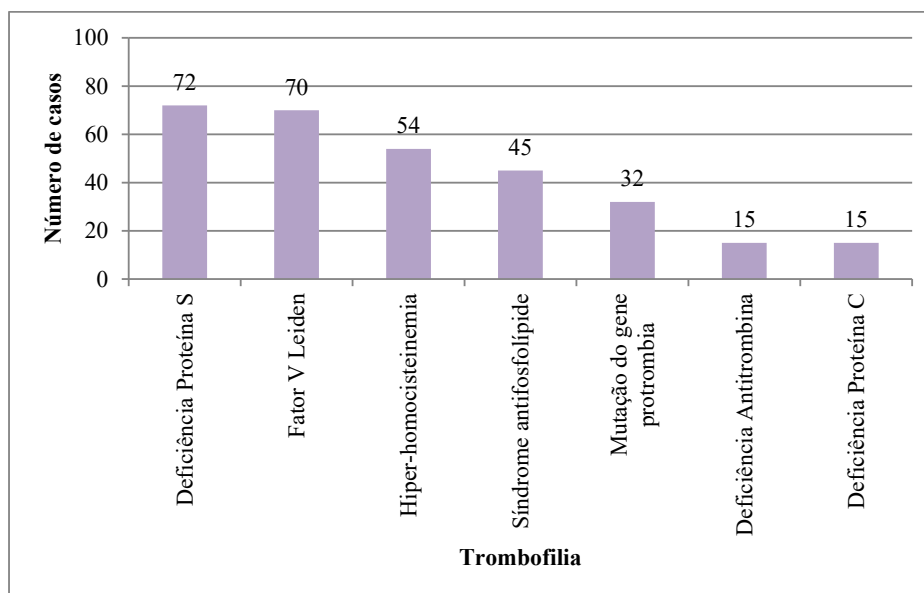
Em 2019, Elias et al. [21] avaliaram a geração de trombina no período do primeiro trimestre de gestação, em mulheres que sofreram perdas gestacionais recorrentes. Os autores avaliaram 25 mulheres grávidas que foram encaminhadas para o ambulatório comunitário de hipercoagulação. Ao final do estudo, seis gestações (24%) resultaram em abortos, enquanto 19 mulheres (76%) obtiveram nascidos vivos. No grupo de aborto, dentre as trombofilias de maior incidência no estudo, pode-se destacar: resistência a proteína C ativada com dois casos (33,33%) e deficiência de proteína S com um diagnóstico positivo (16,67%), presença de anticoagulante lúpico, deficiência de proteína C, Fator V Leiden, anticorpos para cardioplipina mutação de protrombina e antitrombina III apresentaram resultados negativos para esse grupo. Quanto ao grupo de nascidos vivos, as trombofilias mais diagnosticadas foram: resistência a proteína C ativada, apresentando nove resultados positivos (47,37%), deficiência de proteína S com sete casos (36,85%), presença de anticoagulante lúpico, que apresentou positividade em três gestantes (15,79%) e deficiência de proteína C com apenas dois casos positivos (10,53%). Fator V Leiden, anticorpos para cardioplipina mutação de protrombina e antitrombina III apresentaram resultados negativos para esse grupo. Dessa forma, de um modo geral, a ocorrência de trombofilia no grupo de nascidos vivos foi de 84,21%, em

comparação com o grupo de abortos, em que a prevalência foi de 50%.

Em 2019, uma pesquisa de coorte [22] de caráter retrospectivo que incluíam 88 pacientes gestantes diagnosticadas com alguma trombofilia foi realizada a fim de analisar a prevalência de abortos espontâneos, complicações placentárias e perdas fetais em mulheres gestantes com trombofilia. Dentre as trombofilias mais comuns, diagnosticadas nas 88 mulheres gestantes, foram: mutação Fator V Leiden heterozigoto, com 36 casos positivos (40,9%), mutação do fator II G20210AG heterozigoto, apresentando positividade em 25 mulheres (28,4%), deficiência de proteína S, presentes em 16 pacientes (18,2%), deficiência de proteína C, diagnosticadas em duas gestantes (2,2%), não houve registro de positividade para a deficiência de antitrombina III. 26 das 88 pacientes apresentavam histórico de abortos espontâneos, sendo que 17 apresentaram mais de um aborto, 11 gestantes, de 88, apresentaram uma perda fetal, enquanto 21 pacientes uma complicação placentária. Mais da metade do grupo estudado (61/88) havia histórico de uma complicação gestacional, em comparação com 31/88 mulheres, que apresentaram mais de uma complicação obstétrica.

Dessa forma, após análise e discussão dos artigos de casos estudados nesse trabalho, pode-se afirmar que a deficiência de proteína S, mutação do fator V Leiden, hiper-homocisteinemia e a detecção de anticorpos antifosfolípides (síndrome antifosfolípide) foram as trombofilias mais frequentes, diagnosticadas em mulheres grávidas, como é possível visualizar no Gráfico 1.

Gráfico 1 - Gráfico comparativo das trombofilias mais recorrentes nas gestantes, dentre os artigos estudados [4,6,8,17,18,19,20,21,22].



Fonte - Próprio autor.

Foi possível identificar que as trombofilias estão associadas diretamente a ocorrência de complicações obstétricas. Figueiró-Filho e Oliveira [4] evidenciaram a correlação entre trombofilias e abortos de repetição e perdas embriofetais, ocorrendo uma

associação. Em outra pesquisa, Figueiró-Filho et al. [8], afirmaram que houve relação entre trombofilias hereditárias e síndrome antifosfolípide e a ocorrência de pré-eclâmpsia grave. Mitic et al. [23], também associaram trombofilias com complicações

obstétricas, sendo 21, de 45 mulheres com óbito fetal intrauterino, foram diagnosticadas com trombofilia.

Andrade et al. [6], realizaram associações específicas entre as trombofilias e complicações obstétricas, e chegaram nos seguintes dados: relação entre deficiência de proteína S e aborto prévio; déficit de proteína C foi relacionado à morte fetal; antitrombina III teve relação com a morte fetal prévia. Lykke et al. [24] associaram a mutação do Fator V Leiden à restrição do crescimento fetal, com 111 casos (9,3%) relacionados ao Fator V Leiden heterozigótico, parto prematuro com 50 casos (8,2%), também relacionado

à mutação heterozigótica; quanto à mutação da protrombina G20210A, os eventos obstétricos mais recorrentes foram: restrição do crescimento fetal com 19 casos (1,6%), parto prematuro com 15 ocorrências (2,4%), ambos associados a mutação heterozigótica. Quanto à mutação MTHFR, as complicações obstétricas ordinárias foram: restrição do crescimento fetal com 521 casos (42,7%) heterozigóticos, e parto prematuro com 254 casos (41%) heterozigóticos.

As informações apresentadas estão sintetizadas no Quadro 1.

Quadro 1 - Comparação dos resultados obtidos após análise dos artigos estudados [4,6,8,17,18,19,20,21,22].

Autor	Ano	Local	Estudo	População	Resultados
Figueiró-Filho e Oliveira	2007	Ambulatório de Gestação de Alto Risco da Faculdade de Medicina (FAMED-UFMS)	Gestantes com histórico de aborto (Grupo AB) e pré-eclâmpsia (Grupo PE)	48	No Grupo AB foram identificadas, em sua maioria, trombofilia de deficiência de proteína S, com 32% de ocorrência. E no Grupo PE, proteína C, S e hiperhomocisteinemia, apresentaram ocorrência em torno de 6%.
Figueiró-Filho et al.	2012	Hospital Universitário da Faculdade de Medicina da Universidade de Mato Grosso do Sul	Gestantes com histórico de pré-eclâmpsia (Grupo GE) Mulheres sem doença determinada (Grupo GC)	113	O grupo GE apresentou positividade em 41% (33) da amostra, sendo as trombofilias mais comuns: síndrome antifosfolípide (31%), deficiência de proteína S (11,1%), hiperhomocisteinemia (7,4%).
Kalil et al.	2008	Hospital e Maternidade São Luiz	Mulheres diagnosticadas com TVP	42	Do total, 12 (28,5%) positivaram para trombofilia, dentre elas, as mais comuns foram: mutação do Fator V de Leiden (14,3%) e síndrome antifosfolípide (7,1%).
Barros et al.	2014	Ambulatório do Setor de Tromboses e Gestação da Clínica Obstétrica do HCFMUSP	Pacientes diagnosticadas com trombose e/ou trombofilia	20	Do total, 11 eram portadoras de trombofilia, 7 com síndrome antifosfolípides, 3 com deficiência de proteína S, 1 com a mutação da protrombina na forma heterozigota.
Andrade et al.	2019	Serviço de Obstetria da Universidade Federal de Juiz de Fora e na Faculdade de Medicina de Barbacena.	Grupo 1- 70 mulheres diagnosticadas com trombofilia Grupo 2- 74 mulheres sem trombofilias	144	Das 70 pacientes diagnosticadas com alguma trombofilia, as mais comuns foram: alteração de proteína S (28,6%), alteração de antitrombina III (4,62%) e alteração proteína C (3,5%).

Jaslow, Carney e Kutteh	2010	Universidade do Tennessee (Fertility Associates of Memphis)	Mulheres com história de perda gestacional	311	Do total, as trombofilias diagnosticadas, mais comuns, foram: polimorfismo do gene MTHFR e homocisteína elevada foram detectados em 44 pacientes, mutação do fator V de Leiden, com 21 casos e deficiência de proteína S, com 9 casos.
Elias et al.	2019	Ambulatório Comunitário de Hipercoagulação, Israel	Mulheres grávidas que sofreram perdas gestacionais anteriores	25	Das 11 gestantes portadoras de trombofilia, 7 foram diagnosticadas com síndrome antifosfolípide, 3 com deficiência de proteína S, e 1 com a mutação da protrombina na forma heterozigota.
Clavijo et al.	2019	Banco de dados do Departamento de Hematologia de um hospital comunitário	Pacientes diagnosticadas com trombofilia	88	Do total, 36 pacientes (40,9%) apresentavam mutação Fator V Leiden heterozigoto, 25 (28,4%) positivaram para mutação do fator II G20210AG heterozigoto e 16 pacientes (18,2%) apontaram para a presença de deficiência de proteína S.
Coriu et al.	2014	Hospital Universitário de Emergência, Departamento de Obstetrícia, Bucareste, Romênia	Mulheres grávidas que apresentaram histórico de alguma complicação obstétrica	151	24 mulheres gestantes apresentaram eventos trombóticos, sendo que dessas, 7 casos foram reagentes para mutação Fator V Leiden, 1 caso para mutação do gene G20210A da protrombina, 6 casos referentes a mutação homozigótica no gene MTHFR C677T e 4 casos para a mutação heterozigótica.

Fonte - Próprio autor.

A realização de testes diagnósticos para trombofilias, não está disponível para todas as gestantes, durante o pré-natal, apenas para aquelas que apresentem histórico individual de trombose, TEV isolada, ou TVP (em idade inferior a 50 anos), histórico familiar (primeiro grau) de trombozes, mulheres com antecedentes de abortos recorrentes prévios e tardios. Pesquisas de custo-efetividade ressaltaram que o uso em massa de testes para diagnóstico de trombofilias não foram eficazes na redução e prevenção de mortes ou desordens obstétricas. Após orientação médica, caso haja recomendação para a o rastreamento de trombofilias hereditárias e adquiridas, o mesmo deve se iniciar pela realização dos seguintes testes: ensaios para detecção da deficiência de Antitrombina, dosagem de Proteína C e S, identificação da mutação Fator V Leiden, do gene G20210A da Protrombina (Fator II) e mutações C677T no gene MTHFR [5,25].

Para a detecção da deficiência de Antitrombina, é recomendada a realização do método cromogênico, apresentando valores de referência entre 76-122%, sendo que valores inferiores a 76% são considerados positivos para deficiência de antitrombina [4]. Porém, na literatura, também foi possível encontrar a realização do método amidolítico, com valores de referência de 79-131% [18].

A Proteína C é dosada a partir do método cromogênico, cujos valores de referência estão estabelecidos em 60-120%, sendo que resultados abaixo de 60% são considerados reagentes para deficiência de proteína C [6].

A dosagem de Proteína S é realizada a partir do método coagulométrico automatizado (valor de referência de 60-120%), ou pela técnica cronométrica (valor de referência de 55-160%) ou por ELISA (valor de referencia de 55-160%), sendo que resultados inferiores ao valor mínimo de referência são considerados positivos

para deficiência de proteína S [4,6,18].

Para a confirmação da presença da mutação Fator V Leiden, é realizada amplificação pela técnica Reação em Cadeia de Polimerase (PCR), tendo como possíveis resultados: ausente, presente, na forma homocigota, ou presente, na forma heterocigota [18].

Já o diagnóstico para a mutação no gene G20210A da protrombina (Fator II) é realizado a partir de análise molecular, isto é, amplificação de DNA genômico por PCR, podendo obter os seguintes resultados: ausente, presente (homocigose) ou presente (heterocigose) [6,9].

Para a avaliação da homocisteína, a metodologia empregada foi a cromatografia líquida de alta pressão (HPLC), detecção eletroquímica ou pelo método de fluorescência. Para a interpretação da cromatografia, tem-se, como valor de referência 4-12 $\mu\text{mol/L}$, sendo que a presença de hiper-homocisteinemia é confirmada com resultados superiores a 12 $\mu\text{mol/L}$ [8,9].

A análise laboratorial da síndrome antifosfolípide é realizada a partir da pesquisa de anticorpos anticardiolipina IgM, anticoagulante

lúpico, anticorpos anti- β 2-glicoproteína I. Para a avaliação da presença de anticorpos anticardiolipina, é utilizado o método de ensaio imunoenzimático (ELISA), sendo que resultados com valores acima de 11 U MPL são considerados reagentes. A metodologia usada para a confirmação da presença de anticoagulante lúpico é a realização de testes de coagulação: tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), tempo do veneno de víbora Russel diluído (dRVVT) e tempo de inibição da tromboplastina, sendo o teste dRVVT o teste confirmatório, cujo resultados positivos são superiores a 1,21. Já para se obter resultados para a apresentação de anticorpos anti- β 2-glicoproteína I é utilizado o método ELISA, sendo que os valores superiores a 15 U/mL são considerados positivos [4,26,27].

As informações referentes aos métodos diagnóstico das trombofilias, Deficiência de Antitrombina, Proteína S e C, Mutação Fator V Leiden e do gene da Protrombina e Hiper-homocisteinemia, estão sintetizadas no Quadro 2. Já as informações acerca dos métodos diagnósticos da Síndrome Antifosfolípide, estão expostas no Quadro 3.

Quadro 2 - Principais métodos diagnósticos dos exames de Antitrombina, Proteína S e C, Mutação Fator V Leiden e do gene da Protrombina e Hiper-homocisteinemia, para o diagnóstico de trombofilia.

Exame	Método(s) Diagnóstico(s)	Valores de Referência	Resultados	Interpretação de resultados positivos
Antitrombina	Método Cromogênico Método Amidolítico	76-122% 79-131%	Resultados inferiores à referência são considerados positivos para trombofilia	Trombofilia por Deficiência de Antitrombina
Proteína S	Método Coagulométrico Técnica Cronométrica ELISA	60-120% 55-160% 55-160%	Resultados inferiores à referência são considerados positivos para trombofilia	Trombofilia por Deficiência de Proteína S
Proteína C	Método Cromogênico	60-120%	Resultados inferiores à referência são considerados positivos para trombofilia	Trombofilia por Deficiência de Proteína C
Detecção Mutação Fator V Leiden	Reação em Cadeia de Polimerase (PCR)	–	Ausente Presente (homocigose) Presente (heterocigose)	Trombofilia por Mutação Fator V Leiden
Detecção Mutação no gene da Protrombina	PCR	–	Ausente Presente (homocigose) Presente (heterocigose)	Trombofilia por Mutação no gene da Protrombina
Dosagem de homocisteína	Cromatografia líquida de alta pressão (HPLC)	4-12 $\mu\text{mol/L}$	Resultados superiores à referência são considerados positivos para trombofilia	Trombofilia por Hiper-homocisteinemia

Fonte - Próprio autor.

Quadro 3 - Pesquisa de anticorpos para o diagnóstico de Síndrome Antifosfolípide.

Pesquisa dos anticorpos	Método(s) Diagnóstico(s)	Valores de Referência	Resultados	Interpretação de resultados positivos
Pesquisa de Anticorpos Anticardiolipina	ELISA	11 U MPL	Valores acima de 11 U MPL são considerados reagentes	Trombofilia por Síndrome Antifosfolípide
Pesquisa de Anticoagulante Lúpico	Testes de coagulação (sendo o dRVVT o teste confirmatório)	1,21	Resultados superiores a 1,21 são considerados positivos	Trombofilia por Síndrome Antifosfolípide
Pesquisa de Anticorpos anti- β 2-glicoproteína I	ELISA	15 U/ml	Valores superiores a 15 U/mL são considerados positivos	Trombofilia por Síndrome Antifosfolípide

Fonte - Próprio autor.

CONCLUSÃO

Tendo em vista os dados apresentados, é possível concluir que tanto as trombofilias hereditárias quanto as adquiridas apresentam prevalência baixa, na população geral, porém a sua ocorrência e suas consequências, nas gestantes, são de importância clínica, sendo associadas a resultados obstétricos negativos, de forma significativa. As trombofilias de maior incidência, avaliadas nesse artigo, foram deficiência de proteína S, associada, principalmente, ao aborto prévio, mutação do Fator V Leiden e hiper-homocisteinemia, correlacionadas à restrição de crescimento fetal.

Como os testes diagnósticos para essa doença apresentam custo elevado e não há comprovação científica de que sua utilização em massa apresente resultados positivos na prevenção de mortes e complicações obstétricas, é necessário que os exames sejam realizados em um público cuidadosamente selecionado, para que as profilaxias e os tratamentos corretos sejam aplicados.

REFERÊNCIAS

[1] Nygaard KK, Brown GE. Essential thrombophilia. Arch Intern Med Res. 1937;59(1):82-106. Disponível em: doi:10.1001/archinte.1937.00170170088006

[2] Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, Kleist AJ, Wideman C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. J. Clin. Investig. 1981;68(5):1370-3. Disponível em: <https://doi.org/10.1172/jci110385>

[3] Comp PC, Nixon RR, Cooper MR, Esmon CT. Familial protein S deficiency is associated with recurrent thrombosis. J. Clin. Investig. 1984;74(6):2082-8. Disponível em: <https://doi.org/10.1172/JCI111632>.

[4] Figueiró-Filho EA, Oliveira VM de. Associação entre abortamentos recorrentes, perdas fetais, pré-eclâmpsia grave e trombofilias hereditárias e anticorpos antifosfolípidos em mulheres do Brasil Central. Rev Bras Ginecol Obstet. 2007;29(11):561-7. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0100-72032007001100003>

[5] Nascimento CMDB, Machado AMN, Guerra JC de C, Zlotnik E, Campêlo DHC, Kauffman P, et al. Consensus on the investigation of thrombophilia in women and clinical management. Einstein (Sao Paulo, Brazil). 2019;17(3):eAE4510. Disponível em: https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2019AE4510

[6] Andrade JR de, Camargos MV, Reis MF de R, Maciel RAB, Melo TT, Batalha SH, et al. A história obstétrica de gestantes com trombofilias hereditárias. Clinical & Biomedical Research. 2019;39(2):144-51. Disponível em: <https://doi.org/10.4322/2357-9730.86858>

[7] D'Amico EA. Trombofilia: quando suspeitar e como investigar? Rev Assoc Med Bras. 2003;49(1):7-8. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0104-42302003000100012>

[8] Figueiró-Filho EA, Oliveira VM de, Coelho LR, Breda I. Marcadores séricos de trombofilias hereditárias e anticorpos antifosfolípidos em gestantes com antecedentes de pré-eclâmpsia grave. Rev Bras Ginecol Obstet. 2012;34(1):40-6. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0100-72032012000100008>

[9] Franco RF. Trombofilias hereditárias. Medicina (Ribeirão Preto). 2001;34(3/4):248-57. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v34i3/4p248-257>

[10] Sandes AF, Perazzio ASB, Gouvea CP, Rizzatti EG, Zacchi FFS, Loureiro G, et al. Diagnósticos em hematologia. 2 ed. Barueri, Manole, 2021.

[11] Ormsher L, Simcox L, Tower C, Greer IA. Management of inherited thrombophilia in pregnancy. Women's Health. 2016;12(4):433-41. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0688-8>

[org/10.1177/1745505716653702](https://doi.org/10.1177/1745505716653702)

[12] Middeldorp S, van Hylckama Vlieg A. Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? *Br. J. Haematol.* 2008;143(3):321–35. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07339.x>

[13] Garcia AA, Franco RF. Trombofilias adquiridas. *Medicina (Ribeirao Preto)*. 2001;34(3/4):258-68. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v34i3/4p258-268>

[14] Kalaitzopoulos DR, Panagopoulos A, Samant S, Ghalib N, Kadillari J, Daniilidis A, et al. Management of venous thromboembolism in pregnancy. *Thrombin Res.* 2022;211:106–13. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2022.02.002>

[15] Fonseca A. As trombofilias hereditárias na grávida: do risco trombótico ao sucesso da gravidez. *Acta Med Port* 2012;25(6):433-441. Disponível em: <https://research.unl.pt/ws/portalfiles/portal/499889/1362-2015-1-PB.pdf>

[16] Simcox LE, Ormsher L, Tower C, Greer IA. Thrombophilia and Pregnancy Complications. *Int J Mol Sci.* 2015;16(12):28418–28. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms161226104>

[17] Kalil JA, Jovino MAC, Lima MA de, Kalil R, Magliari MER, Di Santo MK. Investigação da trombose venosa na gravidez. *J Vasc Bras.* 2008;7(1):28–37. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1677-54492008000100006>

[18] Barros VIPVL de, Igai AMK, Andres M de P, Francisco RPV, Zugaib M. Resultados gestacionais e trombofilias em mulheres com história de óbito fetal de repetição. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2014;36(2):50–5. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0100-72032014000200002>

[19] Jaslow CR, Carney JL, Kutteh WH. Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. *Fertil. Steril.* 2010;93(4):1234–43. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.01.166>

[20] Coriu L, Ungureanu R, Talmaci R, Uscatescu V, Cirstoiu M, Coriu D, et al. Hereditary Thrombophilia and thrombotic events in pregnancy: single-center experience. *J Med Life.* 2014;7(4):567-571. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4316141/>

[21] Elias A, Hamoudi R, Schwartz N, Ron G, Elias M. Calibrated automated thrombogram during pregnancy in unexplained recurrent miscarriages: A pilot study. *Isr Med Assoc J.* 2019;21(10):681–685. Disponível em: <https://www.ima.org.il/Medicine/IMAJ/viewarticle.aspx?year=2019&month=10&page=681>

[22] Clavijo MM, Mahuad CV, Reparaz M de los AV, Aizpurua MF, Ventura A, Casali CE. Risk factors and role of low molecular weight heparin in obstetric complications among women with inherited thrombophilia – a cohort study. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2019;41(4):303–9. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2019.03.003>

[23] Mitic G, Kovac M, Povazan L, Magic Z, Djordjevic V, Salatic I, et al. Inherited Thrombophilia is Associated With Pregnancy Losses That Occur After 12th Gestational Week in Serbian Population. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2010;16(4):435–9. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1076029609335518>

[24] Lykke JA, Bare LA, Olsen J, Lagier R, Arellano AR,

Tong C, et al. Thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: results from the Danish National Birth Cohort. *J Thromb Haemost.* 2012;10(7):1320–5. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04773.x>

[25] Bereczky Z, Gindele R, Speker M, Kállai J. Deficiencies of the Natural Anticoagulants - Novel Clinical Laboratory Aspects of Thrombophilia Testing. *EJIFCC [Internet]*. 2016;27(2):130–46. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4975229/>

[26] Marques MA, Silveira PRM da, Ristow A von, Gress M, Vescovi A, Massière B, et al. Pesquisa de marcadores de trombofilia em eventos trombóticos arteriais e venosos: registro de 6 anos de investigação. *J Vasc Bras.* 2009;8(3):225–31. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1677-54492009000300007>

[27] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295–306. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x>