



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA**

RAYNUSCE SORAYA LIMA ABRANTE

**INVESTIGAÇÃO DA PRESENÇA DE TROMBOFILIAS EM PACIENTES COM
COMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS**

**CUITÉ
2015**

RAYNUSCE SORAYA LIMA ABRANTE

**INVESTIGAÇÃO DA PRESENÇA DE TROMBOFILIAS EM PACIENTES COM
COMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Bacharelado em Farmácia da
Universidade Federal de Campina Grande
como forma de obtenção do título de
bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Marcio Moura Ponce de Leon

**CUITÉ
2015**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE
Responsabilidade Jesiel Ferreira Gomes – CRB 15 – 256

A161i Abrante, Raynusce Soraya Lima.

Investigação da presença de trombofilias em pacientes com complicações obstetrícia. / Raynusce Soraya Lima Abrante.
– Cuité: CES, 2015.

64 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2015.

Orientador: Carlos Márcio Moura Ponce de Leon.

1. Obstetrícia. 2. Complicações obstetrícia. 3. Gestação trombofilia. I. Título.

Biblioteca do CES - UFCG

CDU 618.2

RAYNUSCE SORAYA LIMA ABRANTE

**INVESTIGAÇÃO DA PRESENÇA DE TROMBOFILIAS EM PACIENTES COM
COMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Bacharelado em Farmácia da
Universidade Federal de Campina Grande
como forma de obtenção do título de
bacharel em Farmácia.

Aprovada em ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Carlos Márcio Moura Ponce de Leon/UFCG/CES

Orientador

Prof^ª.Dra. Camila Carolina de Menezes Patrício Santos/UFCG/CES

Prof^ª. Msc. Jocelly de Araújo Ferreira/UFCG/CES

A minha prima Narla Nayara, que sempre foi exemplo de carinho, dedicação e amor. Apesar da idade parecida, sempre admirava a sua maturidade. Crescemos juntas, compartilhamos alegrias, medos e desejos, vi seu sonho de estudar para um dia poder ajudar os outros se realizar, formou-se então como a mais linda das enfermeiras. E aquela que um dia sonhava em salvar vidas, sem explicação nenhuma perdeu a sua. O mundo então perdeu um dos seres mais puros que um dia conheci.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, que me deu forças, sabedoria e coragem para enfrentar todos os obstáculos que apareceram durante essa longa jornada. Por abençoar todas as escolhas, tenha sido elas boas ou nem tanto, que de alguma forma somaram no aprendizado e se tornaram experiências. Pela graça de ter me concedido uma família perfeita, unida e amorosa, pois sem ela eu não estaria aqui.

Ao meu orientador, Dr. Carlos Márcio Moura Ponce de Leon, pela confiança depositada inicialmente aceitando de tão boa vontade o convite de me orientar. Por todos os ensinamentos desde a primeira disciplina ministrada até os dias de hoje. Por toda paciência, sabedoria e experiências compartilhadas de bom grado, a cada encontro. Agradeço por toda ajuda e profissionalismo admirável tornando possível a realização deste trabalho.

A Banca examinadora professoras Camila Carolina e Jocelly Ferreira, por ter aceitado avaliar o meu trabalho. Agradeço desde já todas as correções que venham a melhorar e consequentemente enriquecer este trabalho.

Aos meus pais, Aluizio Abrante da Costa e Maria do Rosário Lima Abrante, que nunca mediram esforços para dar aos filhos a melhor educação. Obrigado por todo amor, carinho e atenção distribuída de peito aberto durante todos os anos da minha existência. Por cada conselho e palavra amiga dados na hora e no momento exato, que é quando o coração está apertado de saudade. E apesar de ter abdicado de muitos momentos juntos por sair tão cedo de casa, sei que valeu pena, pois sempre acreditaram na minha vitória.

Aos meus irmãos Allison Tácito e Hugo Batista por todo incentivo desde a escolha da boneca até a escolha do curso superior. Agradeço pela proteção de irmão que sempre tiveram e tentaram exercer mesmo que a distancia. Obrigado por toda ajuda e palavra amiga ao longo dos anos.

Ao meu namorado, amigo e companheiro Jonatas Jamaik, que sempre acompanhou cada angústia e nervosismo com paciência, amor e carinho. Obrigado por cada incentivo, pelo ombro amigo, e pelos puxões de orelha também, afinal como você mesmo diz: “quem morre de véspera é peru”.

As grandes amizades conquistadas durante esse período e que serão levadas para a vida inteira. Obrigado as eternas companheiras de casa: Thatiany Sousa, Izabela Andrade, Rita de Cássia e Lavínia Fontes que apesar das dificuldades e diferenças existentes, sempre tiveram amor, carinho e compreensão para comigo. Agradeço todo abraço em dias tristes, cada palavra de incentivo quando a carga estava pesada, todo sorriso e cada boa noite

compartilhado ao longo desses anos, sem vocês, minhas irmãs, não teria graça. A grande amiga, irmã e “madrinha” Karine Andrade, que sempre me deu apoio incondicional acreditando sempre em minha capacidade, mesmo quando eu não acreditava. Obrigado por estar sempre ao meu lado dividindo momentos felizes. Agradeço também aos grandes amigos de batalha, Luciana Batista, Alison Asevedo e Kayo Marcio, que sempre estiveram ao meu lado dividindo cada vitória e somando cada experiência.

Agradeço também a Universidade Federal de Campina Grande - Campus de Cuité, assim como a todos os professores dessa instituição, por permitir a realização de um sonho. Obrigado por cada conhecimento adquirido não somente em sala de aula, mas por cada conselho dado durante a graduação. Se hoje estou prestes a ser uma profissional da saúde, foi graças a grandes exemplos como vocês. A todos, meu muito Obrigado.

“Lembre-se do quanto já percorreu, não do que falta percorrer. Você não chegou onde queria, mas já saiu de onde estava”.

- Rick Warren

RESUMO

Durante o período gestacional, ocorrem adaptações fisiológicas que resultam em um estado de hipercoagulabilidade devido ao aumento da atividade pró-coagulante e diminuição dos inibidores naturais da coagulação. Essas alterações em conjunto com fatores hereditários ou adquiridos podem resultar na ocorrência de complicações obstétricas, tais como: abortamentos de repetição, pré-eclampsia, restrição do crescimento intra-uterino e eventos trombóticos. Vários estudos mostram o interesse em correlacionar o aparecimento dessas complicações obstétricas com a presença de Trombofilia, que é caracterizada por um distúrbio multigênico causado por defeitos hereditários ou adquiridos que promovem alterações na coagulação, resultando em um maior risco de Trombose. O presente trabalho teve como objetivo realizar uma pesquisa bibliográfica a fim de obter uma investigação da presença de trombofilias em pacientes com complicações obstétricas. Além de verificar a prevalência das trombofilias em pacientes no período gestacional e avaliar a necessidade do rastreamento universal através de investigação laboratorial para trombofilias. Durante a revisão foram encontrados, nos bancos de dados PUBMED, LILACS e SCIELO, artigos que subsidiaram a temática de forma abrangente e clara, publicados de 2005 a 2015, compreendendo um período de 10 anos. A trombofilia de maior prevalência em associação a um evento trombótico foi a Mutação do Fator V Leiden, com 14,2%. Enquanto que esse mesmo levantamento atribuído para abortos recorrentes e perdas fetais, demonstra uma maior prevalência para associação a Deficiência da Proteína S, com cerca de 32%. Outras trombofilias foram relatadas apesar de menos prevalentes. Entretanto, estudos publicados recentemente não foram capazes de estabelecer qualquer associação consistente entre trombofilias e complicações obstétricas. Em relação a pertinência do rastreamento de trombofilias antes da gravidez ou assim que é diagnosticado a gravidez, apesar de muito controverso, foi visto como inviável.

Palavras-chave: Complicações Obstétricas. Gravidez. Trombofilia.

ABSTRACT

During the pregnancy, there are physiological adaptations, leading to a hypercoagulable state due to increased procoagulant activity and decrease of natural coagulation inhibitors. These alterations together with hereditary and acquired factors may result in the occurrence of obstetric complications, such as: repeated abortion, pre-eclampsia, intra-uterine growth restriction and thrombotic events. Several studies have shown interest in correlate the onset of these obstetric complications with the presence of thrombophilia, which é characterized by a multigenic disorder caused by hereditary or acquired defects that promote coagulation disorders, resulting in an increased risk of thrombosis. The presente study had the aim of accomplish a bibliographic review in order to perform an investigation about the presence of thrombophilia in patients with obstetric complications and to verify the prevalence of thrombophilia in patients during the pregnancy and assess the need for universal screening with laboratory investigation for thrombophilia. During the review were found in the databases PUBMED, LILACS and SCIELO articles that supported the theme of form comprehensive and clear, published 2005-2015, comprising a period of 10 years. The Thrombophilia most prevalent in association with a thrombotic event was the mutation of Factor V Leiden, with 14.2%. Whereas this same report attributed to recurrent abortion and fetal losses, shows a higher prevalence in association with deficiency of protein S, about 32%. Other thrombophilia been reported but less prevalent. However, recently published studies weren't unable of establish any consistent association between thrombophilia and obstetric complications. In relation to relevance of the thrombophilia screening before the pregnancy or as soon as pregnancy is diagnosed although very controversial, was seen as unfeasible.

Keywords: Obstetric complications. Pregnancy. Thrombophilia.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | | |
|------------------|--|----|
| Figura 1 | Esquema da cascata de Coagulação | 22 |
| Figura 2 | Inibição da via de ativação da coagulação dependente do fator tecidual pelo TFPI | 24 |
| Figura 3 | Sistema da proteína C ativada. A ligação da trombina (IIa) ao receptor endotelial trombomodulina (TM) modifica as propriedades da trombina, transformando-a em um potente anticoagulante, por ativar a PC, que, juntamente com seu cofator (PS), inativa os fatores VIIIa e Va, suprimindo a gênese de trombina. EPCR: “endothelial PC receptor” (receptor endotelial da PC) | 25 |
| Figura 4 | Esquema da Fibrinólise, que mostra como produto final os produtos de degradação da fibrina (PDF) | 26 |
| Gráfico 1 | Representação gráfica da prevalência de abortos recorrentes, assim como pré-eclâmpsia no estudo de Figueiró Filho e Oliveira (2007) | 45 |
| Gráfico 2 | Representação gráfica da prevalência de pacientes com casos de pré-eclâmpsia em relação a prevalência de pacientes saudáveis no estudo de Figueiró Filho et al (2011) | 46 |
| Gráfico 3 | Representação gráfica da prevalência de diferentes tipos de trombofilias em pacientes portadoras de eventos trombóticos no trabalho de Kalil et al (2008) | 47 |
| Gráfico 4 | Representação gráfica da prevalência de diferentes tipos de trombofilias em pacientes com histórico de Aborto recorrente e perdas fetais no estudo de Figueiró Filho e Oliveira (2007) | 48 |
| Gráfico 5 | Representação gráfica da prevalência de diferentes tipos de trombofilias em pacientes portadoras de pré-eclâmpsia, nos trabalhos de Figueiró Filho e Oliveira (2007) e Figueiró Filho et al (2011) | 49 |
| Gráfico 6 | Representação gráfica da presença de trombofilias em pacientes inférteis segundo o estudo de Soligo et al (2007) | 52 |
| Gráfico 7 | Representação gráfica da presença de trombofilias em pacientes inférteis segundo o estudo de Safdarian et al (2014) | 52 |

Gráfico 8 Representação gráfica da prevalência de trombofilias nos diferentes estudos abordados

54

LISTA DE QUADROS E TABELAS

| | | |
|-----------------|--|----|
| Quadro 1 | Resumo da atual teoria da coagulação baseado em superfícies celulares | 23 |
| Quadro 2 | Algumas alterações fisiológicas da concentração dos fatores de coagulação durante a gravidez | 34 |
| Quadro 3 | Rastreio Laboratorial de trombofilias | 42 |
| Tabela 1 | Fatores de risco adquiridos mais frequentemente relacionados a fenômenos trombóticos venosos | 37 |
| Tabela 2 | Associação das complicações obstétricas com diferentes tipos de trombofilias | 50 |
| Tabela 3 | Prevalência das diferentes trombofilias encontradas nos estudos | 53 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|-------|---|
| AAF | Anticorpo Antifosfolipídio |
| ADP | Difosfato de Adenosina |
| AT | Antitrombina |
| AVC | Acidente Vascular Cerebral |
| DPPNI | Deslocamento Prematuro da Placenta Normalmente Inserida |
| FT | Fator Tecidual |
| FVa | Fator V ativado |
| FVL | Fator V Leiden |
| HC | Homocisteína |
| HHC | Hiper-homocisteína |
| HPN | Hemoglobinúria Paroxística Noturna |
| MTHFR | Metileno-tetra-hidrofolato Redutase |
| PC | Proteína C |
| PCa | Proteína C Ativada |
| PS | Proteína S |
| PDF | Produtos de Degradação da Fibrina |
| PT | Protrombina |
| RCIU | Restrição do Crescimento Intra-uterino |
| SAAF | Síndrome do Anticorpo Antifosfolipídeo |
| SN | Síndrome Nefrótica |
| TA | Tensão Arterial |
| TEP | Tromboembolismo Pulmonar |
| TEV | Tromboembolismo Venoso |
| TFPI | Inibidor da Via do Fator Tecidual |
| TP | Tempo de Protrombina |
| TT | Tempo de Trombina |
| TTPa | Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada |
| TVP | Trombose Venosa Profunda |

SUMÁRIO

| | | |
|------------|--|----|
| 1 | INTRODUÇÃO | 16 |
| 2 | OBJETIVOS | 18 |
| 2.1 | Objetivo geral | 18 |
| 2.2 | Objetivos específicos | 18 |
| 3 | REFERENCIAL TEÓRICO | 19 |
| 3.1 | Sistema hemostático | 19 |
| 3.1.1 | Resposta Vascular | 19 |
| 3.1.2 | Atividade Plaquetária | 20 |
| 3.1.3 | Coagulação | 20 |
| 3.2 | Reguladores da Coagulação | 23 |
| 3.2.1 | Inibidor da via do Fator tecidual (<i>TissueFactorPathwayInhibitor</i> – TFPI) | 23 |
| 3.2.2 | Antitrombina (AT) | 24 |
| 3.2.3 | Proteína C (PC) | 25 |
| 3.2.4 | Proteína S (PS) | 25 |
| 3.3 | Sistema Fibrinolítico | 25 |
| 3.4 | Trombose Arterial | 27 |
| 3.5 | Trombose Venosa | 27 |
| 3.6 | Trombofilias | 27 |
| 3.6.1 | Trombofilias hereditárias | 28 |
| 3.6.1.1 | Resistência à proteína C ativada e Fator V Leiden | 28 |
| 3.6.1.2 | Mutação G20210A do gene da protrombina | 28 |
| 3.6.1.3 | Deficiência de AT, PC e OS | 29 |
| 3.6.1.4 | Polimorfismo C677T do gene da metilenotetrahidrofolatorredutase em homozigota ou heterozigota e hiperhomocisteinemia | 30 |
| 3.6.1.5 | Níveis elevados de fatores VIII, IX, XI | 30 |
| 3.6.2 | Trombofilias Adquiridas | 30 |
| 3.6.2.1 | Síndrome do Anticorpo Antifosfolípídeo | 30 |
| 3.6.2.2 | Hemoglobinúria Paroxística Noturna | 31 |
| 3.6.2.3 | Doenças Mieloproliferativas | 31 |
| 3.6.2.4 | Neoplasias | 32 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 3.6.2.5 | Gravidez----- | 32 |
| 3.6.2.6 | Síndrome Nefrótica----- | 32 |
| 3.6.2.7 | Hiperviscosidade----- | 33 |
| 3.7 | Trombofilias e gestação----- | 33 |
| 3.7.1 | Alterações hematológicas na gravidez----- | 34 |
| 3.7.2 | Trombofilias hereditárias e a gravidez----- | 35 |
| 3.7.3 | Trombofilias adquiridas e gravidez----- | 36 |
| 3.8 | Avaliação Laboratorial----- | 37 |
| 3.8.1 | Contagem de plaquetas----- | 38 |
| 3.8.2 | Tempo de Sangramento----- | 38 |
| 3.8.3 | Tempo de Protrombina----- | 39 |
| 3.8.4 | Tempo de trombolastina parcial ativada (TTPa)----- | 39 |
| 3.8.5 | Dosagem de fibrinogênio e tempo de trombina (TT)----- | 39 |
| 3.8.6 | Antitrombina----- | 39 |
| 3.8.7 | Proteína C----- | 40 |
| 3.8.8 | Proteína S----- | 40 |
| 3.8.9 | Resistência a Proteína C ativada----- | 40 |
| 3.8.10 | Mutação do gene G20210A do gene da protrombina----- | 41 |
| 3.8.11 | Hiper-Homocisteína----- | 41 |
| 3.8.12 | Anticorpos Antifosfolípides----- | 41 |
| 4 | METODOLOGIA----- | 43 |
| 4.1 | Desenho do Estudo----- | 43 |
| 4.2 | População do Estudo----- | 43 |
| 4.3 | Procedimentos----- | 43 |
| 4.3.1 | Coleta de Dados----- | 43 |
| 4.3.2 | Análise e Interpretação dos Resultados----- | 43 |
| 4.3.3 | Discussão dos Resultados----- | 44 |
| 5 | RESULTADOS E DISCUSSÃO----- | 45 |
| 5.1 | Complicações obstétricas em diferentes trombofilias----- | 46 |
| 5.1.1 | Trombose----- | 46 |
| 5.1.2 | Abortos Recorrentes e Perdas Fetais----- | 47 |
| 5.1.3 | Pré-eclampsia----- | 48 |
| 6 | CONCLUSÃO----- | 56 |

1 INTRODUÇÃO

O sucesso da gravidez depende do estabelecimento e da manutenção eficientes do sistema vascular útero-placentário. Durante a gestação, e principalmente nas fases iniciais, ocorrem inúmeras adaptações fisiológicas, que vão permitir à tolerância materna a unidade feto-placentária geneticamente incompatível, a nutrição e desenvolvimento fetal e a preparação e prevenção das eventuais adversidades que possam ocorrer no parto. (LIMA, 2006).Essas adaptações constituem um estado de hipercoagulabilidade preparatório para o parto, (KALIL et al, 2008). Onde tem-se a elevação dos fatores pró-coagulantes e redução dos fatores anticoagulantes e da fibrinólise (KRABBENDAM et al, 2005).

No entanto, a presença de determinados fatores hereditários ou adquiridos podem resultar na ocorrência de complicações durante a gravidez (LIMA; 2006). Entre as complicações obstétricas graves que podem ocorrer durante a gestação e puerpério, estão abortamentos de repetição, pré-eclampsia, restrição do crescimento intra-uterino (RCIU) e eventos trombóticos (DÃO; RODGER, 2009). É preciso observar também que a gravidez aumenta todos os fatores de risco para tromboembolismo considerado 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 a não grávida (JAMES; BRANCAZIO; ORTEL, 2005).

Nos últimos anos, percebe-se o interesse em correlacionar a trombofilia e complicações obstétricas, no entanto, são poucos os trabalhos científicos que, conseguem explicar a real importância desta associação e a melhor conduta diante de cada gestante, havendo muitas divergências em relação aos fatores que conduzem aos episódios de abortos de repetição, dificultando a elucidação da maioria dos casos (ALMEIDA, 2010). De fato, o impacto desta patologia é significativo e estima-se que a prevalência de trombofilia na população Ocidental seja, cerca de 15% e que 50% dos indivíduos tenha tido ou venha a ter episódios de tromboembolismo venoso (TEV) (PABINGER., 2009).

As trombofilias consistem em situações congênitas e mais raramente adquiridas que promovem e ou facilitam alterações na coagulação sanguínea, as quais resultam num risco maior de trombose (SILVA et al, 2010). Trombofilia hereditária é o conjunto de condições genéticas que aumentam o risco de doença tromboembólica e que podem ser causadas por insuficiente inibição da cascata de coagulação, seja por mutações que resultam em deficiência dos inibidores naturais da coagulação, ou por mutações que levam ao aumento do nível/função dos fatores da coagulação (REITSMA; ROSENDAAL, 2007). Já a trombofilia

adquirida é decorrência de outra condição clínica, como neoplasia, síndrome antifosfolípide, imobilização, ou do uso de medicamentos, como terapia de reposição hormonal, anticoncepcionais orais e heparina (D'AMICO, 2003).

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, podendo levar a complicações obstétricas (KRABBENDAM et al, 2005). Devido a isso, mesmo com dados controversos, o rastreamento para trombofilias hereditárias em casos de abortamentos de repetição, torna-se necessário, pois a gravidez isoladamente já representa um risco aumentado em até dez vezes de eventos tromboembólicos. Entretanto Atualmente ainda não existe consenso sobre o rastreio de trombofilia hereditária no contexto de Trombose Venosa Prounda. Tornando-se natural a ocorrência de opiniões a divergentes e que ainda haja espaço para a investigação e para a obtenção de dados mais definitivos (MOTA; GONÇALVES; MANSILHA, 2011).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- Realizar uma investigação da presença de trombofilias em pacientes com complicações obstétricas.

2.2 Objetivos específicos

- Levantar dados sobre a associação de complicações obstétricas com a presença das trombofilias.
- Verificar a prevalência das trombofilias em pacientes grávidas;
- Identificar a necessidade do rastreio universal por meio de investigação laboratorial para trombofilias.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

A trombofilia é um distúrbio multigênicocausado por defeitos hereditários ou adquiridos, sendo definida como uma predisposição para a trombose. Para além de um risco aumentado de trombose materna, a trombofilia tem vindo a ser apontada como uma das causas possíveis de algumas complicações obstétricas como a perda embriofetal recorrente, a morte fetal tardia inexplicada, o descolamento de placenta normalmente inserida (DPPNI), a restrição de crescimento intra-uterino e a pré-eclâmpsia (SERRANO, 2008). É fundamental conhecer a bioquímica e a fisiologia da hemostase para melhor compreensão de alguns aspectos fisiopatológicos e da terapêutica das trombofilias (LIMA, 2006).

3.1 Sistema hemostático

O adequado funcionamento do sistema circulatório depende de uma série de mecanismos que regulam a manutenção do sangue no estado fluído dentro do compartimento vascular, permitindo a perfusão adequada a todos os territórios do organismo (VIEIRA et al, 2007).

O fenómeno normal da hemostasia compreende um conjunto de mecanismos que visam interromper a perda contínua de sangue. Quando o sangue escapa do interior dos vasos, perde a fluidez, torna-se viscoso e em pouco tempo forma um coagulo que posteriormente se dissolve (SOUZA; OLIVEIRA, 2005).

Os três importantes compartimentos hemostáticos envolvidos neste equilíbrio são os vasos (endotélio e restante parede vascular), as proteínas plasmáticas (pró-coagulantes, anticoagulantes e do sistema fibrinolítico) e as plaquetas que devem ser normais em número e em função. Quando ocorre uma lesão vascular, independentemente do “agente agressor”, a exposição do colágeno subendotelial e da membrana basal conduz à adesão e agregação plaquetárias e ativação da coagulação, levando à formação de um trombo hemostático que previne a saída de sangue do compartimento vascular e permite os eventos de reparação subseqüentes. (LIMA,2006).

A hemostasia esta dividida em três mecanismos, em que juntos devem atuar na perfeita harmonia para que a mesma possa ser completa. São eles: Resposta Vascular; Atividade Plaquetária e Coagulação do Sangue. (SOUZA; OLIVEIRA, 2005).

3.1.1 Resposta Vascular

O vaso lesado realiza uma retração, como um elemento de defesa, e leva a uma resposta de diminuição de calibre podendo atingir 40% de seu tamanho inicial. (BERNARD et al, 2000). Essa contração vascular leva a diminuição do fluxo sanguíneo, na tentativa de interromper a perda de sangue. Essa ação pode ser produzida por reflexos nervosos desencadeados pelo estímulo da dor. Essa redução de calibre pode durar de 20 a 30 minutos. (SOUZA; OLIVEIRA, 2005).

3.1.2 Atividade Plaquetária

A atividade das plaquetas esta dividida em momentos, o primeiro deles corresponde a Adesão Plaquetária, ou seja, é primeira reação dessas células quando em contato com superfícies não endoteliais. Esse contato ativa as plaquetas que aderem imediatamente a superfície não endotelial. Posteriormente vem então a Secreção Plaquetária, em que as plaquetas entumescem, assumem formas irregulares com prolongamentos ou pseudópodos, tornam-se pegajosas, secretam e liberam grandes quantidades de produtos, dentre os quais o difosfato de adenosina (ADP), a serotonina e o tromboxano A2. (SOUZA; OLIVEIRA, 2005). É um fenômeno ativo, ligado a elevação da taxa de cálcio na célula. (BERNARD et al, 2000).

Já a Agregação Plaquetaria é acelerada na presença da trombina, enquanto o tromboxano A2 atua sobre as plaquetas próximas, agregando-as às plaquetas anteriormente ativadas, para continuar a formação do grumo plaquetário. O número de plaquetas no local da rotura do vaso é continuamente aumentado, reforçando a consistência do tampão plaquetário, para evitar o sangramento. O tampão plaquetário, embora seja um agregado frouxo de plaquetas, pode interromper o sangramento, se o orifício do vaso lesado for pequeno. Nas lesões maiores, contudo, torna-se necessária a formação de um coágulo sanguíneo, para completar a hemostasia. (SOUZA; OLIVEIRA, 2005).

3.1.3 Coagulação

A formação do coágulo de fibrina envolve complexas interações entre proteases plasmáticas e seus cofatores, que culminam na gênese da enzima trombina, que, por proteólise, converte o fibrinogênio solúvel em fibrina insolúvel (FRANCO, 2001). Esse processo envolve a participação de um grande número de substâncias, possivelmente mais de trinta, identificadas no sangue e nos tecidos. Algumas dessas substâncias promovem a coagulação e são denominadas pró-coagulantes enquanto outras inibem a coagulação, sendo

denominadas anticoagulantes. Nas condições normais da circulação sanguínea, predomina a ação das substâncias anticoagulantes e o sangue se mantém líquido. Quando um vaso se rompe, a atividade dos pró-coagulantes torna-se predominante e se desenvolve o coágulo. (SOUZA; OLIVEIRA., 2005). Esse mecanismo acontece através de duas vias distintas, que juntas, resultam na formação do coágulo de fibrina (Figura 1). A via intrínseca é ativada em resposta a alterações da parede vascular na ausência de lesão tecidual, enquanto a via extrínseca é ativada quando ocorre uma agressão tecidual. (LIMA, 2006).

Ambas as vias vão convergir no fator X (via final comum). Nessa via o FXa, na presença do fator V ativado, cálcio, e fosfolipídios de membrana, formam o complexo protrombinase, que na superfície celular das plaquetas convertem protrombina em trombina.(SANTOS et al, 2015). Na via extrínseca, o fator VII plasmático (na presença do seu cofator, o fator tecidual ou tromboplastina) ativa diretamente o fator X. Qualquer que seja o evento desencadeante, a iniciação da coagulação do sangue se faz mediante expressão do seu componente crítico, o fator tecidual (FT), e sua exposição ao espaço intravascular. (FRANCO, 2001). O FT é uma proteína transmembrânica que age como receptor e cofator para o fator VII, estando normalmente expresso em células fora da vasculatura. (FERREIRA et al, 2010).

A via intrínseca inicia-se pelo contato do sangue com uma superfície diferente do endotélio normal e das células sanguíneas(BOZZINI; MOLINAS, 2004). A ativação do fator XII ocorre quando o sangue entra em contato com uma superfície, contendo cargas elétricas negativas. Tal processo é denominado “ativação por contato” e requer ainda a presença de outros componentes do plasma: pré-caliceína (uma serinoprotease) e cininogênio de alto peso molecular (um cofator não enzimático). O fator XIIa ativa o fator XI, que, por sua vez, ativa o fator IX. O fator IXa, na presença de fator VIII, ativa o fator X da coagulação, desencadeando a geração de trombina e subsequente formação de fibrina. (FRANCO, 2001).

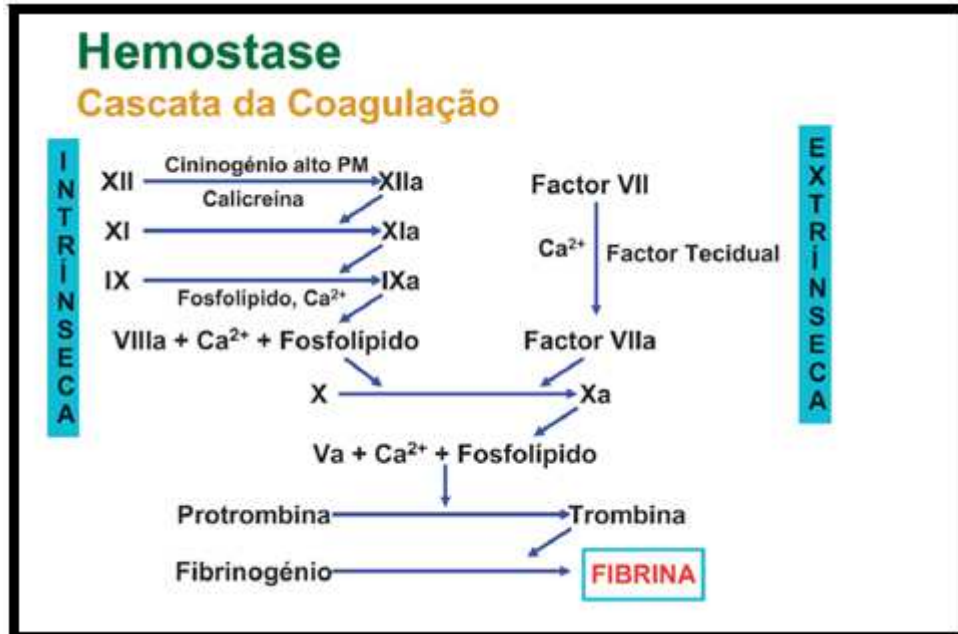


Figura 1: Esquema da cascata de Coagulação
Fonte: Lima, 2006.

Embora o conceito da "cascata" da coagulação tenha representado um modelo bem sucedido e um avanço significativo no entendimento da coagulação, observações experimentais e clínicas mais recentes demonstram que a hipótese da cascata não reflete completamente os eventos da hemostasia *in vivo*. (HOFFMAN, 2003).

O entendimento atual do processo hemostático considera a interrelação dos processos físicos, celulares e bioquímicos que atuam em uma série de estágios ou fases, e não em duas vias (intrínseca e extrínseca) como antes. As fases de iniciação, amplificação, propagação e finalização ilustram o intrigante processo que garante a circulação do sangue na forma líquida, restrita ao leito vascular. (Quadro 1). (FERREIRA et al, 2010).

Quadro 1: Resumo da atual teoria da coagulação baseado em superfícies celulares.

| Fases da Coagulação | | | |
|---|--|---|--|
| Iniciação | Amplificação | Propagação | Finalização |
| Endotélio vascular e células sanguíneas circulantes são perturbados; Interação do FVIIa derivado do plasma com FT | Trombina ativa plaquetas, cofatores V e VIII, e fator XI na superfície das plaquetas | Produção de grande quantidade de trombina, formação de um tampão estável no sítio da lesão e interrupção da perda sanguínea | Processo de coagulação é limitado para evitar oclusão trombótica ao redor das áreas íntegras dos vasos |

FT: Fator tecidual.

Fonte: Ferreira, et al, 2010.

3.2 Reguladores da Coagulação

O sistema de coagulação é controlado pela existência de inibidores naturais nomeadamente em: Antitrombina (AT), Proteína C (PC), Proteína S (PS) e Inibidor da Via do Fator Tecidual (*TissueFactorPathwayInhibitor* – TFPI). (SILVER; WARREN, 2006).

3.2.1 Inibidor da via do Fator tecidual (*TissueFactorPathwayInhibitor* – TFPI)

O complexo fator VIIa/FT atua sobre dois substratos principais: os fatores IX e X da coagulação, ativando-os. Essas reações são reguladas pelo inibidor da via do fator tecidual (TFPI), uma proteína produzida pelas células endoteliais, que apresenta três domínios do tipo “Kunitz”. (FRANCO, 2001). Normalmente o domínio do tipo kunitz é formado por uma cadeia de 60 resíduos de aminoácidos, estabilizada por três pontes dissulfeto. (GREICHTON; CHARLES, 1987). O primeiro domínio liga-se ao complexo fator VIIa/FT, inibindo-o, e o segundo domínio liga-se e inibe o fator Xa. Assim, a ativação direta do fator X é regulada negativamente de modo rápido na presença do TFPI, que limita, desta forma, a produção de fator Xa e fator IXa (Figura 2). A ligação do fator Xa é necessária para que o TFPI exerça seu papel inibitório sobre o complexo fator VIIa/FT. (FRANCO, 2001).

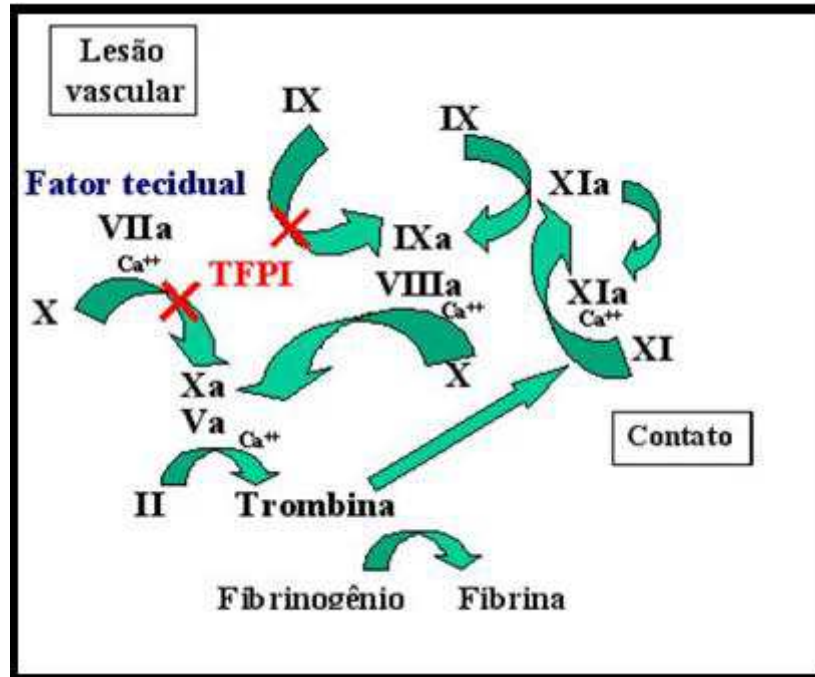


Figura 2: Inibição da via de ativação da coagulação dependente do fator tecidual pelo TFPI.

Fonte: Franco, 2001.

3.2.2 Antitrombina (AT)

A Antitrombina, (anteriormente designada AT III) constitui um anticoagulante natural sintetizado no fígado, sendo considerada como o inibidor primário da trombina, assim como de outras enzimas da coagulação, os fatores Xa, IXa, XIa, XIIa, VIIa ligado ao fator tissular, a calicreína e a plasmina. (DUSSE; VIEIRA; CARVALHO, 2001). Adicionalmente, a AT acelera a dissociação do complexo fator VIIa/fator tecidual e impede sua reassociação. Assim, a AT elimina qualquer atividade enzimática procoagulante excessiva ou indesejável. A molécula de heparan sulfato, uma proteoglicana presente na membrana das células endoteliais, acelera as reações catalisadas pela AT. A atividade inibitória da AT sobre a coagulação é também potentemente acelerada pela heparina, um polissacarídeo linear, estruturalmente similar ao heparan sulfato. (FRANCO, 2001). Entretanto, a grande concentração de antitrombina no sangue impedirá que a trombina se espalhe para regiões fora da lesão, levando à uma ativação da coagulação em locais fora do necessário (MEIS; LEVY, 2007).

3.2.3 Proteína C (PC)

A proteína C é ativada pela trombina após a ligação desta à trombomodulina (presente nas superfícies endoteliais intactas). A PC ativada (PCA) inativa os fatores Va e VIIIa por proteólise (Figura 3), bem como os receptores plaquetários para o FXa. A PC pode também estimular a liberação do ativador do plasminogenio tecidual pelas células endoteliais. (COELHO; MOREIRA, 2001).

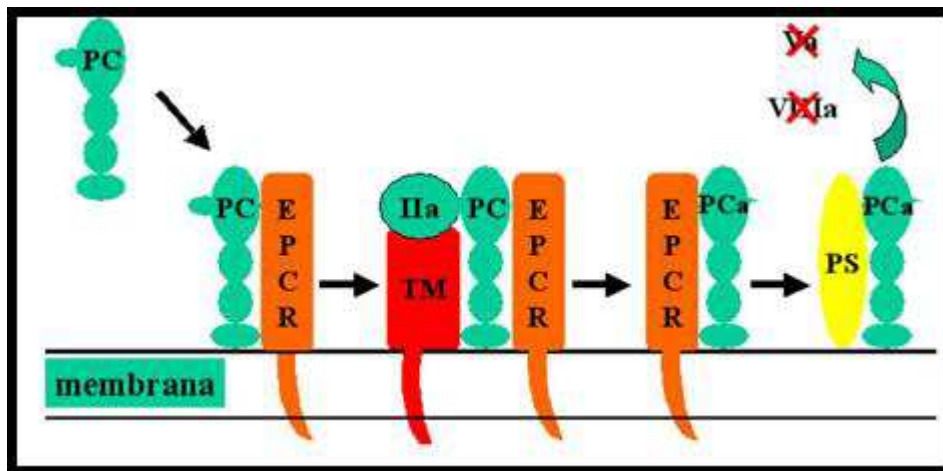


Figura 3: Sistema da proteína C ativada. A ligação da trombina (IIa) ao receptor endotelial trombomodulina (TM) modifica as propriedades da trombina, transformando-a em um potente anticoagulante, por ativar a PC, que, juntamente com seu cofator (PS), inativa os fatores VIIIa e Va, suprimindo a gênese de trombina. EPCR: "endothelial PC receptor" (receptor endotelial da PC).
Fonte: Franco, 2001.

3.2.4 Proteína S (PS)

A proteína S é semelhante a PC, uma proteína dependente da vitamina K que existe no plasma na forma livre e ligada à proteína de ligação do C4b (Figura 3). A forma livre atua como cofator da PC ativada, juntamente com fosfolipídios pró-coagulantes. (COELHO; MOREIRA, 2001).

3.3 Sistema Fibrinolítico

O sistema fibrinolítico é um sistema enzimático capaz de dissolver o coágulo sanguíneo. Essa dissolução se faz ao mesmo tempo em que o endotélio vascular se recompõe. (LIMA et al, 2006). A fibrinólise pode ser definida como a degradação da fibrina, mediada pela plasmina. O sistema fibrinolítico ou sistema plasminogênio/plasmina é

composto por diversas proteínas (proteases séricas e inibidores), que regulam a geração de plasmina, uma enzima ativa, produzida a partir de uma proenzima inativa (plasminogênio), que tem por função degradar a fibrina e ativar metaloproteinases de matriz extracelular. (COLLEN, 1999.).

As células endoteliais têm múltiplas funções que, no seu conjunto, protegem a ativação da coagulação e a formação de trombos. Estas células participam da fibrinólise através da secreção de substâncias denominadas ativadores do plasminogênio, o ativador do tipo tecidual (t-PA, *tissue-type plasminogen activator*) e o ativador do plasminogênio do tipo uroquinase (u-PA, *urokinase-type plasminogen activator*), que transformam o plasminogênio em plasmina, ativando a fibrinólise (LIMA et al, 2006). Os dois ativadores têm alta especificidade de ligação com seu substrato (plasminogênio) e promovem hidrólise de uma única ponte peptídica (Arg560Val561), que resulta na formação de uma serinoprotease ativa, a plasmina (Figura 4).

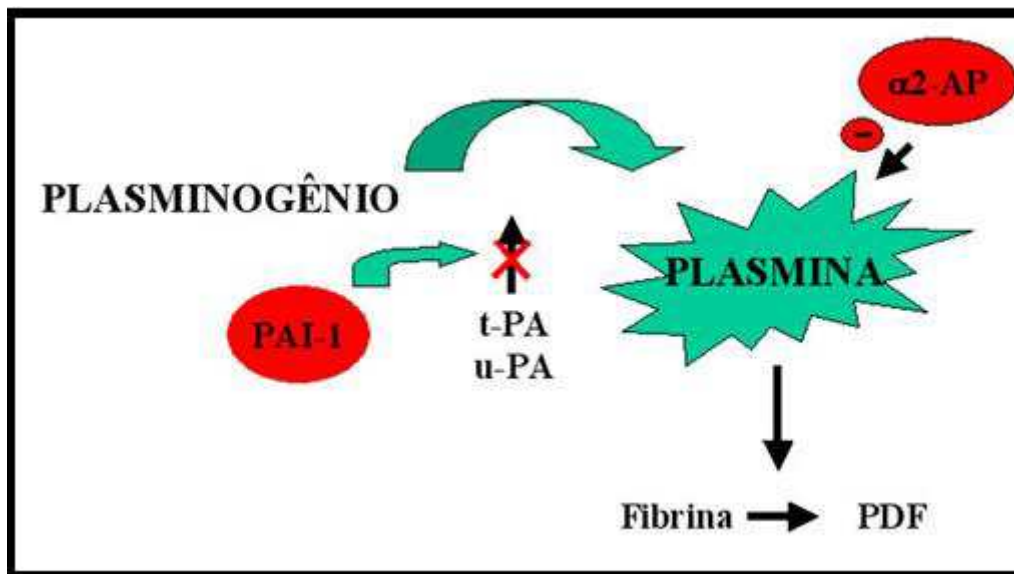


Figura 4: Esquema da Fibrinólise, que mostra como produto final os produtos de degradação da fibrina (PDF).

Fonte: Franco, 2001.

Enquanto a inibição do sistema fibrinolítico ocorre em nível dos ativadores do plasminogênio mediante ação de inibidores específicos (PAIs, plasminogen activator inhibitors), (Figura 4) (FRANCO, 2001). Os principais inibidores da fibrinólise são o inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1), α_2 -antiplasmina, α_2 -macroglobulina e α_1 -antitripsina (LIMA et al, 2006). Embora a plasmina degrade não somente a fibrina, mas, também, o fibrinogênio, fator V e fator VIII, em condições fisiológicas, a fibrinólise ocorre como processo que é altamente específico para a fibrina. Portanto a ativação é localizada e

restrita, e não sistêmica, cumprindo sua função de remover o excesso de fibrina intravascular de modo equilibrado (FRANCO, 2001).

3.4 Trombose Arterial

Trombose, etimologicamente, vem da palavra trombo que quer dizer coágulo de sangue. A trombose arterial é uma patologia que costuma ser mais grave do que a venosa, pois impede a chegada do oxigênio às células provocando nelas o infarto com necrose (morte tecidual). A gravidade vai depender do local afetado e da extensão da trombose. Quando ocorre em artérias do cérebro, provoca o AVC (Acidente Vascular Cerebral) popularmente conhecido como derrame (GASPAR, 2015).

3.5 Trombose Venosa

A trombose venosa é uma patologia comum e de etiologia multifatorial, atingindo, em média, 1/1000 indivíduos adultos por ano. A sua incidência varia com a idade: ocorre muito raramente na infância e aumenta exponencialmente a partir dos 60 anos. (AMARO; FONSECA, 2007). O quadro clínico depende do território vascular implicado (SAMAMA, 2004). Esta patologia representa a maior causa de morbidade e mortalidade durante a gravidez e o parto. É uma causa frequente de doença em mulheres jovens que tomam contraceptivos orais. (REITSMA; ROSENDAAL, 2007). Pode ocorrer como trombose venosa profunda (TVP), frequentemente nas veias das pernas (nomeadamente a veia femoral ou a veia poplítea) ou nas veias pélvicas, ou como tromboembolismo pulmonar (TEP). (MOTA; GONÇALVES; MANSILHA, 2011). No entanto, situações mais raras, como, por exemplo, a trombose venosa cerebral, a trombose da veia cava, a trombose visceral, a trombose venosa dos membros superiores, podem ocorrer. Em cerca de 40% dos indivíduos atingidos é possível identificar uma trombofilia hereditária ou constitucional, geralmente em associação a um ou mais fatores de risco de trombose venosa. Ocasionalmente, é possível identificar mais de uma trombofilia num mesmo indivíduo. (AMARO; FONSECA, 2007).

3.6 Trombofilias

Trombofilia é conjunto de anomalias específicas, adquiridas ou hereditárias que condicionam um estado de hipercoagulação e um aumento do risco de trombose venosa. (MORGA; DOYLE, 2004). A trombofilia é classificada como hereditária quando se

demonstra a presença de uma anormalidade hereditária que predispõe à oclusão vascular, mas que requer a interação com outro componente, hereditário ou adquirido, para desencadear o episódio trombótico. Já a trombofilia é adquirida quando é decorrência de outra condição clínica, como neoplasia, síndrome antifosfolípide, imobilização, ou do uso de medicamentos, como terapia de reposição hormonal, anticoncepcionais orais e heparina. (D'AMICO, 2003).

3.6.1 Trombofilias hereditárias

É caracterizada trombofilia hereditária, quando se demonstra a presença de uma anormalidade hereditária que predispõe à oclusão vascular, mas que requer a interação com outro componente, hereditário ou adquirido, para desencadear o episódio trombótico, são na maior parte dos casos, decorrentes de alterações ligadas aos inibidores fisiológicos da coagulação (antitrombina, proteína C, proteína S e resistência à proteína C ativada) ou de mutações de fatores da coagulação (FV G1691A ou Fator V Leiden e mutação G20210A da protrombina). (D'AMICO, 2003).

3.6.1.1 Resistência à proteína C ativada e Fator V Leiden

É a causa mais frequente de trombofilia hereditária. Resulta, na maior parte das vezes, de uma mutação pontual no gene do FV (mutação R506Q) com substituição da glutamina pela arginina na posição 506 do fator V ativado (FVa). O FVa mutante (FV R506Q), comumente designado por FV Leiden (FVL) é resistente à inativação pela PC ativada porque perde um dos locais de ação proteolítica desta enzima. O FVL é o fator de risco para trombose mais prevalente na população caucasiana (3-7%); no entanto é raro nas populações nativas de África ou da Ásia. (MIDDELDORP; HYLCKAMA, 2008).

3.6.1.2 Mutação G20210A do gene da protrombina

Consiste na substituição da guanina pela adenina na posição 20210 do gene da PT, numa região não transcrita deste gene. (POORT et al, 1996). 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 consequentemente um estado de hipercoagulabilidade. (MIDDELDORP; HYLCKAMA, 2008).

3.6.1.3 Deficiência de AT, PC e PS

A deficiência destes anticoagulantes pode ser determinada por fatores ambientais, sejam os que condicionam doença hepática grave ou deficiência severa de vitamina K. No entanto mutações dos genes que codificam estas proteínas, apesar de raras, permitem incluí-las nas trombofilias hereditárias. (MIDDELDORP; HYLCKAMA, 2008).

A Antitrombina é um anticoagulante natural que inibe virtualmente todas as proteases da coagulação, mas com maior potência o fator Xa e a trombina (IIa). Estão definidos dois tipos de deficiência de AT: o tipo I, 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. A sua deficiência tem uma prevalência de 0,02% na população geral, e manifesta-se geralmente por TVP dos membros inferiores, embolia pulmonar ou trombose das veias mesentéricas, em doentes com menos de 35 anos e sem outros fatores de risco. É considerada a trombofilia hereditária mais grave. (MOTA; GONÇALVES; MANSILHA, 2011).

As deficiências de PC e PS envolvem defeitos em uma das vias de anticoagulação do sangue: o sistema da PC ativada. (FRANCO, 2001) APC atua inativando o FVa e o fator VIIIa; necessita da PS como cofator e é ativada pela trombina quando esta se liga à trombomodulina endotelial. Existem dois tipos de deficiência da PC. No tipo I há uma deficiência quantitativa de PC no sangue, sendo esta a forma mais comum de deficiência da PC, resultando de diminuição da síntese ou da estabilidade da 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. (MIDDELDORP; HYLCKAMA, 2008).

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). (MIDDELDORP; HYLCKAMA, 2008). Embora as deficiências de AT, PC e PS sejam fatores de risco independentes para TEV, são causas bem estabelecidas, porém relativamente raras de trombofilia. (FRANCO, 2001).

3.6.1.4 Polimorfismo C677T do gene da metilenotetrahidrofolato redutase em homocigota ou heterocigota e hiperhomocisteinemia

A Homocisteína(HC) é um aminoácido com um grupo sulfidril, derivado da metionina, e é metabolizado através de uma reação de remetilação ou de trans-sulfuração. As formas adquiridas de hiperhomocisteinemia(HHC) causam elevação leve a moderada dos níveis de HC e podem ser causadas por, entre outras: baixa ingestão de piridoxina, cobalamina e folato. Elas podem produzir HHC ao interagir com fatores genéticos como o polimorfismo C677T do gene da metilenotetrahidrofolato redutase(MTHFR), enzima importante no metabolismo da HC, conhecido por variante termolábil(MTHFR C677T), o que leva a uma redução de mais de 50% da atividade da enzima. (MOTA; GONÇALVES; MANSILHA, 2011).

3.6.1.5 Níveis elevados de fatores VIII, IX, XI

Está descrito um componente hereditário responsável por níveis elevados de fatores de coagulação, mas ainda não foi identificado um polimorfismo ou mutação em concreto. Importa salientar que em alguns laboratórios as baterias de testes para trombofilia apenas incluem os níveis de fator VIII (FVIII) e não os dos FIX e FXI (MIDDELDORP; HYLCKAMA, 2008).

3.6.2 Trombofilias Adquiridas

A trombofilia pode ser adquirida quando é decorrência de outra condição clínica, como neoplasia, síndrome antifosfolípide, imobilização, ou do uso de medicamentos, como terapia de reposição hormonal, anticoncepcionais orais e heparina. (D'AMICO, 2003).

3.6.2.1 Síndrome do Anticorpo Antifosfolípideo

A Síndrome do Anticorpo Antifosfolípideo (SAAF) caracteriza-se pela ocorrência de trombose arterial ou venosa, abortos recorrentes e trombocitopenia, associados à evidência laboratorial de anticorpos antifosfolípeos (AAF). Os AAF incluem uma família de imunoglobulinas (IgG, IgM, IgA, ou mistas) auto-ímmunes, que reconhecem e se ligam a complexos de proteínas plasmáticas, associadas a fosfolípeos de membrana, em testes

laboratoriais *in vitro*. As duas principais proteínas plasmáticas que funcionam como alvos antigênicos nos complexos reconhecidos pelos AAF são a b2-glicoproteína I (b2GPI) e a protrombina (fator II da coagulação). Outras proteínas que podem se ligar a fosfolípidos e formar o complexo alvo dos AAF incluem: a polipoproteína H, proteína C, proteína S, anexina V, fator X, cininogênio de alto peso molecular, fator XI e o componente protéico do heparan-sulfato(6,7). A diversidade desses potenciais complexos proteína/fosfolípidos, provavelmente, responde por uma das mais importantes características da SAF: sua heterogeneidade de manifestações clínicas e laboratoriais (GARCIA; FRANCO, 2001).

3.6.2.2 Hemoglobinúria Paroxística Noturna

Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é uma anemia hemolítica crônica adquirida rara, de curso clínico extremamente variável. Apresenta-se frequentemente com infecções recorrentes, neutropenia e trombocitopenia e surge em associação com outras doenças hematológicas, especialmente com síndromes de insuficiência medular, como anemia aplásica e síndromes mielodisplásicas. É considerada um tipo de trombofilia adquirida, apresentando-se com trombozes venosas variadas, com predileção por trombose de veias hepáticas e intra-abdominais sendo sua principal causa de mortalidade. (ARRUDA et al, 2010).

A redução na fibrinólise poderia ser explicada pela diminuição, na membrana celular, do receptor do ativador de plasminogênio do tipo uroquinase (u-PAR), que é uma proteína ligada à glicoproteínas. Níveis de u-PAR solúveis são mais elevados em pacientes com HPN. O estado de hipercoagulabilidade pode existir pela ativação da cascata da coagulação, decorrente da liberação de micropartículas plaquetárias com atividade de conversão da protrombina em trombina e de clivagem do fator X ativado. A hemólise também pode resultar na liberação de substâncias das hemácias com atividade de tromboplastina. Finalmente, as plaquetas formadas pelo clone HPN, quando expostas ao complexo C5b-9 do complemento ativado, poderiam ser ativadas mais facilmente, o que explicaria a expressão aumentada de marcadores de ativação na superfície dessas plaquetas. (GARCIA; FRANCO, 2001).

3.6.2.3. Doenças Mieloproliferativas

O grupo das doenças mieloproliferativas crônicas é composto por diferentes entidades clínicas, caracterizadas por uma proliferação clonal de células progenitoras da medula óssea.

(BAUER, 1998). A maioria dos eventos trombóticos ocorre na apresentação ou durante os dois anos que precedem o diagnóstico da doença mieloproliferativa. Trombose arterial é comum, acometendo coronárias, sistema nervoso central e vasos periféricos. Os territórios venosos, geralmente envolvidos, são veias mesentérica, porta, cava inferior e cerebrais. (GARCIA; FRANCO, 2001).

3.6.2.4. Neoplasias

As neoplasias mais frequentemente associadas a complicações trombóticas são as localizadas em pulmão, pâncreas, estômago, intestinos, ovário e próstata. Os mecanismos responsáveis pela trombose em neoplasias ainda não foram totalmente esclarecidos. Estudos indicam que há, provavelmente, formação de substâncias procoagulantes pelas células neoplásicas. Essas substâncias funcionariam como fator tecidual ativador do fator VII ou proteases ativadoras do fator X. Também foi demonstrada atividade procoagulante de células mononucleares de pacientes com neoplasia de pulmão. (GARCIA; FRANCO, 2001). Eventos tromboembólicos ocorrem em cerca de 10 a 15% dos doentes com malignidade. Em achados de necropsia, a frequência de trombose chega a 30%, sendo a segunda maior causa dos óbitos (CRIADO et al; 2008).

3.6.2.5. Gravidez

Alguns fatores de risco podem contribuir para a ocorrência da trombose na gravidez, por exemplo: idade avançada, cesárea, imobilização prolongada, obesidade, episódio de tromboembolismo prévio e trombofilia hereditária. Níveis elevados de marcadores de ativação da coagulação, como complexos trombina-antitrombina, são detectados a partir do final do primeiro trimestre. Nota-se, também, a elevação dos níveis de substâncias procoagulantes no final da gestação, principalmente o fibrinogênio. A ativação do sistema fibrinolítico diminui progressivamente ao longo da gravidez. A ativação e o “turnover” das plaquetas se intensificam, ocorrendo um maior consumo, o que resulta em leve trombocitopenia em até 10% das gestantes saudáveis (GARCIA; FRANCO, 2001).

3.6.2.6 Síndrome Nefrótica

O Síndrome Nefrótico (SN) é causado por doenças renais que aumentam a permeabilidade da barreira glomerular. Classicamente é caracterizado pela presença de proteinúria, hipoalbuminemia (albumina sérica < 3 g/dL) hiperlipidemia e edema. A coagulopatia e distúrbios da hemostase são complicações descritas no SN, que condicionam o risco de tromboembolismo. (PEREIRA et al, 2011).

3.6.2.7 Hiperviscosidade

Pode ocorrer em consequência de aumento de viscosidade do plasma, do número aumentado de eritrócitos ou leucócitos circulantes, ou de deformabilidade reduzida das células do sangue. Viscosidade plasmática aumentada ocorre em casos de hipergamaglobulinemia (em pacientes com macroglobulinemia de Waldenström e mieloma múltiplo) ou hiperfibrinogenemia. (GARCIA; FRANCO, 2001).

3.7 Trombofilias e gestação

Diversos fatores são envolvidos no estabelecimento e manutenção da gravidez (FIGUEIRÓ-FILHO; OLIVEIRA; MAIA, 2008). E logo nas fases iniciais ocorrem múltiplas adaptações fisiológicas, estas alterações vão permitir a tolerância materna à unidade feto-placentário geneticamente incompatível, a nutrição e desenvolvimento fetal e a preparação e prevenção das eventuais adversidades que possam ocorrer no parto. (LIMA, 2006). Ocorrem várias alterações na hemostasia, com predomínio da hipercoagulabilidade, para conter as complicações hemorrágicas no parto. Entre os fatores procoagulantes, descreve-se aumento na formação de trombina endógena, aumento do fibrinogênio, da trombosmodulina e da maioria dos fatores de coagulação (RADES et al, 2007). As mulheres jovens e saudáveis conseguem interagir perfeitamente com estas alterações e a gravidez termina com sucesso. No entanto, a presença de determinados fatores hereditários ou adquiridos podem ter como consequência a ocorrência de complicações graves na gravidez. (LIMA, 2006).

As trombofilias, quando presentes na mulher, agravam o estado de hipercoagulabilidade fisiológica desse período e apresentam maior risco de maus resultados gestacionais (ABOU-NASSAR et al, 2011), tal como aborto recorrente, pré-eclâmpsia, restrição de crescimento intra-uterino, descolamento prematuro de placenta normalmente inserida (DPPNI) e morte fetal *in útero*. (KUJOVICH, 2004).

3.7.1 Alterações hematológicas na gravidez

Na gravidez normal ocorrem profundas alterações fisiológicas nos mecanismos hemostáticos com o desenvolvimento de um estado de hipercoagulabilidade. (STIRLING et al, 1984). Ou seja, ocorre aumento dos níveis de fatores pró-coagulantes e diminuição de inibidores naturais da coagulação (quadro 2). O estado de hipercoagulabilidade na gravidez evoluiu de forma a proteger a mulher da hemorragia de um possível abortamento e do parto. De fato, a primeira causa de mortalidade materna nos países em desenvolvimento é a hemorragia, mas nos países desenvolvidos é a doença tromboembólica, uma vez que o acesso a cuidados de saúde permite controlar os episódios hemorrágicos de forma efetiva. (JAMES, 2008).

Quadro 2: Algumas alterações fisiológicas da concentração dos fatores de coagulação durante a gravidez

| Fator procoagulante | Alteração durante a gravidez |
|---|-------------------------------------|
| Fator II de coagulação | Aumenta |
| Fator V de coagulação | = |
| Fator VII de coagulação | Aumenta |
| Fator VIII de coagulação | Aumenta |
| Fator IX de coagulação | = |
| Fator XII de coagulação | Aumenta |
| Trombina (FIIa) | Aumenta |
| Fibrinogênio (FI) | Aumenta |
| Inibidores da ativação do plasminogênio 1 e 2 | Aumenta |
| Fator Anticoagulante | |
| Inibidor da Via do Fator Tecidual | Aumenta ligeiramente |
| Proteína C | = |
| Proteína S | Diminui |

*considerar o símbolo = como não altera.

Fonte: James, 2008.

Estas adaptações fisiológicas, em conjunto com o aumento da volemia, previnem a hemorragia anormal pós-parto e desempenham uma função sinérgica com a contração miométrial. E de acordo com ponto de vista laboratorial, na gravidez normal não há alterações do tempo de protrombina e do tempo de tromboplastina parcial ativado (aPPT). (LIMA, 2006).

A tríade de Virchow está presente na gravidez sendo caracterizada por hipercoagulabilidade, estase venosa e por lesão vascular (lesão endotelial dos vasos pélvicos). Este conjunto de alterações favorece, por si, um aumento do risco de tromboembolismo venoso na gravidez e puerpério, independentemente da presença de trombofilias hereditárias ou adquiridas. O número de plaquetas tende a diminuir cerca de 10% durante a gravidez. A descida mais pronunciada ocorre no último trimestre, podendo ocorrer uma trombocitopenia gestacional ligeira em cerca de 6% a 7% das grávidas. (KELTON; BURROWS; SHERATA, 1999).

3.7.2 Trombofilias hereditárias e a gravidez

O sucesso de uma gravidez depende do desenvolvimento de uma adequada circulação útero placentar. As trombofilias podem interferir com este processo, dando origem a trombozes e alterações da implantação e invasão trofoblástica, com consequentes complicações vasculares placentárias. O tromboembolismo venoso (TEV) é seis vezes mais frequente na grávida do que na mulher não grávida, sendo o tromboembolismo pulmonar a causa mais comum de morte materna no mundo ocidental. A idade materna, a cesariana e a presença de trombofilia aumentam o risco de TEV durante a gravidez e puerpério (SERRANO, 2008). As trombofilias hereditárias são a principal causa de tromboembolismo materno e estão associadas a um aumento de complicações na gravidez: perdas fetais no 2.º e 3.º trimestres, descolamento de placenta normalmente inserida, restrição de crescimento intra-uterino grave e pré-eclâmpsias graves e de início precoce. (LIMA, 2006).

O risco de trombose venosa aumenta durante a gravidez devido às alterações fisiológicas e hematológicas já descritas a cima. No entanto, existem outros fatores que aumentam a probabilidade de trombose relacionada com a gravidez: os antecedentes de trombose venosa, a existência de trombofilia, a idade materna, a obesidade, a paridade, o parto por cesariana, a imobilização e outros (FONSECA, 2012). Nas mulheres com a mutação no FVL, uma história prévia de TEV parece aumentar em cerca de 50% a probabilidade de TEV materno (o risco passa de 0.2% para 10%). (ALMEIDA, 2010).

A pré-eclampsia é caracterizada por pressão arterial elevada (hipertensão) acompanhada pela eliminação de proteínas pela urina (proteinúria) e/ou retenção de líquidos (edema) que ocorre após a 20.^a semana de gravidez, podendo persistir por 4 a 6 semanas pós-parto. O diagnóstico baseia-se no aparecimento de pressão arterial (PA) superior ou igual a 140/90 mmHg (devendo esta elevação da TA ser documentada em 2 medições com intervalos de 6 horas) e na detecção de uma proteinúria superior ou igual a 300mg na urina de 24 horas ou por uma elevação persistente desta mesma proteinúria no teste rápido de urina (SIBAI; CARITIS; HAUTH, 2003).

A associação de trombofilia e pré-eclampsia é uma das áreas de maior controvérsia e os resultados de estudos individuais mostram uma variável. O síndrome HELLP -hemólise (H, hemolytic anemia), enzimas hepáticas (EL, elevated liver enzymes) e baixa contagem de plaquetas (LP, low platelet count), é uma forma severa de pré eclampsia, associada a hemólise, aumento das enzimas hepáticas e trombocitopenia, que pode também estar associado a trombofilia, particularmente à mutação do FVL. (BENEDETTO et al, 2002).

As trombofilias mais frequentes e com significado clínico são as heterozigotas para o fator V Leiden e para a Protrombina 20210A. As deficiências de proteína C e S têm um potencial trombogênico comparável, mas são muito mais raras. A homozigota para as mutações do PAI-1 e da metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR C677T), a principal causa de hiperhomocisteinemia, embora relativamente frequentes têm um baixo risco trombótico. O déficit de antitrombina III, as homozigotas (fator V Leiden e Protrombina 20120A) e as heterozigotas combinadas, apesar de muito raras, são altamente trombogênicas. A gravidez aumenta o potencial trombogênico de todas essas trombofilias. (LIMA, 2006).

3.7.3 Trombofilias adquiridas e gravidez

Durante a gravidez, existe um risco seis vezes maior de ocorrência de tromboembolismo venoso, o qual constitui causa importante de morte entre gestantes. O risco de trombose é ainda maior no puerpério (GARCIA; FRANCO, 2001). Entre os fatores adquiridos clássicos que contribuem para a trombose venosa podemos citar a idade, o uso de certos medicamentos como os anticoncepcionais orais e a terapia de reposição hormonal, gravidez e puerpério, imobilização de membros ou de parte do corpo, traumas locais, câncer, presença de anticorpos antifosfolípidos, cirurgias de grande porte, infecções e síndrome nefrótica. (GUIMARÃES et al, 2009).

A Síndrome do Anticorpo Antifosfolípídeo (SAAF) caracteriza-se pela ocorrência de trombose arterial ou venosa, abortos recorrentes e trombocitopenia, associados à evidência laboratorial de anticorpos antifosfolípídeos (AAF). As complicações obstétricas, associadas à SAAF, incluem abortos recorrentes, ocorrência precoce de pré-eclâmpsia, coréia da gestação, e retardo de crescimento fetal intra-uterino. Abortos recorrentes ocorrem frequentemente, mesmo em mulheres que não têm história prévia de trombose. (GARCIA; FRANCO, 2001). Uma grande proporção de perdas fetais relacionadas com o SAAF ocorre no 2.º e 3.º trimestres. O aborto espontâneo recorrente (≥ 10 semanas gestação) está também associado ao SAAF. (LIMA, 2006). Em mulheres não tratadas, verificam-se 90% de abortos ou mortes fetais, sendo as taxas de prematuridade e restrição de crescimento intra-uterino de 37 e 30%.(SERRANO, 2008).

Tabela 1: Fatores de risco adquiridos mais frequentemente relacionados a fenômenos trombóticos venosos:

| Fator de Risco Adquirido |
|---|
| -Síndrome do anticorpo antifosfolípídeo |
| -Hemoglobinúria paroxística noturna |
| -Doenças mieloproliferativas |
| -Neoplasias |
| -Gravidez e puerpério |
| -Síndrome nefrótica |
| -Hiperviscosidade |
| -Uso de anticoncepcional oral |
| -Medicamentos |
| -Trauma e operações |
| -Imobilização prolongada |

Fonte: Garcia e Franco, 2001.

3.8 Avaliação Laboratorial

É fundamental antes da avaliação analítica, saber qual a medicação que a mulher ou que a grávida estão a fazer, uma vez que os anticoagulantes orais, a heparina não fracionada, os contraceptivos orais, a terapêutica hormonal podem interferir com os resultados. Por outro lado, se o rastreio for efetuado durante a gravidez ou durante um episódio trombótico agudo,

estes induzem alterações dos parâmetros da hemostase. (LIMA, 2006). Sugere-se então, que testes no plasma devam ser realizados pelo menos seis meses após o evento trombótico agudo. É recomendado, ainda, aguardar no mínimo quinze dias e preferencialmente um mês após a descontinuação do tratamento com anticoagulante oral para a realização da investigação (PARDINI, 2009).

O rastreio deve começar por uma contagem de plaquetas e o estudo básico da coagulação (tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativado, doseamento do fibrinogénio) (quadro 3). É preciso considerar que a anticoagulação oral aumenta o índice internacional normalizado (INR) e o tempo de protrombina; a heparina não fracionada, ao contrário da heparina de baixo peso molecular, altera o TTPa: Tempo de Tromboplastina Parcial ativado; e que o fibrinogénio aumenta fisiologicamente com a gravidez e outras situações patológicas. (LIMA; BORGES, 2012).

3.8.1 Contagem de plaquetas

A contagem plaquetária deve ser realizada para detectar trombocitopenia, que é definida como uma contagem de plaquetas inferior a $150.000/\text{mm}^3$. Atualmente, o procedimento é obtido por meio de contadores eletrônicos, que costumam ser bastante confiáveis com contagens acima de 20.000 plaquetas/ mm^3 . Porém, toda contagem plaquetária anormal deve ser observada em lâmina de sangue periférico, no sentido de serem detectadas algumas outras anomalias, que alteram as contagens de aparelhos eletrônicos ou alterações que sejam virtualmente diagnósticas de outras doenças hematológicas. (RIZZATTI; FRANCO, 2001).

3.8.2 Tempo de Sangramento (TS)

É um teste da hemostasia primária, indicando, quando prolongado, uma anormalidade plaquetária quantitativa ou qualitativa, um defeito na interação plaqueta-vaso (doença de von Willebrand) ou uma doença vascular primária (vasculite, síndrome de Cushing, amiloidose, escorbuto ou doenças do tecido conjuntivo, como síndrome de Ehlers-Danlos ou pseudoxanthomaelasticum). A sensibilidade e a reprodutibilidade TS são extremamente dependentes da técnica. Deve ser utilizada a técnica de Ivy modificada. (RIZZATTI; FRANCO, 2001). Que é feita no antebraço, com o manguito de esfigmomanômetro insuflado a 40 mm de mercúrio, realizando um corte padronizado com lâmina especial. (RODGERS; LEVIN, 1992).

3.8.3 Tempo de Protrombina (TP)

Consiste na determinação do tempo de formação do coágulo de fibrina após a adição de tromboplastina tecidual (fator III) e de cálcio, o que promove a ativação do fator VII, seguida da ativação do fator X, iniciando a via comum da coagulação. Dessa forma, o TP mede os fatores envolvidos na via extrínseca e na via comum, sendo independente da via intrínseca. O TP depende do nível dos fatores vitamina K dependentes (II, VII e X), sendo o teste usado no controle de pacientes em uso de anticoagulantes orais. O TP pode ser expresso pela Relação (R) do tempo obtido com o plasma do doente e o tempo de um *pool* de plasmas de indivíduos normais (LOURENÇO; ALVES, 1994).

3.8.4 Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa)

Após adição de cálcio, fosfolipídios de carga negativa e de uma substância particulada, como caulim (silicato de alumínio), ocorre a ativação dos fatores XII e XI por essas substâncias, sendo possível determinar o TTPa (MAJEURUS; TOLLEFSEN, 2003). Esse teste é utilizado para o diagnóstico de anomalias dos fatores da coagulação XII, XI, IX, VIII, X, protrombina e fibrinogênio. (CARLOS; FREITAS, 2007). O TTPa é usado para detecção de deficiências ou inibidores dos fatores da coagulação da via intrínseca ou comum, além de se prestar para monitorização da anticoagulação com heparina e para triagem do anticoagulante lúpico. Tem como técnica utilizada, a coagulometria. (RIZZATTI; FRANCO, 2001).

3.8.5 Dosagem de fibrinogênio e tempo de trombina (TT)

Existem várias técnicas para a dosagem de fibrinogênio plasmático, a mais utilizada sendo o método de Clauss. O tempo de trombina (TT) é anormal quando os níveis de fibrinogênio estão abaixo de 70 a 100 mg/dL, nas disfibrinogenemias, quando existem níveis elevados de produtos de degradação da fibrina ou do fibrinogênio (CIVD, hepatopatias), em certas paraproteinemias ou na hiperfibrinogenemia, e é bastante prolongado na presença de heparina. (RIZZATTI; FRANCO, 2001).

3.8.6 Antitrombina

A determinação de antitrombina no plasma pode ser feita por método funcional, usando substrato cromogênico, ou por método imunológico (atividade antigênica), geralmente por nefelometria. O método funcional deve ser preferido na investigação de trombofilia, pois é um teste que vai avaliar a atividade plasmática da antitrombina. Já o método imunológico não detecta deficiência funcional da proteína e sim a quantificação da proteína. (CUNNINGHAM et al,2011).

3.8.7 Proteína C

A dosagem de proteína C pode ser feita por método imunológico (atividade antigênica) ou por métodos funcionais, que se baseiam na ativação da proteína C pelo veneno de víbora *Agkistrodon contortrix*. A ação da proteína C ativada é medida sobre um substrato cromogênico específico ou sobre a coagulação do plasma, uma vez que ela prolonga o TTPA por inativar os fatores Va e VIIIa. O princípio Amidolítico (cromogênico) Coagulométrico avalia a atividade plasmática da proteína C, enquanto que o princípio Imunológico (ELISA) avalia quantificação da proteína.(CUNNINGHAM et al,2011).

3.8.8. Proteína S

Os primeiros ensaios imunológicos usavam anticorpos que reconheciam ambas as frações da proteína S e era necessário precipitar a proteína ligada à C4bp com polietilenoglicol antes de se determinar a proteína S livre. Atualmente está disponível um enzimo-imuno-ensaio que emprega um anticorpo monoclonal que só reconhece a proteína S livre, sendo este o método de escolha para identificação da deficiência de proteína S. (GOODWIN et al, 2002). O método imunológico (ELISA) avalia a quantificação da Proteína S total e livre e o coagulométrico a atividade plasmática da proteína S.

3.8.9 Resistência a Proteína C ativada

É causada pela presença de uma molécula anormal do fator V, com a substituição da arginina pela glutamina na posição 506, que está associada a trombose. A sua medida é feita adicionando-se proteína C purificada ao plasma, o que provoca prolongamento do TTPa em indivíduos normais, mas não naqueles com a alteração. A quase totalidade de pacientes com resistência à proteína C ativada apresenta a mutação do fator V. É um teste realizado pelo

método coagulométrico, que visa avaliar o efeito da proteína C no fator V. (CUNNINGHAM et al, 2011).

3.8.10 Mutação do gene G20210A do gene da protrombina

O FII G20210A está associado a níveis plasmáticos elevados de protrombina e risco aumentado de TEV, visto que, somente pode ser detectada por análise genética. (PCR em Tempo Real). (SILVA, et al 2010).

3.8.11 Hiper-Homocisteína

Hiper-homocisteinemia é usualmente diagnosticada por meio da dosagem plasmática de homocisteína basal e após sobrecarga com metionina (utilizando-se a técnica de cromatografia líquida por HPLC e detecção eletroquímica ou por fluorescência) (FRANCO, 2001).

3.8.12 Anticorpos Antifosfolípidos

Na prática clínica são utilizados dois tipos de testes para identificar os anticorpos antifosfolípidos. O teste do anticoagulante lúpico foi o primeiro a ser desenvolvido. Esse anticorpo tem a propriedade de prolongar o tempo de coagulação quando adicionado a plasma normal, caracterizando a sua presença. (SILVA et al, 2010). E é detectado através de testes de coagulação enquanto que os anticorpos antifosfolípidos contra proteínas específicas são determinados através de testes de ELISA (LIMA, 2006).

Quadro 3: Rastreio Laboratorial de trombofilias

| Trombofilia | Testes Iniciais | Testes Complementares |
|---------------------------------------|---|---|
| | Hemograma completo, TP, TTPa, Tempo de Trombina, Fibrinogênio | |
| Deficiência em Antitrombina | Antitrombina - atividade | Antitrombina - antígeno |
| Deficiência em Proteína C | Proteína C – atividade | Proteína C - antígeno |
| Deficiência em Proteína S | Proteína S- antígeno livre | Proteína S - atividade e antígeno total |
| Resistência a proteína C ativada | Teste de resistência a proteína C ativada (Mutação do Fator V Leiden) | Mutação do Fator V Leiden |
| Mutação do gene da Protrombina | Mutação do gene G20210A da Protrombina | |
| Hiper-homocisteína | Homocisteína em jejum | ( cido f lico, vitaminas B12 e B6) Mutação MTHFR Deficiência em C S |
| Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide | Anticoagulante Lúpico Anticorpo Anticardiolipina | Anticorpo anti  2glicoprote na I |

Fonte: Amaro e Fonseca, 2007.

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do Estudo

O trabalho desenvolvido seguiu os preceitos do estudo exploratório, por meio de uma pesquisa bibliográfica, desenvolvida a partir de material elaborado, constituído de livros e artigos científicos.

4.2 População do Estudo

Foram selecionados artigos que subsidiaram o estudo das trombofilias gestacionais, de forma abrangente e clara, sendo selecionados artigos nacionais e internacionais que foram acessados nos bancos de dados SCIELO, PUBMED, LILACS, publicados nos últimos dez anos (2005 a 2015). Além desses, foram selecionados ainda materiais primordiais utilizados como referencial teórico.

4.3 Procedimentos

Durante a pesquisa foram utilizadas, nos bancos de dados, as palavras-expressões: “Trombofilias”, “Trombofilias Gestacionais”, “Avaliação da Hemostasia”, “Coagulação”, “Gravidez de alto risco”, “Trombose Venosa”, “tromboembolismo” “pré-eclampsia” e “Aborto recorrente”. Para a seleção das fontes, foram consideradas como critérios de inclusão as bibliografias que abordassem a temática de forma clara.

4.3.1 Coleta de Dados

A coleta de dados seguiu a seguinte premissa:

- a) Leitura Exploratória de todo o material selecionado (leitura rápida que objetiva verificar se a obra consultada é de interesse para o trabalho);
- b) Leitura Seletiva (Leitura mais aprofundada das partes que realmente interessam);
- c) Registro das informações extraídas das fontes em instrumento específico (autores, ano, método, resultados e conclusões).

4.3.2 Análise e Interpretação dos Resultados

Nesta etapa foi realizada uma leitura analítica com a finalidade de ordenar e resumir as informações contidas nas fontes de forma que estas possibilitem a obtenção de respostas ao problema da pesquisa.

4.3.3 Discussão dos Resultados

Os resultados que emergiram da etapa anterior foram analisados e discutidos a partir do referencial teórico relativo à temática do estudo.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante a gestação, é possível o aparecimento de algumas complicações obstétricas. Elas podem ser: aborto recorrente, pré-eclâmpsia, restrição do crescimento intrauterino (RCIU), deslocamento prematuro da placenta normalmente inserida (DPPNI) e morte fetal in útero. Segundo Lima (2006), as complicações vasculares gestacionais são a principal causa de morbidade materno-fetal.

Figueiró Filho e Oliveira (2007) desenvolveram um estudo observacional transversal no qual foram incluídas 48 gestantes atendidas no Ambulatório de Gestação de Alto Risco da Faculdade de Medicina (FAMED) da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) no período de novembro de 2006 a julho de 2007. Onde dessas, 31 (65%) apresentaram abortos recorrentes ou perdas fetais em gestação anteriores, e 17 (35%) apresentaram casos de pré-eclâmpsia. (Gráfico 1). Já em 2011, esse mesmo autor, junto com alguns colaboradores, realizou um novo estudo com 113 gestantes, onde destas, 81 (72%) apresentaram antecedentes de pré-eclâmpsia. (Gráfico 2). Kalil et al (2008), por acreditar que TVP na gravidez é fator determinante no aumento da morbidade e da mortalidade materno fetal, analisou em um período de dois anos (2004 a 2006), pacientes gestantes com quadro clínico suspeito e chegou ao diagnóstico de 42 pacientes portadoras de TVP.

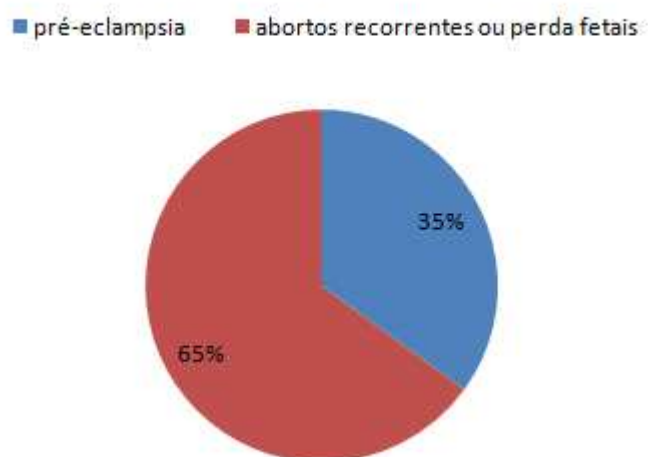


Gráfico 1: Representação gráfica da prevalência de abortos recorrentes, assim como pré-eclâmpsia no estudo de Figueiró Filho e Oliveira (2007).

Fonte: autor, 2015.

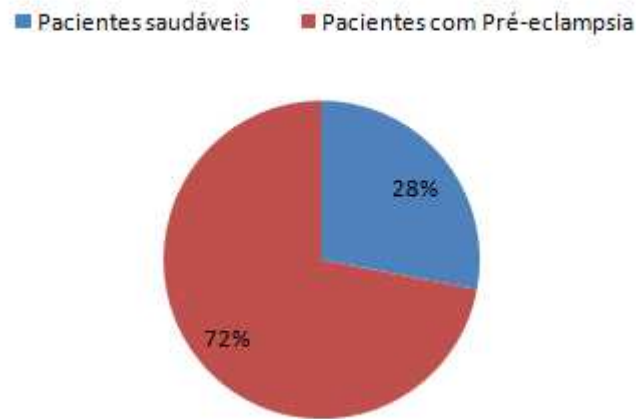


Gráfico 2: Representação gráfica da prevalência de pacientes com casos de pré-eclâmpsia em relação a prevalência de pacientes saudáveis no estudo de Figueiró Filho et al (2011).
Fonte: autor, 2015.

Existem estudos que tentam associar o aparecimento dessas complicações obstétricas com a presença de determinado tipo de trombofilia na paciente grávida. (ALMEIDA 2010; GARRETT 2013). Essa preocupação se dá, por que a própria condição de gestante já aumenta o risco de trombose, pois se tem a elevação dos fatores pró-coagulantes e redução dos fatores anticoagulantes e da fibrinólise, induzindo estado de hipercoagulabilidade secundária. (FIGUERÓ-FILHO; OLIVEIRA 2007). E segundo Krabbendam et al (2005), pacientes portadoras poderão receber estímulos que resultarão na formação de trombos. Assim, a presença de trombofilias aumenta o estado de hipercoagulabilidade da gestação, causando trombose no leito de vascularização placentária, levando a complicações obstétricas.

5.1 Complicações obstétricas em diferentes trombofilias

No intuito de esclarecer a associação entre trombofilias e as complicações obstétricas, alguns autores descreveram a incidência de cada trombofilia em diferentes tipos de patologias.

5.1.1 Trombose

O risco de trombose em mulheres grávidas é 5 a 6 vezes maior que em mulheres não grávidas, sendo risco mais elevado após o parto (FONSECA, 2012). Kalil et al (2008) em seus estudos com 42 pacientes portadoras de TVP, associa que o maior risco de trombose esta

relacionado a mutação do fator V Leiden(FVL), isso porque 14,2% das gestantes de seu estudo apresentaram essa trombofilia, seguida por 7,10% de pacientes com Síndrome do Anticorpo Antifosfolípido (Gráfico 3); indo de acordo com estudos como o de Zotz et al (2003), que diz que em mulheres com a mutação no FVL, uma história prévia de TEV parece aumentar em cerca de 50% a probabilidade de TEV materno (o risco passa de 0.2% para 10%). Enquanto que Lima(2006), diz que o risco de Trombose em gestantes é de 60% mais elevado em pacientes com deficiência de Antitrombina III seguida por 40% de risco associado a Mutação do Fator de V Leiden. (Tabela 2).

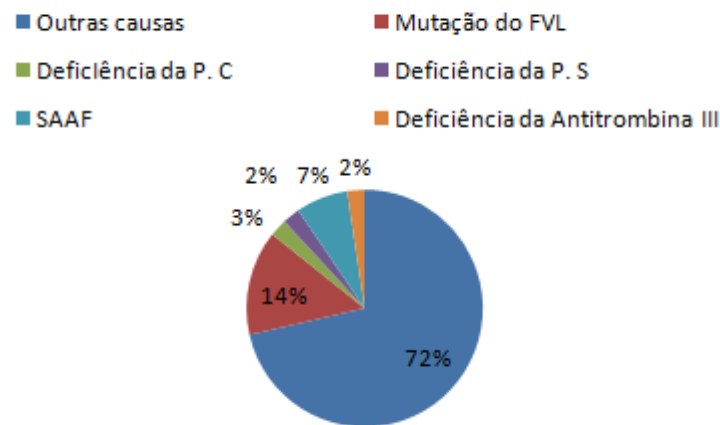


Gráfico 3: Representação gráfica da prevalência de diferentes tipos de trombofilias em pacientes portadoras de eventos trombóticos no trabalho de Kalil et al (2008).
Fonte: autor, 2015.

5.1.2 Abortos Recorrentes e Perdas Fetais

Segundo Garret (2013), A causa mais comum de aborto espontâneo durante o primeiro trimestre são as anomalias cromossômicas do feto/embrião, que contabilizam pelo menos 50% das perdas gestacionais precoces. Robertson et al (2006) e Bates et al (2008) corroboram a hipótese de que a trombofilia hereditária aumenta o risco de abortamentos precoces. Figueró Filho e Oliveira (2007), concluíram com seus resultados que a maior parte dos abortos recorrentes estava associada à Deficiência da Proteína S, pois cerca de 32% das 31 pacientes com histórico de Aborto recorrente e perdas fetais apresentaram essa deficiência. Seguido por 16% dos casos de pacientes com deficiência de Antitrombina III, e 13% de casos de pacientes com deficiência da Proteína C. (Gráfico 4). (Tabela 2). Contudo, ainda é cedo

para correlacionar trombofilias hereditárias com perdas fetais, uma vez que existe certa variedade de trabalhos que não identificaram essa associação (TOWNSON et al 2005; SAID et al, 2010; SILVER et al, 2010; CLARK et al, 2008).

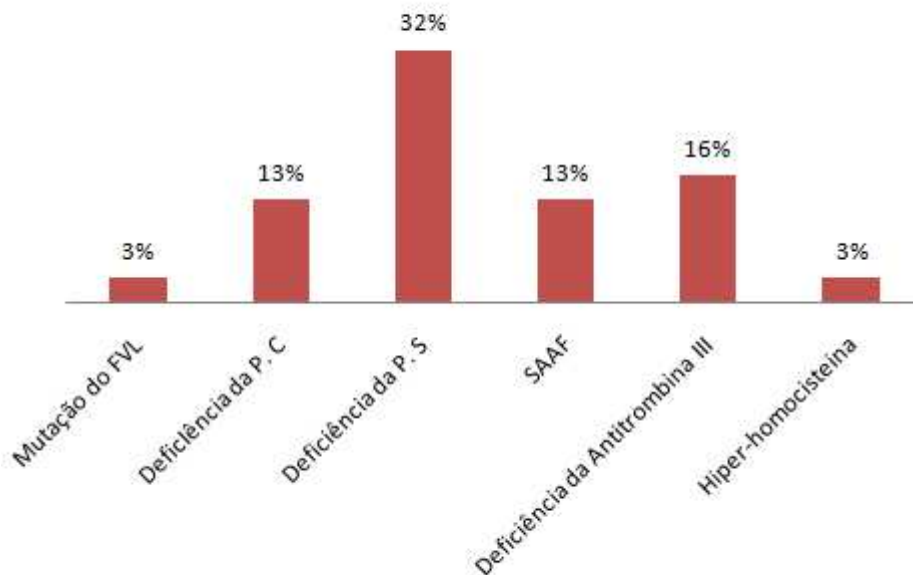


Gráfico 4: Representação gráfica da prevalência de diferentes tipos de trombofilias em pacientes com histórico de Aborto recorrente e perdas fetais no estudo de Figueró Filho e Oliveira (2007).
Fonte: autor, 2015.

5.1.3 Pré-eclâmpsia

A necessidade de correlacionar a pré-eclâmpsia com a presença de trombofilias é um objetivo de vários trabalhos. Fonseca (2012) em um levantamento de estudos retrospectivos realizados para analisar essa associação, salientou um aumento estatisticamente significativo ao risco de pré-eclâmpsia em mulheres com Fator V de Leiden, seguido pelo aumento estatisticamente significativo risco de pré-eclâmpsia em mulheres com a mutação G20210A do gene da protrombina e constatou um baixo risco de pré-eclâmpsia em mulheres com a mutação C677T MTHFR (homozigotia). Já Figueró Filho e Oliveira (2007), ao estudarem essa relação, constataram com seus resultados uma baixa relação entre o aparecimento da pré-eclâmpsia devido a presença de uma trombofila, haja visto que apenas 6% (1 paciente com Pré-eclâmpsia) das 17 pacientes do grupo de estudo apresentava Deficiência de Proteína S, 6% apresentava Deficiência de Proteína C e 6% apresentava Hiper-homocisteína. Porém em 2011, Figueró Filho et al, ao realizar um novo estudo, observou que 19,7% (16 pacientes com

pré-eclâmpsia) das 81 pacientes apresentaram a Síndrome do Anticorpo Antifosfolipideo, seguida por uma significativa incidência (11%) de gestantes diagnosticadas com pré-eclâmpsia portadoras da Deficiência da Proteína S (Gráfico 5). Porém, trabalhos recentes não conseguem demonstrar em seus resultados associação entre trombofilias na ocorrência de pré-eclâmpsia.(TOWNSON et al, 2005; SAID et al, 2010; SILVER et al, 2010; CLARK et al, 2008).

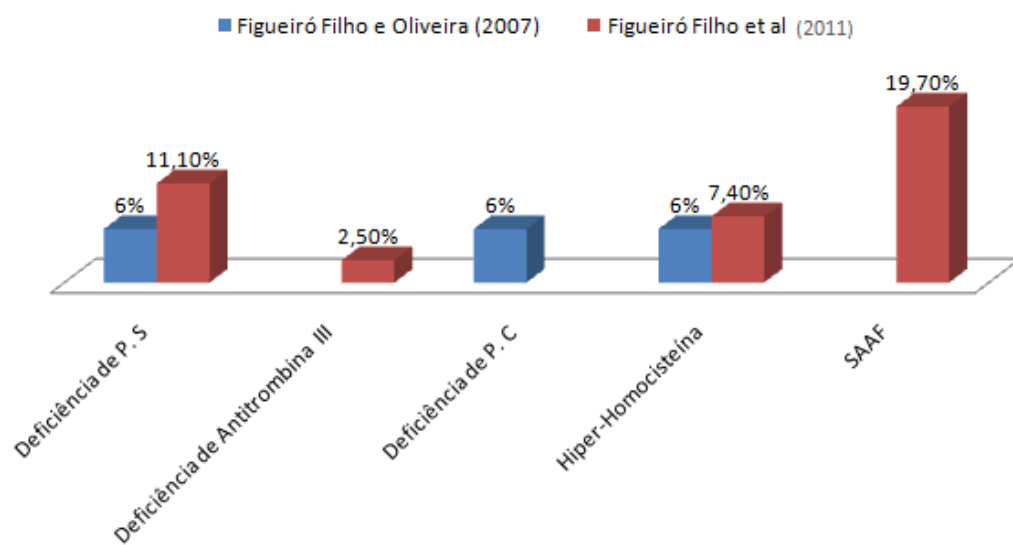


Gráfico 5: Representação gráfica da prevalência de diferentes tipos de trombofilias em pacientes portadoras de pré-eclâmpsia, nos trabalhos de Figueiró Filho e Oliveira(2007) e Figueiró Filho et al (2011).
Fonte: autor, 2015.

Tabela 2: Associação das complicações obstétricas com diferentes tipos de trombofilias

| Trombofilias | Autor | Complicações Obstétricas | | |
|---------------------------|--------------------------------|--------------------------|---------------------|---------------|
| | | Trombose | Abortos recorrentes | Pré eclampsia |
| Deficiência de Proteína S | Figueiró Filho, Oliveira(2007) | | 32% | 6% |
| | Kalil et al(2008) | 2,40% | | |
| | Figueiró Filho et al (2011) | | | 11,10% |
| | Lima (2006) | 20% | | |

| Trombofilias | Autor | Complicações Obstétricas | | |
|---------------------------------|-------------------------------|--------------------------|---------------------|---------------|
| | | Trombose | Abortos recorrentes | Pré eclampsia |
| Deficiência de Antitrombina III | Figueró Filho, Oliveira(2007) | | 16% | - |
| | Kalil et al(2008) | 2,40% | | |
| | Figueró Filho et al (2011) | | | 2,50% |
| | Lima (2006) | 60% | | |
| Trombofilias | Autor | Complicações Obstétricas | | |
| | | Trombose | Abortos recorrentes | Pré eclampsia |
| Deficiência de Proteína C | Figueró Filho, Oliveira(2007) | | 13% | 6% |
| | Kalil et al(2008) | 2,40% | | |
| | Figueró Filho et al (2011) | | | - |
| | Lima (2006) | 20% | | |
| Trombofilias | Autor | Complicações Obstétricas | | |
| | | Trombose | Abortos recorrentes | Pré eclampsia |
| Hiper-Homocisteína | Figueró Filho, Oliveira(2007) | | 3% | 6% |
| | Kalil et al(2008) | - | | |
| | Figueró Filho et al (2011) | | | 7,40% |
| | Lima (2006) | - | | |
| Trombofilias | Autor | Complicações Obstétricas | | |
| | | Trombose | Abortos recorrentes | Pré eclampsia |
| Mutação do Fator VL | Figueró Filho, Oliveira(2007) | | 3% | - |
| | Kalil et al(2008) | 14,20% | | |
| | Figueró Filho et al (2011) | | | - |
| | Lima (2006) | 40% | | |

| Trombofilias | Autor | Complicações Obstétricas | | |
|--------------|-------------------------------|--------------------------|---------------------|---------------|
| | | Trombose | Abortos recorrentes | Pré eclampsia |
| SAF | Figueró Filho, Oliveira(2007) | | 13% | |
| | Kalil et al(2008) | 7,10% | | |
| | Figueró Filho et al (2011) | | | 19,70% |
| | Lima (2006) | | | |

Fonte: autor, 2015.

Apesar da relação clara nos estudos acima, ainda esta distante uma firme teoria consensual sobre a influência das trombofilias no aparecimento de complicações obstétricas, visto que existe uma divergência de conclusões em diferentes estudos. Autores como Pabinguer (2009); Brenner (2006);Robertson et al (2006) De Stefano et al (2006); Bates et al (2008) e Lim, Eikelboom e Ginsberg (2007), apoiam em seus estudos esta associação. Em contra partida, Said et al (2010); Kjellberg et al (2010); Townson et al (2005); Rivard et al (2002) e Livingston et al (2001), parecem não concordar e apoiar esta associação.

Além desses estudos, existem alguns autores que tentam correlacionar a situação de infertilidade com a presença de trombofilias. Soligo et al (2007) quis determinar a prevalência dos fatores trombofílicos em mulheres inférteis, com a obtenção de informações de 144 prontuários selecionados em clínica privada de infertilidade no período de março de 2003 a março de 2005, na cidade de Campinas/SP, e constatou em seus resultados, que das 144 pacientes, 104 mulheres, ou seja, 72,2% da amostra apresentavam pelo menos um fator trombofílico presente, sendo que o fator mais prevalente foi a mutação do gene da MTHFR, que estava presente em 82 mulheres, ou seja, 57% da amostra (gráfico 6). Safdarian et al (2014), assim como Soligo et al(2007), quis em seu estudo de caso-controle associar a prevalencia de trombofilia em mulheres com falhas recorrentes de fertilização in vitro, ou seja, em mulheres inferteis; o estudo utilizou uma amostra de 96 pacientes inférteis, e teve como resultado a prevalencia de 61,5%, das trombofilias, ou seja, 59 pacientes apresentaram pelo menos um tipo de trombofilia hereditaria. A Mutação do fator V Leiden (encontrado em 16.7%)e mutação MTHFR C677T (11.5%), foram os tipos de trombofilias mais prevalentes (Grafico 7).

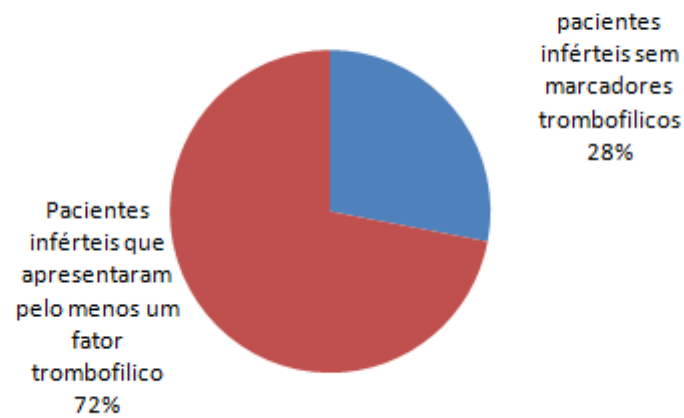


Gráfico 6: Representação gráfica da presença de trombofilias em pacientes inférteis segundo o estudo de Soligo et al (2007).
Fonte: autor, 2015.

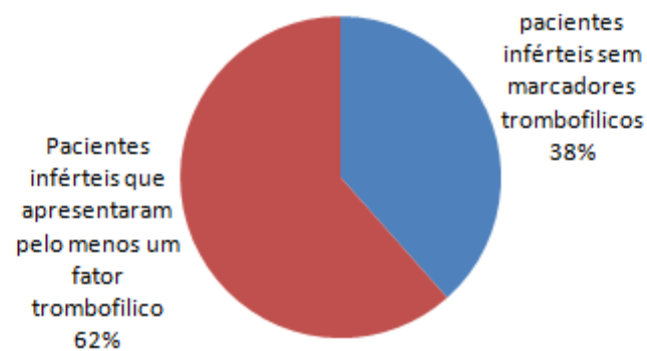


Gráfico 7: Representação gráfica da presença de trombofilias em pacientes inférteis segundo o estudo de Safdarian et al (2014).
Fonte: autor, 2015.

Com base nesses estudos descritos acima, foi feito um levantamento da prevalência dos diferentes tipos de trombofilias. (Tabela 3).

Tabela 3: Prevalência das diferentes trombofilias encontradas nos estudos

| Autor | Prevalência de Trombofilias em diferentes estudos | | | | | | |
|--------------------------------|---|---------------------------------|---------------------------|--------------------|----------------|--------|------------------|
| | Deficiência de Proteína S | Deficiência de Antitrombina III | Deficiência de Proteína C | Hiper-Homocisteína | Mutação do FVL | SAF | Mutação do MTHFR |
| Figueró Filho, Oliveira (2007) | 32% | 16% | 13% | 3% | 3% | 13% | - |
| Kalil et al (2008) | 2,40% | 2,40% | 2,40% | - | 14,20% | 7,10% | - |
| Figueró Filho et al (2011) | 11,10% | 2,50% | - | 7,40% | - | 16,10% | - |
| Soligo et al (2007) | 6% | 5% | 4% | - | 3% | 4% | 57% |
| Almeida (2010) | 7% | 7% | 7% | 10% | 21% | - | - |
| Safdarian et al (2014) | 4,20% | 2,10% | 4,20% | 7,30% | 16,70% | | 11,50% |

Fonte: autor, 2015.

Figueró Filho e Oliveira (2007), em seu estudo concluiu que a maior prevalência foi da deficiência de Proteína S, (32%) de um grupo total de 48 gestantes. Enquanto que Soligo et al nesse mesmo ano atribuiu a maior prevalência para a Mutação do MTHFR. (57%) das 144 pacientes. Em seu estudo, Kalil et al (2008), concluiu que a maior prevalência foi da mutação do Fator V Leiden com 14,20% das 42 pacientes, assim como também constatou Safdarian et al (2014) com 16,70% das 96 mulheres. A Síndrome do Anticorpo Antifosfolípido destacou-se com maior prevalência no estudo de Figueró Filho et al (2010), com 16,10% das 81 pacientes(Gráfico 8).

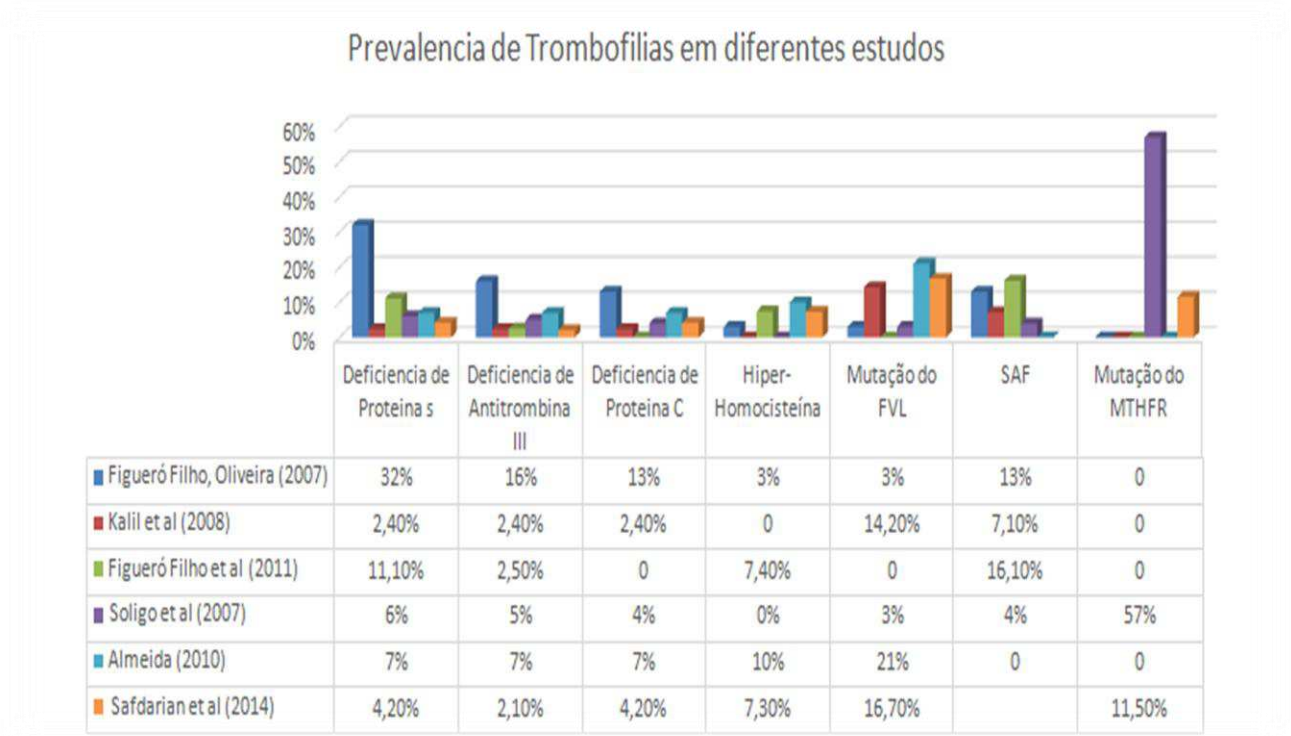


Gráfico 8: Representação gráfica da prevalência de trombofilias nos diferentes estudos abordados.
Fonte: autor, 2015.

Os métodos de rastreio para a identificação dos diferentes tipos de trombofilias foram unanimidade entre os artigos. Rastreou-se a presença de anticorpos antifosfolípides com a dosagem de anticardiolipina IgM e IgG, anticoagulante lúpico e anti- β 2-glicoproteína; e em relação a presença de trombofilias hereditárias foi identificada pelas dosagens de proteína C e S da coagulação, antitrombina, homocisteína e pesquisa de mutação Q506 do fator V (fator V Leiden). (FIGUERÓ FILHO e OLIVEIRA 2007; KALIL et al, 2008; FIGUERÓ FILHO et al, 2011; SOLIGO et al, 2007).

Estudos são controversos em relação à necessidade do rastreio universal de trombofilias em gestantes. Após constatar que não houve associação significativa entre abortamentos e perdas fetais recorrentes e a presença de trombofilias, Figueró Filho e Oliveira (2007), sugerem a investigação de rotina para trombofilias em pacientes com história de abortamentos recorrentes e perdas fetais em gestações anteriores. Já em 2011, em um novo estudo, Figueró Filho et al após concluir que mulheres com marcadores séricos para trombofilias hereditárias ou adquiridas demonstram risco relativamente elevado para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia grave, sugerem então a investigação de rotina para trombofilias hereditárias e pesquisa de anticorpos antifosfolípides em pacientes com história de pré-eclâmpsia grave em gestações anteriores. Soligo et al (2007), afirma a necessidade dos fatores trombifílicos sejam sistematicamente investigados em mulheres com infertilidade. Por

sua vez, Kalil et al (2008), verificou que a trombose venosa profunda, apesar de baixa frequência, aumenta consideravelmente a morbidade materno fetal, indicando a pesquisa de trombofilia em casos selecionados, tais como antecedentes pessoais ou familiares de fenômenos trombóticos e/ou trombofilia.

Entretanto, Middeldorp (2011) que afirma que testar a presença de trombofilias em parentes assintomáticos pode ser útil em famílias com antitrombina, proteína C, ou deficiência de proteína S ou homozigose para fator V de Leiden, mas é limitada a mulheres que pretendem engravidar ou que gostariam de usar contraceptivos orais. Por sua vez, Reich et al. (2003) indica que a presença de história familiar positiva para eventos tromboembólicos não é, por si só, critério para rastreio de trombofilias na gravidez. Deve ser levado em consideração que estudos feitos mostraram que o rastreio universal de trombofilia na gravidez tem como consequência resultados positivos em mulheres sem qualquer complicação durante a gravidez, resultando em um dilema sobre a forma de acompanhá-las e, eventualmente, intervir. Já Almeida (2010), considera o rastreio universal de trombofilia inviável devido à baixa prevalência de trombofilia hereditária na população assintomática e baixa penetrância das trombofilias mais prevalentes.

6 CONCLUSÃO

Diante de todos os dados apresentados, não resta dúvida que as trombofilias condicionam um aumento de risco trombo embólico e complicações obstétricas durante a gestação e puerpério; porém ainda esta distante uma firme teoria consensual sobre essa associação, visto que os estudos publicados e analisados foram incapazes de estabelecer qualquer associação consistente entre elas. Entretanto, ficou clara a necessidade da realização de novos estudos, com maior amostragem para essa comprovação.

Essa controvérsia se repete quando analisado a pertinência do rastreio universal das trombofilias. É necessário destacar que a identificação de pacientes portadores de trombofilias é importante para a prevenção de acidentes tromboembólicos; entretanto, o rastreio antes da gravidez ou assim que é diagnosticado a gravidez, é visto como rastreio seletivo, devido a custos dos testes genéticos e falta de métodos profiláticos, a longo prazo, seguros e viáveis economicamente; além de não existirem fortes evidências sobre quem rastrear e que testes aplicar.

REFERÊNCIAS

- ABOU-NASSAR et al. The association between antiphospholipid antibodies and placenta mediated complications: a systematic review and meta-analysis. **Thromb Res.** V. 128, n.1 p. 77-85; 2011.
- ALFIREVIC, Z. et al. Postnatal screening for thrombophilia in women with severe pregnancy complications. **Obstet Gynecol.**,97(5 Pt 1): p. 753-9. 2001.
- ALMEIDA, Joana Maria Fernandes de.**Trombofilia Hereditária e Gravidez: controvérsias atuais.**Portugal: FMUP, 2010. Tese (Mestrado em Angiologia e cirurgia Vasculard), Universidade do Porto, 2010.
- ARRUDA, M. M. A. S.et al. Hemoglobinúria paroxística noturna: da fisiopatologia ao tratamento. **Revista da Associação médica brasileira.** V. 56, n.2, p. 214-221. 2010.
- BAGLIN T.; GRAY E.; GREAVES M.; HUNT BJ.; KEELING D.; MACHIN, S. et al. British Committee for Standards in Haematology. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia.**Br J Haematol.**149(2):209-20, 2010.
- BATES, S.M. et al.Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines 8 Ed.Chest.**133**(6 Suppl): p. 844S-886S. 2008.
- BAUER, KA. Inherited and acquired hypercoagulable states. In: LOSCALZO, J.; SCHAFER, AI.eds. **Thrombosis and haemorrhage**, 2nd ed.,Williams & Wilkins, p.881-890, 1998.
- BENEDETTO, C. et al., Factor V Leiden and Factor II G20210A in preeclampsia and HELLP syndrome.**Acta Obstet Gynecol scand.**81(12): p. 1095-1100, 2002.
- BERNARD, J. et al.**Hematologia.**9 ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 2000.
- BOZZINI C.E.; MOLINAS, F. Hemostasia. In: HOUSSAY A.B.; CIRGOLANI, H.E. **Fisiologia Humana de Houssay**, 7 ed. Porto Alegre: Artmed, 2004.
- BRENNER, B. Thrombophilia and pregnancy complications.**Pathophysiol Haemost Thromb**, 35 (1-2): p. 28-35, 2006.

CARLOS, M. M. L.; FREITAS, P. D. F. S. Estudo da cascata de coagulação sangüínea e seus Valores de referência. **Acta Veterinária Brasileira**. V.1, n.2, p. 49-55, 2007.

CLARK, P.; WALKER, ID.; GOVAN, L. et al. The GOAL study: a prospective examination of the impact of factor V Leiden and ABO(H) blood groups on haemorrhagic and thrombotic pregnancy outcomes. **Br J Haematol**, 140:236, 2008.

COELHO, T. H.; MOREIRA, A. L. **Função hemostática e sua Avaliação**: texto apoio. Porto: [s.n.], 33 p, 2001.

COLLEN D. The plasminogen (fibrinolytic) system. **ThrombHaemost**.82: p. 259-270, 1999.

KUJOVICH, J. L. Thrombophilia and pregnancy complications. **Am J Obstet Gynecol**, 191, p.414-424,2004;

CRIADO, P. R. et al. Manifestações cutâneas das trombofilias. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 83, n. 6, p. 491-506, 2008.

CUNNINGHAM, MT.; OLSON, JD.; CHANDLER, WL.; VAN, COTT EM.; EBY, CS.; TERUYA, J. et al. External quality assurance of antithrombin, protein C, and protein S assays: results of the College of American Pathologists proficiency testing program in thrombophilia. **Arch Pathol Lab Med**. 135(2), p. 227-32, 2011.

D'AMICO, ElbioAntonio. Trombofilia: quando suspeitar e como investigar? **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 49, n.1, p. 7-8, 2003.

DAO, V.; RODGER, M. Anticoagulants to prevent placenta-mediated pregnancy complications: a review of current evidence. **Curr Opin Hematol**, 16(5): p. 386-90, 2009.

DE STEFANO, V. et al., Prophylaxis and treatment of venous thromboembolism in individuals with inherited thrombophilia. **Semin Thromb Hemost**, 32(8): p. 767-80, 2006.

DENTALI, F.; CROWTHER, M. Acquired Thrombophilia during Pregnancy. **ObstetGynecolClin N Am**. 33, p. 375 -388, 2006.

DIZON-TOWNSON, D.; MILLER, C.; SIBAI, B. et al. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. **Obstet Gynecol**, 106:517, 2005.

DUSSE, L. M. S.; VIEIRA, L. M.; CARVALHO, M. G. Avaliação da atividade de antitrombina-III na Doença Hipertensiva Específica Da Gravidez (DHEG). **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 33, n. 2, p. 59-62, 2001.

FERREIRA, C.N. et al. O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. São Paulo, v.32, n.5, p. 416-421, 2010.

FIGUEIRÓ-FILHO, E. A. et al. Marcadores séricos de trombofilias hereditárias e anticorpos antifosfolípidos em gestantes com antecedentes de pré-eclâmpsia grave. **Rev. Bras Ginecol Obstet**. 34(1): p.40-6, 2011.

FIGUEIRÓ-FILHO, E. A.; OLIVEIRA, V. M. Associação entre abortamentos recorrentes, perdas fetais, pré-eclâmpsia grave e trombofilias hereditárias e anticorpos antifosfolípidos em mulheres do Brasil Central. **Rev. Bras Ginecol Obstet**. 29(11), p.561-7, 2007.

FIGUEIRÓ-FILHO, E. A.; OLIVEIRA, V. M.; MAIA, T. L.; Efeitos adversos materno-fetais associados às trombofilias e à síndrome do anticorpo antifosfolípide. **FEMINA**, v. 36, n. 4.P. 223-229, abril de 2008.

FONSECA, AG.; AMARO, M. Thrombophilias: the importance of clinical screening in thromboembolic disease. **Medicina Interna**, n.15, p.284-290, 2007.

FONSECA, A. G. As Trombofilias Hereditárias na Grávida: do Risco Trombótico ao Sucesso da Gravidez. **Acta Med Port**, 25(6), p. 433-441, nov/dez 2012.

FONSECA, A.G.; AMARO, M. Trombofilias: importância do seu estudo na patologia tromboembólica. **Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna**. V. 15, n. 4, p. 284-290, Out./ Dez. 2008.

FRANCO, F. F. Trombofilias Hereditárias. **Medicina**, v. 34, p. 248-257, Ribeirão Preto, jul/dez. 2001.

FRANCO, R. F. Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise. **Medicina**, V. 34, p. 229-237, Ribeirão Preto, Jul./ Dez. 2001.

GARCIA, A. A.; FRANCO, R. F. Trombofilias adquiridas. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 34, p. 258-268, Jul./Dez. 2001.

GARRETT, V. V. P. V. **Trombofilias hereditárias e complicações obstétricas.** Dissertação (Artigo de Revisão Bibliográfica). [S.I.: s.n.] [21-?].

GASPAR, R. J. **Trombose aguda.** Disponível em:

<<http://www.vascular.med.br/artigo/13/trombose-aguda>> Acesso em: <08 de Abr. 2015>.

GOODWIN, A.; ROSENDAAL, F.; KOTTKE-MARCHANT K; BOVILL, E. A review of the technical, diagnostic and epidemiologic considerations for protein S assays. **Arch Pathol Lab Med.** 126:1349-66, 2002.

GREIGHTON, T. E.; CHARLES, I. G. Biosynthesis, processing, and evolution of bovine pancreatic trypsin inhibitor. **Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.**, V.52, P.511- 519, 1987.

GUIMARÃES, Sabrina P. et al. Mutações predisponentes à trombofilia em indivíduos de Minas Gerais-Brasil com suspeita clínica de trombose. **Revista Brasileira de Hemoterapia**, v.31, n.1, p. 19-24, 2009.

STIRLING, Y.; WOOLF, L.; NORTH, W. R. et al. Haemostasis in normal pregnancy. **Thromb. Haemost.** 52(2) p. 176-182, 1984.

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

INFANTE-RIVARD, C.; RIVARD, G.; YOROV, W. Absence of association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth restriction. **N Engl J Med**, 347: p. 19-25, 2002.

JAMES, A.H.; L.R. BRANCAZIO.; ORTEL, T.L. Thrombosis, thrombophilia, and thromboprophylaxis in pregnancy. **Clin Adv Hematol Oncol**, 3(3): p. 187-97, 2005.

JAMES, A.H., Thromboembolism in pregnancy: recurrence risks, prevention and management. **Curr Opin Obstet Gynecol**, 20(6): p. 550-6, 2008.

KALIL, J. A. et al. Investigação da trombose venosa na gravidez. **Jornal Vascular Brasileiro.** Vol. 7, N. 1 p. 28-37, 2008.

KELTON, J.G.; BURROWS, R.; SHERATA, N. Gestacional thrombocytopenia. **Clin Obstet Gynecol.** 42(2) p.327-334, 1999.

KJELLBERG, U.; VAN ROOIJEN, M.; BREMME, K.; HELLGREN, M. Factor V Leiden mutation and pregnancy-related complications. **Am J Obstet Gynecol.** 203:469.e1,2010.

KRABBENDAM, I.; FRANX, A.; BOTS, ML.; FIJNHEER, R.; BRUINSE, HW. Thrombophilias and recurrent pregnancy loss: a critical appraisal of the literature. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.** 118(2), p.143-53, 2005.

LIM, W.; EIKELBOOM, J. W.; GINSBERG, J. S. Inherited thrombophilia and pregnancy associated venous thromboembolism. **BMJ**, 334(7607): p. 1318-21, 2007.

LIMA et al. Lipoproteína(a) e inibição da fibrinólise na doença arterial coronariana. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v.28, n.1, p.53-59, 2006.

LIMA, J.; BORGES, A. Rastreamento de trombofilias. **Sociedade Portuguesa de Hematologia**. V. 27, n.4, p. 5-11, Nov./Dez. 2012.

LIMA, Jorge. Trombofilias e Gravidez. **Sociedade Portuguesa de Hematologia**, v.21, n.3, Ago. 2006.

LIVINGSTON, J. et al. Maternal and fetal inherited thrombophilias are not related to the development of severe preeclampsia. **Am J Obstet Gynecol.** 185: p. 153-157, 2001.

LOURENÇO, DM.; ALVES, EC. Controle laboratorial da anticoagulação oral. **Rev. da Assoc Méd Brasil.** 41(2), p. 103-8, 1994.

MAJERUS P.W.; TOLLEFSEN, D.M. Anticoagulantes, trombolíticos e fármacos antiplaquetários. In: HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E.; GILMAN, A.G. **Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica**, 10 ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill, 2003.

MEIS, E.; LEVY, R. A. Câncer e trombose: uma revisão da literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia.** V.53, n.2, p. 183-193, 2007.

MIDDELDORP, S.; VAN, H. V. A. Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? **Br J Haematol.** 143, p.321-35, 2008.

MIDDELDORP, Saskia. Is thrombophilia testing useful? **American Society of Hematology Education Program**, v.2, n.1, p.150-155, 2011.

MONGA M.; DOYLE N. M. Thromboembolic disease in pregnancy. **ObstetGynecolClin N Am.** 31, p. 319-344, 2004.

MOTA, F.; GONÇALVES, L. R.; MANSILHA, A. Rastreamento de trombofilia hereditária no contexto de trombose venosa profunda. **Angiologia e Cirurgia Vascular**. V.7, n.3, p.126-137. Setembro, 2011.

OLIVEIRA, Ricardo de. **RDO Diagnósticos Médicos**. Disponível em: <<http://www.rdo.med.br>>. Acesso em: <29 set. 2015>.

PABINGER, I. Thrombophilia and its impact on pregnancy. **Thromb Res**, **123 Suppl 3**: p. S16-21, 2009.

PARDINI, Hermes. **Trombofilia**: abordagem laboratorial. [S.l.]: Acessoria Médica, 2009. Disponível: <<http://hermespardini.com.br>>. Acesso em: 29 set. 2015

PEREIRA, J. R. et al. Tromboembolismo pulmonar no síndrome nefrótica associada a trombofilia. **Nascer e Crescer**: Revista do hospital de crianças Maria Pia. V.20, n.4, p.262-265, 2011.

POORT, S.R.; ROSENDAAL, F.R.; BERTINA, R.M.; REITSMA, P.H. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and increase in venous thrombosis. **Blood** 1996;88, p. 3698-3703, Porto, Maio 2013.

RADES et al; Trombofilias hereditárias e repercussões fetais e perinatais: o que há de novo? **Femina**, v. 35, n. 9, p. 573-578, 2007.

REICH, Laura M. et al. Role of the geneticist in testing and counseling for inherited thrombophilia. **Genetics Medicine**, v.5, n.3, p.133-143, 2003.

REITSMA, P.H.; ROSENDAAL, F.R. Past and future of genetic research in thrombosis. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, n.5, p. 264-269, 2007.

RIZZATTI, E. G.; FRANCO, R. F. Investigação diagnóstica dos distúrbios hemorrágicos. **Medicina, Ribeirão Preto**. V. 34, p. 238-247, Jul/Dez. 2001.

ROBERTSON, L. et al., Thrombophilia and its impact on pregnancy: a systematic review. **Br J Haematol**, 132(2): p.669-74, 2006.

ROBERTSON, L. et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. **Br J Haematol**, 132(2): p. 171-96, 2006.

RODGER, MA.; BETANCOURT, MT.; CLARK, P. et al. The association of factor V leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. **PLoS Med**, 7:e1000292, 2010.

RODGERS, RP.; LEVIN, J. Bleeding time revisited. **Blood**.79(9), p.2495-7, 1992.

SAFDARIAN, L. M. D. et al. Recurrent IVF failure and hereditary thrombophilia. **Iranian Journal of Reproductive Medicine**. V.12. N.7.p: 467-470, julho 2014.

SAID, J.M.; HIGGINS, J.R.; MOSES, E. K. et al. Inherited thrombophilia polymorphisms and pregnancy outcomes in nulliparous women. **Obstet Gynecol**, 115:5, 2010.

SAMAMA, MM et al. **Hémorragies et thromboses – du diagnostic au traitement**. Paris: Masson, 2004.

SANTOS et al. Coagulação sanguínea e modelos de sinalização: uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR**, v. 11, n.1, p. 20-23, jun/ago. 2015.

SERRANO, Fátima. Trombofilias hereditárias e adquiridas. **Sociedade Portuguesa de Hematologia**, v.23, n.3, p.9-16, 2008.

SIBAI, B.M.; CARITIS, S.; HAUTH, J. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. **Semin Perinatol**, 27(3), p. 239-46, junho 2003.

SILVA, A. S. et al. Distúrbios pró-trombóticos/Trombofilias. **Medicina Interna**. V.17, n.1, P. 49-64, Jan/Mar 2010.

SILVA, A. S. et al. Distúrbios pró-trombóticos/trombofilias. **Revista da sociedade Portuguesa de medicina interna**. V. 17, n.1, p. 49-64. Jan./Mar. 2010.

SILVER, RM.; ZHAO, Y.; SPONG, CY. et al. Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications. **Obstet Gynecol**, 115:14, 2010.

SILVER, R.M.; WARREN, J.E. Preconception counseling for women with thrombophilia. **Clin Obstet Gynecol**. V. 49, n. 4, p. 906-19, 2006.

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

SOUZA, M. H .L.; ELIAS, D. O. **Princípios de hematologia e hemoterapia.** Rio de Janeiro: Centro de Estudos Alfa Rio PerfusionLine, 2005. 196p.

STIRLING, Y.; WOOLF, L.; NORTH, W. R. et al. Trombofilias e a síndrome do anticorpo antifosfolípide. **Femina**; v.36, n.4, p. 223-229, 2008.

VIEIRA, C. S. et al. Hormônios femininos e hemostasia. **Rev. Bras Ginecol Obstet.** 29(10), p. 538-47, 2007.

ZOTZ, RB.; GERHARDT, A.; SCHARF, RE. Inherited thrombophilia and gestational venous thromboembolism. **Best Pract Res Clin Haematol.** 16:243, 2003.