

TROMBOFILIA NA GESTAÇÃO E OS RISCOS PARA A SAÚDE DA GESTANTE E DO BEBÊ

Aliny Priscilla Nunes da Silva Soares¹, Fernanda Paula de Oliveira Silva¹, Mara Soares de Almeida Mota²

RESUMO

A trombofilia pode ser caracterizada como uma predisposição para o desenvolvimento de diversos tipos de trombooses, sendo elas adquiridas ou hereditárias. Durante a gestação os riscos de adquirir tromboembolismo venoso (TEV) são quatro a seis vezes maiores do que em mulheres não grávidas. Nesse sentido, o presente artigo objetivou-se em discutir, por meio de revisão bibliográfica, os tipos de trombofilias recorrentes na gestação, bem como os fatores que geram risco para a saúde da gestante e para o desenvolvimento saudável do bebê, além de distinguir trombofilias adquiridas de trombofilias hereditárias ressaltando a importância da trombopprofilaxia para a saúde da gestante e do bebê. Para o desenvolvimento da seguinte pesquisa, foi realizado um levantamento eletrônico de artigos indexados nas bases de dados Scielo, Lilacs, Capes, Bireme, Google acadêmico, livros, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e digital de universidades, USP e FAG. Cerca de 15% da população mundial é afetada por alguma trombose, 20% a 50% das mulheres gestantes que apresentam ou já apresentaram eventos tromboembólico possuem algum tipo de trombofilia, seja adquirida ou hereditária. Desse modo, fica claro que a utilização do método profilático correto possui influência direta para evitar a ocorrência da doença. Assim, de acordo com o explanado no presente estudo, nota-se que as causas para o desenvolvimento de tais doenças são as mais diversas, constituindo-se desde fatores genéticos hereditários, à estilo de vida e outros problemas de saúde. Conclui-se dessa forma a necessidade do rastreio da doença em virtude da importância da aplicação do tratamento adequado.

Palavras-chaves: Tromboembolismo Venoso. Puerpério. Gravidez. Tratamento. Trombofilia. Trombopprofilaxia.

ABSTRACT

Thrombophilia can be characterized as a predisposition for the development of various types of thrombosis, whether acquired or hereditary. During pregnancy the risks of acquiring venous thromboembolism (VTE) are four to six times higher than in non-pregnant women. In this sense, this article aimed to discuss, through literature review, the types of recurrent thrombophilias in pregnancy, as well as the factors that generate risk to the health of pregnant women and the healthy development of the baby, in addition to distinguishing thrombophilias. acquired from hereditary thrombophilias emphasizing the importance of thromboprophylaxis for the health of

¹ Acadêmicas do curso de biomedicina, Instituto Educacional Santa Catarina – Faculdade Guaraí. Guaraí-TO

² Biomédica, Professora no curso de Biomedicina, Instituto Educacional Santa Catarina – Faculdade Guaraí. Guaraí-TO. email:mara.almeida06@gmail.com

pregnant women and their babies. For the development of the following research, an electronic survey of articles indexed in the databases Scielo, Lilacs, Capes, Bireme, Google academic, books, Virtual Health Library (VHL) and digital universities, USP and FAG. About 15% of the world population is affected by some thrombosis, 20% to 50% of pregnant women who have or have had thromboembolic events have some type of thrombophilia, either acquired or hereditary. Thus, it is clear that the use of the correct prophylactic method has direct influence to prevent the occurrence of the disease. Thus, as explained in the present study, it is noted that the causes for the development of such diseases are the most diverse, consisting of hereditary genetic factors, lifestyle and other health problems. Thus, the need for disease screening is concluded because of the importance of applying appropriate treatment.

Keywords: Venous Thromboembolism. Puerperium. Pregnancy. Treatment. Thrombophilia. Thromboprophylaxis.

INTRODUÇÃO

Durante a gravidez diversos fatores influenciam diretamente no desenvolvimento adequado da gestação. Ocorrem, por exemplo, alterações fisiológicas no corpo da gestante que possibilitam o desenvolvimento do feto de maneira saudável¹. A hipercoagulabilidade, evento que favorece o aparecimento de trombose devido alta coagulabilidade, sanguínea e a hipofibrinólise, no qual corresponde a uma intensa quebra de coágulos de fibrina para a recanalização do vaso sanguíneo, são demonstrativos de modificações ocorridos durante a gestação, essas alterações fisiológicas protegem a gestante de eventuais hemorragias durante o parto. Entretanto, esses estados fisiológicos podem contribuir para o aparecimento de doenças tromboembólicas e insuficiência vasculo-placentária aumentando exponencialmente as trombofilias gestacionais, que, por consequência, crescem as chances de trombozes venosas e complicações obstétricas^{2, 3}.

Ainda nos meados do século XX, o biólogo e médico, conhecido como pai da patologia moderna, Virchow, relatou diversos mecanismos referentes a trombozes, nos quais eram muito recorrentes durante o período gestacional. O mesmo afirmava que algumas das características da trombose eram lesões da parede vascular, aumento do estado de estase venoso e possível probabilidade de modificações da composição sanguínea, sendo estes considerados estados de hipercoagulabilidade pela característica máxima de coagubilizar o sangue em locais e quantidades indesejadas³.

A Trombofilia pode ser caracterizada como uma predisposição para o desenvolvimento de diversos tipos de trombozes, sendo elas adquiridas ou hereditária⁴. Durante a gestação os riscos de adquirir Tromboembolismo Venoso (TEV) são quatro a seis vezes maiores do que em mulheres não grávidas^{4, 5}. Estudos ressaltam que o período correspondente ao terceiro trimestre de gestação é considerado o de maior risco ao desenvolvimento de trombozes gestacionais em consequência do aumento da dispensabilidade e capacitância venosa ocorrida no primeiro trimestre de gestação, com consequente diminuição da velocidade de fluxo venoso nos membros inferiores^{4,6,7}. Desse modo, o puerpério (período correspondente a cerca de seis semanas após o nascimento do bebê) é o período de grandes riscos de trombozes pós gestacionais^{5,6}.

Durante a gestação há vários outros fatores que podem contribuir para o aparecimento de tromboembolismo venoso, como, por exemplo, os fatores de riscos relacionados ao estilo e qualidade de vida: idade avançada, obesidade e imobilização prolongada. E há ainda os fatores genéticos hereditários e fisiológicos, tais como: casos de trombofilias hereditária na família, elevação dos níveis de fatores de coagulação I, VII, X e fibrinogênio, baixa produção de inibidores naturais de coagulação como a proteína C3 e S, além da diminuição da atividade fibrinolítica durante o período gestacional^{8,9}. As lesões provocadas nas veias pélvicas ocorridas durante o parto normal, bem como os danos ocasionados aos tecidos, em razão de parto cesariano, podem colaborar também para a ocorrência de TEV durante o puerpério⁵. Segundo um estudo publicado em 2002, aproximadamente 15% da população caucasiana é considerado predisposto à ocorrência de processos trombóticos¹⁰.

A trombose venosa profunda (TVP) e o tromboembolismo pulmonar (TEP) são caracterizados como tromboembolismo venoso, sendo estes, um dos tipos de trombofilias que podem ocorrer durante a gestação ou no período pós-gestacional, os mesmos são responsáveis por altos níveis de mortalidade materno-fetal⁴. As trombofilias que apresentam maior risco para a saúde da gestante e do bebê é a trombose venosa profunda, sendo necessário um acompanhamento minucioso e terapêutico. Os principais fatores que potencializam o aparecimento de TVP são: a síndrome de anticorpos antifosfolípides, a pequena quantidade de antitrombina III, heterozigose para o fator V Leiden, e para a Protrombina G20210A, e a baixa quantidade dos combinados (heterozigose do factor V Leiden somado à heterozigose do fator Protrombina G20210A)^{5,8}.

Diante do exposto acima surgiu os seguintes questionamentos que nortearam a realização do presente estudo: Quais os tipos de trombofilias ocorridas na gestação e quais os riscos que as mesmas expõem a gestante e ao desenvolvimento fetal? Quais os fatores de riscos para o desenvolvimento de tromboes gestacionais?

Em razão da pouca quantidade de conhecimento sob a ocorrência de acontecimentos em gestantes trombofílicas, o presente trabalho justifica-se pela necessidade de conhecer e discutir a respeito de trombofilias gestacional e os riscos eminentes que as mesmas expõem as gestantes e aos bebês. Sendo essa doença altamente importante no contexto clínico, faz-se necessário também que se discorra sobre a correlação entre mortes neonatais e trombofilias gestacionais a fim de elucidar a necessidade de profilaxia da doença. Rocha et al⁴, ressaltam que as trombofilias gestacionais são doenças que afeta milhares de mulheres e são responsáveis por diversas mortes, por esse motivo, é de extrema importância a elucidação de suas causas e tratamentos.

Nesse sentido, o presente artigo objetivou-se em discutir, por meio de revisão bibliográfica, os tipos de trombofilias recorrentes na gestação, bem como os fatores que geram risco para a saúde da gestante e para o desenvolvimento saudável do bebê, além de distinguir trombofilias adquiridas de trombofilias hereditárias ressaltando a importância da tromboprofilaxia para a saúde da gestante e do bebê.

METODOLOGIA

O presente artigo trata-se de uma revisão bibliográfica, no qual avaliou-se de maneira qualitativa, descritiva e exploratória, “as ocorrências de trombofilias na gestação, bem como os fatores de riscos e profilaxias”. Assim, para o

desenvolvimento desta pesquisa, foi realizado um levantamento eletrônico de artigos nacionais e internacionais indexados nas bases de dados Scielo, Lilacs, Capes, Bireme, Google acadêmico, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e digital de universidades, USP e FAG além da utilização de livros. Foram utilizadas as seguintes palavras chaves: trombofilias na gestação, tromboembolismo venoso, puerpério, gravidez, tratamento, trombofilia e trombopprofilaxia. Os artigos foram selecionados de acordo com a área de conhecimento, profundidade do assunto e ano de publicação, foi dada preferência aos artigos de publicação mais recentes (últimos 5 anos) em razão da atualização de informação

REVISÃO DA LITERATURA

Ocorrência de trombofilias na gestação e relevância clínica

O termo trombofilia refere-se à predisposição para a ocorrência de trombooses, sendo esse estado altamente potencializado durante o período gestacional e durante o puerpério em consequência da indução natural do corpo a produção de substâncias pró-coagulantes¹⁴. O aparecimento de tromboembolismos gestacionais possui razões multifatoriais, podendo ser hereditárias ou adquiridas, e em consequência a esse fato, essa doença é altamente relevante clinicamente por possuir um grande percentual de incidência na população¹⁵. Cerca de 15% da população mundial é afetada por alguma trombose, entre 20% a 50% das mulheres gestantes que apresentam ou já apresentaram eventos tromboembólicos possuem algum tipo de trombose, seja adquirida ou hereditária. Nesse sentido, vale ressaltar a relação demasiadamente existente entre mortalidade neonatal com a ocorrência de trombooses gestacionais². Tais complicações gestacionais constituem cerca de 80% da mortalidade e morbidade de neonatais, nos Estados Unidos, eventos tromboembólicos possui incidência de 8% em gestantes em um total de 320.000 gestações por ano¹⁶.

Um estudo realizado com 527 mulheres, as quais tiveram 585 gestações, cujo objetivo era descrever a frequência e características de trombofilias, analisando os desfechos obstétricos em grávidas com mortes neonatais de repetição posterior a 20ª semana de gestação, constatou-se que, tais acontecimentos ocorrem em mulheres com cerca de 30 anos de idade. A média de gestações dessas pacientes mediam em torno de 5,4 sendo que, ao analisar o histórico de abortamentos anteriores, o estudo revelou uma média de 1,7 (3,7%) e para os nascidos vivos apresentou um valor inferior, apenas 0,8¹⁶. Outro estudo realizado em 2013, analisou - se dados de 61.780 mulheres, do Inquérito Global sobre Saúde Materna e Pré-Natal da Organização Mundial de Saúde, cujos resultados apresentaram que, cerca de 4,6% de abortamentos foram em decorrência de trombooses¹⁷.

O tromboembolismo venoso é um tipo de trombofilia de alta relevância clínica, sendo esta responsável por uma grande taxa de mortalidade e morbidade ao redor do mundo, apresentando incidências com cerca de 50 a 200 pessoas por 100.000 habitantes por ano¹⁸. O tromboembolismo venoso é considerado a terceira causa mais comum de doenças cardiovasculares estando atrás apenas do acidente vascular cerebral (AVC) e infarto agudo do miocárdio (IAM)¹⁹. Nos Estados Unidos, o tromboembolismo venoso corresponde por cerca de 260.000 hospitalizações por ano, sendo que a insuficiência venosa crônica pode atingir até 500.000 indivíduos e

a embolia pulmonar é considerada a causa de morte em pelo menos 50.000 a 10.000 casos anualmente no mundo^{20, 21}.

As expressões clínicas da doença que mais ocorrem são tromboembolismo venoso profundo dos membros inferiores (TVP), que podem ser o tromboembolismo venoso da perna e tromboembolismo venoso proximal e os processos de tromboembolismos pulmonares. Entretanto, as tromboes podem ocorrer em outros sítios, como por exemplo, membros superiores, veias intra-abdominais, veias retinianas, tromboflebite superficial, sistema venoso uteroplacentário e sistema nervoso central, porém com menos frequência²².

Trombofilias hereditárias

As trombofilias primárias, que são herdadas geneticamente constituem a menor taxa da doença. Os processos tromboembólicos primários, dessa maneira, apresentam com mais frequência sob a deficiência de inibidores de coagulação aumentando o processo de hipercoagulabilidade^{23,24}. No entanto, quando o indivíduo possui traços genéticos para o desenvolvimento de tromboes, aumenta a predisposição de 2 a 4% por ano a partir dos 15 anos de idade, podendo chegar de 50 a 70% de chances dos mesmos já terem apresentado algum processo tromboembólico com 50 anos de idade^{25,26}.

As principais deficiências de inibidores de coagulação que podem elevar os riscos de aparecimento de trombofilias hereditárias são: deficiência de proteína C (PC), deficiência de antitrombina, deficiência de proteína S (PS), mutação G20210 da protrombina, fator V de Leiden, resistência à proteína C (PC) ativada, elevação dos níveis plasmáticos do fator VIII da coagulação, disfibrinogenemia e Hiperhomocisteinemia²⁷.

A proteína C, antitrombina (AT), e a proteína S são consideradas anticoagulantes naturais ou agentes inibitórios fisiológicos de coagulação sanguínea. A deficiência na antitrombina, por exemplo, promove alteração na ação inibitória de diversas proteínas da coagulação como fatores IXa, Xa, e XIa^{28, 29}. Em razão da deficiência dessas proteínas, ocorre uma disfunção da sua característica em inibir fisiologicamente a coagulação do sangue, causando em consequência, a formação de um processo tromboembólico em razão da hipercoaguabilidade. O padrão hereditário das alterações moleculares que ocasiona deficiência familiar de antitrombina é, frequentemente, autossômico dominante, assim, homens e mulheres podem ser igualmente afetados. A deficiência heterozigótica de antitrombina é associada ao aumento da taxa de risco para o desenvolvimento de TEV em aproximadamente dez vezes. Ainda não há registros de homozigose para tal deficiência, acredita-se ainda que, a ocorrência de alelos homozigotos para antitrombina é letal, ou seja, incompatível com a vida^{30, 31}.

Em relação às alterações moleculares defeituosas das proteínas PC e PS, há o envolvimento de problemas na coagulabilidade do sangue, em consequência de defeitos em uma das vias de coagulação: o sistema da proteína C ativada. Nesse sentido, a PC é acionada posteriormente a ligação da trombina ao receptor endotelial trombomodulina, fazendo a inibição da coagulação do sangue, clivando e desativando fatores como, Va e VIIIa. A proteína S potencializa os efeitos da proteína C, atuando como cofator não enzimático²⁹. Assim, deficiências na PC e na PS são fatores que potencializam os riscos de hipercoagulabilidade aumentando os riscos para o desenvolvimento de TEV. As deficiências na proteína C, antitrombina,

e a proteína S, isoladamente são fatores de riscos que maximizam a hipercoagulabilidade sanguínea. Entretanto a ocorrência de deficiência nos três fatores é responsável por cerca de 5 a 15% dos casos de TEV no mundo⁵.

A resistência à proteína C ativada (RPCA) é um dos fatores hereditários que possuem maior registro de ocorrência na população. Através de um ensaio de TTPA (Tempo de Tromboplastina Parcialmente Ativada), foi constatado o aumento de proteína C ativada ao plasma sanguíneo de 40% dos pacientes que apresentavam tromboembolismo venoso, sendo RPCA observada em aglomerações familiares que possuem TEV, indicando o traço hereditário que aumenta a taxa de predisposição para o aparecimento de tromboes³². A mutação do gene G20210A possui ocorrência em 1 a 3% dos indivíduos na população geral, sendo que deste percentual cerca de 6 a 18% possuem TEV. O diagnóstico para a percepção da mutação do gene G20210A é realizado através de técnicas de análises gênicas como PCR (Proteína C - Reativa)³³.

Dessa maneira, entende-se que as trombofilias hereditárias são causadas por fatores multigênicos, havendo uma interação de vários fatores genéticos na composição de TEV em consequência de alterações fisiológicas, principalmente nos sistemas de coagulação e anticoagulação. O aparecimento de tromboes dar-se também em razão de ações multifatoriais, havendo interação de elementos genéticos com fatores adquiridos, como por exemplo, gravidez e puerpério, neoplasias, hemoglobinúria paroxística noturna, síndrome do anticorpo antifosfolípido, uso de anticoncepcional oral, entre outros³⁴.

Trombofilias adquirida

As trombofilias adquiridas são doenças que ocorrem sem a presença de traços hereditários condicionantes, assim tais doenças advêm da presença de anticorpos antifosfolípidos (AFF), no qual incluem família de imunoglobulinas, como IgM, IgG, IgA, ou mistas além de proteínas anticoagulantes lúpico (AL), anti-Beta-2-glicoproteína I (anti-B2GPI) e anticorpos anticardiolipinas resultantes de condições infecciosas, uso de drogas, neoplasia e dietética trombótica (Síndrome antifosfolípide). Tais anticorpos estão amplamente presentes na população obstétrica, sendo que sua incidência pode variar até 9% dentro da correlação de interclasse desse grupo. A associação entre as gestantes e os anticorpos antifosfolípidos é devido ao fato de tais anticorpos coibir a secreção de Gonadotrofina Coriônica Humana, influenciando, de maneira negativa, o desenvolvimento embrionário, sendo capaz, também, de prejudicar a ação das proteínas placentárias anticoagulantes, podendo ocasionar, por consequência, o aparecimento de tromboes gestacionais o que pode induzir a perda fetal³⁵.

A presença de anticorpos antifosfolípidos (AF) caracteriza a maior taxa de trombofilias adquiridas, sendo a Síndrome antifosfolípide (SAF) altamente ocorrente em gestantes. Desse modo, Síndrome antifosfolípide pode acontecer de maneira isolada, sem a necessidade de ação de outros fatores, exercendo influências no qual é chamado de Síndrome antifosfolípide primária. Como também, pode ocorrer em associação a doença autoimune advinda do tecido conjuntivo, sendo, nesse caso, chamado de Síndrome antifosfolípide secundária. As razões que a Síndrome Antifosfolípide induz a perda gestacional são multifatoriais, e ainda não estão completamente entendidas dentro do meio científico. Porém, é sabido que a SAF causa complicações uteroplacentária, seguida de infarto e processos trombóticos vasculares na artéria espiraladas. Assim, acontecimentos como abortos recorrentes,

prematuridade, pré-eclâmpsia, restrição do crescimento fetal, e perda fetal tardia, entre outros é frequente em gestantes com Síndrome antifosfolípide³⁶.

A ocorrência de abortos frequentes em gestantes sem históricos de processos trombóticos constitui alguns dos critérios para diagnosticar a Síndrome antifosfolípide. Os critérios de diagnóstico de Síndrome antifosfolípide devem levar em conta mortes inexplicáveis do feto, sendo elas uma ou mais de uma, a incidência de nascimentos prematuros antes da 34ª semana, ou em razão da eclampsia, pré-eclâmpsia ou ainda por insuficiência placentária. Outro fator que pode indicar Síndrome antifosfolípide é a ocorrência de três abortos espontâneos consecutivos, ou mais, ocorridos antes da 10ª semana de gestação sem nenhum tipo de anormalidade aparente, sejam elas hormonais, cromossômicas, anatômicas, paternas ou maternas³⁷. A pesquisa de anticorpos anticardiolipina (IgG, AAC e IgM) também é um método alternativo na determinação da Síndrome antifosfolípide, assim, analisa-se a presença de cardiolipina como fonte provedora de fosfolípidos. Entretanto, mesmo com diversos testes clínicos, os exames para Síndrome antifosfolípide nem sempre são conclusivos, sendo que quando houver fortes indícios, os exames devem ser repetidos, e há ainda a possibilidade de realizar a análise de anticorpos anticardiolipina IgA e anti-β-2GPI³⁸.

Outro fator altamente ocorrente capaz de induzir os processos tromboembólicos são as neoplasias. Cerca de 10 a 15% das pessoas com neoplasia possuem TEV. As complicações trombóticas mais frequentes associada as neoplasias estão localizadas no pâncreas, pulmão, intestino, estômago, próstata e ovário. Indivíduos que possuem um histórico de trombose idiopática, por exemplo, possuem ou possuíram neoplasias em algum momento da vida. O tratamento de trombofilias em pacientes neoplásicos deve ser realizado imediatamente após o diagnóstico, em razão da gravidade da doença e os riscos a vida que ela acomete. O mesmo é realizado através de heparina de baixo peso molecular ou não fracionada por cinco dias no mínimo, seguindo-se a mudança para a anticoagulação oral, dando preferência com warfarin, mantendo a constância o INR (International Normalized Ratio) entre 2 e 3³⁹.

Fatores de riscos e Trombopprofilaxias

Algumas trombofilias aumentam em três vezes o risco de aparecimento do tromboembolismo venoso (heterozigose para a mutação do gene da protrombina G20210A), sendo que, há outras que podem aumentar cerca de 50 a 80 vezes o risco de ocorrência (homozigose para fator V de Leiden)⁴⁰. Uma das maiores complicações ocasionadas pelo desenvolvimento de trombofilias são os riscos que os mesmos oferecem a saúde da gestante e ao desenvolvimento saudável do bebê. O aparecimento de embolia pulmonar, como consequência de desenvolvimento de eventos tromboembólicos, por exemplo, em sua fase aguda, associa-se as taxas elevadas de morbidade e mortalidade, sendo que estudos de necropsias mostram que em pacientes hospitalizados as taxas de desenvolvimento de eventos embólicos variam de 9 a 21%⁴¹.

Há diversos fatores obstétricos nos quais causam grande implicação no aparecimento de Tromboembolismo Venoso como, por exemplo, parto cesáreo, principalmente se ocorrer de maneira emergencial, parto vaginal operatório, pré-eclâmpsia, hiperêmese gravídica, hemorragias obstétricas, aspectos relacionados à gestante, tais como, histórico familiar ou pessoal de tromboembolismo venoso, obesidade, idade superior a 35 anos, presença de varizes nos membros inferiores,

desidratação, paraplegia, viagem longa, recente imobilidade, uso excessivo de drogas intravenosas, assim como hiperestimulação ovariana^{42,43}. Nesse sentido, o estabelecimento da tromboprofilaxia específica a ser tomada possui relação de dependência direta com o reconhecimento do nível de risco que acomete o estado gestacional da paciente⁴⁴.

A prevenção de Tromboembolismo Venoso Profundo, e outros tipos de trombofilias são fundamentalmente necessários durante a gravidez, a fim de prevenir complicações obstétricas agudas como tromboembolismo pulmonar ou crônicas, como, por exemplo, a síndrome pós-trombótica que pode causar morte materna-fetal⁴⁵. A profilaxia medicamentosa, nesse sentido, tem se tornado cada vez mais sugeridas por profissionais da saúde, sendo responsável por reduzir drasticamente a ocorrência de trombofilias gestacionais, incluindo TVP e TEP. Entretanto, é necessária a realização de um diagnóstico correto e minucioso antes de iniciar com medicamentos. Assim as possibilidades de ocorrência de tromboembolismo venoso na gestação devem ser baseadas de acordo com a avaliação única e particular do paciente, sendo está indicada em todas as mulheres antes da gestação e obrigatórias em todas as mulheres gestantes, é sugerido ainda que haja a repetição contínua de exames durante todo período gestacional e durante o pré-natal, pois a mesma ainda está vulnerável a adquirir algum tipo de trombofilia, principalmente no período do puerpério. A tromboprofilaxia deve ser realizada de acordo com as conclusões dos exames, podendo ser levado em conta às preferências do paciente, não podendo ser invasiva ou prejudicial de alguma maneira para a mesma⁴⁶.

As profilaxias medicamentosas são as mais recorrentes entre os pacientes, pois essas possuem efeitos imediatos sob a circulação e fluidez sanguínea³⁹. Em um estudo de coorte realizada na Santa Casa de Misericórdia de Ponta Grossa, foi averiguado as tromboprofilaxias utilizadas em pacientes clínico e cirúrgicos onde cerca de 90% dos mesmos utilizavam alguma profilaxia medicamentosa, entretanto somente, 53,85% desses tiveram seu tratamento profilático executado de maneira correta⁴⁷. A ação profilática farmacológica correta é realizada em cerca de 30% a 42% dos pacientes clínicos internados, em que há indicação de induzi-los a tais procedimentos profiláticos. Pode haver a variação de taxa de pessoas acometidas pela doença de aproximadamente 43% a 71% no que diz respeito aos pacientes cirúrgicos, que possuem altos riscos de desenvolvimento de tromboembolismo venoso^{48,49, 50}.

Com relação aos cuidados a serem tomados com gestantes em que houve o desenvolvimento de tromboembolismo venoso, é necessário a administração de baixas doses de heparina antes do parto, principalmente as que possuem históricos familiares ou de TEV, históricos de desenvolvimento de trombose relacionada a estados estrogênicos, existência de síndrome pós-trombótica e deficiência de proteína C ou de proteína S. Há ainda pacientes em que é necessário a profilaxia de tromboembolismo venoso com doses ajustadas de heparina. Esses pacientes normalmente são os que possuem alguma deficiência de antitrombina, sem a necessidade de haver históricos anteriores de TEV, ou ainda síndrome de antifosfolípides. As gestantes que, apesar de não possuírem outros fatores, podem necessitar de baixas doses de heparina reguladas, são as que possuem uso crônico de cumarínicos por TEV recorrente e mutação por homozigose do fator V Leiden e ainda, mutação do gene da tromprombina G20210A⁵¹.

Há determinadas circunstâncias em que a profilaxia medicamentosa antes do parto não se faz necessário, por exemplo, quando o histórico de tromboembolismo venoso for causado de maneira isolada, sendo este altamente relacionado a eventos

trombogênicos transitórios no qual não pode identificar nenhum tipo de trombofilia, ou ainda quando há carreadores assintomáticos com ausência de histórico familiar e pessoal de desenvolvimento de trombooses⁵¹.

Além das profilaxias medicamentosas, há também profilaxias no qual não se faz a ingestão de nenhum tipo de droga. As profilaxias mecânicas se referem a movimentação e articulação dos membros no qual impedem a hipercoagulação do sangue. Em um estudo realizado em 2004, na cidade de Joinville, com 239 pacientes trombofílicos evidenciou que, 53% destes não faziam uso de medicamentos como forma profilática contra trombofilias⁴⁴. Desse modo, fica claro que a utilização do método profilático correto possui influência direta para evitar a ocorrência da doença, sendo este altamente importante na segurança da saúde do paciente e na proteção materno-fetal em gestantes⁵¹.

Investigação laboratorial

O rastreio clínico de trombofilias apesar de altamente minucioso, deve ser realizado de maneira criteriosa, pois, a especulação excessiva ou inapropriada da doença pode ocasionar mais prejuízos que benefícios ao paciente. O rastreamento da doença em mulheres no qual não há um histórico familiar de tromboembolismo venoso idiopático, objetivando a prevenção de eventos tromboembólicos, por exemplo, não é habitual. De maneira geral, se há indícios de ocorrência de possíveis eventos tromboembólicos, devem ser realizados estudos genéticos para averiguar a presença de fatores hereditários, sendo que estes devem estar associados a estudos clínicos imunológicos a fim de averiguar a sugestiva de doenças autoimunes⁵².

Os critérios para investigação de trombofilias hereditárias ou adquiridas geralmente são dados em decorrência de diversos fatores que podem indicar a predisposição para o aparecimento de trombooses, sendo estes: aparecimentos de trombooses com idade inferior a 50 anos; histórico familiar ou pessoal de ocorrência de tromboembolismo venoso; trombose atípica (cerebral, hepática, mesentérica, esplênica, renal); tromboembolismo recorrente; ocorrência de um ou mais nascimentos prematuros, anterior a 34^o semana de gestação, no qual o feto não apresenta nenhuma deformação morfológicas sendo estes associados à insuficiência placentar, eclampsia ou, ainda, pré-eclâmpsia grave; prevalência de três ou mais abortos consecutivos com menos de dez semanas de gestação, sendo de consequências excludente as causas cromossômicas ou anatômicas e presença de mutações específicas para patologia obstétricas em familiares de primeiro grau^{53, 54}.

A análise clínica da doença requer precisão na interpretação dos resultados clínicos laboratoriais, sendo necessário saber se o paciente esteja fazendo uso de alguma medicação oral em razão de que alguns medicamentos serem anticoagulantes como por exemplo, os contraceptivos orais, heparina, e alguma terapêutica hormonal, podendo provocar alterações nos resultados. Contudo, caso as análises de verificação de eventos tromboembólicos forem realizados durante o período gestacional, ocorrências de episódios tromboembólicos agudos, podem ser fatores que induzem variações dos parâmetros hematóticos. Por esse motivo, mesmo com a realização de exames clínicos, em determinados casos deve se averiguar a presença de fatores congênitos seis semanas após o parto e após a resolução dos problemas tromboembólicos, ou ainda após o uso dos medicamentos

anticoagulantes ou estrogênicos, assim sendo, posterior ao período em que houve a regularização dos parâmetros de hematóse^{55, 56}.

Desse modo, a análise clínica deve iniciar pelo estudo básico de coagulação sanguínea e pela análise de plaquetas, averiguando o tempo de protrombina, doseamento do fibrinogênio e tempo de tromboplastina parcial ativado. É de extrema importância ter em mente que o uso de anticoagulantes oral eleva o tempo de protrombina e o INR (International Normalized Ratio). Já a heparina não fracionada, diferente da heparina com peso molecular diminuto, proporciona alterações no TTPA (tempo parcial de tromboplastina), além de que há uma elevação do fibrinogênio durante a gestação ou em situações em que há uma ação direta de uma determinada patologia. Em relação a averiguação das disfibrinogenemias, é recomendado que se realize teste imunológicos e funcionais para o fibrinogênio, bem como para a especificação do tempo de trombina⁵⁷.

Ainda há outros métodos de análises clínicas que objetivam rastreamento das trombofilias mais frequente, estes devem ser realizados de maneiras objetivas e definidos, atentando-se sempre para que a avaliação laboratorial seja realizada de maneira minuciosa, levando em consideração diversos critérios específicos, para que não ocorra equívocos na interpretação dos resultados e o uso de terapêuticas sem necessidades⁵⁸. Diante da detecção de algum tipo de trombose, em determinados casos, é mais relevante identificar quais os fatores de riscos tromboembólicos do que a identificação da própria trombofilia, pois sabendo os fatores de risco podem-se instituir, de maneira adequada, um seguimento de prevenção objetivando-se evitar a recorrência do evento⁵⁷.

O quadro 1 apresenta os principais meios de investigação laboratorial para trombofilias.

Quadro 01: Investigação Laboratorial para trombofilias

Avaliação global da coagulação:
Contagem plaquetas
Tempo de Protrombina TP – INR
Tempo de Tromboplastina Parcial TTPA
Fibrinogênio
Anticoagulantes naturais:
Antitrombina
Proteína C
Proteína S (total e fração livre)
Atividade Fator VIII
Anticoagulante lúpico:
Anticardiolipina IgM e IgG
Anti-β2 Glicoproteína 1 IgM e IgG
Homocisteinemia em jejum
Genotipagem de Mutações com risco trombótico:
Protrombina G20210A
Teste de Resistência à Proteína C ativada (VR 2-5)
Exame de rastreio de 1.ª linha:
Factor V Leiden
Pesquisa da mutação FVL apenas se APCR (Ratio) < 2
Não requisitar por rotina:
Metilenotetrahidrofolato Redutase - MTHFR (variantes C677T e A1298C)

PAI (variantes 4G/5G e 844A>G)
Doseamento de PAI-1 plasmático

Fonte: Lima e Borges, 2012⁵⁷.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O desenvolvimento de tromboembolismo na gestação gera um grande fator de risco para o desenvolvimento saudável do bebê, por ser responsável por um alto índice de abortos prematuros antes do 3º mês de gestação, sendo ainda um fator altamente impactante na saúde da gestante. Nesse sentido, as trombofilias gestacionais mais ocorrentes são: trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar.

Assim, de acordo com o explanado no presente estudo, nota-se que as causas para o desenvolvimento de tais doenças são as mais diversas, constituindo-se desde fatores genéticos hereditários, à estilo de vida e outros problemas de saúde. No entanto, é nítido a necessidade do rastreio da doença em virtude da importância da aplicação do tratamento adequado.

O rastreio da doença pode ser feito através de testes clínicos laboratoriais, no qual, caso não seja constatado a presença de fatores genéticos hereditários, ou mutações em genes específicos, analisa-se o estilo de vida do paciente e o histórico familiar do mesmo. Dentre as análises laboratoriais, há diversos testes que podem ser feitos no rastreio da doença, como por exemplo, testes de avaliação global de coagulação sanguínea, sendo de extrema importância saber se o paciente faz uso de alguma medicação, além de realizar a interpretação dos resultados obtidos com alto nível de minuciosidade, para evitar que a paciente faça uso de tratamentos de maneira indiscriminada e sem necessidade.

Portanto, é altamente notório que as trombofilias gestacionais são doenças de alta relevância clínicas e que devem ser tratadas com todo o rigor médico, assim como são necessários mais investimentos em pesquisas para esclarecer melhor os meios de rastreamento e tratamento da doença.

REFERÊNCIAS

- 1 - Silva, LS; Pessoa, FB; Pessoa, Douglas Tadeu Cardoso. Análise das mudanças fisiológicas durante a gestação: desvendando mitos. Revista Eletrônica Faculdade Montes Belos, 2015; 8(2):1-16.
- 2 - Fonseca, AG. As trombofilias hereditárias na grávida: do risco trombótico ao sucesso da gravidez. Acta Médica Portuguesa. 2012; 25(6):433-441.
- 3 - Kalil, Jorge Agle et al. Investigação da trombose venosa na gravidez. J. vasc. bras, 2008; 7, 28-37.
- 4 - Rocha, Â. B. P. C; Cirqueira, R. P; Câmara, A. M. Trombofilia gestacional: Revisão de Literatura. Id on Line Revista Multidisciplinar E De Psicologia, 2019; 13(43): 398-406.
- 5 - Brazão ML, Silva AS, Gaspar J, Barros C, Pereira H, Araújo JN. Trombofilias e perdas embriofetais. Med Intern. 2010; 17(4):13-21.

- 6 - Factor, V. Inherited Thrombophilia & Pregnancy Loss. The Obstetric Hematology Manual, 2018; 190.
- 7 - Ramos, Aline Sharlon Maciel Batista et al. Eventos tromboembólicos em mulheres grávidas e puérperas. Enciclopédia Biosfera, 2018; 15(28):1213-1226.
- 8 - Correa, Laura Schleder; Tiecher, Patrícia Budke; Da Silva, Ivy Reichert Vital. Trombofilia hereditária e adquirida em gestantes. In: 6º Congresso Internacional em Saúde. 2019.
- 9 - Gerhardt, Andrea et al. Hereditary risk factors for thrombophilia and probability of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. Blood, 2016; 12(19):2343-2349.
- 10 - Croles, F. Nanne et al. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis. BMJ, 2017; 359, 44-52.
- 11 - Gerhardt, T. E. et al. Métodos de pesquisa. [Organizado por] Tatiana Engel Gerhardt e Denise Tolfo Silveira; coordenado pela Universidade Aberta do Brasil–UAB/UFRGS e pelo Curso de Graduação Tecnológica–Planejamento e Gestão para o Desenvolvimento Rural da SEAD/UFRGS. Porto Alegre: Editora da UFRGS, 2009.
- 12 - Marconi, Marina de Andrade; Lakatos, Eva Maria. Metodologia Científica. 5.ed. São Paulo, Editora Atlas, 2010; 283.
- 13 - Botelho, Louise Lira Roedel; Cunha, Cristiano Castro De Almeida; Macedo, Marcelo. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. Gestão e sociedade, 2011; 5(11):121-136.
- 14 - Santos, Thaís Da Silva et al. Preditores Epidemiológicos E Clínicos De Gestantes Com Trombofilia Hereditária/Adquirida Encaminhadas Ao Serviço Secundário De Saúde De Maringá. In: 6º Congresso Internacional em Saúde. 2019.
- 15 - Chowdhury, Sara; Riek, Amy E. PRINCÍPIOS GERAIS. Endocrinologia e diabetes: Manual Washington de Consulta, 2018.
- 16 - Barros, Venina Isabel Poco Viana Leme et al. Resultados gestacionais e trombofilias em mulheres com história de óbito fetal de repetição. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, 2014.
- 17 - Ouyang F, Zhang J, Betrán AP, Yang Z, Souza JP, Merialdi M. Recurrence of adverse perinatal outcomes in developing countries. Bull World Health Organ. 2013; 91(5):357-67.
- 18 - Ohki, Alan Vitor; Van Bellen, Bonno. A incidência regional do tromboembolismo venoso no Brasil. Jornal Vascular Brasileiro, 2017; 16(3):227.

- 19 - Assis, Romi Schneider Gomes França. Contraceptivos Orais e o risco trombótico. Trabalho de Conclusão de Curso Farmácia – UNIC, Primavera do Leste-MT, 2017; 11-34.
- 20 - Silva, A. S. et al. Distúrbios pró-trombóticos/Trombofilias. Rev Soc. Port Med Int, 2015; 17(1):49-64.
- 21 - Junior, Dorival Moreschi; Simões, Carolina Ferreira; Barros, Arthur Rocha. Conhecimento de Gestantes a Respeito de Fatores de Risco e Prevenção de Complicações Vasculares na Gestação. Iniciação Científica Cesumar, 2016; 18(1):55-62.
- 22 - Sequeira, Ana Isabel et al. Trombose venosa profunda em idade pediátrica: estudo retrospectivo de 10 anos. Nascer e Crescer, 2016; 25(3):147-153.
- 23 - Majluf-Cruz, Abraham. Trombofilia. Gaceta Médica de México, 2017; 153(4): 427-429.
- 24 - Torres, Vinicius M.; SADDI, Vera A. Revisão sistemática: trombofilias hereditárias associadas aos acidentes vasculares cerebrais pediátricos e a paralisia cerebral. Jornal de Pediatria, 2015; 91(1):22-29.
- 25 - Andrade, Joana Verdelho et al. Venous Thromboembolism in Pediatric Age: A 15 Year Retrospective Review. Acta medica portuguesa, 2018; 31(9):489-495.
- 26 - Wingeyer, Silvia Perés et al. Trombofilia hereditaria y pérdidas de embarazo. Estudio de una cohorte de Argentina. Medicina Clínica, 2019; 152(7):249-254.
- 27 - Carvalho, Jozélio Freire; Neto, Nilton Sales Rosa; Strunz, Celia Cassaro. Prevalência de trombofilias congênitas em pacientes com síndrome antifosfolípide primária. Revista de Ciências Médicas e Biológicas, 2017; 16(2):257-257.
- 28 - Silva, Rassan Dyego Romão Silva Romão; Melo, Erico Meirelles de Melo Meirelles. A atual teoria da coagulação baseada em superfícies celulares. Saúde & Ciência Em Ação, 2016; 2(1):79-92.
- 29 - Pinto, Núbia Rojane; Errante, Paolo Ruggero. Deficiência congênita da proteína C: Relato de caso. Atas de Ciências da Saúde (ISSN 2448-3753), 2017; 5(1):15-22.
- 30 - Pallavicini, Andreina. La mirada del cardiólogo frente a las pruebas de diagnóstico de trombofilia en pacientes con enfermedad tromboembólica. N Engl J Med, 2017; 377, 1177-1187.
- 31 - De Jesus Alves, Rodrigo Leal et al. Trombose de veia porta: revisão de literatura e relato de caso. Cadernos UniFOA, 2017; 7(18):101-108.
- 32 - Criado, Paulo Ricardo et al. Manifestações cutâneas das trombofilias Cutaneous manifestations of thrombophilia. An Bras Dermatol, 2008; 83(6):491-506.

- 33 - Ruiz, Leonardo GP et al. Hereditary thrombophilia by factor V Leiden G1691A (heterozygous) and FII prothrombin G20210A (homozygous) mutations in a patient with ischemic cerebrovascular accident. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 2018; 54(2):92-94.
- 34 - Lima, Ricardo Peixoto; Moreira, Margarida. Trombofilia hereditária: um caso, várias questões. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*, 2015; 31(5): 334-340.
- 35 - Pedro, Jamila Mendes; Caixeta, Bruno Tolentino. Gravidez e trombofilias: um estudo prospectivo de revisão de literatura. *Psicologia e Saúde em debate*, 2018; 4(1):72-72.
- 36 - Carvalho, Jozélio Freire; Neto, Nilton Sales Rosa; Strunz, Celia Cassaro. Prevalência de trombofilias congênitas em pacientes com síndrome antifosfolípide primária. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, 2017; 16(2):257-257.
- 37 - Garcia, Andrea A.; Franco, Rendrik F. Trombofilias adquiridas. *Medicina (Ribeirão Preto. Online)*, 2001; 34(3):258-268.
- 38 - Da Silva, Felipe Freire; De Carvalho, Jozélio Freire. Intensidade da anticoagulação no tratamento da trombose na síndrome antifosfolípide: meta-análise. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 2015; 55(2):159-166.
- 39 - Fonseca, Bruna de Moraes Mazetto. Avaliação da presença e ecogenicidade do trombo residual na fase tardia da trombose venosa e sua associação com síndrome pós-trombótica e recidiva da doença. 2016. 1 recurso online (76 p.). Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, SP. Disponível em: <<http://www.repositorio.unicamp.br/handle/REPOSIP/312771>>. Acesso em: 30 out. 2019.
- 40 - Braga, G.; Vieira, C. Contracepção hormonal e tromboembolismo. *Brasília Méd*, 2013; 50, 58-62.
- 41 - Andrade, Joana Verdelho et al. Venous Thromboembolism in Pediatric Age: A 15 Year Retrospective Review. *Acta medica portuguesa*, 2018; 31(9):489-495.
- 42 - Guerreiros, Tiago Alexandre Espada. Trombose Venosa Esplâncnica: Factores de Risco. 2012.
- 43 - Cirne, Joana Catarina Fonseca. Contraceptivos orais e risco trombótico. 2014.
- 44 - Christo, Paulo Pereira; Carvalho, Gustavo Martins de Neto, A. P. G. Trombose de seios venosos cerebrais: Estudo de 15 casos e revisão de literatura. *Rev. Assoc. Med. Bras*, 2010; 56(3):288-292.
- 45 - Abdala Candido Lopes, Bruno et al. Sabemos prescrever profilaxia de tromboembolismo venoso nos pacientes internados. *Jornal Vascular Brasileiro*, 2017; 16(3):199-204.

- 46 - Santos, Lays Rodrigues; Junior, Adroaldo José Casa; Gardenghi, Giulliano. Profilaxia para trombose venosa profunda em pacientes com fraturas de membro inferior internados em um hospital referência de goiânia. *Revista Pesquisa em Fisioterapia*, 2017; 7(1):61-69.
- 47 - Busato CR, Gomes RZ, Costa DMM, Zubiolo TFM. Avaliação da trombopprofilaxia em hospital geral de médio porte. *J Vas Bras*. 2014; 13(1):5-11.
- 48 - Garasto, Sabrina et al. Inappropriate prescription of low molecular weight heparins for thromboprophylaxis among older hospitalized patients. *Aging clinical and experimental research*, 2017: 29(3):483-490.
- 49 - Hemon, Florence et al. Association between hospitalization for acute medical illness and VTE risk: A lower efficacy of thromboprophylaxis in elderly patients? Results from the EDITH case-control study. *European journal of internal medicine*, 2017; 44, 39-43.
- 50 - Garcia Acf, Souza Bv, Volpato, et al. Realidade do uso da profilaxia para trombose venosa profunda: da teoria à prática. *J Vasc Bras*. 2005; 4(1):35-41.
- 51 - Garcia GF. Prevenção da Tromboembolia Venosa – Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMG). 2013.
- 52 - Bandeira, Isabela Barros et al. Diagnóstico Laboratorial Da Trombofilia Gestacional: Uma atualização. *Mostra Científica em Biomedicina*, 2018; 3(1).
- 53 - Nascimento, Claudia Mac Donald Bley et al. Consenso sobre a investigação de trombofilia em mulheres e manejo clínico. *Einstein*. São Paulo, 2019; 17(3).
- 54 - Kozlowsky HMSN, Tavares IS, Borges RC. Trombofilia gestacional: Fisiopatologia, Causas E Métodos Diagnósticos. *Anais do 14 Simpósio de TCC e 7 Seminário de IC da Faculdade ICESP*. 2018(14); 280-285
- 55 - Hatwig, Bárbara. Diagnóstico laboratorial das trombofilias hereditárias: uma revisão. 2016.
- 56 - Coimbra, Lúcia. Diagnóstico laboratorial de trombofilia. *Sessões Clínicas do Hff. Serviço De Patologia Clínica*, 2019.
- 57 - Lima, Jorge; Borges, Augusta. Rastreio de trombofilias. *Bol SPHM*, 2012; 27(4).
- 58 - Carvalho, Joana et al. Trombofilia hereditária-Rastreio: fazer ou não? *Portuguese Journal of Pediatrics*, 2013; 44(5):253-256.