

**CENTRO EDUCACIONAL DE ENSINO SUPEIOR DE PATOS LTDA
CENTRO UNIVESITARIO DE PATOS UNIFIP
CURSO DE BACHARELADO EM BIOMEDICINA**

WENDEL CAVALCANTE CALIXTO

**SINAIS HEMATOLÓGICOS E MOLECULARES DE TROMBOFILIA NA
GESTAÇÃO: REVISÃO DE LITERATURA**

**PATOS - PB
2021**

WENDEL CAVALCANTE CALIXTO

**SINAIS HEMATOLÓGICOS E MOLECULARES DE TROMBOFILIA NA
GESTAÇÃO: REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Centro Educacional de Ensino Superior de Patos LTDA do Centro Universitário de Patos UNIFIP, como parte dos requisitos para a obtenção do grau de Bacharel em Biomedicina pela referida instituição.

Orientador:

Prof. Maria Margareth Câmara de Almeida

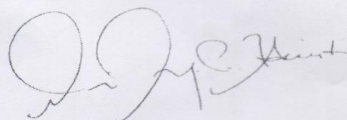
**PATOS - PB
2021**

WENDEL CAVALCANTE CALIXTO

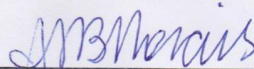
**SINAIS HEMATOLÓGICOS E MOLECULARES DE TROMBOFILIA NA
GESTAÇÃO: REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Centro Educacional de Ensino Superior de
Patos LTDA do Centro Universitário de Patos
UNIFIP, como parte dos requisitos para a
obtenção do grau de Bacharel em Biomedicina
pela referida instituição.

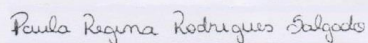
Aprovado em: 28 / 01 / 2022



PROF.ª MARIA MARGARETH CÂMARA DE ALMEIDA
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE PATOS UNIFIP
(ORIENTADORA)



PROF.ª ALANNA MICHELY BATISTA DE MORAIS
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE PATOS UNIFIP
(1º MEMBRO)



PROF.ª PAULA REGINA RODRIGUES SALGADO
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE PATOS UNIFIP
(2º MEMBRO)

FICHA CATALOGRÁFICA
Dados de Acordo com AACR2, CDU e CUTTER
Biblioteca Central - UNIFIP

C158s	Calixto, Wendel Cavalcante Sinais Hematológicos e moleculares de trombofilia na gestação: revisão de literatura. / Wendel Cavalcante Calixto. – Patos –PB:UNIFIP, 2021. 40 fls. Orientador(a): Prof. Ms. Maria Margareth Câmara de Almeida Artigo - Bacharelado em Biomedicina 1. Trombofilia hereditária. 2. Coagulação. 3. Trombofilia adquirida; I. Título II. Centro Universitário de Patos – UNIFIP UNIFIP/BC	CDU: 616.15
-------	---	-------------

Francisco C. Leite – Bibliotecário. CRB 15/0076

A Deus, meus pais, e a todos que em mim acreditaram.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Criador do Universo, porque sem ele nada seria possível, que durante essa longa jornada de estudos tem me dado força e esperança de vencer na vida e por ter me concedido essa oportunidade de estar aqui nesse momento.

À minha mãe, Julia Araújo, verdadeiramente a maior mestra da minha vida e que sempre acreditou em mim e, apesar das circunstâncias mostrarem o contrário, manteve a fé.

Ao meu pai, José Calixto, por me ajudar muito e me fornecer os meios para estudar, mesmo nos momentos mais difíceis você esteve ao meu lado e sei que sempre vai torcer por mim!

Gratidão pelos meus pais, sua presença e amor incondicional na minha vida sempre. Esta monografia é a prova de que os esforços deles pela minha educação não foram em vão e valeram a pena.

As minhas irmãs Ariadna Cavalcante e Juliana Cavalcante pela amizade e atenção, principalmente por nunca soltarem minha mão quando, mas preciso ou precisei.

Aos meus tios Mazinho, Francinete e Agamenom pela confiança e sabedoria que me passaram, sou grato a vocês.

A minha esposa Samantha Tagi, por sua paciência e cumplicidade em meus momentos tenebrosos, por segurar a minha mão a cada vitória e a cada derrota, por me manter firme em minha meta e me lembrar de todos os dias que eu sou capaz, encontrei em você minha nova família. Obrigada por todas as vezes que contribuiu para a realização de meus sonhos, continue com esse coração maravilhoso.

Ao meu filho Pierre Tagi, que por mais cansativo que tenha sido o meu dia, chegar em casa e ver o seu sorriso faz qualquer cansaço desaparecer. Sou tão feliz por ter um filho como você! E a meu grandioso filho, meu anjo Thomaz Tagi que não estar presente fisicamente, mas espiritualmente passa sua energia e força. Amo vocês!

A minha orientadora Dra. Maria Margareth, que me ajudou com as suas precisas e incisivas pontuações.

Aos meus colegas de curso Carlos, Euda, Samara, José Ítalo, com quem convivi intensamente durante os últimos anos, pelo companheirismo e pela troca de experiências que me permitiram crescer não só como pessoa, mas também como formando.

A todos os docentes do curso de biomedicina, da UNIFIP – Patos-PB, que compartilharam os seus conhecimentos, nos provocando a todo tempo, a termos uma reflexão crítica.

A todas as outras pessoas que direta ou indiretamente colaboraram com o sucesso deste trabalho.

Obrigado por tudo a todos.

Há um tempo em que é preciso abandonar as roupas usadas, que já tem a forma do nosso corpo, e esquecer os nossos caminhos, que nos levam sempre aos mesmos lugares. É o tempo da travessia: e, se não ousarmos fazê-la, teremos ficado, para sempre, à margem de nós mesmos.

Fernando Pessoa

RESUMO

A trombofilia é definida como tendência à trombose decorrente de alterações hereditárias (deficiência de proteína C, S e antitrombina; mutação do fator V de Leiden – FVL; e mutação do gene da protrombina) ou adquiridas da coagulação (síndrome antifosfolípide), que levam a estado pró-trombótico, o qual predispõe a trombooses venosas ou arteriais. Na gestação, as chances de trombofilia são maiores, já que toda gestante experimenta um estado de hipercoagulabilidade, ou seja, um aumento da coagulação sanguínea. A doença tromboembólica na gestação resulta em complicações obstétricas relacionadas com isquemia da placenta sendo uma das principais causas de perdas recorrentes e até morte fetal. A trombofilia é diagnosticada por meio de exame de sangue específico. Uma vez diagnosticada, o tratamento é feito com anticoagulantes. O objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão da literatura sobre sinais hematológicos e moleculares de trombofilia na gestação. A pesquisa bibliográfica foi realizada com base em artigos utilizando como apoio a plataforma PubMed – NCBI, Scielo, Google Acadêmico e em revistas científicas reconhecidas mundialmente. Diante do resultado desse trabalho, consideram que a elevada prevalência para obtenção de conhecimentos específicos a respeito da trombofilia, tanto de forma hereditária como adquirida em gestantes, visando um diagnóstico precoce e auxiliando no tratamento direcionado para cada mecanismo da doença. Nesse contexto, é necessário investir cada dia mais em estratégias que auxiliem e acompanhem as gestantes com trombofilia, e que mais estudos sejam realizados para melhor compreender suas causas e fatores associados, minimizando seus riscos e reduzindo suas incidências.

Palavras-chaves: Coagulação. Trombofilia Hereditaria. Trombofilia Adquirida. Trombofilia na gestação. Tromboembolia.

ABSTRACT

Thrombophilia is defined as a tendency to thrombosis due to hereditary (protein C, S, and antithrombin deficiency; factor V Leiden mutation; and prothrombous or arterial thrombosis). During pregnancy, the chances of thrombophilia are greater, since every pregnant woman experiences a state of hypercoagulability, that is, an increase in blood clotting. Thromboembolic disease in pregnancy results in obstetric complications related to placental ischemia being one of the main causes of recurrent losses and even fetal death. Thrombophilia is diagnosed by a specific blood test. Once diagnosed, the treatment is done with anticoagulants. The objective of the present study was to perform a literature review on hematological and molecular signs of thrombophilia in pregnancy. The literature search was based on articles using as support the PubMed - NCBI platform, Scielo, Google Scholar and in scientific journals recognized worldwide. Given the results of this work, we consider that the high prevalence of thrombophilia, both hereditary and acquired in pregnant women, requires specific knowledge to be obtained, aiming at an early diagnosis and helping in the treatment directed to each mechanism of the disease. In this context, it is necessary to invest more and more in strategies that help and monitor pregnant women with thrombophilia, and that more studies be conducted to better understand its causes and associated factors, minimizing its risks and reducing its incidence.

Keywords: Coagulation. Hereditary Thrombophilia. Acquired Thrombophilia. Pregnancy thrombophilia. Thromboembolism.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: -----	17
------------------------	----

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1: -----	31
-----------------	----

LISTA DE ABREVIATURAS

aCL	Anticardiolipina
aPL	Anticorpos Antifosfolípídeos
AT	Antitrombina
FVL	Fator V de Leiden
HBPM	Heparina de baixo peso molecular
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
MTHFR	Metilenotetra-hidrofolato redutase
PC	Proteína C
PS	Proteína S
PS	Proteína S
SAF	Síndrome Antifosfolípide
TEV	Tromboembolismo Venoso
TM	Transmembrânica Trombomodulina

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	OBJETIVOS	16
2.1	OBJETIVO PRIMÁRIO	16
2.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	16
3	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	17
3.1	ETIOPATOGENIA DA TROMBOFILIA	17
3.2	DIRETRIZES NO DIAGNÓSTICO DA TROMBOFILIA	18
3.2.1	Trombofilia Adquirida	19
3.2.2	Trombofilia Hereditárias	19
3.3	ASPECTOS MOLECULARES E HEMATOLÓGICOS DA TROMBOFILIA NA GESTAÇÃO	21
3.4	TRATAMENTO	22
4	MÉTODOS E TÉCNICAS	23
4.1	TIPO E LOCAL DE ESTUDO	23
4.2	POPULAÇÃO E AMOSTRAGEM	23
4.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	23
4.4	BENEFÍCIOS DA PESQUISA	23
4.5	INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS	24
4.6	PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS	24
4.7	ANÁLISES DOS DADOS	24
5	ARTIGO: SINAIS HEMATOLÓGICOS E MOLECULARES DE TROMBOFILIA NA GESTAÇÃO	25
	INTRODUÇÃO	28
	MÉTODOS E TÉCNICAS	29
	RESULTADOS E DISCUSSÃO	30
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	35
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36
	ANEXOS	39

1 INTRODUÇÃO

O termo trombofilia foi inicialmente utilizado em 1965, por Egeberg, ao descobrir uma família Norueguesa com tendência a apresentar episódios de trombose venosa, e depois diagnosticada como sendo portadora de deficiência de antitrombina III, uma trombofilia hereditária. Desde então o termo trombofilia vem sendo utilizado com sua definição ampliada, designando uma tendência aumentada a apresentar fenômenos tromboembólicos (SANTANA, 2006).

Atualmente, as trombofilias venosas são caracterizadas como um conjunto de condições genéticas que predispõe o indivíduo a aumentar o risco de desenvolver a doença tromboembólica. Podem ser causadas pela inibição insuficiente da cascata de coagulação, seja essa inibição decorrente de mutações que resultaram na deficiência dos inibidores naturais da coagulação ou, por mutações que levam ao aumento da concentração e da função dos fatores de coagulação (CRIADO et al., 2008).

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. As trombofilias hereditárias 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). 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. Níveis plasmáticos moderadamente elevados de homocisteína também podem ser responsáveis por episódios vaso-oclusivos (D'AMICO, 2003). Várias alterações ocorrem na gestação e contribuem para a hipercoagulabilidade (KALIL et al., 2008).

As mudanças fisiológicas que ocorrem durante a gravidez criam um ambiente hipercoagulável. Acredita-se que esse estado hipercoagulável seja protetor, especialmente na hora do trabalho de parto, evitando hemorragia excessiva. A presença de causas hereditárias ou adquiridas de trombofilia durante a gravidez inclina a balança em favor de tromboembolismo venoso indesejado e resultados adversos da gravidez devido à insuficiência vascular uteroplacentária.

A gravidez é um estado fisiológico normal que predispõe à trombose, determinada por alterações hormonais no corpo. Essas alterações ocorrem no fluxo sanguíneo (estase venosa), alterações na parede vascular (hipotonia, lesão endotelial) e alterações nos fatores de coagulação (aumento dos níveis de fator VII, fator VIII, fator X, fator de von Willebrand) e diminuição dos níveis de atividade de anticoagulantes naturais (proteína C, proteína S) (CORIU et al., 2014).

Os dados da literatura mostram que a trombofilia em gravidez está associada a muitas complicações, como pré-eclâmpsia grave, retardo do crescimento intrauterino, descolamento da placenta, natimorto e aborto espontâneo recorrente. A trombofilia na gravidez é caracterizada pela geração de microtrombos, que induz danos mecânicos de ativação do endotélio e leucócitos. Por outro lado, estímulos inflamatórios ativam a coagulação. Wirstlein e colaboradores mostraram que as concentrações de fatores pró-inflamatórios são aumentados nos sangue de recém-nascidos do cordão umbilical de mães com trombofilia (NOVAKOVIC et al., 2018).

Esses resultados adversos da gravidez incluem perdas recorrentes de gravidez, morte fetal intrauterina, retardo de crescimento intrauterino, pré-eclâmpsia e descolamento prematuro da placenta (PATNAIK et al., 2007). A morfologia hematológica e os aspectos moleculares poderão auxiliar o diagnóstico precocemente evitando danos irreversíveis tais como perdas na gravidez ou sequelas?

Portanto, o presente estudo teve como objetivo geral realizar uma revisão de literatura sobre sinais hematológicos e moleculares de trombofilia na gestação.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Demonstrar através de uma revisão de literatura os sinais hematológicos e moleculares da trombofilia, adquirida e hereditária na gestação.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Analisar artigos científicos que tratam da temática em questão.
- Avaliar a prevalência de sinais moleculares e hematológicos de trombofilia na gestação.
- Verificar os achados clínicos encontrados na literatura quanto a necessidade de exames preventivos para trombofilia.

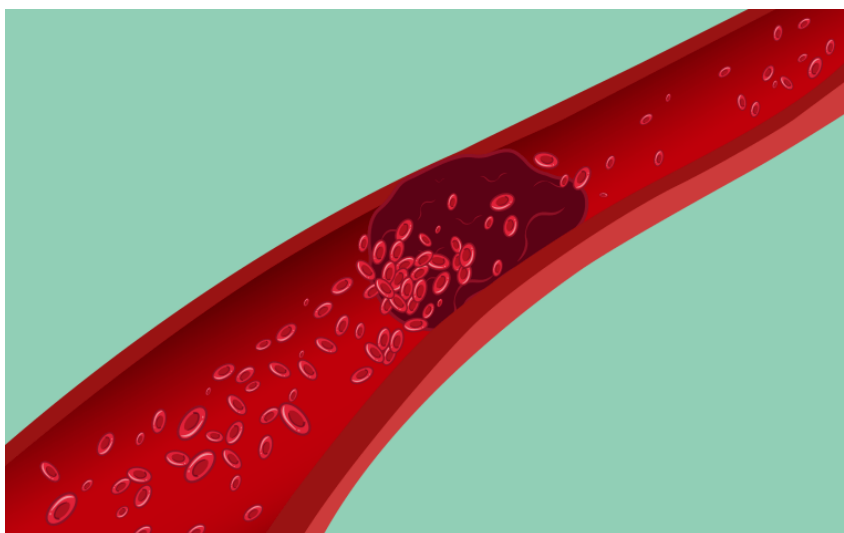
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 ETIOPATOGENIA DA TROMBOFILIA

As trombofilias, são um conjunto de alterações hereditárias ou adquiridas do sistema hemostático que resultam em risco aumentado de eventos tromboembólicos, normalmente na presença de um fator desencadeante (MARQUES et al., 2010).

O sangue é um tecido conjuntivo líquido que circula pelo sistema vascular e é formado por diferentes tipos de células além de possuir os fatores necessários para ativar a cascata da coagulação e formar o coágulo (trombo). O sistema hemostático é responsável por manter esse processo de coagulação em constante equilíbrio, e é constituído por três elementos fundamentais: vasos sanguíneos, fatores de coagulação e plaquetas. Em caso de injúria tecidual, processo de coagulação é automaticamente ativado. Existem alguns distúrbios patológicos que levam a uma maior coagulabilidade resultando em trombose ou ainda, casos em que existe falha nesses mecanismos ocasionando uma insuficiência na coagulação e, consequentemente maior tendência hemorrágica (CORREA et al., 2019).

Figura 1 – Formação de coágulo (trombo) em uma veia



Fonte: <https://www.temhora.app/trombofilia>

As trombofilias hereditárias são, em geral, decorrentes de mutações nos genes que codificam fatores de coagulação, como a mutação G1691A no gene do fator V e a mutação G20210A no gene da protrombina ou de alterações ligadas aos inibidores fisiológicos da coagulação (antitrombina, proteína C e proteína S). A mutação fator V Leiden (G1691A) resulta no fenótipo chamado resistência à proteína C ativada e é observada em 20% a 40% dos

pacientes com trombose. Já a mutação G20210A no gene da protrombina pode acarretar elevação dos níveis plasmáticos de protrombina, da ordem de 30% (hiperprotrombinemia) e consequente coagulação exacerbada, levando ao aumento do risco de trombose (GUIMARAES et al., 2009).

A etiologia da trombose (oclusão arterial ou venosa do vaso sanguíneo por um coágulo) é multifatorial, e a presença de uma alteração laboratorial genética ou adquirida de trombofilia é apenas um dos muitos fatores que determinam seu risco, tendo pouca prevalência na população geral. Obesidade, uso de hormônios, cirurgia, longos períodos no leito, viagem de avião de longa distância, câncer, tabagismo e gravidez são fatores que aumentam o risco trombótico de forma independente (NASCIMENTO et al., 2019). Alguns desses indivíduos desenvolvem trombozes recorrentes apesar das medidas preventivas, ou desenvolvem trombozes em localizações incomuns. Esses doentes podem apresentar estado de hipercoagulabilidade oculto (CRIADO et al., 2008).

Pacientes portadores que apresentem situações de hipercoagulabilidade secundária, a exemplo da gravidez, 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 (FIGUEIREDO-FILHO et al., 2007).

3.2 DIRETRIZES NO DIAGNÓSTICO DA TROMBOFILIA

Trombofilia é o termo atualmente utilizado para condições em que ocorrem fenômenos de hipercoagulabilidade sangüínea, determinando predisposição aumentada a eventos tromboembólicos. Vários fatores de risco, genéticos ou adquiridos, compõem a patogênese da trombose, tanto no segmento arterial, como no venoso. Alguns desses indivíduos desenvolvem trombozes recorrentes apesar das medidas preventivas, ou desenvolvem trombozes em localizações incomuns. Esses doentes podem apresentar estado de hipercoagulabilidade oculto (CRIADO et al., 2008).

Dentre as trombofilias hereditárias, citam-se as deficiências de fatores anticoagulantes, incluindo antitrombina, proteína C e proteína S, anormalidades dos fatores pró-coagulantes, as mutações genéticas do Fator V Leiden e gene G20210A da protombina, além da mutação do gene C677T, variante termolábil da enzima metilenotetra-hidrofolato redutase (MTHFR). As

trombofilias adquiridas ocorrem em consequência da presença de anticorpos antifosfolípides, principalmente os anticorpos anticardiolipina, o anticoagulante lúpico e anticorpo anti- β 2-glicoproteína I (β 2GPI). A hiper-homocisteinemia e a resistência à proteína C ativada são trombofilias derivadas da combinação de fatores hereditários e adquiridos (FIGUEIRO-FILHO et al., 2012).

3.2.1 Trombofilia Adquirida

A síndrome antifosfolípide (SAF) é uma doença autoimune sistêmica caracterizada por trombose arterial ou venosa recorrente e/ou morbidade gestacional acompanhadas pela presença persistente dos assim chamados “anticorpos antifosfolípidos” (aPL), detectados através dos exames laboratoriais para anticoagulante lúpico (lupic anticoagulant, LA), anticardiolipina (aCL) IgG e IgM, e anti- β 2-glicoproteína I (anti- β 2-GPI) IgG e IgM. A SAF pode ocorrer em associação com outra doença autoimune, mais frequentemente o ou ser observada de forma isolada (SAF primária) (FUNKE et al., 2017).

A hiper-homocisteinemia é causada predominantemente por deficiência dietética de alguns co-fatores necessários para o metabolismo da homocisteína (ácido fólico, vitamina B6 ou vitamina B12). Pode ser também resultado de deficiência genética, na qual a mutação da enzima metiltetrahydrofolato-redutase na posição 677C-T é identificada, dando lugar a enzima termolábil. Esta mutação possui uma prevalência relatada de 12% para genótipo homozigoto afetado. A pré-eclâmpsia está associada com a incidência de hiperhomocisteinemia e com o risco elevado de ocorrência de doenças cardiovasculares (FIGUEIRO-FILHO et al., 2007).

3.2.2 Trombofilia Hereditárias

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, quer por mutações que resultam em deficiência dos inibidores naturais da coagulação, quer por mutações que levam ao aumento do nível/função dos fatores da coagulação (MOTA et al., 2011).

As trombofilias hereditárias são, em geral, decorrentes de mutações nos genes que codificam fatores da coagulação, como a mutação G1691A no gene do fator V e a mutação G20210A no gene da protrombina ou de alterações ligadas aos inibidores fisiológicos da coagulação (antitrombina, proteína C e proteína S). A mutação fator V Leiden (G1691A) resulta no fenótipo chamado resistência à proteína C ativada e é observada em 20% a 40% dos pacientes com trombose. Já a mutação G20210A no gene da protrombina pode acarretar elevação dos níveis plasmáticos de protrombina, da ordem de 30% (hiperprotrombinemia) e consequente coagulação exacerbada, levando ao aumento do risco de trombose (GUIMARAES et al., 2009).

As proteínas C e S são dois outros anticoagulantes naturais, com capacidade de inativar os cofatores procoagulantes FVa e FVIIIa. A proteína C é uma glicoproteína plasmática dependente de vitamina K, cuja síntese, quando ativada, promove a proteólise dos cofatores Va e VIIIa. A proteína C (PC) é ativada pela trombina, que está ligada à proteína transmembrânica trombomodulina (TM) na superfície das células endoteliais intactas. A atividade da PC é aumentada por outro cofator inibidor, também vitamina K dependente, a proteína S (PS). No plasma humano, aproximadamente 30% da PS circula como proteína livre, consistindo na fração que funciona como cofator da PC ativada. Outro anticoagulante natural é a antitrombina (AT), a qual inibe a atividade da trombina e outras serino proteases, tais como FIXa, FXa, FXIa e FXIIa. As células endoteliais produzem uma variedade de glicosaminoglicanos, que funcionam como sítios de ligação, de alta afinidade, para a AT, que são cruciais para uma rápida inativação da trombina (FERREIRA et al., 2010).

A protrombina, ou fator II de coagulação, é uma proteína sanguínea sintetizada no fígado com a presença de vitamina K. É precursora da trombina, que ao final da cascata de coagulação induz a formação de fibrina. Participando também dos mecanismos de controle de coagulação, ligando-se à trombomodulina e ativando o sistema da proteína C, tem papel fundamental no equilíbrio anticoagulante. Em 1996, foi descrita uma mutação na região 3', no gene da protrombina G20210A, que se associou diretamente a altos níveis de protrombina no sangue, sendo relatado como médio risco para a formação de trombooses venosas. Essa variante alélica consiste em uma mutação pontual, em que ocorre a troca de uma guanina base nitrogenada por uma adenina no nucleotídeo 20210, localizada próxima a um sítio de clivagem do precursor do ácido ribonucleico mensageiro (mRNA), cuja cauda poli-A é adicionada. Essa mutação associa-se ao aumento de estabilidade do mRNA e de concentração plasmática da protrombina, o que parece ser o mecanismo que predispõe à ocorrência de trombose (HERKENHOFF et al., 2012).

3.3 ASPECTOS MOLECULARES E HEMATOLÓGICOS DA TROMBOFILIA NA GESTAÇÃO

Nos últimos anos, o interesse em correlacionar a trombofilia e complicações da gravidez tem aumentado, no entanto, são poucos os estudos científicos que conseguem explicar a real importância desta associação e a melhor conduta diante de cada gestante, ocorrendo muitas divergências em relação aos fatores que conduzem aos episódios de abortos de repetição, dificultando a elucidação da maioria dos casos. Durante a gestação normal, é sabido que ocorrem mudanças no sistema de coagulação e fibrinólise, onde há aumento acentuado na maioria dos fatores de coagulação: II, VII, VIII, IX, X e XII, além do fibrinogênio e fator Von Willebrand, e simultânea redução nas concentrações de proteínas anticoagulantes e fibrinólise (ARAGÃO, 2018).

Alguns autores estimam que a TVP em mulheres grávidas, em comparação com mulheres de mesma faixa etária não grávida, seja cinco vezes mais frequente.

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

A trombofilia faz parte de um desses fatores de risco para a gestante, mas pode ser acometido em qualquer indivíduo. Ela ocorre devido à desordem das hemácias que se encontram potencializada na gestação e no puerpério com consequente predisposição ao aumento da formação de pró-coágulos nas veias uteroplacentária obstruindo a passagem do sangue, com redução de oxigenação e nutrientes para o feto tendo em vista que a principal causa se dá aos elevados níveis hormonais, redução do fluxo venoso em membros inferiores, fatores mecânicos, alterações hemostáticas, fatores pró-coagulantes. A trombofilia acomete cerca de 15% da população geral sendo mais comum em gestantes. Se não for tratada, as chances dessa mulher ter um filho vivo podem reduzir para 10%, caso ela realize o tratamento a taxa sobe para 85 a 90%, sendo ela uma das principais causas de abortos espontâneos (ROCHA et al., 2019).

3.4 TRATAMENTO

A literatura sugere a utilização de terapia antitrombótica em mulheres que apresentam trombofilias, a fim de reduzir a formação de trombina e restaurar o balanço hemostático. A anticoagulação é usada não apenas para tratar os eventos agudos e reduzir o risco de recorrência de tromboembolismo venoso (TEV) ou complicações em longo prazo, mas também para prevenir os eventos adversos durante a gravidez (FIGUEIRO-FILHO et al., 2012).

Há uma escassez de evidências fortes associadas a resultados adversos da gravidez e trombofilia na gravidez. Esses problemas incluem problemas vasculares placentários precoces (aborto recorrente) e tardios (perda fetal, pré-eclâmpsia, descolamento prematuro da placenta e restrição do crescimento intrauterino). Parece que a heparina de baixo peso molecular tem outros benefícios no sistema vascular placentário além de suas propriedades anticoagulantes. Atualmente, não há papel para a heparina de baixo peso molecular na prevenção de complicações tardias mediadas pela placenta em pacientes com trombofilia hereditária e isso pode ser devido ao pequeno número de pacientes nos estudos envolvidos no resumo das evidências. Há potencial para a heparina de baixo peso molecular para melhorar os resultados da gravidez em mulheres com complicações vasculares graves anteriores da gravidez, como restrição de crescimento intrauterino de início precoce e pré-eclâmpsia, mas outros ensaios clínicos randomizados de alta qualidade são necessários para responder a esta pergunta (SIMCOX et al, 2015).

O tratamento com anticoagulante está indicado em várias circunstâncias durante a gestação, mesmo na falta de marcadores trombofílicos. A trombopprofilaxia tem sido associada a desfechos favoráveis em mulheres com perda fetal recorrente. Acredita-se que além de sua ação anticoagulante, a enoxaparina tenha um efeito anti-inflamatório, que pode neutralizar os mecanismos pró-inflamatórios e citosinas envolvidas nas perdas gestacionais (FIGUEIREDO-FILHO et al., 2012).

4 MÉTODOS E TÉCNICAS

4.1 TIPO E LOCAL DE ESTUDO

O presente estudo tratou-se de uma revisão de literatura relacionada em avaliar a relação dos sinais hematológicos e moleculares da trombofilia na gestação, localizado na base de dados e publicados em revistas científicas reconhecidas mundialmente. A revisão narrativa, não é imparcial, pois ela permite um relato de outros trabalhos, a partir da compreensão do pesquisador sobre com os que outros fizeram (SILVA et al., 2002).

4.2 POPULAÇÃO E AMOSTRAGEM

A população do estudo foi composta pela literatura relacionada ao tema de estudo, indexada nos bancos de dados Scielo, PubMed, Google Acadêmico e revistas científicas.

Quanto à amostra, os artigos foram selecionados a partir da variável de interesse, totalizando 07 artigos.

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Como critérios de inclusão fez necessário que os artigos sejam relevantes publicados em revistas científicas reconhecidas mundialmente e que tenham sido publicados nos anos 2002 a 2021 e foram excluídos os artigos com dados sem clareza e que tenham algum conflito de interesse.

4.4 BENEFÍCIOS DA PESQUISA

Agregar conhecimento a respeito dos Sinais Hematológicos e Moleculares da Trombofilia na Gestação e sua viabilidade no contexto da saúde. Identificar e caracterizar os tais sinais e alterações moleculares, proporcionando para os leitores um conhecimento informações sobre o assunto. Possibilitar a reflexão da importância de falarmos sobre

Trombofilia na Gestação, atuando no processo de conhecimento e crescimento do tema abordado.

4.5 INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS

A seleção foi realizada a partir de literatura criteriosa dos artigos, teses e dissertações encontradas nas bases de dados, sendo selecionada apenas a literatura que atendia aos critérios de inclusão definidos neste estudo. Foram incluídas apenas as publicações que responderam á questão do estudo, publicadas no período de 2002 a 2021 e todos os tipos de delineamentos metodológicos foram aceitos.

4.6 PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS

A coleta dos dados se deu através da catalogação dos artigos utilizando um mapa para separação dos assuntos abordados e ano de publicação. Os descritores utilizados foram: Trombofilia (thrombophilia), fatores de risco da trombofilia (risk factors for thrombophilia) e trombofilia na gestação (thrombophilia in pregnancy).

4.7 ANÁLISES DOS DADOS

Diante da coleta de dados, foi analisado todo o material e as principais fontes foram aproveitadas. Seguidamente, foi realizada uma análise descritiva das mesmas, procurando constituir uma melhor compreensão, além de acrescentar o conhecimento sobre o tema pesquisado e a elaboração do referencial teórico.

**SINAIS HEMATOLÓGICOS E MOLECULARES DE
TROMBOFILIA NA GESTAÇÃO: REVISÃO DE
LITERATURA**

SINAIS HEMATOLÓGICOS E MOLECULARES DE TROMBOFILIA NA GESTAÇÃO: REVISÃO DE LITERATURA. ¹

Wendel Cavalcante Calixto*
Maria Margareth Câmara de Almeida *

RESUMO

A trombofilia é definida como tendência à trombose decorrente de alterações hereditárias (deficiência de proteína C, S e antitrombina; mutação do fator V de Leiden – FVL; e mutação do gene da protrombina) ou adquiridas da coagulação (síndrome antifosfolípide), que levam a estado pró-trombótico, o qual predispõe a trombooses venosas ou arteriais. Na gestação, as chances de trombofilia são maiores, já que toda gestante experimenta um estado de hipercoagulabilidade, ou seja, um aumento da coagulação sanguínea. A doença tromboembólica na gestação resulta em complicações obstétricas relacionadas com isquemia da placenta sendo uma das principais causas de perdas recorrentes e até morte fetal. A trombofilia é diagnosticada por meio de exame de sangue específico. Uma vez diagnosticada, o tratamento é feito com anticoagulantes. O objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão da literatura sobre sinais hematológicos e moleculares de trombofilia na gestação. A pesquisa bibliográfica foi realizada com base em artigos utilizando como apoio a plataforma PubMed – NCBI, Scielo, Google Acadêmico e em revistas científicas reconhecidas mundialmente. Diante do resultado desse trabalho, consideram que a elevada prevalência para obtenção de conhecimentos específicos a respeito da trombofilia, tanto de forma hereditária como adquirida em gestantes, visando um diagnóstico precoce e auxiliando no tratamento direcionado para cada mecanismo da doença. Nesse contexto, é necessário investir cada dia mais em estratégias que auxiliem e acompanhem as gestantes com trombofilia, e que mais estudos sejam realizados para melhor compreender suas causas e fatores associados, minimizando seus riscos e reduzindo suas incidências.

Palavras-chaves: Coagulação. Trombofilia Hereditaria. Trombofilia Adquirida. Trombofilia na gestação. Tromboembolia.

¹ *Concluinte do Curso de Bacharelado em Biomedicina do Centro Universitário de Patos-UNIFIP, Paraíba, Brasil. Correspondência: Rua: Anatildes de Lucena, 564, Bairro Jatobá, Patos, 58707415, Paraíba, Brasil. E- mail: wuendeelcalixtto@gmail.com

² *Professora Especialista do Curso de Bacharelado em Biomedicina Da UNIFIP, Patos, Paraíba, Brasil. E-mail para correspondência: megacamara@yahoo.com.br

ABSTRACT

Thrombophilia is defined as a tendency to thrombosis due to hereditary (protein C, S, and antithrombin deficiency; factor V Leiden mutation; and prothrombinous or arterial thrombosis). During pregnancy, the chances of thrombophilia are greater, since every pregnant woman experiences a state of hypercoagulability, that is, an increase in blood clotting. Thromboembolic disease in pregnancy results in obstetric complications related to placental ischemia being one of the main causes of recurrent losses and even fetal death. Thrombophilia is diagnosed by a specific blood test. Once diagnosed, the treatment is done with anticoagulants. The objective of the present study was to perform a literature review on hematological and molecular signs of thrombophilia in pregnancy. The literature search was based on articles using as support the PubMed - NCBI platform, Scielo, Google Scholar and in scientific journals recognized worldwide. Given the results of this work, we consider that the high prevalence of thrombophilia, both hereditary and acquired in pregnant women, requires specific knowledge to be obtained, aiming at an early diagnosis and helping in the treatment directed to each mechanism of the disease. In this context, it is necessary to invest more and more in strategies that help and monitor pregnant women with thrombophilia, and that more studies be conducted to better understand its causes and associated factors, minimizing its risks and reducing its incidence.

Keywords: Coagulation. Hereditary Thrombophilia. Acquired Thrombophilia. Pregnancy thrombophilia. Thromboembolism.

INTRODUÇÃO

O termo trombofilia foi inicialmente utilizado em 1965, por Egeberg, ao descobrir uma família Norueguesa com tendência a apresentar episódios de trombose venosa, e depois diagnosticada como sendo portadora de deficiência de antitrombina III, uma trombofilia hereditária (SANTANA, 2006).

Atualmente, as trombofilias venosas são caracterizadas como um conjunto de condições genéticas que predispõe o indivíduo a aumentar o risco de desenvolver a doença tromboembólica. Podem ser causadas pela inibição insuficiente da cascata de coagulação, seja essa inibição decorrente de mutações que resultaram na deficiência dos inibidores naturais da coagulação ou, por mutações que levam ao aumento da concentração e da função dos fatores de coagulação (CRIADO et al., 2008).

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. 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). Várias alterações ocorrem na gestação e contribuem para a hipercoagulabilidade (KALIL et al., 2008).

Os dados da literatura mostram que a trombofilia em gravidez está associada a muitas complicações, como pré-eclâmpsia grave, retardo do crescimento intrauterino, descolamento da placenta, natimorto e aborto espontâneo recorrente. A trombofilia na gravidez é caracterizada pela geração de microtrombos, que induz danos mecânicos de ativação do endotélio e leucócitos. Por outro lado, estímulos inflamatórios ativam a coagulação. Wirstlein e colaboradores mostraram que as concentrações de fatores pró-inflamatórios são aumentados nos recém-nascidos sangues do cordão umbilical de mães com trombofilia (NOVAKOVIC et al., 2018).

Esses resultados adversos da gravidez incluem perdas recorrentes de gravidez, morte fetal intrauterina, retardo de crescimento intrauterino, pré-eclâmpsia e descolamento prematuro da placenta (PATNAIK et al., 2007). A morfologia hematológica e os aspectos moleculares poderão auxiliar o diagnóstico precocemente evitando danos irreversíveis tais como perdas na gravidez ou sequelas?

Portanto, o presente estudo tem como objetivo geral realizar uma revisão de literatura sobre sinais hematológicos e moleculares de trombofilia na gestação.

MÉTODOS E TÉCNICAS

O presente estudo tratou de uma pesquisa qualitativa relacionada em avaliar a relação dos sinais hematologia e moleculares da trombofilia na gestação, localizado na base de dados de publicados em revistas científicas reconhecidas mundialmente, que teve como definição de critérios para inclusão os artigos relevantes publicados em revistas científicas reconhecidas mundialmente e que tenham sido publicados nos anos 2002 a 2021 e exclusão os artigos com dados sem clareza e que tiveram algum conflito de interesse.

A seleção foi realizada a partir de literatura criteriosa dos artigos, teses e dissertações encontradas nas bases de dados, sendo selecionada apenas a literatura que atendia aos critérios de inclusão definidos neste estudo. Foram incluídas apenas as publicações que responderam á questão do estudo, publicadas no período de 2002 a 2021 e todos os tipos de delineamentos metodológicos foram aceitos.

A coleta dos dados foi feita através da catalogação dos artigos utilizando um mapa para separação dos assuntos abordados e ano de publicação. Os descritores utilizados foram: Trombofilia (thrombophilia), fatores de risco da trombofilia (risk factors for thrombophilia) e trombofilia na gestação (thrombophilia in pregnancy). Diante da coleta de dados, foi analisado todo o material e as principais fontes foram aproveitadas. Seguidamente, foi realizada uma análise descritiva das mesmas, procurando constituir uma melhor compreensão, além de acrescentar o conhecimento sobre o tema pesquisado e a elaboração do referencial teórico.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram analisados 26 artigos na base de dados informados. Dentre os artigos estudados, sete apresentaram dados de prevalência de trombofilia na gestação, os autores apresentaram inúmeros resultados de ponto de vista relacionada à prevalência do diagnóstico precoce, como também o que levam ao planejamento específico para cada forma da doença (Quadro 1).

Quadro 1: Síntese dos artigos selecionados para o estudo.

AUTORES/ANO DE PUBLICAÇÃO	TEMATICA	RESULTADOS DOS ESTUDOS	CONCLUSOES
FIGUEIRO-FILHO <i>et al.</i> (2007)	Associação entre abortamentos recorrentes, perdas fetais, pré-eclâmpsia grave e trombofilias hereditárias e antífosfolípides em mulheres do Brasil Central.	Das 48 gestantes, 31 (65%) foram incluídas no grupo de perda fetais e 17 (35%) no grupo de pré-eclâmpsia grave. Havendo uma associação significativa entre abortos e perdas fetais recorrentes e a presença de trombofilias maternas.	Constatou-se que a uma grande importância da investigação de rotina para trombofilias em pacientes com história de abortamentos recorrentes e perdas fetais em gestações anteriores.
FERREIRA <i>et al.</i> (2010)	O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas conclusões.	O conceito baseado no modelo de superfícies celulares na hemostasia permite um melhor entendimento dos problemas clínicos observados em alguns distúrbios da coagulação, por enfatizar o papel central de superfícies celulares específicas no controle e direcionamento dos processos hemostáticos.	Foi evidenciado que a nova teoria da coagulação baseada em superfícies celulares, pode ser considerada um avanço na avaliação de grandes eventos clínicos ligados à hemostasia.

FIGUEIRO-FILHO <i>et al.</i> (2012)	Eficácia de intervenção com enoxaparina baseada em sistema de pontuação nos desfechos perinatais de gestantes com trombofilias.	Foram incluídas 84 mulheres grávidas com 175 gestações anteriores ao diagnóstico, das quais 20,0% resultaram em morte fetal ou perinatal, 40,0% resultaram em abortamento, 17,7% desenvolveram pré-eclâmpsia ou eclâmpsia, 10,3% foram partos a termo e 29,7% partos pré-termo. Nas 84 gestações após a intervenção, 6,0% resultaram em morte fetal ou perinatal, 1,2% em abortamento, 4,8% desenvolveram pré-eclâmpsia/eclâmpsia, 22,6% em parto prematuro e 70,2% parto a termo.	A intervenção baseada na enoxaparina utilizando um sistema de pontuação em gestantes com trombofilia mostrou-se eficaz na melhora do desfecho perinatal.
ARAGÃO (2018)	Revisão sistemática sobre trombofilia na gestação: profilaxia, diagnóstico laboratorial e tratamento.	A presença de trombofilias pode ser identificada em 20 a 50% das gestantes que apresentaram um evento tromboembolismo venoso na gestação ou puerpério.	Constatou-se a importância em se obter um diagnóstico precoce, para uma possível profilaxia adequada, a fim de evitar possíveis acidentes tromboembólicos e se estabelecer um tratamento correto e eficaz.
NOVAKOVIC <i>et al.</i> (2018)	Os Leucócitos Maternos na Trombofilia e no Hipotireoidismo e sua Influência nas Células Fetais.	Os resultados do estudo mostram que a frequência de micronúcleos em células fetais tem uma correlação positiva significativa com porcentagem de eosinófilos ($r = 0.915$, $n < 0.011$) e basófilos ($r = 0.767$, $n < 0.044$). granulócitos materno sangue em mulheres grávidas com hipotireoidismo..	Verificou-se que futuros estudos requerem a investigação de uma concentração de produtos, atividades de eosinófilos e basófilos maternos em amnióticofluido e sua correlação com a frequência de micronúcleos em células fetais.

ROCHA <i>et al.</i> (2018)	Trombofilia gestacional: revisão de literatura.	Foi possível observar que algumas gestantes diagnosticadas de trombofilia não possuem conhecimento sobre a patologia e desenvolveram pré-eclâmsia ou eclâmsia resultando em aborto, morte fetal ou perinatal.	Constatou-se que é importante implementar palestras e exames específicos para gestantes, promovendo a disseminação do conhecimento, a fim de procurar profissionais de saúde em caso de suspeita da doença ou prevenir o surgimento dela.
NASCIMENTO <i>et al.</i> (2019)	Consenso sobre a investigação de trombofilia em mulheres e manejo clínico.	A incidência de tromboembolismo em mulheres grávidas é de 0,6 a 1,7 casos em 1.000 gestações. Aproximadamente 50 a 60% desses casos de trombose ocorrem durante o puerpério (até 6 semanas após o parto).	Constatou-se que a investigação laboratorial da trombofilia seja guiada pela história do paciente, história familiar de trombose e sugerida quando seu resultado afetará parcialmente o manejo clínico.

Fonte: Dados da pesquisa (2021).

Na análise das informações demonstraram o processo de seleção dos trabalhos incluídos no estudo, permitindo qualifica-lo de acordo com os descritores utilizados para cada base de dados. Assim, foi realizada uma análise discursiva, apresentando-se os principais resultados e discutidos a luz da literatura pertinente à temática em questão. Desta forma, os resultados obtidos estão visualizados no Quadro 1 demonstrativo, no qual são identificados autores/ano de publicação, temática, resultados dos estudos e conclusões obtidas.

No que se refere ao delineamento dos estudos que compuseram a amostra e, consequentemente o nível de evidencia científica, percebeu-se uma escassez de número de publicações científicas relacionadas à temática em questão. Na busca de resposta da pergunta norteadora, realizou-se uma análise aprofundada dos conteúdos dos estudos que compuseram a amostra.

Entre os principais resultados extraídos dos estudos, observou-se que o rastreamento da trombofilia é capaz de proporcionar e realizar um plano originando um cuidado primordial para a trombose venosa, e colaborar para reduzir a ocorrência nas grávidas com casos hereditários e adquiridos.

No estudo de Novakovic et al. (2018), constatou-se que a trombofilia na gravidez é caracterizada pela geração de microtrombos, que induz danos mecânicos de ativação do endotélio e leucócitos. Por outro lado, estímulos inflamatórios ativam a coagulação. Porém segundo Silva et al. (2021), dentre os fatores biológicos, que levam uma paciente, grávida, a desenvolver um quadro trombolítico, destaca-se a deficiência da proteína C e/ou proteína S, a deficiência de antitrombina III, a presença do anticorpo anticardiolipina, a presença do fator V de Leiden e a mutação do alelo G20210A do gene da protrombina. Atualmente existem dois tipos de trombofilias: Hereditárias e Adquirida.

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, quer por mutações que resultam em deficiência dos inibidores naturais da coagulação, quer por mutações que levam ao aumento do nível/função dos fatores da coagulação (MOTA et al., 2011). Já Almeida et al. (2020), analisou que, as trombofilias hereditárias estão diretamente associadas ao tromboembolismo venoso. Possuem suas características próprias, como a ocorrência em jovens (< 45 anos), episódios recorrentes, história familiar de eventos trombóticos, trombose de sítio atípico e episódio trombótico desproporcionalmente grave em relação ao estímulo desencadeante.

As trombofilias adquiridas ocorrem em consequência da presença de anticorpos antifosfolípidos, principalmente os anticorpos anticardiolipina, o anticoagulante lúpico e anticorpo anti- β_2 -glicoproteína I (β_2 GPI). A hiper-homocisteinemia e a resistência à proteína C ativada são trombofilias derivadas da combinação de fatores hereditários e adquiridos (FIGUEIRO-FILHO et al., 2012). Com base nos os estudos, analisou-se quando é adquirida, decorre de uma condição clínica secundária, como neoplasia, síndrome antifosfolípide, imobilização ou uso de medicamentos (anticoncepcionais orais, heparina e terapia de reposição hormonal). Dessa forma, a gravidez, que é um fator de risco independente para trombose, quando está associada à trombofilia, seja hereditária ou adquirida, é uma grande preocupação durante a gravidez, podendo causar complicações obstétricas graves (BRUNETTO, INACIO, 2020).

O tratamento com anticoagulante está indicado em várias circunstâncias durante a gestação, mesmo na falta de marcadores trombofílicos. A tromboprophylaxia tem sido associada a desfechos favoráveis em mulheres com perda fetal recorrente. Acredita-se que além de sua ação anticoagulante, a enoxaparina tenha um efeito anti-inflamatório, que pode neutralizar os mecanismos pró-inflamatórios e citosinas envolvidas nas perdas gestacionais (FIGUEIREDO-FILHO et al., 2012). Em concordância com Figueiredo-Filho, Unias (2021), demonstrou em seu trabalho que, a heparina de baixo peso molecular (HBPM) apresenta-se como o anticoagulante de escolha no ciclo gestatório, por sua segurança, comodidade posológica, menor risco de sangramento e de induzir plaquetopenia. Toda espécie de heparina, convencional ou de baixo peso molecular, não transpõe a barreira placentária, não invadindo, portanto, o compartimento fetal.

Quanto às conclusões dos estudos, grandes partes das publicações consideram que a elevada prevalência para obtenção de conhecimentos específicos a respeito da trombofilia, tanto de forma hereditária como adquirida em gestantes, visando um diagnóstico precoce e auxiliando no tratamento direcionado para cada mecanismo da doença. Ressalta-se a importância dos serviços de saúde nas ações de conscientização a partir de planejamentos, como também a participação dos familiares e amigos.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A trombofilia é definida como a tendência à trombose decorrente de alterações hereditárias ou adquirida da coagulação ou da fibrinólise, que levam a um estado pró-trombótico. Incluem doenças congênitas e adquiridas mais raras que promovem e / ou promovem alterações na coagulação do sangue, levando a um risco aumentado de trombose. A trombose geralmente afeta a área venosa. Pacientes com trombose tendem a ter seu primeiro evento trombótico antes dos 25 anos, e a probabilidade de recorrência aumenta com a idade e outros fatores de risco.

Ao analisar os resultados do presente estudo, conclui-se que é primordial destacar sua importância para a obtenção de conhecimentos essenciais acerca da trombofilia, tendo alguns fatores de risco para a doença, podendo ser estes fatores hereditários e adquiridos em gestantes, que estão sendo cada vez mais estudados, procurando o diagnóstico precoce e auxiliando no tratamento conveniente para cada mecanismo de doença. Também apontou que algumas mulheres grávidas com diagnóstico de tendência trombótica também desenvolveram pré-eclâmpsia ou eclâmpsia, levando a aborto espontâneo, morte fetal ou perinatal.

É necessário investir cada dia mais em estratégias que auxiliem e acompanhem as gestantes com trombofilia, e que mais estudos sejam realizados para melhor compreender suas causas e fatores associados, minimizando seus riscos e reduzindo suas incidências. O biomédico como parte integrante da formação multidisciplinar, deverá atuar na realização de exames e trabalhar para o bom controle de qualidade, detectando a partir dos exames laboratoriais fatores de riscos, e auxiliar no diagnóstico e acompanhamento dos pacientes.

REFERÊNCIAS

ARAGÃO, Rhayanne Batista Berto. **Revisão Sistemática Sobre Trombofilia Na Gestação: Profilaxia, Diagnóstico Laboratorial E Tratamento**. 2018. Disponível em: <https://repositorio.ufpb.br/jspui/bitstream/123456789/17660/1/RBBA11092018.pdf>. Acesso em 11 de novembro de 2020.

ALMEIDA, M.C.; FONSECA, H.C.; SOUZA, A.C.C.; A.F.C. JUNIOR,. TROMBOFILIAS HEREDITÁRIAS E SEU RASTREIO: revisão de literatura. **Hematology, Transfusion And Cell Therapy**, [S.L.], v. 42, p. 77, nov. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.129>. Acesso em: 19 de novembro de 2021.

BRUNETTO, Ana Carolina Morillas; INÍCIO, Lara Cristina Silva. **RELATO DE CASO: GESTAÇÃO GEMELAR E TROMBOFILIA COM EVOLUÇÃO PARA PR -ECLâMPsia GRAVE**. 2020. Disponível em: <http://rdu.unicesumar.edu.br/handle/123456789/7738>. Acesso em: 19 de novembro de 2021.

CORIU, L et al. “Trombofilia hereditária e eventos trombóticos na gravidez: experiência de centro  nico.” **Journal of medicine and life** v. 7, n. 4, pág.: 567-71, dezembro de 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4316141/>. Acesso em 10 de dezembro de 2020.

CORREA, Laura Schleder; TIECHER, Patrícia Budke; SILVA, Ivy Reichert Vital da. **Trombofilia Hereditária e Adquirida em Gestantes.**, mai. 2019. Disponível em: <https://publicacoeseventos.unijui.edu.br/index.php/conintsau/article/download/10745/9424>. Acesso em 10 de dezembro de 2020.

CRIADO, Paulo Ricardo et al. Manifestações cutâneas das trombofilias. **A. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 83, n. 6, pág. 491-506, dezembro de 2008. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962008000600002&lng=en&nrm=iso. Acesso em 09 de dezembro de 2020.

D'AMICO, Elbio Antonio. Trombofilia: quando suspeitar e como investigar?. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 49, n. 1, pág. 7-8, janeiro de 2003. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302003000100012&lng=en&nrm=iso. Acesso em 09 dez. 2020.

FERREIRA, Cláudia Natália et al. O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas conclusões. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo, v. 32, n. 5, pág. 416-421, 2010. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842010000500016&lng=en&nrm=iso. Acesso em 11 de novembro de 2020.

FIGUEIRO-FILHO, Ernesto Antonio et al. Eficácia de intervenção com enoxaparina baseada em sistema de pontuação nos desfechos perinatais de gestantes com trombofilias. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 34, n. 10, pág. 459-465, outubro de 2012. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032012001000005&lng=en&nrm=iso. Acesso em 12 de novembro de 2020.

FIGUEIRO-FILHO, Ernesto Antonio et al. Marcadores séricos de trombofilias hereditárias e antifosfolípidos em gestantes com antecedentes de pré-eclâmpsia grave. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 34, n. 1, pág. 40-46, janeiro de 2012. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032012000100008&lng=en&nrm=iso. Acesso em 10 de dezembro de 2020.

FIGUEIRO-FILHO, Ernesto Antonio; OLIVEIRA, Vanessa Marcon de. Associação entre abortamentos recorrentes, perdas fetais, pré-eclâmpsia grave e trombofilias hereditárias e antifosfolípidos em mulheres do Brasil Central. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 29, n. 11, pág. 561-567, novembro de 2007. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032007001100003&lng=en&nrm=iso. Acesso em 12 de novembro de 2020.

FUNKE, Andreas; DANOWSKI, Adriana; ANDRADE, Danieli Castro Oliveira de; RÊGO, Jozelia; LEVY, Roger Abramino. A importância de reconhecer a síndrome antifosfolípide na medicina vascular. **Jornal Vascular Brasileiro**, [S.L.], v. 16, n. 2, p. 140-149, jun. 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1677-5449.011416>. Acesso em 12 de novembro de 2020.

GUIMARAES, Sabrina P. et al. Mutações predisponentes à trombofilia em obrigação de Minas Gerais - Brasil com suspeita clínica de trombose. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo, v. 31, n. 1, pág. 19-24, fevereiro de 2009. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842009000100009&lng=en&nrm=iso. Acesso em 10 de dezembro de 2020.

HERKENHOFF, Marcos Edgar et al. Análise da mutação G20210A no gene da protrombina (fator II) em pacientes com suspeita de trombofilia no sul do Brasil. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, Rio de Janeiro, v. 48, n. 2, pág. 85-89, abril de 2012. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442012000200003&lng=en&nrm=iso. Acesso em 11 de novembro de 2020.

KALIL, Jorge Agle et al. Investigação da trombose venosa na gravidez. **J. vasc. bras.**, Porto Alegre, v. 7, n. 1, p. 28-37, Mar. 2008. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-54492008000100006&lng=en&nrm=iso. Acesso em 11 de novembro de 2020.

MARQUES, Marcos Arêas; SILVEIRA, Paulo Roberto Mattos da; VON RISTOW, Arno; GRESS, Marcus; MASSIÈRE, Bernardo; VESCOVI, Alberto; CURY FILHO, José Mussa; VIEIRA, Rafael Dias. Prevalência de marcadores de trombofilia em pacientes portadores da síndrome de May-Thurner e trombose de veia ilíaca comum esquerda. **Jornal Vascular Brasileiro**, [S.L.], v. 9, n. 4, p. 229-232, dez. 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s1677-54492010000400004>. Acesso em 10 de dezembro de 2020.

MOTA, Fernando; GONCALVES, Luciana Ricca; MANSILHA, Armando. Rastreamento de trombofilia hereditária no contexto de trombose venosa profunda. **Angiol Cir Vasc.**, Lisboa, v. 7, n. 3, p. 126-137, set. 2011. Disponível em: http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1646-706X2011000300002&lng=pt&nrm=iso. Acesso em 11 de novembro de 2020.

NASCIMENTO, Claudia Mac Donald Bley et al . Consenso sobre a investigação de trombofilia em mulheres e manejo clínico. **Einstein (São Paulo)**, São Paulo, v. 17, n. 3, eAE4510, 2019. Disponível em:

[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082019000300900&lng=en&nrm=iso)

45082019000300900&lng=en&nrm=iso. Acesso em 12 de novembro de 2020.

NOVAKOVIC, TR, Dolicanin, ZC, Babic, GM e Djordjevic, NZ. Os Leucócitos Maternos na Trombofilia e no Hipotireoidismo e sua Influência nas Células Fetais. **Serbian Journal of Experimental and Clinical Research** (publicado online antes da impressão em 2018), Disponível em: <https://doi.org/10.2478/sjcr-2018-0022>. Acesso em 10 de dezembro de 2020.

PATNAIK MM, Haddad T, Morton CT. Pregnancy and thrombophilia. **Expert Rev Cardiovasc Ther. Londre**, v. 5, n. 4, pág. 753-65, julho de 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17605653/> . Acesso em 10 de dezembro de 2020.

ROCHA, Ângella Beatriz Pereira da Costa; CIRQUEIRA, Rosana Porto; CÂMARA, Abimael Martins. Trombofilia Gestacional: revisão de literatura. **Id On Line Revista de Psicologia**, [S.L.], v. 13, n. 43, p. 398-406, 18 dez. 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.14295/online.v13i43.1543>. Acesso em 11 de novembro de 2020.

SANTANA, Ana Paula Bagesteiro. **Avaliação de Pacientes Ambulatoriais em Uso de Anticoagulantes Oraais**. 2006. Disponível em:

<https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/5871/2006%20SANTANA%2C%20Ana%20Paula%20Bagesteiro.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em 12 de novembro de 2020.

SILVA, Denise Guerreiro Vieira da; TRENTINI, Mercedes. Narrativas como técnica de pesquisa em enfermagem. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, [S.L.], v. 10, n. 3, p. 423-432, jun. 2002. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0104-11692002000300017>. Acesso em 12 de novembro de 2020.

SILVA, Bruno Henrique Matias da; SILVA, Risley Nikael Medeiros; MAIOR, Flávia Negromonte Souto. INFLUÊNCIA DA TROMBOFILIA EM PACIENTES GESTANTES. **Educação, Ciência e Saúde**, Cuite-Pb, v. 8, n. 1, p. 93-109, 30 jul. 2021. Biblioteca do Centro de Educacao e Saude (CES). <http://dx.doi.org/10.20438/ecs.v8i1.353> Acesso em: 19 novembro de 2021

SIMCOX, Louise; ORMESHER, Laura; TOWER, Clare; GREER, Ian. Thrombophilia and Pregnancy Complications. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 16, n. 12, p. 28418-28428, 30 nov. 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms161226104>. Acesso em 12 de novembro de 2020.

UNIAS, Camila de Sousa. **TROMBOFILIAS E EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS NA GESTAÇÃO**. 2021. Disponível em:

<http://extranet.hgf.ce.gov.br/jspui/handle/123456789/522?mode=full>. Acesso em: 19 novembro de 2021.

ANEXOS

ANEXO A – Normas para publicação na revista COOPEX-FIP

ISSN 2177-5052



NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

1. A Revista COOPEX-FIP (ISSN: 2177-5052) publica trabalhos científicos inéditos em português nas áreas de conhecimento relacionados com os cursos de Economia, Fisioterapia, Biomedicina, História, Geografia, Letras, Pedagogia, Sistema de Informação, Jornalismo, Enfermagem, Direito, Nutrição, Odontologia, Educação Física, e Serviço Social, que são resultado das pesquisas desenvolvidas na FIP através da COOPEX – Coordenação de Pesquisa e Extensão. Os artigos científicos deverão ser destinados com exclusividade.
2. Todos os trabalhos deverão seguir a seguinte formatação geral: Usar processador: Word para Windows, versão 6.0 ou posterior em folha com tamanho A4 (210 x 297mm), espaço entre linhas 1,5, fonte Times New Roman, tamanho 12. O número de laudas será entre 10 e 15 para os artigos científicos. Tabelas, gráficos e figuras deverão estar inseridos no texto logo após a primeira chamada (Tabela 1, Gráfico 1, Figura 1 etc.). As margens superior e esquerda deverão ter 3 cm e direita e inferior 2 cm. A paginação deverá ser no lado superior direito, com a página capitular sem numeração.
3. Os artigos científicos deverão conter: Título: (máximo 12 palavras, centralizado, apenas a primeira letra maiúscula). Resumo: parágrafo único (100-500 palavras); espaço simples e justificado. Palavras-chave (três a cinco); Abstract: Keywords; Introdução com Revisão de Literatura; Material e Métodos; Resultados e Discussão; Considerações finais e Referências. Se necessário, fazer nota de rodapé junto ao título com Agradecimento(s), Apoios e outras Fontes Financiadoras (quando houver).
4. Os Resumos dos Projetos aprovados no Edital 02/2008 deverão conter Título (máximo 12 palavras, centralizado, apenas a primeira letra maiúscula) e Resumo contendo entre 150 e 500 palavras, justificado e espaçamento entre linhas simples. Palavras-chaves (três a cinco).
5. Todas as citações dos trabalhos seguirão as Normas da ABNT NBRs 6023/2005 (referências) e 10520/2005 (citações).
6. Os nomes dos (as) autores(as) deverão ser colocados por extenso (fonte 12), à direita logo abaixo do título, seguidos de asterisco(s) que serão repetidos no rodapé (fonte 10), para especificação (profissão, titulação e instituição) e indicação de endereço eletrônico. Número de autores: 05.

A apresentação dos originais deverá seguir a seguinte ordem:

1. Os originais deverão ser encaminhados em duas vias impressas, sendo que uma delas deverá ter todas as páginas rubricadas pelo(a) autor(a), como também trazer uma cópia do artigo em cd Após a avaliação da COOPEX, o trabalho poderá ser devolvido para correção.
2. Os originais deverão vir acompanhados de uma carta de encaminhamento, assinada pelo (a) autor (a), atestando que o artigo não fere as normas éticas da sua profissão.
3. Os conceitos e afirmações contidos nos artigos serão de inteira responsabilidade dos (as) autores (as).
4. Os autores serão comunicados sobre o recebimento dos originais pela COOPEX.
5. Os originais recebidos pela COOPEX serão submetidos à apreciação pelos membros do Conselho Editorial de acordo com a afinidade da área.
6. A COOPEX ressalta o compromisso de cada pesquisador (a) de submeter trabalhos redigidos com base em suas atividades desenvolvidas na pesquisa/extensão.