

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA CURSO
DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

SHIRLEIDE SOUSA DE ARRUDA
TAMIRES PAES DE MELO
THAYANE RAPHAELLE MARTINS MENEZES

**INTERFERÊNCIA DA TROMBOFILIA HEREDITÁRIA
NO PROGRESSO GESTACIONAL: REVISÃO DA
LITERATURA**

RECIFE/2022
SHIRLEIDE SOUSA DE ARRUDA
TAMIRES PAES DE MELO
THAYANE RAPHAELLE MARTINS MENEZES

INTERFERÊNCIA DA TROMBOFILIA HEREDITÁRIA NO PROGRESSO GESTACIONAL: REVISÃO DA LITERATURA

Artigo apresentado ao Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA,
como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em
Biomedicina.

Professor Orientador: Dr. Andriu dos Santos Catena.

RECIFE/2022
SHIRLEIDE SOUSA DE ARRUDA
TAMIRES PAES DE MELO

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 2338/ O.

A778i Arruda, Shirleide Sousa de
Interferência da trombofilia hereditária no progresso gestacional:
revisão da literatura. / Shirleide Sousa de Arruda, Tamires Paes de Melo,
Thayane Raphaelle Martins Menezes. - Recife: O Autor, 2022.

34 p.

Orientador(a): Dr. Andriu dos Santos Catena.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário
Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Biomedicina, 2022.

Inclui Referências.

1. Trombofilias. 2. Tromboembolismo venoso. 3. Trombofilia
gestacional. I. Melo, Tamires Paes de. II. Menezes, Thayane Raphaelle
Martins. III. Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA. IV. Título.

CDU: 616-071

Dedicamos este trabalho aos nossos familiares, e amigos que estiveram por trás da construção deste, de forma indireta, proporcionando o apoio necessário no decorrer do nosso projeto.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradecemos a Deus, pois nada da nossa trajetória durante o curso de Biomedicina até o TCC não seria possível sem a permissão dele. Agradecemos também aos nossos familiares e amigos que não deixaram de contribuir nos dando apoio de diversas formas, fazendo com que mantivéssemos o estímulo para prosseguir diante de inúmeros desafios que enfrentamos como discentes. Toda gratidão ao nosso orientador Andriu Catena por executar a sua função sendo sempre benevolente e eficiente em suas recomendações para realização deste trabalho, e por fim agradecemos ao Centro Universitário Brasileiro (Unibra) por todo suporte ao decorrer desta longa caminhada a fim de nos tornarmos Biomédicas.

*“O ser humano é aquilo que a educação faz dele.”
(Immanuel Kant)*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 OBJETIVOS	11
2.1 OBJETIVO GERAL	11
2.2 OBJETIVO ESPECÍFICOS	11
3 REFERÊNCIAL TEÓRICO	12
3.1 Trombose venosa	12
3.2 Trombofilias	15
3.2.1 <i>Trombofilias não hereditárias</i>	17
3.2.2 <i>Trombofilias hereditárias</i>	18
3.3 Gestação e trombofilia	19
4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO	21
5 RESULTADOS	22
6 DISCUSSÃO	24
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	29
8 REFERÊNCIAS	30

INTERFERÊNCIA DA TROMBOFILIA HEREDITÁRIA NO PROGRESSO GESTACIONAL: REVISÃO DA LITERTURA

Resumo: O período gestacional é um momento transformador na vida da mulher, porém, junto com a beleza de gerar a vida também ocorrem várias mudanças fisiológicas no corpo da gestante, o tromboembolismo venoso (TEV) é uma das principais patologias que podem surgir ou serem agravadas no decorrer deste período, portanto, é importante que exista uma observação para que seja identificada qualquer alteração fora da normalidade. O objetivo desta pesquisa é investigar os desfechos que as trombofilias não tratadas podem causar durante a gravidez e no pós-parto, elucidando os dados e informações acerca do tromboembolismo venoso ao fazer uma análise dos problemas frequentes na gestação em mulheres portadoras de trombofilias hereditárias, enfatizando a eficácia de tratamentos que podem ser realizados. Este estudo descritivo consiste em uma revisão da literatura do tipo narrativa, os artigos incluídos abordaram as complicações na gestação com ênfase em trombofilias hereditárias. Resultados: Foram destacados as definições e riscos relacionados aos principais tipos de trombofilias hereditárias, mais especificamente o Fator V de Leiden, Proteína S (PS), e Deficiência de Antitrombina, assim como as possíveis profilaxias. Conclusão: A falta de um consenso científico em relação a testagem é evidente, apesar da notória importância de uma identificação prévia da trombofilia para avaliação dos possíveis tratamentos a fim de preservar a saúde materno-fetal, e puerpério, evitando maiores complicações.

Palavras-chave: Trombofilias. Tromboembolismo Venoso. Trombofilia Gestacional.

¹ Professor Dr. Andriu Catena da UNIBRA. Biomédico. Doutorado em BIOLOGIA APLICADA À SAÚDE pela Universidade Federal de Pernambuco. E-mail para contato: andriucatena@gmail.com.

INTERFERENCE OF HEREDITARY THROMBOPHILIA IN GESTATIONAL PROGRESS: LITERATURE REVIEW

Abstract: The pregnancy period is a transforming moment in women's lives, however, along with the beauty of generating life also occur several physiological changes in the pregnant woman's body, venous thromboembolism (VTE) is one of the main pathologies that can arise or be aggravated during this period, so it is important that there is an observation to be identified any change out of normality. The aim of this research is to investigate the outcomes that untreated thrombophilias can cause during pregnancy and in the postpartum period, elucidating the data and information about venous thromboembolism by analyzing the frequent problems during pregnancy in women with hereditary thrombophilias, emphasizing the effectiveness of treatments that can be performed. This descriptive study consists of a narrative literature review, the articles included addressed complications in pregnancy with emphasis on hereditary thrombophilias. Results: Definitions and risks related to the main types of inherited thrombophilias were highlighted, more specifically Leiden Factor V, Protein S (PS), and Antithrombin Deficiency, as well as possible prophylaxes. Conclusion: The lack of a scientific consensus regarding testing is evident, despite the notorious importance of a prior identification of thrombophilia for evaluation of possible treatments in order to preserve maternal-fetal health, and puerperium, avoiding further complications.

Keywords: Thrombophilias. Venous Thromboembolism. Gestational Thrombophilia.

¹ Professor Dr. Andriu Catena da UNIBRA. Biomédico. Doutorado em BIOLOGIA APLICADA À SAÚDE pela Universidade Federal de Pernambuco. E-mail para contato: andriucaten@gmail.com.

1 INTRODUÇÃO

O período gestacional costuma ser um momento especial e transformador na vida da mulher, porém, junto com a beleza de gerar a vida também ocorrem várias mudanças fisiológicas no corpo da gestante. Mudanças essas que devem ser observadas e avaliadas, para que exista um parâmetro do que está dentro da normalidade ou não, por existir fatores de riscos que podem atingir a vitalidade materno-fetal (SOUZA, PEREIRA, LOBO, 2021).

O tromboembolismo venoso (TEV) é uma das principais doenças que podem surgir ou serem agravadas no decorrer do período gestacional. Segundo o Ministério da Saúde, a gravidez faz com que as mulheres estejam até quatro vezes mais propensas a desenvolver a TEV, o risco de trombose em mulheres grávidas é 5 a 6% maior que em mulheres não grávidas (0,6 a 1,3 episódios por 1000 partos), sendo o risco mais elevado após o parto (NASCIMENTO, HEMERSCHLAK, 2019). Por ser caracterizado um distúrbio de formação facilitada de trombos, a grávida se torna mais suscetível, já que o seu corpo sofre alterações no sistema vascular, considerado um estado de hipercoagulabilidade (RAMOS et al., 2018).

Vários fatores podem contribuir para o desenvolvimento do tromboembolismo venoso durante a gestação, e por ser mais exposta à ocorrência de trombose em comparação ao corpo de uma mulher no estado fisiológico normal, essa sensibilidade no período gestacional junto ao quadro de trombofilia pode desencadear várias complicações, como, abortos espontâneos recorrentes, embolia pulmonar, parto prematuro, dificuldade de implantação placentária, restrição de crescimento fetal, complicações pós-parto, ou até mesmo a morte da mãe e/ou do bebê nos casos mais graves (CORREA, TIECHER, SILVA, 2018).

A estase venosa é provavelmente o principal substrato fisiopatológico para formação de coágulos sanguíneos, quer pelo aumento da distensibilidade e da capacitância venosa demonstrável no primeiro trimestre da gravidez, com consequente redução da velocidade do fluxo venoso no membro inferior, quer pela compressão da veia cava inferior e da veia ilíaca esquerda pelo útero grávido, a qual pode também provocar retardo do fluxo venoso (NASCIMENTO et al., 2019)

Níveis aumentados de fibrinogênio e de outros fatores da coagulação, especialmente II, VII e X, e diminuídos de seus inibidores naturais, sendo os mais citados a antitrombina e a proteína S, bem como a redução gradual da atividade fibrinolítica durante a gestação, produzem um estado relativo de hipercoagulabilidade (OLIVEIRA, SANTANNA, LIMA, 2020).

Existem dois tipos de trombofilias, sendo a hereditária que envolve fatores genéticos e alterações ligadas à coagulação (antitrombina, proteína S e resistência à proteína C ativada) e mutações Fator V Leiden, e a segunda, é a trombofilia adquirida sendo a síndrome do anticorpo fosfolípide (SAF) a que apresenta maior morbidade (MOREIRA et al, 2021).

O fator mais simples e fácil de solucionar que tem influência na ocorrência dos eventos graves, é falta de informação, por ser uma patologia muitas vezes assintomática o sistema de saúde não dá a devida importância, apesar de já existir tratamento no SUS, essa patologia é pouco mencionada, e muito menos tem o seu diagnóstico incluso nos exames rotineiros solicitados no pré-natal. Tanto no SUS como na rede privada, a escassez de informações são as mesmas. Para a gestante passar pela pesquisa de trombofilia é necessário ter passado por complicações clínicas anteriores, ou até mesmo durante a gravidez, sendo algumas delas, três ou mais abortos na primeira trimestre, mulheres que já tiveram tromboembolismo venoso (FRANÇA, 2020).

Sendo assim, o Ministério da Saúde, através da portaria conjunta nº 04, de 12 de fevereiro de 2020, adverte que todas as mulheres com histórico de trombofilia tenham assistência médica durante o período gestacional, realizando pré-natais com foco em diversas atividades de acompanhamento embrionário como o uso de anticoagulantes e monitoramento fetal, devido ao alto risco de complicações obstétricas e possíveis abortos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Investigar os desfechos que as trombofilias hereditárias não tratadas podem causar durante a gravidez e no pós-parto.

2.2 Objetivos Específicos

- Elucidar e evidenciar dados e informações acerca do tromboembolismo venoso;
- Analisar a frequência de problemas na gestação em mulheres portadoras de trombofilias hereditárias;
- Enfatizar a eficácia de tratamentos que podem ser realizados a fim de evitar complicações.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

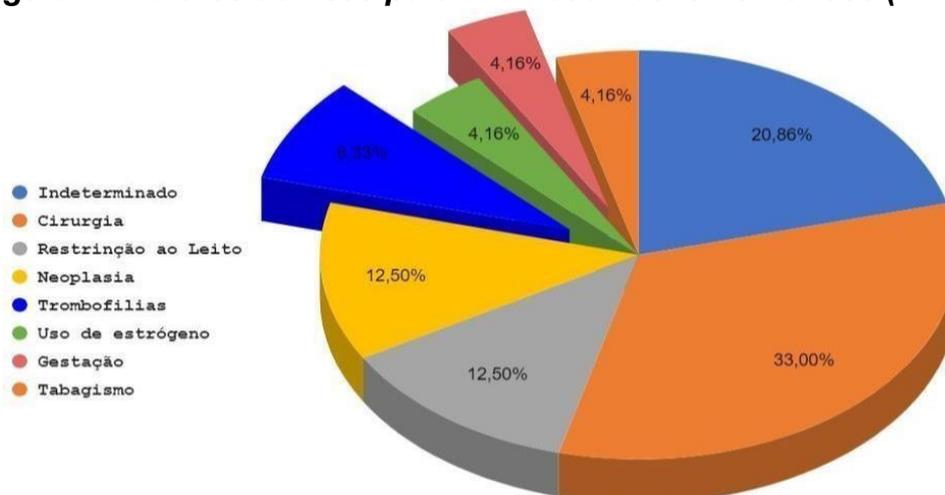
3.1 Trombose venosa

A trombose venosa é uma patologia com alta incidência na população e é um grave problema de saúde devido ao grau elevado de morbidade, visto que muitas não são tratadas de forma eficaz e precoce, segundo o ministério da saúde o Tromboembolismo Venoso (TEV) é a terceira maior causa de morte no mundo. O TEV acontece em decorrência de uma obstrução nas veias ou artérias, causado por um fluxo sanguíneo lento acarretando assim, a coagulação sanguínea, dessa forma o coágulo formado pode ser levado pelo sangue chegando até o coração ou pulmão (BERECZKY et al., 2015).

O risco de trombose aumenta em pacientes submetidos a cirurgia ortopédica ou cirurgia de grande porte, durante a gravidez, período pós-parto, em pacientes com câncer ou após trauma e imobilizações prolongadas. As diretrizes atuais sobre profilaxia de TEV são baseadas em ensaios clínicos randomizados que excluem os indivíduos de risco potencialmente alto de sangramento, limitando, portanto, as recomendações específicas sobre farmacoprofilaxia em pacientes com trombocitopenia e/ou disfunção plaquetária. Essas condições estão presentes em pelo menos 25% dos indivíduos hospitalizados e são representadas por uma série de patologias, como púrpura trombocitopênica idiopática, púrpura trombocitopênica trombótica, síndrome do anticorpo antifosfolípídeo (SAF) (CHINDAMO e MARQUES, 2021).

Cirurgias gerais, uso de contraceptivos e fatores genéticos podem induzir um estado de hipercoagulabilidade, causando o TEV (MORAIS, SANTOS, CARVALHO, 2019). A figura 1 mostra a relação entre os diferentes fatores de riscos relacionados ao TEV.

Figura 1 - Fatores de risco para Tromboembolismo Venoso (TEV)

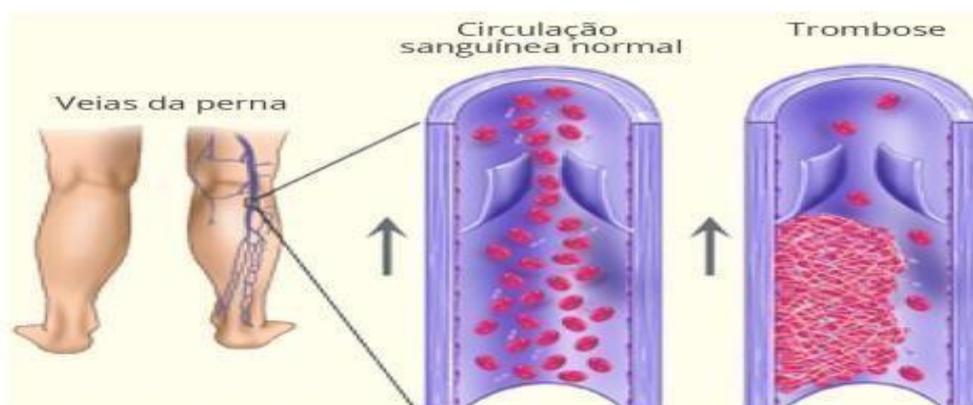


Fonte: Adaptado ALVES et al, 2010

Devido à alta incidência dessa condição e acompanhamentos realizados dentro da população dentro do contexto de saúde geral, a Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH) definiu a data de 13 de outubro como dia mundial da trombose, visando colocar o assunto em constante debate para ampliar a conscientização sobre riscos e sintomas (ISTH, 2021).

A queixa clássica do paciente com trombose venosa é a presença de edema e dor no membro inferior que, dependendo do local e extensão do trombo pode envolver perna ou todo o membro (Figura 2).

Figura 2 - Circulação sanguínea após formação de um trombo



Fonte: Adaptado de (SANTOS; DIAS; FELDTREMAN, 2018).

A manifestação inicial pode ser dor torácica, dispneia, hemoptise ou choque sugerindo tromboembolia pulmonar. Na abordagem do paciente com suspeita de trombose venosa é importante à confirmação do diagnóstico, caso contrário, o paciente fica sujeito a complicações, sendo elas a embolia pulmonar e a síndrome pós-trombótica. Essas complicações podem ser minimizadas pela instituição precoce do tratamento anticoagulante (PRÉCOMA, 2017).

Por outro lado, apesar de ser altamente eficaz na prevenção da progressão da trombose e da recorrência da doença, a terapia anticoagulante está associada a complicações como hemorragias, em aproximadamente 5% dos casos, e trombocitopenia induzida pela heparina, em torno de 1%, sendo assim, conclui-se que a administração de terapias anticoagulantes deve ser administrada após confirmação de diagnósticos por exames objetivos (MENDES et al., 2021).

Apesar de amplamente usado em todo o mundo e de fazer parte de várias diretrizes para o diagnóstico de tromboembolismo venoso, o D-Dímero ainda gera insegurança quanto ao seu real valor clínico e sua capacidade de descartar quadros de trombose venosa e suas complicações. Concluindo-se que, a necessidade de se combinar a determinação do D-Dímero com a probabilidade clínica pré-teste antes de se prosseguir na investigação diagnóstica sendo nestes casos prudente prosseguir a investigação com outros métodos como ultrassonografia com Doppler e/ou angiotomografia pulmonar, arteriografia ou estudo inalação/perfusão cintilográfico, avaliando veias e artérias do pulmão e o estudo da irrigação de sangue no tecido do coração (PRÉCOMA, 2017).

Outro tratamento utilizado é feito com a anticoagulação sistêmica dos pacientes acometidos, a qual pode ser feita tanto com heparina não-fractionada (HNF) por via endovenosa ou subcutânea, como com heparina de baixo peso molecular (HBPM) por via subcutânea seguido do uso de medicações anti-vitamina K (Varfarina). O tratamento visa à prevenção de complicações, das quais a embolia pulmonar (EP) é a mais temida, ocorrendo em cerca de 10% dos casos (PIMENTA et al., 2016).

3.2 Trombofilias

O termo trombofilia refere-se a predisposição aumentada para a ocorrência de fenômenos tromboembólicos. Vários fatores de risco estão envolvidos nesses mecanismos fisiopatológicos que podem levar à condição, eles podem ser hereditários ou adquiridos e podem levar a trombose, tanto arterial, como venosa. O espectro das manifestações tromboembólicas é bem amplo e mostra que 70% dos eventos são venosos e 30% arteriais, sendo os acidentes vasculares encefálicos e oclusão de artérias viscerais ou periféricas as consequências mais comuns (KARADAG., et al 2017).

A relação entre o risco relativo do TEV e determinada trombofilia é inversamente proporcional ao tempo decorrido após o seu descobrimento: quanto mais antiga a descrição da trombofilia, maior o risco do TEV e mais rara a sua prevalência na população geral (VALIM, 2018)

As principais manifestações clínicas da trombofilia tem em comum, ocorrência em indivíduos jovens (<45), recorrência dos eventos tromboembólicos, histórico familiar, trombose em região pouco comum, e trombose desproporcionalmente grave comparado a sua causa. Como causas principais da trombofilia predominam alterações na cascata de coagulação, agregação plaquetária, defeitos nas proteínas S e C e antitrombina. Atualmente, um ou mais fatores de risco, adquiridos ou hereditários, são identificados em até 80% dos eventos, e em grande parte dos casos mais de um fator está presente (TORRES, 2015).

De acordo com o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas na prevenção do tromboembolismo venoso em gestantes do ministério da Saúde (2020), as trombofilias são responsáveis por 50% dos casos de TEV associada à gravidez e têm maior relação com manifestações venosas. A diretriz indica que a investigação laboratorial de trombofilias, principalmente em gestantes, deve ser feito através dos exames de Fator V de Leiden, mutação G20210A no gene da protrombina, dosagem de proteína C funcional e dosagem de proteína S livre ou dosagem de proteína S funcional.

Portanto, o acompanhamento do indivíduo com trombofilia deve incluir hemograma antes do início da profilaxia e este deve ser solicitado a cada 3 meses, após o início do anticoagulante. A contagem de plaquetas deve ser solicitada sempre que houver suspeita de trombose durante a terapia (CONITEC, 2019).

A tabela 1 refere-se a um estudo realizado em 48 gestantes atendidas no Ambulatório de Gestação de Alto Risco da Faculdade de Medicina (FAMED) da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS). Os grupos foram nomeados resumidamente de Grupo AB (perdas fetais e abortamento de repetição) - 31 gestantes incluídas neste grupo (65%) e Grupo PE (pr -eclâmpsia grave) - 17 gestantes incluídas neste grupo (35%) (FILHO e OLIVEIRA, 2007).

Tabela 1 - Prevalência de trombofilias nos grupos de estudo

TROMBOFILIA	Grupo AB – Abortamentos recorrentes e/ou perdas fetais Pr�-eclâmpsia em gesta�es anteriores (n� total do grupo)	Grupo PE – Pr�-eclâmpsia grave em gesta�o anterior (n� total do grupo)
Deficiência de proteína S	32% (9/31)	6% (1/17)
Deficiência de antitrombina III	16% (5/31)	
Deficiência de proteína C	13% (4/31)	6% (1/17)
Hiperhomocistinemia	3% (1/31)	6% (1/17)
Muta�o do fator V de Leiden	3% (1/31)	

Fonte: Adaptado de (Filho e Oliveira, 2007).

3.2.1 Trombofilias não hereditárias

As trombofilias são consideradas hereditárias ou adquiridas quando advêm como consequências de outras condições clínicas sendo elas, predisposição genética como a mutação do gene da protrombina F2(G20210A), ou fatores adquiridos como obesidade, imobilizações, uso de medicamentos como os da terapia de reposição hormonal, anticoncepcionais orais e heparina. Estas condições aumentam o nível de substâncias anticoagulantes na corrente sanguínea ou estão relacionadas à produção de anticorpos que induzem à coagulação (CORREA et al., 2019).

Embora em muitos casos seja assintomática, a trombofilia manifesta-se quando é formado o coágulo no interior das veias ou artérias com grande risco de desenvolvimento de trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. Assim, os sintomas são relacionados com esses quadros. Na trombose venosa profunda, manifesta-se com dor, inchaço, vermelhidão e aumento da sensibilidade, onde a região do coágulo se apresenta mais quente ao toque, geralmente nos membros inferiores. Na embolia pulmonar ocorre falta de ar, sensação de tontura, dor no peito ou costas e tosse, seca ou com sangue ou muco (ALMEIDA, 2019).

Os mecanismos para investigação da hipercoagulação são parte do conjunto de procedimentos utilizados para diagnosticar a infertilidade feminina. Estudos comprovam que dificuldades para engravidar, retardo no crescimento fetal, eclampsia e descolamento precoce de placenta, podem estar relacionadas a esta condição. Durante a gravidez, as concentrações dos fatores coagulantes aumentam naturalmente, juntamente com a queda dos fatores anticoagulantes e atividade fibrinolítica, que é o processo no qual um coágulo é destruído pelo corpo. Assim, um corpo já está suscetível à formação de coágulo, somado a predisposição genética ou interferências decorrentes de outras condições clínicas ou tratamentos, têm um risco muito aumentado para desenvolvimento de doenças associadas a distúrbios da coagulação (BARROS et al., 2014).

Como não existe um único método bem padronizado e amplamente aceito para a triagem de trombofilia, deve ser realizada uma lista de investigações em um paciente suspeito de trombofilia. É aconselhável realizar os testes de coagulação, ou seja, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativado, tempo de trombina para detectar a presença de diferentes drogas anticoagulantes, que podem interferir

com certos testes laboratoriais. O tempo de trombina também é útil para triagem de anormalidades de fibrinogênio (BERECZKY et al., 2015).

A partir dos diagnósticos, o tratamento tem como objetivo inibir as ocorrências de trombose. A medicação e doses variam conforme cada caso, sendo mais comumente indicado aspirina em baixas doses. Nos casos de riscos aumentados durante situações temporárias, como cirurgias ou viagens em indivíduos com risco, são prescritos anticoagulantes. Para que a condição não interfira na qualidade de vida do paciente, é necessária a mudança de alguns hábitos de vida, como a prática de exercícios física frequentemente, alta ingestão de líquidos, evitar bebidas alcoólicas e cigarros e perder peso ou manter-se no peso adequado à sua morfologia (CORREA et al., 2019).

3.2.2 Trombofilias hereditárias

As trombofilias hereditárias são condições inerentes ao indivíduo que demonstram uma anormalidade hereditária que os predispõe a uma oclusão vascular ou distúrbios coagulantes. Os relatos de famílias com disposição aumentada para eventos trombóticos foram publicados desde o início do século XX, mesmo nos relatos iniciais com disponibilidade limitada de diagnósticos, a ideia de que fatores genéticos coexistem e ocupam papel relevante no risco trombótico ainda permanece (ALECSANDRO et al., 2021).

A frequência dos fatores genéticos pode variar conforme a origem étnica e epidemiológica dos grupos estudados em questão, a alta mortalidade dos casos de trombose venosa e de suas complicações constitui hoje um importante problema de saúde pública a partir de dados de internações do SUS, estimou-se no Brasil cerca de 28 mil hospitalizações por embolia pulmonar com 4.247 mortes por ano. Por ter muitos genes envolvidos nos casos de predisposição genética, o número de cada alteração genética isoladamente é muito baixo, porém por possuir muitos genes envolvidos, aumenta a probabilidade de um indivíduo ser acometido e ter o desenvolvimento da doença (SANTOS e OLIVEIRA, 2017).

Em geral, as mutações genéticas mais comuns são: no gene do fator V, que desencadeia uma resistência à proteína C ativada, formando um fenótipo de hipercoagulabilidade, quadro presente em 20-40% dos pacientes com trombose e no

gene da protrombina, também conhecida como fator II de coagulação, proteína produzida pelo fígado que converte fibrinogênio em fibrina, que junto com as plaquetas formam uma camada cicatricial que impede o sangramento excessivo. Quando essa proteína está em altos níveis plasmáticos, propicia uma coagulação exacerbada que aumenta o risco de trombose (ALECSANDRO et al., 2021).

A trombose é uma doença de caráter multifatorial, então, na manifestação da doença em uma pessoa com predisposição, a genética tem influência, mas o quadro trombótico precisa da interação de um fator desencadeante adquirido para manifestar-se com sinais e sintomas. Entre os principais fatores estão: Traumas, presença de cateter, longa imobilização, cirurgia recente e uso de anticoncepcivo oral (ALMEIDA et al., 2020).

3.3 Gestação e trombofilia

A doença tromboembólica venosa é uma causa importante de morbidade e mortalidade obstétrica, mas a verdadeira incidência do TEV durante os períodos de gestação e pós-parto ainda não está totalmente estabelecida. De um modo geral, podemos afirmar que na grávida, existe um risco seis a dez vezes maiores de ocorrência do tromboembolismo venoso e que a mesma incide em 1 a 2 casos por 1000 gestações. Tradicionalmente, o risco de trombose na gravidez é considerado maior durante o terceiro trimestre de gestação e, especialmente, no puerpério (período de seis semanas após o parto). A alta taxa demonstra a necessidade de aconselhamento materno, especialmente a respeito de hábitos que devem ser evitados e comportamentos que devem ser praticados durante o pré-natal e também no puerpério (BARROS et al., 2014).

De acordo com ALVES, ALMEIDA, BALHAU (2015) durante a gestação, a relação útero-placenta inicia uma interação com o endotélio dos vasos maternos, regulando um processo de adesão, ativação e migração celular, a circulação placentária é assegurada por modificações nas artérias espiraladas e pela hipercoagulabilidade gestacional. Assim, com a elevação dos níveis de substâncias pró-coagulantes circulantes e diminuição das anticoagulantes, aumenta-se muito o risco de trombofilias na gestação.

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. O risco de trombose em gestantes é de 5 a 6 vezes maior que em mulheres em estado não gravídico e essa complicação aparece em 0,6 a 1,3 dos episódios para cada 1.000 partos (ALECSANDRO et al., 2021).

O termo hipercoagulabilidade é definido como estado de ativação de coagulação do sangue sem a formação do coágulo de fibrina. Este estado pode ser transitório, como durante a gravidez ou no pós-parto por um período, ou permanente, nos casos de trombofilia hereditária (MICHEL et al, 2016). 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 (SENST et al., 2021).

O fator V é um regulador fundamental na fase inicial da cascata da coagulação sanguínea. Sua deficiência genética origina a uma doença hemorrágica rara, a parahemofilia. Uma pequena modificação no seu gene (fator V de Leiden) aumenta sua ação por não sofrer bloqueio natural da proteína C, o que facilita a formação de trombos. Essa mutação está presente entre 2% a 7% da população em geral e em mais de 50% dos doentes com diagnóstico de tromboembolismo. A mutação do fator V de Leiden, heterozigótica, aumenta em sete vezes o risco de tromboembolismo durante a vida de uma pessoa, risco que aumenta ainda mais com o passar dos anos, com a gravidez ou com o uso de anovulatórios orais (RUIZ et al., 2018).

No primeiro trimestre, o aumento do fluxo sanguíneo promove elevação da pressão venosa, e nos dois trimestres finais, o útero gravídico realiza compressão da veia cava inferior (AVILA et al., 2020). Atualmente, não há consenso estabelecido para investigação de trombofilias em gestantes, são norteados por histórico obstétrico familiar, eventos tromboembólicos prévios e uso de anticoncepcionais orais ou

terapias hormonais. Causas genéticas só são investigadas após três abortos consecutivos ou uma perda fetal tardia (BANDEIRA et al., 2018).

Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT, 2021) para a prevenção de TEV em gestantes, institui que todas as mulheres acometidas por trombofilia sejam assistidas de acordo com os protocolos do pré-natal de alto risco, realizando entre outras atividades a avaliação da vitalidade fetal a partir do controle dos movimentos fetais diariamente após as 28 semanas de idade gestacional, cardiotocografia semanal a partir da 30^a semana e ultrassonografia com dopplervelocimetria do cordão umbilical mensalmente após ultrapassar a 28^a semana de gestação.

Com isso, se faz necessário a instituição de medidas profiláticas de rotinas no acompanhamento de gestantes, sendo ainda mais necessário às mulheres com histórico familiar de eventos tromboembólicos e históricos de perdas fetais recentes. Para isso, a capacitação de profissionais atuantes na atenção básica é essencial, garantindo a assistência necessária para um quadro tão frequente na gestação e na saúde brasileira como um todo (NASCIMENTO et al., 2019).

4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

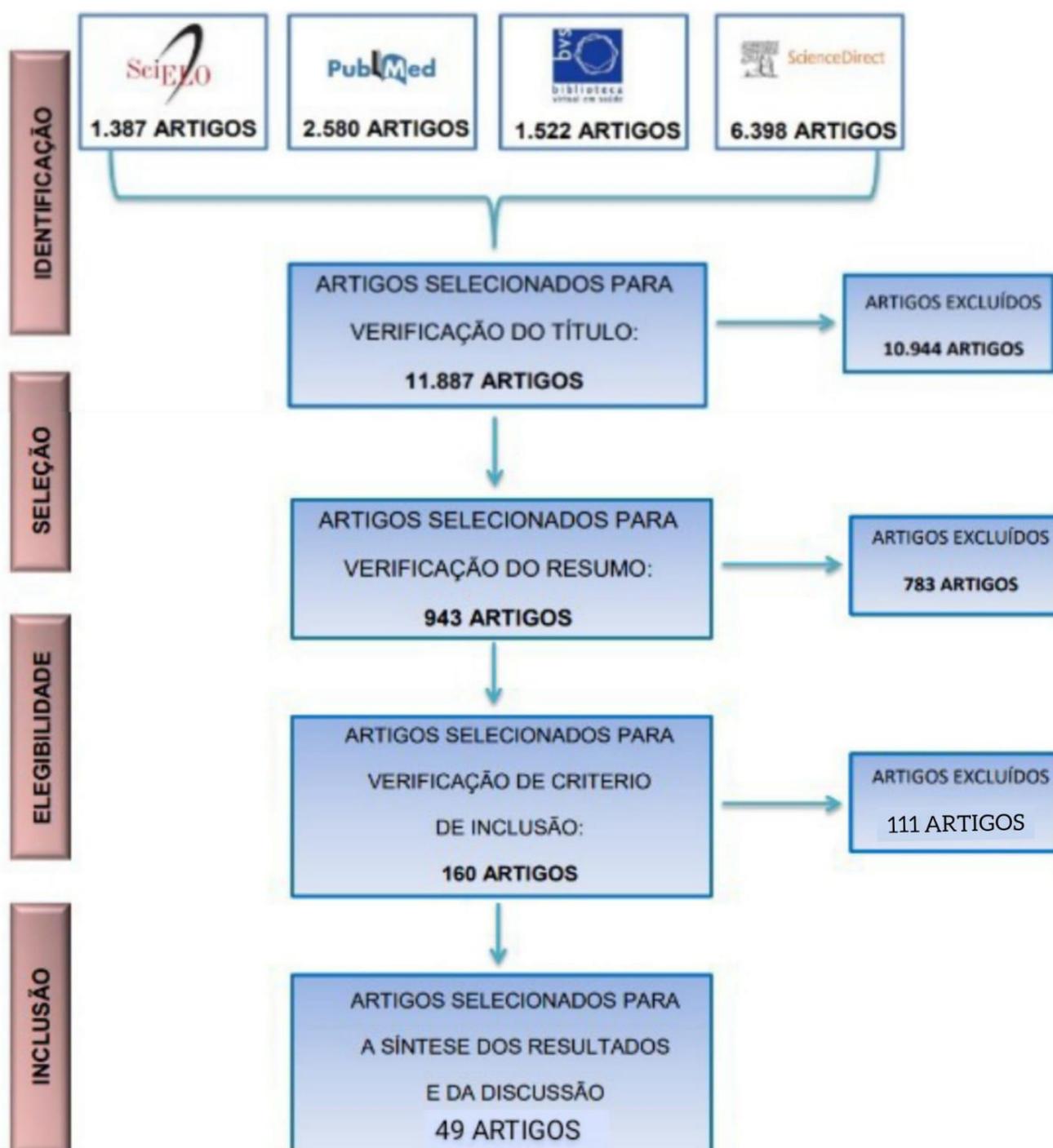
Este estudo descritivo consiste em uma revisão da literatura do tipo narrativa. Foram utilizados os descritores *Hereditary Thrombophilia in Pregnancy*, *Thrombophilia*, *Gestação*, *Trombose Venosa* para pesquisa de artigos científicos publicados em periódicos de língua portuguesa e inglesa, no período de 2014 a 2022, nas bases de dados SciELO, PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde e Science Direct. Para melhor direcionar as buscas utilizamos as palavras chaves: *Thrombophilia in Pregnancy* e *Trombose Venosa*.

Os artigos incluídos abordaram o TEV relacionado diretamente com as complicações na gestação com ênfase em trombofilias hereditárias, dentro do período de estudo previamente estabelecido de 2014 a 2022. Os artigos excluídos foram aqueles que fugissem do tema proposto nessa pesquisa de revisão da literatura, e que sua publicação não estivesse dentro dos últimos oito anos.

5 RESULTADOS

Após a pesquisa de revisão da literatura, 11.887 artigos foram identificados nas bases dados mencionada na figura 4. Destes artigos, 11.838 foram excluídos por falta de dados atuais e de especificidade compatível com o tema abordado nesta pesquisa e 49 artigos com datas mais atuais e abordagens conforme a presente revisão foram incluídos.

Figura 4 – Fluxograma da revisão de literatura para construção do trabalho



Com o quantitativo de artigos encontrados mediante as pesquisas, foi executável a demonstração de resultados compatível com as principais trombofilias hereditárias aqui inseridas. Foram encontradas altas estimativas de risco absoluto para TEV associada à gravidez para mulheres com trombofilias de deficiência de antitrombina, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S e mutação do fator V de Leiden homozigoto, por tanto devem ser consideradas para profilaxia de trombose pré-parto, pós-parto, ou ambas, mulheres com trombofilia hereditária, deficiência de antitrombina, proteína C, proteína S ou com fator V de Leiden homozigoto (CROLES et al., 2017).

Em conformidade com Linnemann e Hart (2019) ensaios de antígeno imunológico e ensaios de atividade cromogênica ou baseada em coágulos são usados para identificar deficiências nos inibidores naturais de coagulação antitrombina, proteína C e proteína S, comuns nas deficiências hereditárias, todas as condições potenciais que podem diminuir os níveis de atividade dos inibidores naturais da coagulação (por exemplo, doença hepática concomitante, gravidez, terapia anticoagulante) deve ser considerada e excluída antes que o diagnóstico de deficiência de inibidor possa ser feito.

Apesar desses fatos, não existe um consenso entre os estudos científicos em relação à necessidade de serem realizados testes em gestantes para rastreio da trombofilia, botando em foco os custos e benefícios, por ora, os dados estão mais interligados para não padronização do exame em gestantes, porém a continuidade dos estudos relacionados à testagens permanece frequente, em vista a gravidade dos riscos decorrentes da trombofilia hereditária, como explica na figura 5.

Figura 5 – Definições e riscos relacionados aos principais tipos de Trombofilias Hereditárias.

TIPO DE TROMBOFILIA	DEFINIÇÃO	RISCOS	REFERÊNCIAS
Fator V de Leiden	Mutação de ponto único no gene do fator V que levaria à substituição da arginina por glutamina no aminoácido 506.	A principal manifestação clínica da mutação do FVL (Fator V de Leiden) (heterozigoto) é o risco de tromboembolismo venoso (TEV). Porém o que costuma ocorrer em indivíduos com FVL é uma anormalidade apenas laboratorial. Apenas uma pequena porcentagem de indivíduos com FVL desenvolverá TEV ao longo da vida, com risco aproximado de 5% para heterozigotos FVL na População geral e até 20% em famílias trombofílicas.	(ALBAGOUSH <i>et al.</i> , 2022)
Proteína S (PS)	A PS atua como cofator não enzimático da proteína C (PC) ativada, aumentando a eficiência das reações. Tendo em vista suas funções, é previsível que deficiências de PS sejam ligadas a estados de hipercoagulabilidade e risco aumentado para ocorrência de TEV.	A PS em combinação com a PC ativada degradam os fatores V e VIII que são necessários para sustentar a Formação de trombina na coagulação. Em conjunto com outras anormalidades a PS é detectada em 5% a 15% dos casos de TEV. Dessa forma, pode-se afirmar que são causas bem estabelecidas, mas relativamente raras, de doença trombótica venosa.	(CAGNOLATI <i>et al.</i> , 2017)
Antitrombina	A antitrombina é uma glicoproteína, um produto da síntese hepática.	Sua deficiência pode se apresentar como trombose em idade precoce (menos de 50 anos) e acarreta o maior risco de eventos trombóticos entre as trombofilias hereditárias. A antitrombina é sintetizada no fígado, mas não é dependente de vitamina K. A antitrombina liga-se à heparina nas células endoteliais e forma um complexo com a trombina inibindo assim a coagulação.	(BRAVO-PÉREZ <i>et al.</i> , 2020 e SENST <i>et al.</i> , 2021)

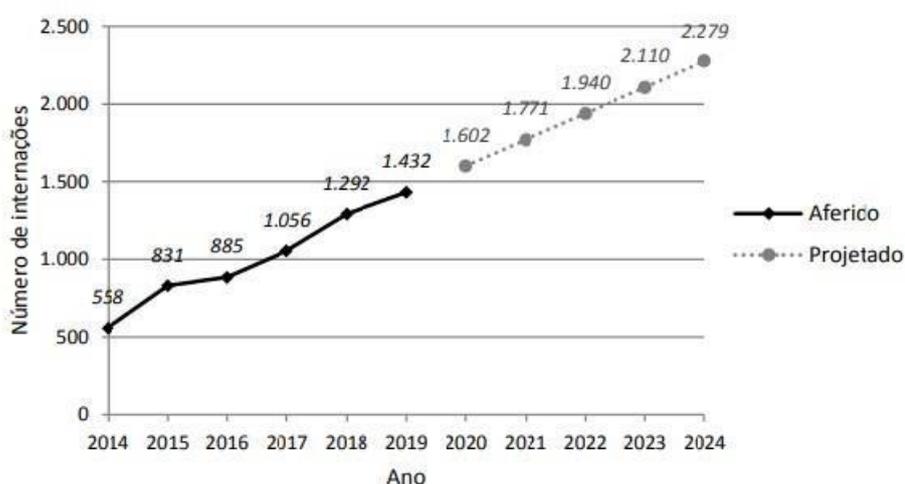
Fonte: Os autores, 2022.

6 DISCUSSÃO

Segundo os objetivos de elegibilidade deste trabalho, para evidenciar os dados das gestantes com trombofilia no Brasil não foi possível aferir uma busca assertiva e eficaz mediante as fontes de busca, como o Datasus, contudo, a única informação conveniente seria avaliar a progressão de internações de mulheres com alguma das Classificações Internacional de Doenças (CID), mais precisamente o CID-10 de

trombofilia (Flebotrombose profunda na gravidez CID-10 O22.3, Trombose venosa cerebral na gravidez CID10 O22.5, Outros defeitos especificados da coagulação CID-10 D68.8, Síndrome de Budd-Chiari CID-10 I82.0, Tromboflebite migratória CID-10 I82.1, Embolia e trombose de veia cava CID-10 I82.2, Embolia e trombose de veia renal CID-10 I82.3, Embolia e trombose de outras veias especificadas CID-10 I82.8), conforme mostra figura 7 (CONITEC, 2020).

Figura 7 – Gráfico evolutivo de internações de mulheres com trombofilia (CID 10)



Fonte: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC, 2019)

São evidentes as consequências em torno das mulheres portadoras de trombofilia no período gestacional, porém, a necessidade da ocorrência de eventos arriscados, como dois ou mais abortos espontâneos recorrentes, caso anterior de trombose, dentre outros riscos, estarem dentro dos critérios para dar início a uma investigação, seriam considerações interessantes de serem aprimoradas, passando a inserir outras possibilidades, em que a gestante não precise ser tão exposta para que obtenha uma atenção fora do padrão (NASCIMENTO, 2019).

Ainda não existem estudos que comprovem a efetividade de testes a fim de prevenir os casos de trombose provenientes da trombofilia, o que não descarta futuras avaliações em busca de mudanças em relação à triagem do pré-natal, objetivando uma investigação mais criteriosa em busca do diagnóstico, antes que a paciente apresente sintomas que coloquem a sua vida em risco, evitando os possíveis danos a sua saúde física e mental (LIMA, MOREIRA, 2015).

A tríade de Virchow identifica a formação de trombos vasculares devido à desequilíbrios hemostáticos nesse local através de três alterações. Oliveira, Paschôa, Marques (2020) afirmam que a gestante apresenta os três componentes etiopatogênicos da tríade: a) estase venosa, devido à compressão das veias cava e ilíaca comum esquerda pelo útero gravídico e à diminuição do tônus venoso por causa da ação relaxante da progesterona; b) hipercoagulabilidade, secundária à indução da síntese hepática dos fatores VII, VIII e X de coagulação pelo estriol placentário, aumento do fibrinogênio e do inibidor do ativador do plasminogênio tipo I e II, e diminuição da síntese de proteína S; c) lesão endotelial, que ocorre na nidação, na remodelação endovascular das artérias uteroespiraladas, e na dequitação.

De acordo com o estudo de Xiaoling Liu et al., (2021), gestantes com Trombofilias Hereditárias, especialmente a deficiência da proteína S, mutação G1691A do gene do fator V Leiden (FVL), e mutação G20210A do gene da protrombina (PGM), tem o risco aumentado para ocorrência de abortos repetitivos, reforçando a necessidade de testes nestes casos, que por sinal é de suma importância, para que seja realizada a profilaxia durante a gravidez e no período pós parto.

Evidencia-se que os principais tipos de trombofilias hereditárias estão relacionados a algum transtorno na coagulação sanguínea da mulher grávida. Conforme a pesquisa de Hart, et al., 2020, apesar do uso de anticoagulantes durante a gravidez e no período de lactação serem considerados de segurança, a sua aplicação deve ser ponderada, passando por uma avaliação individual onde serão observados os riscos de TEV, contra o risco de efeitos colaterais adversos, como complicações hemorrágicas graves, o que evidencia a importância de uma boa análise individual a fim de um tratamento eficaz e mais seguro de acordo com cada paciente.

As heparinas aumentam a ação da antitrombina – um anticoagulante endógeno. A heparina não fracionada (HNF) e as heparinas de baixo peso molecular (HBPM) não atravessam a barreira placentária e não são secretadas no leite materno – portanto, são consideradas seguras durante a gravidez e o puerpério. É importante lembrar as alterações fisiológicas que ocorrem durante a gravidez, como aumento de volume plasmático materno (40-50%), proteínas que reduzem a biodisponibilidade da heparina e taxa de filtração glomerular, aumentando a depuração renal. Heparinas de

baixo peso molecular (dalteparina e enoxaparina) são as drogas pré e pós-natais de escolha para tromboprolifaxia (SANCHES et al., 2020).

Considerando a portaria GM/MS nº 3.721, de 22 de dezembro de 2020 do Ministério da Saúde, que incorpora os exames diagnósticos relacionados à trombofilia em gestantes, é mencionado à atuação do biomédico mediante a realização dos procedimentos e diagnósticos laboratoriais citados na Figura 6, onde consiste em afirmar condições pouco diagnosticadas e cujo conhecimento é pouco difundido. Avalia-se que o conhecimento clínico e as repercussões sociais do diagnóstico das trombofilias necessite ser mais bem divulgado entre as especialidades médicas mais ligadas à atenção primária em saúde, que habitualmente não se deparam com o acompanhamento especializado dos eventos trombóticos (MORAES; RIBEIRO; CASTIEL, 2019).

Sendo um tema de debate impetuoso na literatura biomédica, até o momento não se considera imperativa a ampla testagem de rastreamento para trombofilias. Ainda que haja um rol de indicações específicas há protocolos de identificação de fatores de risco para eventos trombóticos a serem utilizados quando da opção clínica de algum medicamento que aumenta o risco desses eventos. Desta forma, se por um lado a indicação de testagem para o diagnóstico de trombofilias é restrita a determinadas situações, por outro lado, seria válido uma avaliação criteriosa de possível risco aumentado para eventos trombóticos, a partir da coleta cuidadosa da história clínica (RAMOS, 2018).

Figura 6 – Exames e diagnósticos relacionados aos tipos de trombofilia hereditária

TIPO DE TROMBOFILIA	EXAME	DIAGNÓSTICO
Fator V de Leiden	Dosagem de proteína C funcional	A triagem do Fator V Leiden pode ser obtida através de uma resistência à proteína C ativada herdada (RPCA) para determinar se o indivíduo está carregando a variante G1691A (CAMPELLO; SPIEZIA; SIMIONI, 2016)
Proteína S (PS)	Dosagem de proteína S funcional	Identifica a deficiência congênita de PS que é um forte fator de predisposição a trombose venosa, respondendo por cerca de 5% dos casos de trombofilia.
Antitrombina	Antibeta2glicoproteína I – IgG e IgM; Dosagem de Antitrombina III	Deficiência de antitrombina III trata-se de trombofilia, e risco para trombose.

Fonte: Os autores, 2022.

Até o presente momento, há algumas lacunas e estudos clínicos com metodologia adequada se fazem necessários para respaldar a tomada de decisão frente ao risco de tromboembolismo venoso no período gestacional. Torna-se fundamental a atenção dos profissionais envolvidos no atendimento às gestantes e puérperas, pois se trata de uma condição associada à alta mortalidade.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em face do exposto pode-se apontar que o risco de trombose venosa é mais elevado em mulheres portadoras da mutação Factor V de Leiden em homozigotia, da dupla heterozigotia Factor V Leiden, Mutação G20210A do gene da protrombina, e da deficiência em antitrombina. Em pacientes com histórico familiar de tromboembolismo venoso em familiar de primeiro grau, é aconselhado manutenção do tratamento anticoagulante, e em portadores de deficiência em antitrombina, considerada como a trombofilia mais grave, o tratamento anticoagulante é o mais recomendado.

O rastreio da trombofilia ainda não é indicado para todas as gestantes, sendo somente para as mulheres com história pessoal de TEV, com ou sem fator de risco recorrente e sem teste de trombofilia prévio ou mulheres com história familiar de trombofilia hereditária em parentes de primeiro grau (apenas investigar trombofilias hereditárias). As que fazem o uso de Heparina de baixo peso molecular (HBPM) certamente identificaram a trombofilia antes da gravidez.

No entanto, diante os grandes riscos, as pesquisas atuais ainda necessitam de dados, pois estes seriam mais evidentes do que os já apresentados, de tal forma que obtivesse um rastreio mais eficiente e de baixo custo

Portanto, compreende-se que se as testagens são poucas, logo as evidencias científicas concretas serão escarças. Até então a precaução mais assertiva seria um bom acompanhamento do pré-natal e que neste seja inserido um pequeno questionário, onde a resposta da gestante proporia uma breve avaliação dos riscos e da necessidade de rastreio.

REFERÊNCIAS

Albagoush, SA *et al.* Mutação do Fator V Leiden. **StatPearls**. Ilha do Tesouro (FL) 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534802/>

ALECSANDRU, D *et al.* Causas imunológicas e trombofilia recorrente perda de gravidez. **Fertilidade e Esterilidade** v 113, n. 3, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.01.017>

ALVES, CP; ALMEIDA, CC; BALHAU, AP. Tromboembolismo venoso diagnóstico e tratamento. **Sociedade Portuguesa de Cirurgia**. Portugal 2015.

ARAGÃO, RBB. Revisão sistemática sobre trombofilia na gesta o: Profilaxia, diagnóstico Laboratorial e tratamento. **UFPB**, 2018.

AVILA, WS *et al.* Posicionamento da Sociedade Brasileira de Cardiologia para Gravidez e Planejamento Familiar na Mulher Portadora de Cardiopatia – 2020. **Arq Bras Cardiol**. 2020; 114(5):849-942. <https://doi.org/10.36660/abc.20200406>

BANDEIRA, IB *et al.* Diagnóstico laboratorial da trombofilias gestacional: uma atualiza o. **Mostra Científica de Biomedicina**. v 3, n 1, Quixadá 2018.

BARROS, VIPVL *et al.* Resultados gestacionais e trombofilia em mulheres com história de óbito fetal de repeti o. **USP** 2014.

BERECZKY, Z *et al.* Deficiências dos anticoagulantes naturais – novos aspectos laboratoriais clínicos de testes de trombofilia. **EJIFCC**. v27, n. 27, pp 130-146, 2016.

BRAVO-PEREZ, C *et al.* Deficiência de antitrombina como um tipo de trombofilia ainda subdiagnosticada: uma cartilha para internistas. **Polish archives of internal medicine** 2020.

CAMPELLO, E; SPIEZIA, L; SIMIONE, P. Diagnóstico e tratamento do fator V Leiden. **Expert Review of Hematology**. 2016. <http://dx.doi.org/10.1080/17474086.2016.1249364>

CHINDAMO, MC; MARQUES, MA. Avalia o do risco de sangramento na profilaxia do tromboembolismo venoso. **J. vasc. Suti s**, Porto Alegre, vol 20, 2021.

CONITEC, Comissão Nacional de Incorpora o de Tecnologias no SUS. Preven o de tromboembolismo venoso em gestante com trombofilia. **Relatório de recomenda o**. N 681, Brasília 2021. <http://conitec.gov.br>

CONITEC, comissão nacional de Incorporação de tecnologia no SUS. Exames diagnóstico para trombofilia em gestante. **Relatório de recomendação**. Nº503. Brasília 2019. <http://conitec.gov.br>

CONITEC, comissão nacional de Incorporação de tecnologia no SUS. Prevenção de tromboembolismo venoso em gestantes com trombofilia. **Relatório de recomendação**. Brasília 2019. <http://conitec.gov.br>

CONITEC, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Heparina de baixo peso molecular em gestantes e puérperas com trombofilia. **Relatório de recomendação** n° 59. <http://conitec.gov.br>

CORREA, LS; TIECHER, PB; SILVA, IRV. Trombofilia hereditária e adquirida em gestantes. **6º Congresso Internacional em Saúde CISAúde**.

Croles FN, Nasserinejad K, Duvekot JJ, Kruip MJ, Meijer K, Leebeek FW. Gravidez, trombofilia e risco de primeira trombose venosa: revisão sistemática e metanálise bayesiana. **BMJ**. 2017;359:j4452. Publicado em 26 de outubro de 2017. doi:10.1136/bmj.j4452

Diário Oficial da União. Inclui procedimentos na tabela de procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS. **MINISTERIO DA SAUDE**. Portaria GM/MS nº 3.721, Dezembro 2020

FERREIRA, CM. Desfechos materno-fetais das gestações subsequentes a intervenção com enoxaparina em gestantes com marcadores séricos para trombofilias e antecedentes de complicações obstétricas. **UFMS**, 2015

FERREIRA, CM et al. Tromboprolaxia e desfechos materno-fetais de mulheres com marcadores séricos para trombofilias hereditárias e antecedentes de complicações obstétricas. **Ver Bras Saúde Matern Infant**. Recife PE, 2017.

FRANÇA, MF; LINS, SRO; Complicações obstétricas em mulheres trobofilicas com presença do anticorpo antifosfolípide. **Braz. J. of Develop.**, Curitiba, v6, n.12, 2020

GILS, C; NYBO, M, Prevalência de trombofilia entre mulheres com complicações na gravidez mediadas por placenta. **Revista Internacional de Ginecologia e Obstetrícia**. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.12.007>

GJORGJIEVSKI, N; VIDIMLISKI, PD. Síndrome antifosfolípide primária em paciente em hemodiálise com trombose recorrente de fístulas arteriovenosas. **Relato de caso: Hosp Univ Nefro**. Macedonia 2019.

HART, C.; LINNEMANN, B. Diagnóstico Laboratorial em Trombofilia. *Hämostaseologie*, v. 39, n. 01, pág. 049-061, 31 jan. 2019.

INTZES, S *et al.* Segure suas agulhas em mulheres com perdas gestacionais recorrentes com ou sem trombofilia hereditária: Meta-análise e revisão da literatura. **J Gynecol Obstet Hun Reprod.** Grécia 2020.
<https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101935>

Liu X, Chen Y, Ye C, et al. Trombofilia hereditária e perda gestacional recorrente: uma revisão sistemática e metanálise. **Hum Reprod.** 2021;36(5):1213-1229.
doi:10.1093/humrep/deab010

KARADAG, C *et al.* Obstetric outcomes of recurrent pregnancy loss patients diagnosed with inherited thrombophilia. **Royal Academy of Medicine in Ireland.** 2017.

MIDDELDORP, S. Trombofilia hereditária: uma faca de dois gumes. **Centro Médico Acadêmico Amsterdã.** Holanda 2016.

MORAES, DR *et al.* Mulheres portadoras de trombofilia: Entre narrativas da reprodução assistida mandatória e da tragédia Relacionada aos anticoncepcionais hormonais. **Revista Mundaú.** 2019, n.6, p. 103-1210.

MORAIS, LX; SANTOS, LP; CARVALHO, IFFR; Tromboembolismo venoso relacionado ao uso frequente de anticoncepcionais combinados. **Uruçu- GO** 2019.

MOREIRA, JLC *et al.* Trombofilias e eventos tromboembólicos na gestação. Protocolo de Obstetrícia. HGF 2018.

NASCIMENTO, CMDDB *et al.* Consenso sobre a investigação de trombofilia em mulheres e manejo clínico. **Einstein** ISSN: 1679-4508 | e-ISSN: 2317-6385, SP/2019.

OLIVEIRA, TS *et al.* Trombose vascular periférica no período gestacional. Research, **Society and Development** v 9, n 8. ISSN 2525-3409. 2020.

OLIVEIRA, ALML; MARQUES, MA. Profilaxia de tromboembolismo venoso na gestação. **J Vasc Bras.** 2016 Out.-Dez.; 15(4): 293-301.

OLIVEIRA, ALML; PACHOA, AF; MARQUES, MA. Tromboembolismo venoso na mulher: novos desafios para uma velha doença. **J Vasc Bras**. 2020; 19:e20190148. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.190148>

PIMENTA, REF *et al*. Trombocitopenia induzida por heparina em paciente com oclusão arterial aguda. **Jornal Vascular Brasileiro**. 2016 Abr.-Jun.; 15(2):138-141. <https://dx.doi.org/10.1590/1677-5449.004215>

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA A PREVENÇÃO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO EM GESTANTES COM TROMBOFILIA. **Ministério da Saúde**. 2021 https://www.gov.br/saude/ptbr/assuntos/protocolosclinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/porta/portaria-conjunta-no-23_pcdt_trombofilia_gestantes-republicacao_.pdf

PRECOMA, DB. Terapia anticoagulante no tromboembolismo venoso. **Revista SOCESP**, 2017. <https://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20172703211-16>

RIBEIRO, GMO *et al*. Isquemia retiniana como primeira manifestação da síndrome do anticorpo antifosfolípide. **Rev Bras Oftalmol**. 2021; 80 (1): 56-8.

RUIZ, LGP *et al*. Trombofilia hereditária por mutações do fator V Leiden G1691A (heterozigoto) e FII protrombina G20210A (homozigoto) em um paciente com acidente vascular cerebral isquêmico. **Estudo de caso FUNFARME**. SP/2018.

SANCHES, SMV *et al*. Tromboprofilaxia durante a Gravidez-Puerperal. Revisão da Literatura. **Rev BRAS Ginecol Obstet** BA/2020. <https://doi.org/10.1055/s00401708096>

SANTOS, GSS; OLIVEIRA, DF. Os Entraves da Profilaxia da Trombose Venosa Profunda: Uma Revisão Integrativa da Literatura. **Revista ACRED** - ISSN 22375643 v. 7, n. 13 (2017).

SANTOS, MP; DIAS, PLM; FELDREMAN, MM. Contraceptivo hormonal interveniente a trombose venosa profunda, **Revista Saúde em Foco**. Ed nº 10, 2018.

SENST, BENJAMIN, *et al*. "Hipercoagulabilidade". **StatPearls Publishing**, 29 de setembro de 2021.

SILVA, MJ *et al.* A triagem de rotina para embolia pulmonar silenciosa é justificada em pacientes com trombose venosa profunda? **J Vasc Bras** 2021;20:e20200124. <https://doi.org/10.1590/1677-54490200124>

SILVA, LF *et al.* Meias elásticas de compressão graduada como medida profilática de tromboembolismo venoso e edema de membros inferiores desencadeados por viagens aéreas: uma revisão sistemática de ensaios clínicos. **J Vasc Bras** ISSN 1677-7301 **UNIFTC**. Janeiro 2021.

SOUZA, J. da S.; PEREIRA, I. C. R. de A.; LOBO, C. D. P. TROMBOFILIA GESTACIONAL. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, [S. l.], v. 2, n. 1, p. 14, 2021. DOI: 10.51161/rem/624. Disponível em: <https://editoraime.com.br/revistas/index.php/rem/article/view/624>.

VALIM, AKZ; Estados de hipercoagulabilidade: A contribuição das trombofilias hereditárias e adquiridas no tromboembolismo venoso: das mutações genéticas à SAF. **Grupo DASA**. 2018.

WINGEYER, SP *et al.* Trombofilia hereditária e perda de gravidez. Estudo de uma coorte da Argentina. **Med Clin (Barc)**.2017. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.12.019>.