

Dissertação - Artigo de Revisão Bibliográfica
Mestrado Integrado em Medicina

TROMBOFÍLIAS HEREDITÁRIAS E COMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS

Victória Vasconcelos da Ponte Valadão Garrett

Orientador: Dr. Jorge Sousa Braga

Porto, Maio 2013

Porto, Maio 2013
Dissertação - Artigo de Revisão Bibliográfica

TROMBOFÍLIAS HEREDITÁRIAS E COMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS

Victória Vasconcelos da Ponte Valadão Garrett¹

Orientador: Dr. Jorge Sousa Braga²

¹ Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina
Endereço: Rua D. António Barroso, 268 entrada 2, 2º esq tras.
Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar
Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313 Porto, Portugal

² Professor Associado Convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar.
Graduado em Ginecologia/Obstetrícia.
Afiliação: Hospital de Santo António – Centro Hospitalar do Porto
Largo do Prof. Abel Salazar, 4099-001 Porto, Portugal

Resumo

Na gravidez aumentam todos os factores de risco para tromboembolismo venoso (tríade de Virchow), para além do aumento da actividade pró-coagulante e diminuição dos inibidores naturais da coagulação. As alterações fisiológicas da gravidez associadas à predisposição para eventos tromboembólicos em mulheres com trombofília hereditária têm sido alvo de vários estudos.

O objectivo deste trabalho consiste em esclarecer a fisiopatologia das principais trombofílias hereditárias descritas na literatura e determinar até que ponto poderão estar envolvidas em complicações obstétricas, nomeadamente no abortamento espontâneo (tardio e precoce), na restrição do crescimento intra-uterino, na pré-eclâmpsia e no descolamento da placenta normalmente inserida.

Com o intuito de obter uma visão holística sobre o assunto é ainda descrito o papel da hemóstase na gravidez e as adaptações hematológicas associadas ao mesmo período.

As trombofílias hereditárias mais prevalentes são aquelas que envolvem mutação com ganho de função em factores procoagulantes, destacando-se a heterozigotia para o Factor V de Leiden e a heterozigotia para a mutação G20210A do gene da protrombina. Outras trombofílias hereditárias são também consideradas, apesar de menos prevalentes.

Os estudos prospectivos publicados recentemente não foram capazes de estabelecer qualquer associação consistente entre trombofília hereditária e complicações obstétricas.

Permanece na literatura uma enorme controvérsia relativamente à melhor forma de orientar grávidas ou puérperas com diagnóstico ou suspeita de trombofília hereditária e os dados que dispomos actualmente, não permitem considerar o rastreio universal de trombofília, antes da gravidez ou assim que a mesma é diagnosticada, como pertinente ou clinicamente justificado.

Palavras-chave: *Trombofília Hereditária; Trombose Venosa; Gravidez; Abortamento; Restrição do Crescimento Intra-uterino; Pré-Eclâmpsia; Descolamento da Placenta.*

Abstract

During pregnancy there is an increase of all risk factors for venous thromboembolism (Virchow's Triad) in addition to the increase of the procoagulant activity and decrease of coagulation's natural inhibitors. The pregnancy's physiological alterations associated to the predisposition for thromboembolic events in women with hereditary thrombophilia has been the main goal of several studies.

The aim of this study is to clarify the pathophysiology of major inherited thrombophilia described in the literature and determine to what extent they may be involved in obstetric complications, in particular in spontaneous abortion (late and early), in intrauterine growth restriction, in pre-eclampsia and abruption.

In order to obtain a holistic view on the matter is also described the role of hemostasis during pregnancy and the hematological adjustments associated with the same period.

The most prevalent inherited thrombophilia are those that involve mutations in procoagulant factors with gain of function, highlighting the heterozygosity for the factor V Leiden and the heterozygosity for prothrombin G20210A gene mutation. Other inherited thrombophilia should be considered although less prevalent.

Most prospective studies recently published were not able to suggest any consistent association between hereditary thrombophilia and adverse pregnancy outcomes.

Furthermore, still remains a huge of controversy related to the management of pregnant women or women in the postpartum period with diagnosis or suspicion of hereditary thrombophilia and the data we actually have suggests that screening for inherited thrombophilia before pregnancy or as soon as it is diagnosed is not appropriated or medically justified.

Key-words: *Inherited thrombophilia; Venous Thrombosis; Pregnancy; Spontaneous abortion; Fetal Growth Restriction; Preeclampsia; Abruption.*

Índice

Lista de Abreviaturas	6
Lista de Figuras e Quadros	8
Introdução	9
Material e Métodos	12
Hemostase na Gravidez	13
Adaptações Hematológicas na Gravidez	17
Trombofilia Hereditária - definição e descrição	19
Trombofilias hereditárias e complicações obstétricas	24
Pertinência do rastreio universal da trombofilia hereditária na gravidez	29
Prevenção do Troemboembolismo Venoso	30
Conclusão	32
Agradecimentos	33
Bibliografia	34
Anexos	41

Lista de Abreviaturas

ACOG- American College of Obstetrician and Gynecologists

ACO – Contraceptivo Oral

ACCP- American College of Chest Physicians

AT – Antitrombina

aPTT- Tempo de Tromboplastina Parcial Activado

COX – Ciclo-oxigenase

EPF – Estimativa do Peso Fetal

FV – Factor V

FVa – Factor V activado

FVII – Factor VII

FVIII – Factor VIII

FIX – Factor IX

FX – Factor X

FXI – Factor XI

FXII – Factor XII

FT – Factor Tecidual

FVL – Factor V de Leiden

HBPM – Heparina de baixo peso molecular

HNF – Heparina não fraccionada

IC – Intervalo de Confiança

IMC – Índice de massa corporal

OR- *Odds Ratio*

PA – Perímetro abdominal

PAI- Inibidor do activador do plasminogénio

PC – Proteína C

PS – Proteína S

RCIU- Restrição do Crescimento Intra-uterino

TAFI – Inibidor da Fibrinólise Activado pela Trombina

TEV – Tromboembolismo Venoso

TP – Tempo de Protrombina

TV – Trombose Venosa

TVP – Trombose Venosa Profunda

Lista de Figuras e Quadros

Figura I – Representação esquemática da lesão vascular.

Figura II – Representação esquemática da cascata da coagulação.

Figura III – Representação esquemática do sistema fibrinolítico.

Figura IV – Representação esquemática da síntese de prostaglandinas.

Figura V – Quadro resumo das adaptações hematológicas na gravidez.

Figuras baseadas em [2] e [14].

Quadro 1 - Prevalência de Trombofílias Hereditárias.

Quadro 2 - Alterações fisiológicas da concentração dos factores de coagulação durante a gravidez.

Quadro 3 – Trombofílias hereditárias e risco de tromboembolismo venoso durante a gravidez.

Quadro 4 – Hierarquização do risco de tromboembolia venosa para grávidas com trombofilia hereditária e estratégia terapêutica recomendada.

Quadro 5 – Regimes de Anticoagulação

Quadro 6 – Graus de evidência e fontes de informação.

[vide Anexos]

Introdução

A trombofilia é uma doença multigénica causada por defeitos hereditários ou adquiridos, sendo definida como uma predisposição para a trombose. [1]

Para além de constituir um risco aumentado de trombose materna, a trombofilia tem vindo a ser apontada como uma possível causa de complicações obstétricas, nomeadamente, a perda embriofetal recorrente, a morte fetal tardia inexplicada, o descolamento da placenta normalmente inserida (DPPNI), a restrição do crescimento intra-uterino e a pré- eclâmpsia. [2]

Estudos desenvolvidos nesta área têm chamado a atenção para um aumento da prevalência de alguns marcadores de risco trombótico genético (mutações para a Protrombina G20210A, Metilenoetetrahydrofolato Redutase e Factor V de Leiden) e adquirido (Anticorpos Antifosfolípidicos) em mulheres com este tipo de insucesso obstétrico.

Nos últimos anos, tem crescido o interesse em estabelecer correlações entre trombofilia e complicações na gravidez. De facto, o impacto desta patologia é significativo e estima-se que a prevalência de trombofilia na população Ocidental seja de cerca de 15% e que 50% dos indivíduos tenham tido ou venham a ter episódios de tromboembolismo venoso (TEV). [3]

Várias formas de trombofilia hereditária têm vindo a ser identificadas, sendo o seu significado clínico determinado pelo seu risco trombótico e pela frequência na população em geral (Quadro 1).

Durante a gravidez, a mulher sofre profundas alterações da hemóstase, verificando-se um aumento dos níveis de factores pró-coagulantes e uma diminuição dos inibidores naturais da coagulação (Quadro 2). Este estado de hipercoagulabilidade evolui de forma a proteger a mulher da hemorragia pós-parto ou perante um possível abortamento. De facto, a principal causa de mortalidade materna nos países em desenvolvimento é a hemorragia, já nos países desenvolvidos é a doença tromboembólica, uma vez que o acesso a cuidados de saúde permite controlar os episódios hemorrágicos de forma efectiva [4]. Além disso, a gravidez é um estado fisiológico que predispõe a estase devido

à compressão vascular pelo útero gravídico bem como a possibilidade de lesão vascular, tanto durante a gravidez, como no parto, afectando o período do puerpério.

Assim, a gravidez aumenta todos os factores de risco para tromboembolismo considerados na tríade de Virchow (hipercoagulabilidade, estase e dano vascular), de tal modo que a mulher grávida tem cinco vezes maior probabilidade de sofrer um evento tromboembólico, comparativamente à não grávida. [5]

Importa também salientar as condições locais de coagulabilidade na placenta. As células do trofoblasto são semelhantes a células vasculares. As células do sinciotrofoblasto expressam Factor Tecidual (FT) em abundância e níveis baixos de inibidores da via do FT. Nas células endoteliais da veia umbilical ocorre, precisamente, o contrário. [6]

Logo, os efeitos fisiológicos da gravidez podem ser suficientes para despertar outros factores de risco em mulheres com predisposição para eventos tromboembólicos devido a trombofilia hereditária.

Evidência crescente tem vindo a corroborar a hipótese de associação entre trombofilia hereditária e as referidas complicações ocorridas neste período. [7] No entanto, a extensão desta associação tem-se demonstrado muito variável nos diferentes estudos publicados [8]. De igual modo, a orientação clínica em termos de diagnóstico, terapêutica e prognóstico de situações envolvendo mulheres com trombofilia ou suspeita de tal, tem sido alvo de controvérsia. [9]

Inúmeras metanálises e revisões sistemáticas têm surgido na literatura com o intuito de uniformizar os resultados de estudos individuais de coorte, casos controlos, séries de casos entre outros. No entanto, são escassos aqueles que, de forma organizada e simples, conseguem explicitar a importância desta problemática e, como tal, definir a melhor actuação perante cada grávida ou puérpera.

Não obstante, os Serviços de Obstetrícia, Imunohematoterapia, Patologia Clínica e Cirurgia Vascular a nível hospitalar têm trabalhado em prol do melhor para estas doentes, inclusivamente na elaboração de protocolos de estudo de trombofilias na gravidez e puerpério, baseados na sua experiência e evidência científica na área. [10]

Assim, a presente revisão pretende abarcar a literatura mais recente relativa a esta problemática e, como documento de fácil leitura, poder ser consultado e adoptado na busca de uma melhor orientação clínica destas Mulheres, Grávidas ou Puérperas, com ou

sem diagnóstico de Trombofilia Hereditária e para as quais, por alguma razão, se coloca esta possibilidade.

As evidências descritas ao longo deste trabalho são baseadas na publicação do *American College of Chest Physicians*, tal como sumarizado no quadro em anexo (Quadro 6).

Material e Métodos

Foi realizada a pesquisa de artigos em sites de publicação científica das bases *MEDLINE-PubMed*, *UpToDate* e *Elsevier Masson* limitada a artigos em Língua Inglesa, Portuguesa, Espanhola e Francesa. Foram incluídos estudos prospectivos, caso-controlo e artigos de revisão.

A pesquisa incluiu também a consulta de revistas, jornais e actas médicas da área, nomeadamente o *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *Clinical Hemorheology and Microcirculation Journal*, *Journal of Vascular Research*, *Boletim da Sociedade Portuguesa de Hemorreologia e Microcirculação* e a *Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa*.

A selecção ou exclusão de artigos realizou-se de acordo com o conteúdo do título e/ou resumo. A pesquisa foi restringida pela data de publicação, situando-se o intervalo de tempo entre 1993 e 2013. Foram incluídos artigos não abrangidos nos resultados da pesquisa, contudo com relevância para o assunto em epígrafe, citados como referência de outros artigos.

De referir alguns motivos de exclusão de artigos da pesquisa base:

- Complicações da gravidez não directamente relacionadas com patologia trombofílica.
- Hipocoagulação em mulheres grávidas portadoras de próteses valvulares cardíacas.

Hemostase na Gravidez

As propriedades da hemóstase consistem em confinar o sangue circulante ao leito vascular, manter a fluidez do sangue e prevenir a perda excessiva de sangue após uma lesão dos vasos [2]. Os três compartimentos hemostáticos envolvidos neste equilíbrio são os vasos (endotélio e restante parede vascular), as proteínas plasmáticas (pró-coagulantes, anticoagulantes e do sistema fibrinolítico) e as plaquetas que devem ser normais em número e em função.

Quando ocorre uma lesão vascular, independentemente do “agente agressor”, a exposição do colagénio subendotelial e da membrana basal conduz à adesão e agregação plaquetárias e ativação da coagulação, levando à formação de um trombo hemostático que previne a saída de sangue do compartimento vascular e permite os eventos de reparação subsequentes (*figura I*).

A tríade de Virchow está presente na gravidez sendo caracterizada por hipercoagulabilidade, estase venosa e por lesão vascular (lesão endotelial dos vasos pélvicos), podendo ocorrer mesmo no parto vaginal.

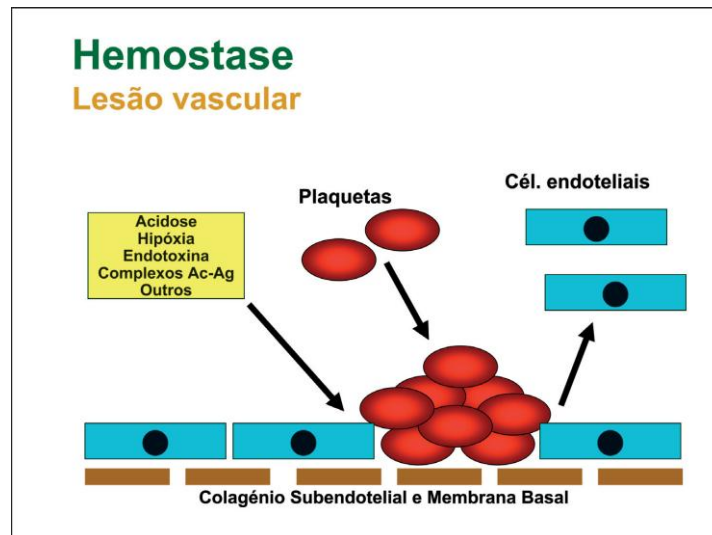


Figura I

Duas vias distintas (intrínseca e extrínseca) conduzem à formação do coágulo de fibrina. Apesar de serem iniciadas por mecanismos distintos, ambas convergem para uma via comum.

A via intrínseca é activada em resposta a alterações da parede vascular na ausência de lesão tecidual, enquanto a via extrínseca é activada quando ocorre uma agressão tecidual. A cascata é complexa e envolve a interacção de múltiplos factores, pelo que o potencial de disfunção pode ocorrer em qualquer uma das várias etapas (*figura II*).

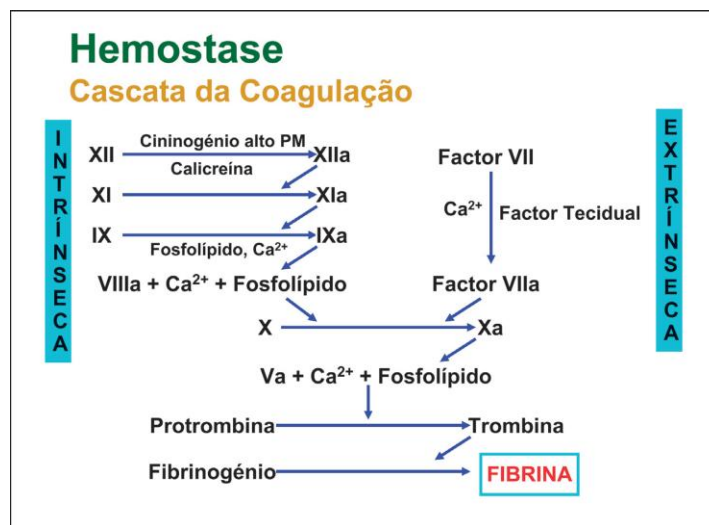


Figura II

Tal como a formação do coágulo, também a sua destruição é importante no processo de reparação da lesão.

A fibrinólise é mediada pelo activador tecidual do plasminogénio que se liga à fibrina activando a plasmina. A plasmina por sua vez degrada a fibrina podendo ser inactivada pela $\alpha 2$ -antiplasmina e pela $\alpha 2$ -macroglobulina.

A fibrinólise é primariamente bloqueada pelo inibidor do ativador do plasminogénio produzido pelo endotélio (PAI-1) e pela placenta (PAI-2) (*figura III*).

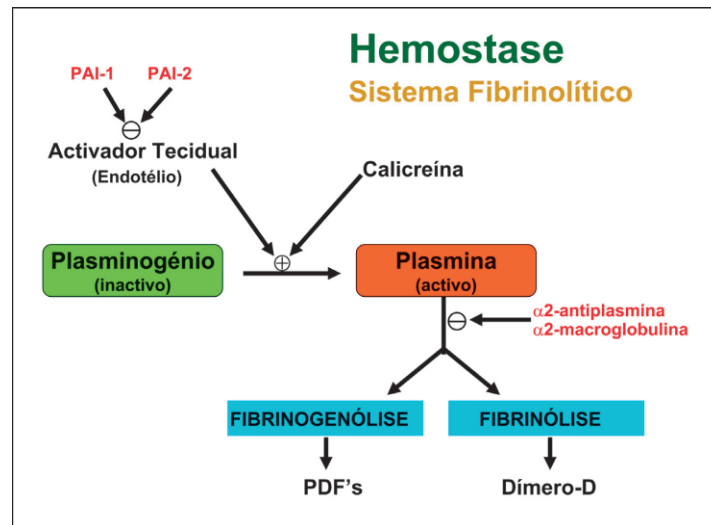


Figura III

Tal como noutros processos biológicos, o sistema da coagulação é regulado por vários mecanismos inibidores que têm por objectivo limitar a extensão das várias reacções bioquímicas e a possível disseminação do processo de coagulação, onde se destacam o sistema da proteína C / proteína S e a antitrombina III. A proteína C é activada na superfície endotelial, enquanto a trombina se liga à trombomodulina (receptor específico para a trombina), transformando a enzima prócoagulante (factor II) num potente activador da proteína C. A proteína C activada, na presença de fosfolípidos da membrana, cálcio e de um cofactor não enzimático (proteína S), inactiva os factores activados, Va e VIIa, inibindo a coagulação. Outro mecanismo fundamental na regulação da hemostase é a inibição de serino-proteases (factores ativados II, X, IX, XI, XII e caliceína), pela antitrombina III. A heparina, quando utilizada em terapêutica, vai interferir com a estrutura bioquímica da antitrombina III, aumentando assim a sua actividade inibitória sobre a hemostase (acção anticoagulante).

As prostaglandinas desempenham também uma função importante na fisiologia da hemóstase (*figura IV*).

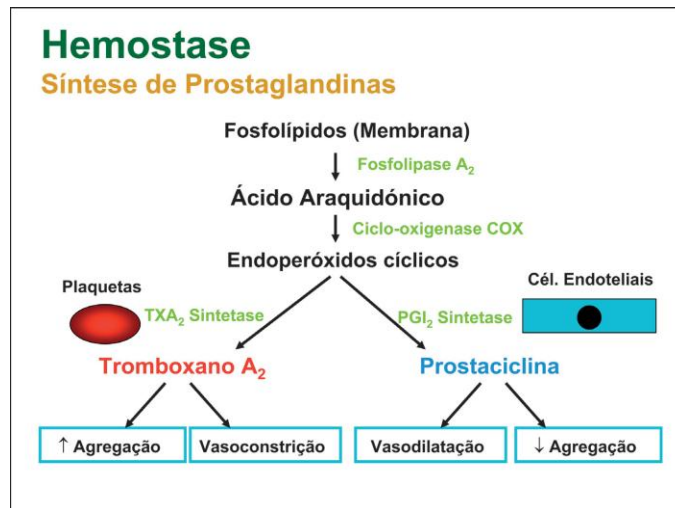


Figura IV

Os fosfolípidos das membranas das plaquetas e das células endoteliais são convertidos em ácido araquidónico pela enzima fosfolipase A₂, que é activada pela trombina e pelo colagénio.

O ácido araquidónico é convertido em prostaglandinas intermédias pela ciclo-oxigenase (COX). Nas plaquetas esses endoperóxidos cíclicos são convertidos em tromboxano A₂ (TxA₂), um vasoconstritor e dos mais potentes agregantes plaquetários descritos.

Nas células endoteliais esses mesmos produtos têm um destino diferente sendo convertidos em prostaciclina (PGI₂), um potente antiagregante plaquetário e vasodilatador.

Adaptações Hematológicas na Gravidez

Durante a gravidez normal, e mediante profundas alterações fisiológicas nos mecanismos hemostáticos, desenvolve-se um estado de hipercoagulabilidade condicionado pelos estrogénios. Este estado protrombótico deve-se: [11, 12, 13]

- ✓ Ao aumento dos pró-coagulantes (factores II, V, VII, VIII, IX, X, XII, aumento major de fibrinogénio)
- ✓ À diminuição dos anticoagulantes naturais (proteína S)
- ✓ Ao aumento da resistência à proteína C activada (APCR), durante o 2º e 3º trimestre da gravidez e na ausência da mutação do factor V Leiden
- ✓ À supressão da fibrinólise (aumento do inibidor do plasminogénio tipo 1 produzido pelo endotélio (PAI-1); aumento do inibidor do plasminogénio tipo 2 produzido pela placenta (PAI-2) e aumento do inibidor de fibrinólise ativado por trombina (TAFI)).

Como já referido, estas adaptações fisiológicas, em conjunto com o aumento da volémia, previnem a hemorragia anormal pós-parto e desempenham uma função sinérgica com a contração miométrial. [14]

A tríade de Virchow está presente na gravidez sendo caracterizada por hipercoagulabilidade, estase venosa e por lesão vascular (lesão endotelial dos vasos pélvicos). Este conjunto de alterações favorece, *per si*, um aumento do risco de tromboembolismo venoso na gravidez e puerpério, independentemente da presença de trombofilias hereditárias ou adquiridas.

O número de plaquetas tende a diminuir cerca de 10% durante a gravidez. A descida mais pronunciada ocorre no último trimestre, podendo ocorrer uma trombocitopenia gestacional ligeira em cerca de 6% a 7% das grávidas. [15]

Em relação às proteínas reguladoras da hemóstase, a concentração de proteína C e de antitrombina III, não variam durante a gravidez. [16] Em relação à proteína S, a sua concentração sérica total não varia enquanto que a proteína S livre, sofre uma redução significativa (40%) no 2º e 3º trimestres.

Do ponto de vista laboratorial, parecem não existir alterações do tempo de protrombina e do tempo de tromboplastina parcial activado (aPPT). [14]

Adaptações hematológicas

Gravidez

- ❖ Estado de Hipercoagulabilidade/ Pró-Trombótico
 - ↑ Pró-coagulantes
 - ↑ Factores II, V, VII, VIII, IX, X, XII
 - ↑ major Fibrinogénio (300-600 mg/dL)
 - ↓ Anticoagulantes naturais
 - ↓↓ proteína S
 - ↑ marginal APCR (na ausência da mutação FV Leiden)
 - Supressão da fibrinólise
 - ↑↑ PAI-2 (placenta)
- ❖ Proteínas reguladoras
 - Proteína S
 - Total: sem alterações
 - Livre: ↓ significativa 2º e 3º T (40%)
 - Proteína C e Antitrombina III
 - Sem alterações

Figura V

Trombofilia Hereditária - definição e descrição

As trombofílias hereditárias são condições genéticas que aumentam o risco de doença tromboembólica e podem ser causadas por inibição insuficiente da cascata de coagulação, por mutações com perda funcional ou por actividade coagulante aumentada através de mutações com ganho de função. [17]

O quadro 3 (*vide* anexo) pretende comparar a prevalência de trombofilia hereditária na população geral e em doentes com tromboembolismo venoso (TEV).

As trombofílias hereditárias mais prevalentes são aquelas que envolvem mutações com ganho de função em factores procoagulantes, destacando-se a heterozigotia para o factor V de Leiden (FVL) (causa mais comum de resistência à PC activada) e a heterozigotia para a mutação G20210A do gene da protrombina que, em conjunto, são responsáveis por cerca de 50-60% dos casos. [18] Outras trombofílias hereditárias devem ser consideradas e, apesar de menos prevalentes, também serão abordadas.

Apesar de, na sua totalidade, estarem presentes apenas em cerca de 8 a 15% da população caucasiana, estas desordens hereditárias parecem ser responsáveis, pelo menos em parte, por mais de metade dos casos de TEV na gravidez. [18]

Factor V de Leiden (F5 R506Q) em homozigotia e heterozigotia e resistência à proteína C activada

A principal causa de resistência à proteína C activada é a mutação na Arg506 do factor V activado (FVa). Tendo em conta a posição crítica do factor V, quer na via da coagulação, quer na via de anticoagulação, esta mutação conduz a um estado de hipercoagulação por duas vias [19]:

Aumento da coagulação: O FVa mutante (FV Q506, Arg506Gln), comumente designado por FVL, é mais lentamente inactivado pela PC activada do que o FVa *wildtype*. Como resultado, uma maior disponibilidade do FVL, irá determinar um aumento da produção de trombina que, por sua vez, determinará um estado hipercoagulante.

Diminuição da anticoagulação: Pensa-se que o FV não mutado, em associação à proteína S, seja um cofactor essencial à activação da proteína C, quer na degradação do factor VIIIa, quer na degradação do factor Va. [20,21] A ausência deste factor, determinará uma diminuição da actividade da proteína C que, por sua vez, traduzir-se-á num declínio da fibrinólise.

O factor V de Leiden é o factor de risco para trombose mais prevalente na população caucasiana (3-7%), no entanto, é raro nas populações nativas de África ou da Ásia. Importa salientar que a resistência à proteína C activada pode ocorrer, embora raramente, na ausência de mutação do Factor V (FV), devido a factores genéticos desconhecidos ou mesmo de forma não hereditária, associada a factores ambientais, como por exemplo, utilização de anticonceptivos orais (ACO), nomeadamente os de 3ª geração. [22, 23, 24]

Mutação G20210A do gene da protrombina em homocigotia e heterocigotia

A mutação activante G20210A do gene da protrombina aumenta os níveis de protrombina em circulação e, sendo esta um precursor da trombina, ocorrerá também um aumento dos níveis de trombina. Consequentemente, este aumento traduzir-se-á num quadro de hipercoagulabilidade. A prevalência desta mutação na população caucasiana é de 0,7-4%, tendo sido a maior prevalência reportada à população Espanhola. [22, 25, 26, 27] Já entre a população negra e asiática, esta mutação é extremamente rara. [27]

Deficiência de Antitrombina (AT), Proteína C (PC) e Proteína S (PS)

A deficiência destes anticoagulantes pode ser determinada por factores ambientais, sejam os que condicionam doença hepática, deficiência severa de vitamina K entre outros. No entanto, mutações dos genes que codificam estas proteínas, apesar de raras, permitem incluí-las nas trombofilias hereditárias. [22]

- A AT é um anticoagulante natural que inibe os factores de coagulação IIa, Xa, XIa e XIIa. Deficiência de AT em homocigotia é causa de morte *in útero*. Este anticoagulante existe no plasma sob duas formas: monómero activo e forma latente inactiva e, curiosamente, esta deficiência hereditária foi a primeira causa de trombofilia hereditária a ser identificada. [28]

Encontram-se descritos dois tipos de deficiência de AT:

Tipo I: deficiência de AT clássica. É a mais comum e consiste numa deficiência quantitativa com níveis de AT no plasma inferiores a metade do valor normal.

Tipo II: Produzida por um defeito molecular discreto na própria proteína. Neste tipo, os níveis plasmáticos de AT estão dentro dos limites da normalidade, mas a actividade da AT está diminuída devido à produção de uma variante do normal.

Actualmente estão descritas mais de 127 mutações que poderão afectar o gene da AT (SERPINC1), contudo a sua descrição excede o âmbito deste trabalho. A prevalência da deficiência de AT é muito baixa, rondando os 0,02% na população caucasiana. A deficiência de AT é considerada a trombofilia hereditária mais grave. [29]

- A PC é um importante factor anticoagulante uma vez que, em conjunto com o seu cofactor, a proteína S, inibe os factores de coagulação Va e VIIIa, diminuindo a formação de trombina e a activação do factor X [30]. A PS circula livre no plasma, podendo funcionar como cofactor da PC ou ligada à proteína de fase aguda *C4b-binding protein*, não apresentando, nesta forma, actividade anticoagulante como cofactor da PC. Contudo, as funções da PS não se limitam à de cofactor da PC. A PS livre também inibe directamente os complexos protrombinase e tenase.

Existem dois tipos de deficiência de PC:

Tipo I: O mais comum. Há uma redução dos níveis antigénicos de PC no sangue, resultando de diminuição da síntese ou da estabilidade da PC (deficiência quantitativa de PC).

Tipo II: Os níveis antigénicos da PC no sangue permanecem inalterados mas com uma actividade funcional diminuída (deficiência qualitativa de PC). O gene da PC (PROC) pode sofrer inúmeras mutações (actualmente descritas 160) [31, 32], com perda de função que levam ao fenótipo da deficiência de PC. [36]

- Quanto à deficiência da PS, uma glicoproteína dependente da vitamina K, estão descritos 3 tipos:

Tipo I: Os níveis de PS total aparecem diminuídos (deficiência quantitativa).

Tipo II: A actividade da PS como cofactor está diminuída existindo valores normais de PS total e livre (deficiência qualitativa), sendo um distúrbio raro e de difícil diagnóstico.

Tipo III: Os níveis de PS livre encontram-se diminuídos e os níveis de PS total normais (deficiência quantitativa de PS livre).

Foram descritas mais de 130 mutações no gene da PS (PROS1), sendo a prevalência deste fenótipo na população geral de 0,03% a 0,13%.

Polimorfismo C677T do gene da metilenotetrahidrofolato redutase em homozigotia ou heterozigotia e hiperhomocisteinemia.

A Homocisteína é um aminoácido com um grupo sulfidril, derivado da metionina. Factores adquiridos, como baixa ingestão de piridoxina, cobalamina e folato podem produzir hiperhomocisteinemia ao interagir com factores genéticos como o polimorfismo C677T do gene da metilenotetrahidrofolato redutase, conhecido por variante termolábil (MTHFR C677T).

MTHFR C677T está associado a hiperhomocisteinemia, mais frequentemente quando presente em homozigotia. Contudo, nem mesmo os homozigóticos para esta variante, parecem ter risco aumentado de eventos tromboembólicos relacionados com a gravidez, provavelmente devido à redução fisiológica dos níveis de homocisteína durante a gravidez ou devido aos efeitos resultantes da suplementação com ácido fólico recomendado a todas as grávidas. [33]

A prevalência na população caucasiana deste genótipo em heterozigotia é de cerca de 34%-37% e em homozigotia de 13,7% [17], sendo semelhante nos indivíduos com eventos tromboembólicos. Assim sendo, parece pouco apelativo o rastreio deste polimorfismo como factor de risco para eventos tromboembólicos. [34]

Os polimorfismos da MTHFR têm sido associados a risco aumentado para defeitos do tubo neural, devido à hiperhomocisteinemia. [35]

Níveis elevados de factores VIII, IX, XI

Está descrito um componente hereditário responsável por níveis elevados de factores de coagulação, mas ainda não foi identificado um polimorfismo ou mutação em concreto.

Importa salientar que, em alguns laboratórios, as baterias de testes para trombofília apenas incluem os níveis de factor VIII (FVIII) e não os dos FIX e FXI. [22]

Trombofilias hereditárias e complicações obstétricas

Está longe de ser consensual a existência de uma relação causal entre trombofilias hereditárias e complicações obstétricas. Mesmo que inúmeros estudos apoiem esta associação [3,6,9, 34,37,38,39] outros parecem não a comprovar. [43,44,45,46,48]

Tendo em conta o facto das trombofilias hereditárias aumentarem o risco de trombose venosa materna [49,50] tem vindo a ser investigada a hipótese destas mesmas desordens causarem trombose no baixo fluxo da interface materno-fetal determinando assim uma série de complicações obstétricas, sejam elas a perda fetal, a pré-eclâmpsia, o comprometimento do crescimento intra-uterino, ou o descolamento da placenta.

O risco de trombose venosa aumenta durante a gravidez devido às alterações fisiológicas já abordadas. A ocorrência de eventos trombóticos é também afectada pela presença de factores de risco adicionais, tais como, idade superior a 35 anos, multiparidade, índice de massa corporal (IMC) elevado, cirurgia recente, fumo e imobilização. Os determinantes de risco com maior relevância parecem ser a história prévia de TEV e a existência de um familiar directo (1º grau) afectado. [51] Nas mulheres com a mutação no FVL, uma história prévia de TEV parece aumentar em cerca de 50% a probabilidade de TEV materno (o risco passa de 0.2% para 10%) [51]. De seguida, as mais recentes associações entre complicações obstétricas e trombofilias hereditárias serão abordadas individualmente.

Abortamento espontâneo / Perda fetal

A causa mais comum de aborto espontâneo durante o primeiro trimestre são as anomalias cromossómicas do feto/embrião, que contabilizam pelo menos 50% das perdas gestacionais precoces.

Outras causas incluem doenças vasculares (como o lúpus eritematoso sistémico), diabetes, problemas hormonais, infecções, anomalias uterinas e trauma accidental ou intencional. A idade materna avançada e uma história prévia de aborto espontâneo surgem associados a um maior risco.

Uma metanálise (*Lancet 2003*) envolvendo 31 casos controlo, estudos transversais e estudos- coorte, evidenciou uma clara associação entre trombofilia hereditária e perda

fetal. Nesta mesma metanálise, verificou-se que o **abortamento tardio** (> 22 semanas) prevalecia em relação ao abortamento precoce (< 13 semanas).

A mutação do factor V de Leiden surge como causa preponderante desta complicação com um OR (7,83) para abortamento tardio recorrente e OR (3,26) para abortamento tardio não recorrente.

Convém, contudo, ressaltar que embora nesta metanálise a deficiência da proteína C e a deficiência de antitrombina apresentem uma associação insignificante com a perda fetal, o tamanho da amostra utilizada não era significativo.

De facto, um grande estudo coorte prospectivo efectuado em 1996 (*Lancet 1996*) tinha já evidenciado um maior risco de abortamento nas mulheres com diagnóstico de trombofilia hereditária vs mulheres sãs (29,4% vs 23,5%), destacando, de entre as principais causas de trombofilias hereditárias, a deficiência de antitrombina como a mais frequente (OR 5,2). De referir ainda que, contrariamente ao estudo anterior, não foram detectadas diferenças percentuais significativas entre as diversas causas (OR (ATIII)- 5,2; OR (PC)- 2,3; OR (PS)- 3,3; OR(FVL)- 2,0). Também neste estudo, a relação entre trombofilia hereditária e abortamento tardio (OR 3,6; IC 95%) foi superior à relação entre trombofilia hereditária e abortamento precoce (OR 1,27; IC 95%).

Mesmo que persistam dúvidas em relação ao peso individual de cada uma das causas de trombofilia hereditária na perda fetal, o que é facto é que, em ambos os estudos, parece ser consensual uma maior associação das trombofilias hereditárias com o abortamento tardio ao invés do abortamento precoce.

Estudos subsequentes realizados em 2006 e 2007 [52,53] vieram elucidar a relação existente entre o FVL e o abortamento tardio. Verificamos que, de facto, o FVL aparece associado, predominantemente, ao abortamento tardio (OR 10,9; IC 95%) vs abortamento precoce (OR 1,76; IC 95%). A mesma relação é válida para com a mutação no gene da protrombina em heterozigotia e deficiência de PS.

Uma análise cuidada dos intervalos de confiança relativos ao risco de **abortamento precoce** em mulheres com trombofilia [9,37] permite pôr em evidência a possibilidade de algumas trombofilias serem protectoras especificamente em relação a este tipo de aborto. Este paradoxo de que a trombofilia materna possa ser protectora de abortamentos precoces não é inesperado, uma vez que o início da gravidez está associado a um

ambiente pobre em oxigénio (cerca de 17+/- 6,9 mmHg entre a 8^a e a 10^a semana de gestação contra 60,7 +/- 8,5 mmHg na 13^a semana) e com baixo fluxo doppler na circulação uteroplacentária. De facto, o oxigénio pode ser prejudicial durante o período embrionário [55]. Assim sendo, o efeito adverso da trombofilia materna no fluxo sanguíneo uteroplacentário e no transporte de oxigénio será prejudicial para o desenvolvimento fetal a partir do 2º semestre, mas não para o desenvolvimento do embrião. [42]

Contudo, parece-me ainda prematuro aferir uma relação entre trombofilia hereditária e perda fetal, tendo em conta o vasto leque de estudos prospectivos e, relativamente recentes, incapazes [45,46,47,57,58,59] de detectarem qualquer associação (excepções: [39, 56]).

Apostar na investigação e numa colaboração multidisciplinar, parece-me o único meio capaz de corroborar ou negar qualquer relação provável.

Restrição do crescimento intra-uterino (RCIU)

O diagnóstico de RCIU é ecográfico e baseado em parâmetros biométricos e biofísicos fetais. Os parâmetros biométricos fetais de referência são o perímetro abdominal (PA) ou a estimativa de peso fetal (EPF) e o limiar de diagnóstico é o percentil 10 [65]. O parâmetro biofísico de referência é a fluxometria Doppler da artéria umbilical. Este diagnóstico pressupõe a datação correcta da gravidez (idealmente entre as 11 e as 14 semanas).

Os factores de risco para RCIU podem ser maternos, fetais ou placentários. Tipicamente, entre os factores de risco maternos estão as doenças valvulares crónicas e a trombofilia hereditária ou adquirida. O descolamento da placenta e os enfartes placentares são anomalias da placenta considerados factores de risco para RCIU. O baixo fluxo que caracteriza a circulação placentária combinado com um estado fisiológico de hipercoagulabilidade e exacerbado na presença de trombofilia hereditária, parece criar o cenário ideal para a ocorrência de trombozes na interface materno-fetal e comprometer as funções placentárias, sendo por isso possível a associação entre trombofilia hereditária e RCIU. No entanto, os estudos publicados são controversos relativamente a esta

associação causal. Apenas a presença do Síndrome antifosfolipídico (doença auto-imune não abordada no âmbito desta revisão) aumenta de forma estatisticamente significativa o risco de RCIU. [9,37]

Embora estudos recentes sugiram um aumento da frequência de RCIU nas mulheres com trombofilia hereditária, nenhuma das causas específicas para estas trombofilias parece prevalecer. [45,46,47,55,57,58,59,60]

Pré-eclâmpsia

A pré-eclâmpsia é caracterizada por tensão arterial elevada (hipertensão) acompanhada pela eliminação de proteínas pela urina (proteinúria) e/ou retenção de líquidos (edema) que ocorre após a 20.^a semana de gravidez, podendo persistir por 4 a 6 semanas pós parto. O diagnóstico baseia-se no aparecimento de tensão arterial (TA) superior ou igual a 140/90 mmHg (devendo esta elevação da TA ser documentada em 2 medições com intervalos de 6 horas) e na detecção de uma proteinúria superior ou igual a 300mg na urina de 24 horas ou por uma elevação persistente desta mesma proteinúria no teste rápido de urina. [66]

A associação entre trombofilia e pré eclâmpsia tem sido tema de grande controvérsia e os resultados dos estudos individuais pareciam, de facto, bastante variáveis.

Contudo, e ao contrário do que muito se especulou, os estudos mais recentes não demonstram qualquer associação entre trombofilia e aumento do risco de pré eclâmpsia. [45,46,47,57,58,59]

Apesar de uma metanálise [9] publicada em 2006 propor um aumento do risco de pré-eclâmpsia para FVL em heterozigotia, mutação do gene da protrombina em heterozigotia, MTHFR C677T em homozigotia e hiperhomocisteinemia, viés de publicação e/ou selecção dos estudos incluídos poderão explicar tais resultados. Mais uma vez, estudos prospectivos refutam qualquer uma destas associações. [45]

Descolamento da placenta

O *abruptio placentae* ou o descolamento da placenta normalmente inserida (DPPNI) é o descolamento da placenta da decídua basal antes do terceiro período do trabalho de parto

(fase da dequitação). É uma causa importante de morbidade materna e perinatal e de mortalidade perinatal. A taxa de mortalidade perinatal é de aproximadamente 12% (versus 0,6% dos nascimentos sem esta complicação). A maioria das mortes perinatais ocorre no útero (cerca de 77%). [67]

A associação entre trombofilia e descolamento da placenta tem sido descrita em vários trabalhos, no entanto, uma metanálise [9] encontrou uma associação estatisticamente significativa apenas para FVL em heterozigotia e mutação do gene da protrombina também em heterozigotia. [9,37]

Os estudos publicados mais recentemente [46,47,58] não comprovam qualquer associação.

Pertinência do rastreio universal da trombofilia hereditária na gravidez

O rastreio universal de trombofilia na gravidez **não é** recomendado devido à baixa prevalência de trombofilia hereditária na população assintomática, baixa penetrância das trombofilias mais prevalentes (mutação do FVL e mutação G20210A do gene da protrombina), custos dos testes genéticos e falta de métodos profiláticos a longo prazo, seguros e viáveis economicamente. Revela-se imprescindível ter em conta os custos, a frequência de resultados positivos em indivíduos assintomáticos, a ansiedade da grávida e a falta de eficácia comprovada das terapêuticas disponíveis contra o potencial de antecipar e prevenir eventos tromboembólicos maternos e morbimortalidade perinatal.

Vários estudos [60,61] mostraram que o rastreio universal de trombofilia na gravidez tem como consequência resultados positivos em mulheres sem qualquer complicação durante a gravidez, levantando um dilema sobre a forma de as acompanhar e, eventualmente, intervir.

Por outro lado, rastrear mulheres com história, seja esta recorrente ou não, de perda fetal, descolamento de placenta, restrição de crescimento intra-uterino ou pré-eclampsia **não está** recomendado devido à falta de evidência de uma relação causal e/ou falta de evidência que a administração de anticoagulantes melhore o prognóstico da gravidez (quadro 4).

Prevenção do Tromboembolismo Venoso

Apesar dos estudos recentes não demonstrarem qualquer associação significativa entre *Trombofílias Hereditárias e Complicações Obstétricas*, é inegável o facto de estas trombofílias condicionarem um aumento do risco tromboembólico na gravidez (Quadro 3). Posto isto, surgem *guidelines* no sentido de estabelecerem uma orientação adequada de grávidas ou puérperas com diagnóstico prévio de trombofilia hereditária.

Baseado no tipo ou tipos de trombofílias presentes é útil, do ponto de vista da abordagem, a classificação da trombofilia em Moderado ou Alto risco trombótico.

Apesar desta tentativa de sistematização cada caso requer uma abordagem individualizada tendo por base o tipo de defeito, a história familiar e a presença de factores de risco adicionais. Estes factores de risco são cruciais na determinação dose e duração da terapêutica antitrombótica durante a gravidez e no puerpério e, na estratégia tromboprolática das futuras gestações.

Trombofílias de Alto Risco

As últimas *guidelines* propostas em 2011 pelo *American College of Chest Physicians* (ACOG), sugerem que as mulheres com elevado risco trombótico [Deficiência de AT; Factor V de Leiden em homozigotia; Mutação G20210A do gene da protrombina em homozigotia; Heterozigotia combinada do factor V de Leiden e mutação G20210a da protrombina] devem receber anticoagulação pré-parto e pós-parto, quer seja ou não conhecida história pessoal e/ou familiar de TEV.

Já as *guidelines* do *American College of Chest Physician* (ACCP), propõe uma actuação diferente consoante a história pessoal e/ou familiar da mulher. Para as mulheres com elevado risco trombótico [Factor V de Leiden em homozigotia e mutação G20210A do gene da protrombina em homozigotia] e sem história prévia de TEV, recomendam anticoagulação pós-parto na ausência de história familiar de TEV e uma anticoagulação pré-parto e pós-parto no caso de existir uma história familiar de TEV.

Trombofílias de Risco Moderado/Baixo

A abordagem de mulheres com trombofílias de risco moderado/baixo (Factor V de Leiden em heterozigotia; Mutação G20210a do gene da protrombina em heterozigotia; Deficiência da proteína C e S) depende não só da história pessoal e familiar de TEV mas também dos factores de risco para TEV.

Mulheres com trombofílias de risco moderado/baixo e com um episódio prévio de TEV possuem um risco elevado de TEV associado à gravidez e, como tal, deverão receber anticoagulação pré-parto e pós-parto.

Já perante mulheres assintomáticas, sem história prévia de TEV e com este tipo de trombofílias, a anticoagulação pré-parto não está preconizada, quer na presença, quer na ausência de história familiar de TEV. O ACCP recomenda uma avaliação do risco individual (obesidade, imobilização prolongada, familiares em 1º grau com história de TEV em idade inferior a 50 anos – *quadro 4*) e uma monitorização dos sinais e sintomas de TEV. Na ausência de factores de risco major, o risco de TEV é inferior a 1%.

Já o ACOG recomenda 7 dias de tromboprolaxia pós-parto nestas mulheres alargando o período para 6 semanas no caso de existir história familiar de TEV ou factores de risco adicionais.

Actualmente, não existem evidências de que a profilaxia pós-parto seja necessária em mulheres com trombofília de risco moderado/baixo. [68]

Conclusão

Nos últimos anos tem-se assistido à descoberta e compreensão fisiopatológica de várias trombofilias hereditárias.

Não existem dúvidas de que as trombofilias hereditárias condicionam um aumento de risco tromboembólico na gravidez. Alguns estudos sugerem uma associação entre alguns tipos de trombofilia hereditária e complicações obstétricas. Contudo, o risco absoluto parece reduzido e varia consideravelmente de publicação para publicação. Para além disso, a capacidade de predizer quais as mulheres trombofílicas em risco de tromboembolismo e quais delas irão desenvolver complicações na gravidez permanece extremamente baixa.

Os estudos prospectivos publicados até agora foram incapazes de estabelecer qualquer associação consistente entre trombofilia hereditária e complicações obstétricas, pelo que **não** se aconselha o seu rastreio nestas situações.

A orientação clínica de grávidas e puérperas com diagnóstico de trombofilia hereditária ou daquelas para as quais, por qualquer razão relacionada com história pessoal ou familiar, se suspeita destes distúrbios da coagulação, apesar de estabelecida não está, consistentemente, corroborada por ensaios clínicos controlados e randomizados.

Para além disso, as diversas medicações antitrombóticas [quadro 5] que temos ao dispor não são completamente isentas de risco, nem comprovadamente eficazes nos diversos estudos publicados. Assim sendo, serão necessários mais ensaios clínicos para avaliar a eficácia da anticoagulação e os efeitos adversos materno-fetais dessa mesma terapêutica.

Agradecimentos

Agradeço em primeiro lugar ao meu orientador, Dr. Jorge Braga, pela disponibilidade e empenho em colaborar com este projecto. Para além do conhecimento e experiência, a sua calma e confiança inspiradoras foram fundamentais.

Agradeço aos meus pais que, apesar da distância, apoiaram-me diariamente e deram “um tudo” para que este meu percurso académico fosse possível; às minhas avós por me ensinarem tanto; à minha irmã Filipa por toda a coragem e determinação transmitidas e aos meus amigos, Zé Maria e Filipa Abreu dos Santos, por acreditarem sempre e tanto em mim.

Bibliografia

1. Seligsohn, L., Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Eng J Med*, 2001. 322; 1222-31
2. Lima, J., Trombofilias e gravidez. *Boletim da Sociedade Portuguesa de Hemorreologia e Microcirculação*, 2006. 21 (5): 6-23.
3. Pabinger, I., Trombophilia and its impact on pregnancy. *Thromb Res*, 2009. 123 Suppl 3: p. S16-21
4. James, A.H., Thromboembolism in pregnancy: recurrence risks, prevention and management. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2008. 20(6): p. 550-6
5. James, A.H., L.R Brancazio, and T.L Ortel, Thrombosis, Thrombophilia and thromboprophylaxis in pregnancy. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2005. 3(2): p. 187-97.
6. Brenner, B., Thrombophilia and pregnancy complications. *Pathophysiol Haemost Thromb*, 2006. 35 (1-2): p. 28-35.
7. Gris, J.C. et al. Prophylaxis and treatment of thrombophilia in pregnancy. *Curr Opin Hematol*, 2006. 13 (5): p. 376-81
8. Sarig, G., G.Vidergor, and B.Brenner, Assessment and management of high-risk pregnancies in women with thrombophilia. *Blood Rev*, 2009. 23(4): p 143-7
9. Robertson, L., et al., Thrombophilia and its impact on pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol*, 2006. 132(2): p.669-74.
10. Cleary-Goldman, J. et al., Thrombophilia and the obstetric patient. *Obst Gynecol*, 2007. 110(3): p.669-74
11. Lockwood, C.J. Heritable coagulopathies in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*, 1999. 54: 754
12. Walker, M.C, PR Garner, E.J Keely, et al. Changes in activated protein C resistance during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1997. 177:162
13. Comp P.C, G.R Thurnau, J. Welsh, C.T Esmon. Functional and immunologic protein S levels are decreased during pregnancy. *Blood*, 1986. 68:881
14. Lima J., Hemostasis in pregnancy. *Boletim da Sociedade Portuguesa de Hemorreologia e Microcirculação*, 2008. 23 (3): 5-8.

15. Kelton J.G., Burrows R., Sherata N., Gestacional thrombocytopenia. *Clin Obstet Gynecol*, 1999. 42(2):327-334
16. Stirling Y., Woolf L., North W. R. et al. Hemostasis in normal pregnancy. *Tromb Haemost*, 1984. 52(2): 176-182.
17. Varga, E., Inherited thrombophilia: key points for genetic counseling. *J Genet Couns*, 2007. 16(3): p. 261-77
18. Greer, I.A., The challenge of thrombophilia in maternal-fetal medicine. *N Engl J Medicine*, 2000. 342 (6): p. 424-5
19. Nicolaes, G.A., B. Dahlback, Factor V and thrombotic disease: description of a janus-faced protein; *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002. 22(4):530.
20. Thorelli, E., R.J Kaufman, and B. Dahlback, Cleavage of factor V at Arg 506 by activated protein C and the expression of anticoagulant activity of factor V. *Blood Rev*, 1999. 93(8):2552
21. Castoldi, E., J.M Brugge, G.A Nicolaes, D. Girelli, G. Tans, J. Rosing, Impaired APC cofactor activity of factor V plays a major role in the APC resistance associated with the factor V Leiden (R506Q) and R2 (H1299R) mutations.; *Blood*, 2004.103(11):4173.
22. Middeldorp, S. and A. Van Hylckama Vlieg, Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? *Br J Haematol*, 2008. 143(3): p. 321-35
23. Bertina, R.M., Koeleman B.P, Koster T., Rosendaal F.R., Dirven R.J., et al., Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*, 1994. 369(6475):64.
24. Post, M.S., J. Rosing, M.J. Van Der Mooren, S. Zweegman, WM Van Baal, P. Kenemans, C.D. Stehouwer, Increased resistance to activated protein C after short-term oral hormone replacement therapy in healthy post-menopausal women; *Ageing Women' and the Institute for Cardiovascular Research-Vrije Universiteit (ICaR-VU)*; *Br J Haematol*, 2002.119(4):1017.
25. Leroyer, C., B. Mercier, E. Oger, E. Chenu, J.F Abgrall, C. Férec, D. Mottier D, Prevalence of 20210 A allele of the prothrombin gene in venous thromboembolism patients. *Thromb Haemost*. 1998. 80(1):49.

26. Bowen D.J., S. Bowle, M. John, P.W. Collins, Factor V Leiden (G1691A), the prothrombin 3'-untranslated region variant (G20210A) and thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase (C677T): a single genetic test genotypes all three loci--determination of frequencies in the S. Wales population of the UK; *Thromb Haemost*, 1998. 79(5):949.
27. Rosendaal F.R., C.J. Doggen, A. Zivelin, V.R. Arruda, M. Aiach, D.S. Siscovick, A. Hillarp, H.H. Watzke, F. Bernardi, A.M. Cumming, F.E. Preston, P.H. Reitsma, Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb Haemost*, 1998. 79(4):706.
28. Egeberg O., Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh*, 1965.13:516.
29. Lane, D., et al., Antithrombin III mutation database: second update. For the plasma Coagulation Inhibitors Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost*, 1997. 77: p. 197-211.
30. Clouse, L.H, P.C. Comp, The regulation of hemostasis: the protein C system; *N Engl J Med*, 1986. 314(20):1298
31. Reitsma P.H, F. Bernardi, R.G. Doig, S. Gandrille, J.S Greengard, H. Ireland, et al., Protein C deficiency: a database of mutations, 1995 update. On behalf of the Subcommittee on Plasma Coagulation Inhibitors of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH. *Thromb Haemost*, 1995. 73(5):876.
32. Lind, B., A.H. Johnsen, S. Thorsen, Naturally occurring Arg(-1) to His mutation in human protein C leads to aberrant propeptide processing and secretion of dysfunctional protein C. *Blood*, 1997. 89(8):2807.
33. Nelson, S.M. and I.A. Greer, Thrombophilia and the risk for venous thromboembolism during pregnancy, delivery, and puerperium. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2006. 33(3): p. 413-27
34. De Stefano, V., et al., Prophylaxis and treatment of venous thromboembolism in individuals with inherited thrombophilia. *Semin Thromb Hemost*, 2006. 32(8): p. 767-80.

35. Botto, L. and K. Yang, 5,10 - Methylene tetrahydrofolate Reductase Gene Variants and Congenital Abnormalities: a Huge Review. *Am J Epidemiol*, 2000. 151(9): p. 862-877.
36. Middeldorp, S. and A. van Hylckama Vlieg, Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? *Br J Haematol*, 2008. 143(3): p. 321-35.
37. Bates, S.M., et al., Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 2008. 133(6 Suppl): p. 844S-886S.
38. Lim, W., J.W. Eikelboom, and J.S. Ginsberg, Inherited thrombophilia and pregnancy associated venous thromboembolism. *BMJ*, 2007. 334(7607): p. 1318-21
39. Preston, F., F. Rosendaal, and I.D. Walker, Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet*, 1996. 348: p. 913-916.
40. Kupferenine, M., A. Eldor, and N. Steinman, Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl Med*, 1999. 340: p. 9-13
41. Bates, S.M., Management of pregnant women with thrombophilia or a history of venous thromboembolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2007: p. 143-50.
42. Carp, H.J., Thrombophilia and recurrent pregnancy loss. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2006. 33(3):p. 429-42.
43. Livingston, J., et al., Maternal and fetal inherited thrombophilias are not related to the development of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 2001. 185: p. 153-157
44. Infante-Rivard, C., G. Rivard, and W. Yarov, Absence of association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth restriction. *N Engl J Med*, 2002. 347: p. 19-25.
45. Dizon-Townson, D., Miller C., Sibai B., et al. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. *Obstet Gynecol*, 2005. 106:517.

46. Said J.M, J.R.Higgins, E.K. Moses, et al. Inherited thrombophilia polymorphisms and pregnancy outcomes in nulliparous women. *Obstet Gynecol*, 2010. 115:5.
47. Silver RM, Zhao Y, Spong CY, et al. Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications. *Obstet Gynecol*, 2010. 115:14.
48. Kjellberg U., van Rooijen M., Bremme K., Hellgren M. Factor V Leiden mutation and pregnancy-related complications. *Am J Obstet Gynecol*, 2010. 203:469.e1
49. Friederich P.W., Sanson B.J., Simioni P., et al. Frequency of pregnancy-related venous thromboembolism in anticoagulant factor-deficient women: implications for prophylaxis. *Ann Intern Med*, 1996. 125:955.
50. Jacobsen A.F, Dahm A., Bergrem A., et al, Risk of venous thrombosis in pregnancy among carriers of the factor V Leiden and the prothrombin gene G20210A polymorphisms. *J Thromb Haemost*, 2010. 8:2443.
51. Zotz RB, Gerhardt A, Scharf RE. Inherited thrombophilia and gestational venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2003. 16:243
52. Kocher O, Cirovic C, Malynn E, et al. Obstetric complications in patients with hereditary thrombophilia identified using the LCx microparticle enzyme immunoassay: a controlled study of 5,000 patients. *Am J Clin Pathol*, 2007. 127:68.
53. Sottilotta G, Oriana V, Latella C, et al. Genetic prothrombotic risk factors in women with unexplained pregnancy loss. *Thromb Res*, 2006. 117:681.
54. McColl MD, Ramsay JE, Tait RC, et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost*, 1997. 78:1183.
55. Watson AL, Skepper JN, Jauniaux E, Burton GJ. Susceptibility of human placental syncytiotrophoblastic mitochondria to oxygen-mediated damage in relation to gestational age. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998. 83:1697.
56. Rodger MA, Betancourt MT, Clark P, et al. The association of factor V leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS Med*, 2010. 7:e1000292.

57. Murphy RP, Donoghue C, Nallen RJ, et al. Prospective evaluation of the risk conferred by factor V Leiden and thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms in pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000. 20:266.
58. Clark P, Walker ID, Govan L, et al. The GOAL study: a prospective examination of the impact of factor V Leiden and ABO(H) blood groups on haemorrhagic and thrombotic pregnancy outcomes. *Br J Haematol*, 2008. 140:236.
59. Lindqvist PG, Svensson PJ, Marsaál K, et al. Activated protein C resistance (FV:Q506) and pregnancy. *Thromb Haemost*, 1999. 81:532.
60. Alfirevic, Z., et al., Postnatal screening for thrombophilia in women with severe pregnancy complications. *Obstet Gynecol*, 2001. 97(5 Pt 1): p. 753-9.
61. Coppens, M., et al., A prospective cohort study on the absolute incidence of venous thromboembolism and arterial cardiovascular disease in asymptomatic carriers of the prothrombin 20210A mutation. *Blood*, 2006. 108(8): p. 2604-7.
62. Lockwood C., Wendel G., Committee on Practice Bulletins— Obstetrics. Practice bulletin no. 124: inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011; 118:730.
63. Thrombosis and Embolism during Pregnancy and the Puerperium, Reducing the Risk (Green-top 37a) <http://www.rcog.org.uk/womens-health/clinical-guidance/reducing-risk-of-thrombosis-greentop37a> (Accessed on May 11, 2012).
64. Dargaud, Y., et al., A risk score for the management of pregnant women with increased risk of venous thromboembolism: a multicentre prospective study. *Br J Haematol*, 2009. 145(6): p. 825-35.
65. Battaglia, F.C, L.O. Lubchenco,, A practical classification of newborn infants by weight and gestational age, *J Pediatr*, 1967.71(2):159.
66. Sibai, B.M., S. Caritis, J. Hauth, National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network, *Semin Perinatol*, 2003. Jun;27(3):239-46.
67. Tikkanen M, T.Luukkaala, M. Gissler ,A. Ritvanen , O. Ylikorkala,J. Paavonen, M. Nuutila, S. Andersson, M Metsäranta. Decreasing perinatal mortality in placental abruption. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2012.

68. Bates, S.M., I.A, Greer, M. Gent, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence Based Clinical Practice Guidelines. Chest, 2012. 141: e691S.

Anexos

Quadro 1 – Trombofilias Hereditárias

	Transmissão	População geral Caucasianos (%)	População com TVP (%)	TVP na Gravidez (%)
Deficiência Antitrombina III	AD	0.02	1 a 2	60
Deficiência Proteína C	AD	0.2 a 0.5	3 a 4	10 a 30
Deficiência Proteína S	AD	0.08	2	10 a 30
FV Leiden	AD	5	20 a 40	40
Protrombina G20210A	AD	2 a 5	6	30
MTHFR C677T (homozigotia)	AR	10	?	?

AD- Autossômico Dominante; AR- Autossômico Recessivo

Adaptado de Seligsohn & Lubetsky (2001). Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Eng J Med*; 344: 1222-31.

Quadro 2 – Alterações fisiológicas da concentração dos factores de coagulação durante a gravidez

Factor Procoagulante	Alterações durante a gravidez
Factor II de coagulação	Aumenta
Factor V de coagulação	=
Factor VII de coagulação	Aumenta
Factor VIII de coagulação	Aumenta
Factor IX de coagulação	=
Factor XII de coagulação	Aumenta
Trombina (FIIa)	Aumenta
Fibrinogénio (FI)	Aumenta
Inibidores da activação do plasminogénio 1 e 2	Aumenta
Factor anticoagulante	Alteração durante a gravidez
Inibidor da Via do Factor Tecidual	Aumenta ligeiramente
Proteína C	=
Proteína S	Diminui
Antitrombina III	=

Adaptado de James, A.H., Thromboembolism in pregnancy: recurrence risks, prevention and management. Clin Obstet Gynecol, 2008. 20(6): p. 550-6

Quadro 3 – Trombofilias hereditárias e risco de tromboembolismo venoso durante a gravidez

	Prevalência na população geral (%)	Risco de TEV durante a gravidez (mulheres sem história de TEV prévio) (%)	Risco de TEV durante a gravidez (mulheres com história de TEV prévio) (%)	Percentagem de TEV durante a gravidez (%)
Heterozigotia do factor V de Leiden	1-15	<0,3	10	40
Homozigotia do factor V de Leiden	<1	1,5	17	2
Heterozigotia do gene da Protrombina	2-5	<0,5	>10	17
Homozigotia do gene da protrombina	<1	2,8	>17	0,5
Heterozigotia Factor V Leiden / Gene da protrombina	0,01	4,7	>20	1-3
Deficiência de Antitrombina	0,02	3-7	40	1

Deficiência da proteína C	0,2-0,4	0,1-0,8	4-17	14
Deficiência da proteína S	0,03-0,13	0,1	0-22	3

TEV: tromboembolismo venoso

Adaptado de ACOG Practice Bulletin #124. Inherited thrombophilias in pregnancy. Obstet Gynecol 2011; 118:730

Quadro 4- Hierarquização de risco de tromboembolia venosa para grávidas com trombofília hereditária e estratégia profiláctica recomendada

História pessoal de tromboembolismo venoso	Tromboembolismo venoso durante a gravidez ou AVC isquémico ou TEP ou TVP em idade menor que 16	6
	TEP espontâneo ou induzido por estrogénios ou TVP proximal	3
	TEP ou TVP proximal induzido por factor de risco transitório	2
	TVP distal espontânea ou induzida por estrogénios	2
	TVP distal induzida por factor de risco transitório	1
	História pessoal de tromboembolismo venoso positiva	Tromboembolismo venoso recorrente
Trombofília	Trombos venosos residuais	3
	Tromboembolismo venoso recente (<2 anos)	2
	Mutação homozigótica ou trombofílias combinadas	3
	Deficiência de PC, deficiência de PS, FVL em heterozigotia, mutação G20210a do gene da protrombina em heterozigotia	1
	História familiar de tromboembolismo venoso recorrente ou severo sem qualquer trombofília	1

Outros factores de risco	doagnosticada	
	Imobilização	2
	Gravidez gemelar	1
	Idade > 35 anos	1
	IMC > 30	1
<u>Pontuação total</u>	Pontuação total < 3	Nenhuma profilaxia antenatal
	Pontuação total ≥ 6	Profilaxia com heparina desde o início da gestação
	Pontuação total entre 3 e 5	HBPM no 3º trimestre de gestação

AVC: Acidente vascular cerebral; FVL: Factor V de Leiden; IMC: Índice de Massa Corporal; PC: Proteína C; PS: proteína S; TEP: Tromboembolismo pulmonar ; TEV: tromboembolismo venoso;

Adaptado de Dargaud, Y., et al., A risk score for the management of pregnant women with increased risk of venous thromboembolism: a multicentre prospective study. Br J Haematol, 2009. 145(6): p. 825-35.

Quadro 5 – Regimes de Anticoagulação

Conduta	Dosagens
HBPM profiláctica ✕	Enoxaparina, 40mg SC, 1x/d
	Dalteparina, 5.000U SC, 1x/d
	Tinzaparina, 4.500U SC, 1x/d
HBPM terapêutica	Enoxaparina, 1mg/Kg , 12/12h
	Dalteparina, 200U/kg, 1x/d
	Tinzparina, 1.75U/kg, 1x/d
	Dalteparina, 1.00U/Kg, 12/12h
HNF profiláctica	HNF, 5.000-10.000U SC, 12/12h
	HNF, 5.000-7.500U SC, 12/12h no 1º trimestre
	HNF, 7.500-10.000U SC, 12/12h no 2º trimestre
	HNF, 10.000U SC, 12/12h no 3º trimestre, a menos que aPPT seja elevada
HNF terapêutica	HNF, $\geq 10.000U$ SC, 12/12h em doses ajustáveis para manter o aPTT no intervalo terapêutico 1.5-2.5 , 6 horas após a injeção
Anticoagulação pós-parto	HBPM/HNF durante 4-6 semanas ou Antagonistas da Vitamina K durante 4-6 semanas com um INR alvo de 2.0-3.0
Vigilância	A vigilância clínica e/ou investigação objectiva poderá ser necessária em mulheres com sintomas sugestivos de TVP ou TEP.

HBPM: Heparina de baixo peso molecular; HNF: Heparina não fraccionada; TVP: Trombose venosa profunda; TEP: Tromboembolismo pulmonar; INR: Índice internacional normalizado.

✕ Necessidade de ajustar as doses perante pacientes com excesso/ déficit de peso corporal.

Adaptado de ACOG Practice Bulletin #123. Thromboembolism in pregnancy. Obstet Gynecol 2011; 118:718

Quadro 6- Graus de Evidência e fontes de informação

Grau de Evidência	Descrição
1	Recomendação forte. Os benefícios ultrapassam os riscos e justificam os custos.
2	Recomendação fraca. A magnitude dos benefícios, riscos e custos é incerta.
Fontes de Informação	
A	Elevada qualidade.
B	Qualidade moderada.
C	Baixa qualidade.

Adaptado de Bates, S.M., et al., Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence- Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition).

Chest, 2008. 133(6 Suppl): p. 844S-886S