

TROMBOFILIA ADQUIRIDA NA GESTAÇÃO: DIAGNÓSTICO LABORATORIAL.

THROMBOPHILY ACQUIRED IN PREGNANCY: LABORATORY DIAGNOSIS.

¹REIS, Lílian Gomes Campeão; ² COSTA MORAES, Thalita; ³ VENERANDO, Roberto

^{1, 2 e 3}Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos-Unifio/FEMM

RESUMO

As trombofilias adquiridas são preditoras do Tromboembolismo Venoso. Este se apresenta como a terceira causa de mortalidade no mundo, caracterizado por distúrbios do sistema de coagulação, que podem agravar o quadro durante a gravidez. O seu diagnóstico laboratorial é complexo. Este estudo teve como objetivo realizar uma revisão integrativa da literatura sobre a trombofilia adquirida na gravidez e o diagnóstico laboratorial. Foi realizada uma síntese com 14 artigos, selecionados de modo responsivo ao objetivo, pesquisado nas bases de dados: *Pubmed*, *Scielo*, *Medline*, *Lilacs* e *Google acadêmico*. Selecionou-se os artigos completos e originais nos idiomas inglês e português com o horizonte de tempo entre 2009 a 2020. Desse modo, entre as trombofilias, em especial as gestacionais de origem adquirida destacam-se a Síndrome Antifosfolípide, no qual manifesta-se com gravidade em gestantes predispostas. O diagnóstico laboratorial ainda apresenta dificuldades, devido a ocorrer alterações de ordem genéticas e adquiridas. Neste contexto há a necessidade de padronização e consenso das instituições de saúde, evitando que ocorra prejuízos ao diagnóstico clínico.

Palavras-chave: Trombofilias; Trombofilia Adquirida Gestacional; Diagnóstico Laboratorial.

ABSTRACT

Acquired thrombophilia are predictors of Venous Thromboembolism. This is the third leading cause of mortality in the world, characterized by disorders of the coagulation system, which can aggravate the condition during pregnancy. Its laboratory diagnosis is complex. This study aimed to conduct an integrative review of the literature on thrombophilia acquired during pregnancy and laboratory diagnosis. A synthesis was carried out with 14 articles, selected responsively to the objective, searched in the databases: *Pubmed*, *Scielo*, *Medline*, *Lilacs* and *Google scholar*. Complete and original articles were selected in the English and Portuguese languages with a time horizon between 2009 and 2020. Thus, among the thrombophilias, especially the gestational ones of acquired origin, the Antiphospholipid Syndrome stands out, in which it manifests itself with severity in predisposed pregnant women. The laboratory diagnosis still presents difficulties, due to genetic and acquired changes. In this context, there is a need for standardization and consensus of health institutions, preventing damage to the clinical diagnosis.

Keywords: Thrombophilias; Gestational Acquired Thrombophilia; Laboratory Diagnosis.

INTRODUÇÃO

A gravidez representa um estado fisiológico de hipercoagulabilidade, definida como a tendência ao desenvolvimento de trombose e pode ser secundária a causas hereditárias e/ou adquiridas. As alterações protrombóticas fisiológicas e o efeito adicional dos fatores trombofílicos representam comumente o pano de fundo da trombose relacionada à gravidez (HOTOLEANU, 2019).

As trombofilias são uma das causas de tromboembolismo venoso (TEV), recorrentes de anormalidades no sistema circulatório, causando distúrbios no

sistema de coagulação. Devido a fatores fisiológicos, a gestante tem mais probabilidades de desenvolverem trombose de acordo com os três fatores da tríade de Virchow: lesão ao endotélio vascular, estase venosa e o estado de hipercoagulabilidade (HILMANN, STEFFENS, TRAPANI JUNIOR, 2015; BRUM *et al.*, 2019; NASCIMENTO *et al.*, 2019; BRASIL, 2020).

O TEV, considerado um transtorno ou aumento da coagulação sanguínea nas veias, especialmente de membros inferiores, é definido como a terceira causa de mortalidade no mundo atrás apenas do infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico. Algumas condições clínicas favorecem o TEV, que pode se manifestar isoladamente ou associado à Embolia Pulmonar (EP) e Trombose Venosa Profunda (TVP). A doença trombótica venosa, na gestação e no puerpério ao longo do tempo mostrou uma diminuição enquanto causa letal, apesar da grande barreira e limitações para seu diagnóstico (OLIVEIRA, MARQUES, 2016; PREHL *et al.*, 2018; NASCIMETO *et al.*, 2019).

A trombofilia hereditária é consequência de mutações que levam a perda de função como as deficiências de Anti-trombina, Proteína C, Proteína S e/ou por mutações que levam a um ganho de função como a mutação na Protrombina (G20210A) e no Fator V Leiden. Embora alguns estudos tenham demonstrado a contribuição da trombofilia hereditária para um desfecho adverso da gravidez (por exemplo, pré-eclâmpsia, descolamento da placentária, atraso no crescimento intrauterino, perda fetal) a associação ainda é controversa. A principal trombofilia adquirida associada a um risco trombótico aumentado e complicações da gravidez, como perda fetal recorrente, morte fetal, pré-eclâmpsia e restrição de crescimento intrauterino, é representada pela Síndrome Antifosfolípide (SAF) (HOTOLEANU, 2019; ANDRADE *et al.*, 2019; LINEMANN, HART, 2019; BRASIL, 2020).

No entanto, devido à complexidade de se realizar o diagnóstico laboratorial das trombofilias, tendo em vista a dualidade de origens, deve-se atentar para evitar a má classificação, o diagnóstico não deve ser feito baseado em um único resultado de teste anormal. Assim, testes repetitivos quando o paciente não está sobre terapia anticoagulante é obrigatório para confirmar o diagnóstico. Triagem para a SAF compreende testes para Anticoagulantes Lúpicos (AL) e a presença de Anticorpos IgG ou AgM direcionados contra fosfolípidios e proteínas de ligação fosfolipídica, como β -2-glicoproteína-I. Uma combinação de ensaios para coagulação tem sido recomendado para demonstrar atividade de AL, enquanto

imunoensaios de fase sólida permitem a detecção de anticorpos Anti-Cardiolipina e Anti- β -2-glicoproteína-I. O diagnóstico de SAF requer a persistência de Anticorpos Antifosfolipídicos por pelo menos 12 semanas, juntamente com características trombóticas e/ou obstétricas de SAF (LINEMANN; HART, 2019).

O presente estudo tem como objetivo geral realizar uma revisão integrativa da literatura sobre trombofilia adquirida na gestação e seu diagnóstico laboratorial.

METODOLOGIA

O presente estudo se fez pela realização de uma revisão integrativa da literatura, foi realizado uma síntese do conhecimento sobre o tema abordado com 14 artigos publicados no período de 2009 a 2020, selecionados os responsivos ao objetivo da pesquisa. Foram acessadas as seguintes bases de dados: *Pubmed*, *Scielo*, *Medline*, *Lilacs* e Google acadêmico. Utilizou se para a consulta os seguintes descritores: Trombofilias, Trombofilia Adquirida Gestacional. Diagnóstico Laboratorial. O estudo teve como critérios de inclusão somente artigos que disponibilizassem seu texto completo no idioma inglês e português. Excluíram-se as publicações que se repetiam nas bases de dados e artigos que não respondiam aos objetivos do estudo.

DESENVOLVIMENTO

A trombofilia, como predisposição à trombose, apresenta-se como etiologia multifatorial, e a presença de uma alteração laboratorial genética ou adquirida é apenas um dos muitos fatores que determinam seu risco tendo pouca prevalência na população geral (NASCIMENTO *et al.*, 2019).

Ao gerar um quadro de hipercoagulabilidade, a trombofilia, aumenta o risco para trombose. Assim, o TEV consiste na formação de trombos na microvasculatura resultando no fechamento dos vasos sanguíneos, o que resulta na redução do fluxo sanguíneo do tecido, podendo por consequência causar uma possível lesão no local (BRUM *et al.*, 2019).

Considera-se importante ressaltar que em consequência ao estado de hipercoagulabilidade ocasionada pela gestação, juntamente com alterações hormonais e fisiológicas; a gestante ou puérpera possuem maior predisposição para o desenvolvimento trombose venosa profunda, onde pode desencadear um TEV, entre outros. Aponta-se como principais complicações na gravidez: edemas,

alterações cutâneas, desprendimento placentário, pré-eclâmpsia, restrição de crescimento fetal, parto prematuro e aborto espontâneo de repetição. Desse modo, a identificação de gestantes com risco aumentado e o acompanhamento precoce da Atenção Primária em saúde, garante um melhor prognóstico relacionado à trombofilia (RAMOS *et al.*, 2018; BRASIL, 2020).

A incidência do TEV se difere consideravelmente entre mulheres grávidas e não grávidas, proporcionando assim importantes implicações clínicas. Desse modo, na gestação, o risco de TEV é de 4 a 5 vezes maior em relação a mulheres não grávidas na mesma faixa etária. Contudo, esta patologia apresenta-se como a principal causa de mortalidade materna em países desenvolvidos, ou seja, estima-se 20 a 30% das mortes; no entanto, no Brasil não há dados oficiais suficientes para se demonstrar a doença tromboembólica como causa de morte materna. Entretanto, nos Estados Unidos essa condição clínica ocasiona cerca de 9,3% das mortalidades maternas (PREHL *et al.*, 2018; BRASIL, 2019).

Dentre as trombofilias adquiridas, a SAF é a manifestação clínica relevante, devido ao elevado índice de mortalidade, onde geralmente são desencadeados em adultos jovens e de meia idade, ou seja, estima-se 85% dos doentes são da idade de 15 a 50 anos. Aliás, essa condição clínica ocorre mais comumente em mulheres, desse modo, o risco de desenvolver uma doença tromboembólica é cerca de 7 a 25 em 10.000 gestações (HILMANN, STEFFENS, TRAPANI JUNIOR, 2015; COSTA, CIRQUEIRA, CÂMARA, 2019).

Em decorrência, a trombofilia acomete aproximadamente de 15% da população em geral, sendo mais frequente em gestantes. Quando não tratada, a taxa de natalidade reduz para 10%, entretanto, com o tratamento a taxa sobe para 85 a 90% de nascidos vivos (COSTA; CIRQUEIRA; CÂMARA, 2019).

A SAF define-se como distúrbios autoimunes que favorecem a eventos tromboembólicos arteriais e venosos, que é causada pela presença de anticorpos anticoagulantes circulantes, onde os anticorpos atuam ativamente no processo de hemostasia da coagulação, realiza assim o aumento da adesão plaquetária, o que resulta em uma possível trombose. Pode ocorrer então, parto prematuro, pré-eclâmpsia e eventos não trombóticos ou manifestações pouco reconhecidas como a anemia hemolítica, espessamento das válvulas cardíacas, livedo reticularis, insuficiência renal entre outras. Além disso, os anticorpos mais relevantes nessas distúrbios são: Anticardiolipina, Anticoagulante Lúpico e Anticorpo AntiB2-

glicoproteína I (B2GPI). No entanto, o anticorpo Anticardiolipina predomina-se entre os demais, que são responsáveis por 20% dos casos com Tromboembolismo Pulmonar (BRUM *et al.*, 2019; TYAGI, BOSE, DANGE, 2019).

Para o diagnóstico da SAF de alto risco em mulheres grávidas, necessita-se da presença de apenas um critério clínico relacionado à no mínimo a um critério laboratorial sendo eles: Histórico de óbito fetal com mais de dez semanas com produto morfológicamente normal e sem causa aparente; Histórico de pelo menos três abortamentos precoces de menos de 10 semanas e sem causa aparente; Um ou mais episódios de trombose venosa ou arterial onde se realiza o exame de imagem ou evidência histológica e sem sinal de vasculite; Histórico de parto prematuro antes de 34 semanas com pré-eclâmpsia grave, eclâmpsia ou insuficiência placentária (BRASIL, 2019; BRASIL, 2020).

Apesar de o risco de TEV ser cerca de quatro vezes maior na gravidez do que nas mulheres não grávidas em idade fértil, não há evidência científica de que a incorporação da pesquisa de trombofilia no pré-natal, como muitas vezes é solicitada, seja útil. A literatura preconiza que a investigação laboratorial seja norteada por anamnese e histórico familiar de trombooses, sendo preconizada quando seu resultado impactará potencialmente na conduta clínica. Estudos de custo-efetividade mostraram que o uso indiscriminado dos testes de trombofilia na população geral não foram efetivos em prevenir mortes ou outros eventos (FAVOLORO, MCDONALD, LIPPI, 2009; NASCIMENTO *et al.*, 2019).

Até recentemente, diagnóstico laboratorial de trombofilia foi baseado na investigação das vias anticoagulantes plasmáticas para detectar deficiências da Antitrombina, Proteína C, e Proteína S e na busca por Disfibrinogenemia e anticorpos Antifosfolípides/Anticoagulantes Lúpicos. Mais recentemente, investigações laboratoriais incluíram Resistência a Proteína C ativada (APC), atribuível ou não à presença de mutação no Fator V Leiden; Hiperprotrobinemia atribuível à presença da mutação no gene da protrombina (G20210A); e Hiperhomocisteinemia atribuível ao comprometimento da via metabólica relevante por causa de deficiências enzimáticas e/ou de vitaminas. Desta forma, as condições congênitas ou adquiridas acima estão estabelecidas, associadas a um risco aumentado de trombose venosa e, mais raramente, trombose arterial (FAVOLORO; MCDONALD; LIPPI, 2009).

Desta forma, a padronização e o estabelecimento de consenso dentro das instituições de saúde, com sugestões para abordagem clínica, contribuem para melhorar o manejo do grupo de risco ser avaliado e minimizar os riscos de intercorrências (NASCIMENTO *et al.*, 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A trombofilia adquirida, como predisponente de TEV na gestação, deve ser avaliada segundo os protocolos de saúde e focar na análise dos fatores hereditários e adquiridos, devido à complexidade de seu diagnóstico. É notório a necessidade de padronização e consenso entre as instituições de saúde, a fim de evitar intercorrências no diagnóstico laboratorial, que prejudiquem o diagnóstico clínico.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, J. R. *et al.* A história obstétrica de gestantes com trombofilias hereditárias. **Clin. Biomed. Res.**, Porto Alegre, v.39, n.2, 2019. p.144-151.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia, no âmbito do SUS.** Brasília, DF, 2020. 23p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Exames diagnósticos para trombofilia em gestantes.** Brasília, DF, 2019. 20p.
- BRUM, J. F. *et al.* Trombofilia Genética e Adquirida e o Polimorfismo da Enzima Metilenotetrahidrofolato Redutase (MTHFR). **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR.**, Maringá, v.27, n.3, 2019. p.92-98.
- COSTA, A. B. P; CIRQUEIRA, R. P; CÂMARA, A. M. Trombofilia Gestacional: Revisão de Literatura. **Id online Rev. Mult. Psic.** v.13, n.43, 2019. p.398-406.
- FAVOLORO, E. J.; MCDONALD, D.; LIPPI, G. Laboratory investigation of thrombophilia: the good, the bad, and the ugly. **Semin Thromb Hemost.** Stuttgart, v. 35, n, 7, p. 695-710, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0029-1242723>. Acesso em 10 ago. 2020.
- HILMANN, B. R.; STEFFENS, S. M.; TRAPANI JUNIOR, A. Trombose de veia renal no puerpério: relato de caso. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, São Paulo, v.37, n.12, 2015. p.593-597.
- HOTOLEANU, C. Thrombophilia in Pregnancy. **International Journal of Cardiovascular Practice**, Tehran, v. 4, n. 1, 2019. p.1-6.

LINNEMANN, B.; HART, C. Laboratory Diagnostic in Trombophilia. **Hämostaseologie**, Stuttgart, v.30, n.1, 2019. p.49-61.

NASCIMENTO, C. M. D. B. *et al.* Consenso sobre a investigação de trombofilia em mulheres e manejo clínico. **Einstein**, São Paulo, v.17, n.3, 2019. p.1-7.

PREHL, V. B.; MOURA, G. L. C.; DIAS, F. C. F.; ROSA, R. T. A. S.; COSTA JUNIOR, A. F. Etiopatogenia e diagnóstico da trombose venosa profunda na gestação: Revisão de Literatura. **Revista de Patologia do Tocantins**, Palmas, v.5, n.4, 2018. p.51-55.

RAMOS, A. S. M. B.; BARROS, D. C.; ALMEIDA, H. F. R.; SOUZA, I. B. J.; FONTENELE, R. M. Eventos Tromboembólicos em mulheres grávidas e puérperas. **Enciclopédia Biosfera, Centro Científico Conhecer**, Goiânia, v.15, n.28, 2018. p.1213-1226.

OLIVEIRA, A. L. M. L.; MARQUES, M. A. Profilaxia de tromboembolismo venoso na gestação. **J. Vasc. Bras.**, São Paulo, v.15, n.4, 2016. p.293-301.

TYAGI, S.; BOSE, D.; DANGE, P. Thrombophilia: Hereditary and Acquired. *In*: SAXENA, R; PATI, H.(eds). **Hematopathology**. Singapore: Springer, 2019. p.361-376. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-981-13-7713-6_21. Acesso em 04 set. 2020.