

UNILEÃO  
CENTRO UNIVERSITÁRIO LEÃO SAMPAIO  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

ANA BEATRIZ AGUIAR BATISTA

**CAUSAS, CONSEQUÊNCIAS E TRATAMENTO DA TROMBOFILIA NA MULHER:  
UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Juazeiro do Norte – CE

2020

ANA BEATRIZ AGUIAR BATISTA

**CAUSAS, CONSEQUÊNCIAS E TRATAMENTO DA TROMBOFILIA NA MULHER:  
UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso – Projeto de pesquisa, apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Biomedicina do Centro Universitário Leão Sampaio, em cumprimento às exigências para a obtenção parcial do grau de bacharel em Biomedicina.

**Orientador:** Prof. Esp. Francisco Yhan Pinto Bezerra

Juazeiro do Norte – CE  
2020

ANA BEATRIZ AGUIAR BATISTA

**CAUSAS, CONSEQUÊNCIAS E TRATAMENTO DA TROMBOFILIA NA MULHER:  
UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso – Projeto de pesquisa, apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Biomedicina do Centro Universitário Leão Sampaio, em cumprimento às exigências para a obtenção parcial do grau de bacharel em Biomedicina.

**Orientador:** Prof. Esp. Francisco Yhan Pinto Bezerra

Data de aprovação: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Esp. Francisco Yhan Pinto Bezerra  
Orientador

---

Prof<sup>ª</sup>. Esp. Fabrina de Moura Alves Correia  
Examinador 1

---

Prof<sup>ª</sup>. Esp. Maria Dayane Alves de Aquino  
Examinador 2

Ao meu filho Arthur

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Todo Poderoso Deus, Autor da nossa redenção que me deu força e determinação para nunca desistir.

A esta douta Instituição, bem como ao corpo docente de demais funcionários que me proporcionaram momentos inesquecíveis e os ensinamentos necessários para que eu chegasse até aqui e me preparando para o mercado de trabalho.

Aos meus colegas de curso que caminharam comigo, os quais construímos laços que levaremos para a vida toda.

À minha família que me apoiou e que foi fundamental na concretização deste sonho.

# CAUSAS, CONSEQUÊNCIAS E TRATAMENTO DA TROMBOFILIA NA MULHER: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Ana Beatriz Aguiar Batista<sup>1</sup>, Francisco Yhan Pinto Bezerra<sup>2</sup>

## RESUMO

A trombofilia é considerada, nos últimos anos, uma das principais causas de morbimortalidade gestacional. Portanto, o tema deste estudo tem como objetivo analisar a ocorrência de trombofilia durante a gravidez, considerada nos últimos anos uma das principais causas de morbimortalidade gestacional, uma vez que sua incidência é cinco vezes maior nas gestantes quando comparadas às mulheres que não estão grávidas. Nesse sentido, o objetivo geral desta pesquisa buscou realizar uma revisão bibliográfica sobre trombofilia na gravidez, utilizando como metodologia a revisão integrativa da literatura, onde buscou responder quais são os fatores determinantes que corroboram a ocorrência de trombofilia na gravidez. Onde foi possível perceber que a trombose pode ocorrer por várias razões, no entanto, um dos fatores mais conhecidos e comprovados está relacionado ao uso de contraceptivos orais (pílulas combinadas, de estrogênios, de progestagênios). Portanto, esta pesquisa se justifica principalmente pela escassez de estudos que apresentem evidências científicas, capazes de comprovar a melhor abordagem diagnóstica e terapêutica da trombofilia na forma hereditária durante a gravidez. Assim, foi possível concluir que o uso de contraceptivos orais resulta em um aumento de aproximadamente três vezes no risco de trombose venosa e tromboembolismo pulmonar. Esse risco é ainda maior em pacientes com mutações na protrombina e fator V de Leiden. O aumento do risco trombótico parece ser uma consequência da resposta da fase aguda, com aumento das proteínas C-reativas e fatores de coagulação e redução de anticoagulantes.

**Palavras-chave:** Contraceptivos; Diagnóstico; Gravidez; Tratamento e Trombofilia.

## CAUSES, CONSEQUENCES AND TREATMENT OF THROMBOPHILIA IN WOMEN: A LITERATURE REVIEW

Thrombophilia is considered, in recent years, one of the main causes of gestational morbidity and mortality. Therefore, the theme of this study aims to analyze the occurrence of thrombophilia during pregnancy, considered in recent years to be one of the main causes of gestational morbidity and mortality, since its incidence is five times higher in pregnant women when compared to women who are not pregnant. In this sense, the general objective of this research sought to carry out a bibliographic review on thrombophilia in pregnancy, using as methodology the integrative literature review, where it sought to answer which are the determining factors that corroborate the occurrence of thrombophilia in pregnancy. Where it was possible to realize that thrombosis can occur for several reasons, however, one of the most known and proven factors is related to the use of oral contraceptives (combined pills, estrogens, progestogens). Therefore, this research is justified mainly by the scarcity of studies that present scientific evidence, capable of proving the best diagnostic and therapeutic approach to thrombophilia in the hereditary form during pregnancy. Thus, it was possible to conclude that the use of oral contraceptives results in an approximately three-fold increase in the risk of venous thrombosis and pulmonary thromboembolism. This risk is even greater in patients with prothrombin and factor V Leiden mutations. The increase in thrombotic risk seems to be a consequence of the acute phase response, with an increase in C-reactive proteins and coagulation factors and a reduction in anticoagulants.

<sup>1</sup>Discente do curso de Biomedicina da UNILEÃO. Email: a.b.aguiarbatista@gmail.com

<sup>2</sup>Docente do curso de Biomedicina da UNILEÃO. Email: yhanbezerra@leaosampaio.edu.br

**Keywords:** Contraceptives; Diagnosis; Pregnancy; Thrombophilia and Treatment.

## 1 INTRODUÇÃO

A trombofilia é conhecida por uma tendência chamada sangue espesso, caracterizada por eventos trombóticos venosos (MALACARNE, 2016). Pode ser de origem hereditária, quando há uma anormalidade que predispõe à oclusão vascular; ou adquirido devido a outra condição clínica, como imobilização, cirurgia, síndrome antifosfolípide, neoplasia ou uso de medicamentos (ABCMED, 2017).

A trombofilia também pode ocorrer durante o período gestacional, exigindo muita atenção, uma vez que o sucesso da gravidez depende principalmente do sistema vascular do útero e da placenta, é através desse estabelecimento do sistema vascular uteroplacentário que começa a interação do endotélio vascular materno (FIGUEIRÓ FILHO; OLIVEIRA, 2007).

Ao longo da história humana, a gravidez e o parto sempre foram associados a um estágio de grande atenção, onde há risco de morte., especialmente aquelas que envolvem as causas clássicas, como infecção puerperal, eclampsia, hemorragia, e trombofilia que são os principais responsáveis pela morte materno-fetal. Mulheres com trombofilia possuem mais chances de apresentar complicações durante a gravidez. Sobre a referida patologia, vários estudos epidemiológicos demonstram estreita relação entre o uso de contraceptivos orais combinados (COC) e o aumento de risco para trombose venosa e arterial (BRANDÃO NETO, 2018).

Portanto, levando em consideração que o estrogênio, utilizado em formulações contraceptivas ou em terapia de reposição hormonal, assim como na gravidez, está ligado à hipercoagulabilidade sanguínea, portanto, o uso de contraceptivos hormonais que incluem estrogênio, por via oral é considerado um dos principais fatores de risco que contribuem para a ocorrência de casos de trombofilia durante a gestação.

Diante do exposto, este estudo tem como objetivo analisar a ocorrência de trombofilia durante a gravidez em mulheres que fazem uso de contraceptivos com estrogênio, que considerada, uma das principais causas de morbimortalidade gestacional, uma vez que sua incidência é cinco vezes maior em gestantes quando comparadas às mulheres que não estão grávidas. Os objetivos específicos buscaram apresentar os fatores que contribuem para o desencadeamento da trombofilia durante o período gestacional; estabelecer a relação entre a trombofilia e perdas embriofetais; relacionar os eventos trombóticos a partir da via de

administração do contraceptivo e concentração hormonal estrogênica e pontuar os principais tratamentos para a trombofilia durante a gravidez.

Tendo em vista a questão norteadora, apenas artigos que disponibilizaram seu texto completo, artigos com versão on-line gratuita, produções nacionais e internacionais, publicados em português, espanhol e inglês, foram utilizados como critério de inclusão artigos recente; no entanto, alguns estudos mais antigos também foram levados em consideração para apresentar dados históricos envolvendo estudos sobre a gênese de pesquisas sobre trombofilia. Foram excluídas publicações repetidas em bancos de dados e artigos que não serviram para responder à pergunta norteadora. Foram utilizados como descritores as palavras chave trombofilia, gravidez, contraceptivos, diagnóstico e tratamento que foram buscadas nos bancos de dados Google Acadêmico, Scielo, Periódicos Capes, Biblioteca Virtual em Saúde, PubMed, Lilacs e Biblioteca Digital de Teses e Dissertações.

## **2 DESENVOLVIMENTO**

### **2.1 HISTÓRICO DA TROMBOFILIA**

Referências sobre inflamação venosa e trombose venosa estão presentes na literatura médica há vários séculos. Ao longo dos anos, a importância clínica do fenômeno tromboembólico aumentou progressivamente e hoje, como ocorre em escala endêmica, a trombose é um problema sério em quase todos os campos da medicina (DUQUE; MELLO, 2003).

Ainda em 1784, no artigo intitulado “Observações sobre a inflamação da camada interna das veias”, foi possível observar a trombose identificada após punção venosa, fraturas complexas e operações cirúrgicas. Logo depois, ele observou a presença de inflamação na veia e a culpou pela trombose venosa concomitante, visão compartilhada por Cruveilhier. Mais tarde, ele encontrou casos de trombose sem supuração da parede do vaso, chamando-os de inflamação espontânea da parede venosa (HUNTER, 1837).

Trousseau (1868) apontou a associação de trombose venosa com neoplasias. Ao mesmo tempo (1875), Paget e, pouco depois (1884), Schröetter descreveram tromboflebite por esforço, onde, no entanto, parecia não haver inflamação da veia. No final do século XVIII e início do século XIX, surgiram trabalhos esparsos sobre o assunto e estudos sobre trombose venosa só apareceram na segunda metade do século XIX, principalmente realizados pelos

grandes patologistas alemães que descreveram quase todas as alterações estruturais dos vasos que conhecemos hoje (HUGHES, 1945).

As morfologias macroscópicas e microscópicas do trombo foram bem determinadas por Virchow, Zahn, Welch, Aschoff e outros. Entretanto, a melhor caracterização da lesão trombótica foi realizada apenas em meados do século XX, por microscopia eletrônica (VIRCHOW, 1860).

Juntamente com os estudos anatomopatológicos, quase todos os pesquisadores criaram hipóteses sobre a etiopatogenia da trombose venosa, chamando a atenção para a importância da estase sanguínea na gênese do trombo, um tema que veio a ser um dos cavalos de batalha de Virchow (1861) que ele acreditava existir. Havia duas variedades de trombose venosa: uma causada por inflamação da parede e a outra, desencadeada por estase intravascular.

Posteriormente, Welch (1899) fez uma ampla e completa revisão do assunto e concluiu que, na maioria de casos, há mais de um elemento etiológico responsável pela trombose e que apenas a inflamação e a estase não explicavam todos os casos de trombose.

Em 1878, foi possível notar a aglutinação de plaquetas no local da punção de um vaso; Bizzozero confirmou esse achado e o chamou de coágulo hemostático, já em 1885, Eberth & Schimmelbuch (1886) causou a formação de trombos nos vasos mesentéricos dos animais e apontou a aglutinação plaquetária como o estágio inicial da trombose.

Wright & Minot (1886) descobriram que a metamorfose viscosa plaquetária pode ocorrer mesmo antes do aparecimento da fibrina.

Há muitas décadas, observações clínicas e epidemiológicas, realizadas por inúmeros autores em diferentes partes do mundo, permitiram identificar uma série de situações e doenças que precederam ou acompanharam os quadros clínicos de trombose venosa. Essa concomitância configurou uma relação de causa e efeito, e esses eventos foram considerados potenciadores ou gatilhos na instalação de trombose venosa e, por extensão, trombose arterial (DUQUE; MELLO, 2003).

No século XIX, Virchow (1860) relatou a presença de uma pesquisa trombofílica que demonstrou trombose venosa definida pela presença de três princípios, desde então denominada triagem de Virchow: estase venosa, dano na parede vascular e alterações na coagulabilidade sanguínea. Relatos de famílias com alta tendência a ocorrência de trombose venosa são publicados desde o início do século XX. Na época, o escasso estudo sobre a composição química do sangue e a formação de um coágulo de fibrina impedia a análise de casos de trombose familiar naquele século.

Com os avanços dos estudos, verificou-se que a trombofilia corresponde ao fenômeno de hipercoagulabilidade sanguínea, determinando uma maior predisposição a eventos tromboembólicos (GARCIA; FRANCO, 2001).

Vários fatores de risco, genéticos ou adquiridos, compõem a patogênese da trombose, tanto nos segmentos arteriais quanto venosos (JOHNSON; MUREEBE; SILVER, 2005).

Alguns desses indivíduos desenvolvem trombose recorrente, apesar das medidas preventivas, ou desenvolvem trombose em locais incomuns. Esses pacientes podem apresentar um estado de hipercoagulabilidade oculta (KUHLE; MALE; MITCHELL, 2003).

Por um longo tempo, o termo trombofilia tem sido usado, em sentido amplo, significando "a capacidade ou tendência do organismo de formar um trombo" (devido a lesão parietovasal, distúrbios reológicos e distúrbios da hemocultura). Gradualmente, o termo passou a ter um significado restrito, significando "distúrbio de coagulação, estado de pré-coagulação, estado de hipercoagulabilidade" (expressão preferida pelos autores anglo-saxões). Sabemos hoje que esse estado depende dos fatores de risco (condições extrínsecas) que agiriam sozinhos ou facilitados pela existência anterior de distúrbios congênitos de coagulação e / ou fibrinólise (condições intrínsecas) (ROCHA, 2019).

A trombofilia pode ser classificada como hereditária ou adquirida. Afeta aproximadamente 15% da população caucasiana predisposta a processos trombóticos. Entre trombofilias hereditárias podem ser citadas deficiências de fatores anticoagulantes, incluindo antitrombina, proteína C e proteína S, anormalidades de fatores procoagulantes, mutações genéticas do fator V Leiden e o gene G20210A da protrombina, além da mutação do gene C677T, variante termolábil a enzima metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR). As trombofilias adquiridas ocorrem como resultado da presença de anticorpos antifosfolípidos, principalmente anticorpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico e anticorpo anti- $\beta$ 2glicoproteína I ( $\beta$ 2GPI) (KUPFERMINC, et al., 2015).

Jong et al. (2014) explica que a trombofilia herdada e adquirida está associada à trombose vascular, bem como a complicações na gravidez, incluindo aborto recorrente e parto prematuro, no entanto, o número de estudos sobre esse tema permanece limitado.

## 2.2 TROMBOFILIA HEREDITÁRIA

A trombofilia é conhecida por uma tendência chamada sangue espesso, caracterizada por eventos trombóticos venosos. Pode ser de origem hereditária, quando há uma anormalidade que predispõe à oclusão vascular (MALACARNE, 2016).

A trombofilia afeta cerca de 15% da população em geral, sendo mais comum em mulheres grávidas. Se não tratada, as chances desta mulher ter um filho vivo podem ser reduzidas para 10%; se ela for tratada, a taxa sobe para 85 a 90%, o que é uma das principais causas de abortos espontâneos (BARROS, 2014).

As doenças cardiovasculares são a principal causa previsível de morte no mundo. A Sociedade Brasileira de Cardiologia responde por aproximadamente 300 mil mortes são causadas anualmente por essas doenças. Entre os problemas cardiovasculares que mais matam estão ataque cardíaco, acidente vascular cerebral (AVC) e tromboembolismo venoso (TEV). No mundo ocidental, estima-se 840 mil mortes por ano, ou seja, a cada 37 segundos, uma pessoa morre de tromboembolismo venoso (TEV) (SIMÕES; BARROS; JÚNIOR, 2016).

Santos et al. (2015) esclarece que as trombofilias hereditárias constituem um grupo heterogêneo de alterações na coagulação sanguínea, que aumentam a predisposição ao desenvolvimento de fenômenos tromboembólicos e se manifestam, em geral, na presença de outros fatores de risco. As principais causas de trombofilia hereditária são:

- Deficiência de anticoagulantes naturais no organismo, chamados proteína C, proteína S e antitrombina, por exemplo;
- Alta concentração do aminoácido homocisteína;
- Mutações nas células que compõem o sangue, como na mutação do fator V Leiden;
- Enzimas sanguíneas excessivas que causam coagulação, como fator VII e fibrinogênio, por exemplo.

Embora a trombofilia hereditária seja transmitida pela genética, existem algumas precauções que podem ser tomadas para evitar a formação de coágulos, que são os mesmos da trombofilia adquirida. Em casos muito graves, o uso de remédios anticoagulantes pode ser indicado pelo hematologista após a avaliação de cada caso (SILVA, et al., 2015).

Segundo o Ministério da Saúde (2019) através do exame genético, é possível saber se a pessoa tem uma predisposição genética (hereditária) à trombose e é possível que o médico tome medidas preventivas. As mutações mais comuns são as seguintes:

- Mutação do fator V de Leiden - F5 (R506Q): é o fator de risco genético mais importante para trombose. É uma alteração autossômica dominante herdada, que interfere no desempenho da proteína C, na sua forma ativada, que é um dos fatores reguladores do sistema de coagulação e que atua na inativação proteolítica do fator V e do fator VIII. Essa alteração se deve a uma transição G-> A na posição 1691 do gene, resultando na substituição de Arginina (R) por Glutamina (Q) na posição 506 na proteína (que constitui um local de clivagem do PC ativado no molécula de fator V), induzindo resistência à proteína C ativada, na qual a clivagem e a inativação do fator V são insatisfatórias, levando ao acúmulo e conseqüentemente aumentando o risco de trombose (GODOY, 2015).
- Mutação do gene da protrombina - F2 (G20210A): sintetizado no fígado na presença de vitamina K, é o precursor da trombina, que no final da cascata de coagulação induz a formação de fibrina. A trombina participa da cascata de coagulação e quando a ligação à trombomodulina ativa o sistema de proteína C, desempenhando um papel crucial no equilíbrio pró-coagulante ou anticoagulante (BARROS; SILVA; VALADÃO, 2016).
- Mutações no gene MTHFR (677C> T e 1298A> C): O gene MTHFR leva à produção da enzima de mesmo nome, que atua na conversão da homocisteína em metionina, um aminoácido precursor de vários importantes processos no corpo. Uma deficiência na enzima MTHFR favorece a ocorrência de trombose arterial e venosa (SALEN, 2016).

Para diagnosticar esta doença, o clínico geral ou hematologista geralmente pode procurar a história pessoal e familiar de TEV do paciente, bem como fatores associados à presença de uma trombofilia herdada que inclui TEV abaixo de 40 a 50 anos de idade; fatores precipitantes fracos em tenra idade, TEVs recorrentes e TEV em um local incomum, como sistema nervoso central ou veias esplâncnicas, e uso de medicamentos que aumentam o risco de um evento tromboembólico, como contraceptivos orais e terapia de reposição hormonal (BRANDÃO NETO, 2018).

### 2.3 TROMBOFILIA ADQUIRIDA

Entre os fatores clássicos adquiridos que contribuem para a trombose venosa, podemos citar a idade, o uso de certos medicamentos, como contraceptivos orais e terapia de reposição hormonal, gravidez e puerpério, imobilização de membros ou parte do corpo, trauma local, câncer, presença de anticorpos antifosfolípidos, grandes cirurgias, infecções e síndrome nefrótica (SERRANO, 2018).

Embora os fatores de risco para eventos trombóticos arteriais e venosos sejam separados na literatura, estudos recentes apontam para uma ligação entre eles, incluindo idade, obesidade, tabagismo, diabetes mellitus, hipertensão arterial e hiperlipidemia como fatores de risco comuns (GUIMARÃES et al., 2009).

A trombofilia pode ser determinada por alterações adquiridas que não são incomuns, mas que devem ser investigadas constantemente, através de exames hematológicos e bioquímicos capazes de perceber a presença de anticorpos antifosfolípidos, neoplasia, síndrome nefrótica, hemoglobinúria paroxística noturna e doenças mieloproliferativas. Correntemente, o manejo desses pacientes é baseado no tratamento de trombose com anticoagulantes em associação com tratamento específico para a doença de base (SERRANO, 2018).

### 2.4 TROMBOFILIA NA GRAVIDEZ

A gravidez é um evento em que o corpo da mulher passa por mudanças físicas, emocionais e hormonais. No corpo da gestante, existem várias alterações fisiológicas, que podem ser sutis e impressionantes (CAMACHO et al., 2010).

Durante o período gestacional a placenta atua como um órgão endócrino onde, produz grandes quantidades hormonais. Estes são essenciais para as alterações corporais da mulher e o efetivo desenvolvimento do feto (LOCKWOOD; WENDEL; SILVERMAN, 2013).

Segundo Figueiró Filho et al. (2012) a gravidez normal já está associada a alterações significativas na hemostasia, onde as concentrações de fatores pró-coagulantes aumentam, há também a perda de alguns anticoagulantes naturais, como proteína S, além de um aumento na resistência adquirida à proteína C habilitada. Por esse motivo, está relacionado à evolução da circulação da placenta, estabelecendo um mecanismo protetor para hemorragia no parto, porém o risco de trombose materna é alto.

O tromboembolismo venoso é seis vezes mais constante em mulheres grávidas do que em mulheres não grávidas, sendo a causa mais comum de morte materna nos países desenvolvidos. A idade materna, a cesariana e a presença de trombofilia aumentam o risco de trombose durante a gravidez e o puerpério (SERRANO, 2008).

Segundo Brazão (2010), temos que refletir sobre três fases que tornam as mulheres mais propensas à trombose: o período da gravidez, o parto e o puerpério. A gravidez leva a uma situação fisiológica de hipercoagulabilidade e hipofibrinólise, que beneficia as mulheres grávidas, mas pode contribuir para a doença tromboembólica e a incapacidade vasculatura placentária.

A trombofilia gestacional deve ser investigada através de observações clínicas, eventos tromboembólicos anteriores, história obstétrica, história familiar e fator causal da trombofilia. Ao analisar esses fatores precocemente, podem ser evitadas complicações importantes para esses portadores, como: trombose venosa, crescimento fetal inadequado, parto prematuro, pré-eclâmpsia, abortos recorrentes, morte fetal e/ou materna e descolamento de placenta previamente inserido (SIMÕES; BARROS; MARESCHI JÚNIOR, 2016).

#### 2.4.1 Relação entre o uso de anticoncepcionais orais e casos de trombose

O uso de contraceptivos orais resulta em um aumento de aproximadamente três vezes no risco de trombose venosa e tromboembolismo pulmonar. Esse risco é ainda maior em pacientes com mutações na protrombina e fator V de Leiden. O aumento do risco trombótico parece ser uma consequência da resposta da fase aguda, com aumento das proteínas C-reativas e fatores de coagulação (fatores VII, IX, X, XII e XIII) e redução de anticoagulantes (proteína S e antitrombina III) (DHONT, 2015).

Isso se deve ao fato de a proteína C ser um anticoagulante endógeno, que depende da vitamina K, que é ativada após a ligação da trombina à trombomodulina do receptor endotelial e inibe a coagulação, causando a clivagem dos fatores Va e VIIIa. A proteína S potencializa essas reações, atuando como um cofator enzimático. Verificou-se que uma deficiência de anticoagulantes naturais, proteínas C e S, se associa a um estado de hipercoagulabilidade e a um risco aumentado de tromboembolismo venoso. A proteína C é originária do cromossomo 2 e a proteína S depende da vitamina K (KIEKEBUSCH; PERUCCA, 2015).

A falta dessas proteínas é denominada herança autossômica dominante e a heterozigose dessas proteínas pode causar um estado de hipercoagulabilidade (BRANDT,

2016). Aproximadamente 50% dos pacientes com deficiência de proteína C ou S podem desenvolver um estado trombótico aos 26 anos de idade e 63% podem ter recorrência (LOCHHEAD, 2017).

A história da contracepção de drogas começou mais de dois mil anos atrás. A excelente revisão de Himes relata que os primeiros remédios continham arsênico, estriçnina e mercúrio, causando complicações tóxicas e eventualmente fatais. O interesse na fisiologia da reprodução humana foi iniciado no final do século XVII por De Graaf, com a demonstração da existência de folículos ovarianos, e Knauer sugeriu a produção hormonal desses folículos (FUCHS, 2016).

O corpo ativo do corpo lúteo foi identificado em 1928 por Corner & Allen, que comprovou o prolongamento da gestação em coelhos ovariectomizados injetando o corpo lúteo. Esse hormônio, que demonstrou proteger a gravidez, foi chamado de progesterona (SILVA, 2016).

Gestantes com trombofilia e sem TEV prévio não devem receber profilaxia de rotina, devendo ser realizada estratificação de risco individual. A exceção deve ser feita para a deficiência de antitrombina III e, possivelmente, para a homozigose do fator V de Leiden e mutações no gene da protrombina, uma vez que essa trombofilia têm alto risco de doença tromboembólica e requerem terapia com Heparina de baixo peso molecular- HBPM durante a gravidez e o puerpério (VILELA; JESUS; LEVY, 2014).

No caso particular de um déficit de antitrombina III, seus níveis abaixo de 30% dos valores de referência implicam o tratamento com concentrados de antitrombina III ou plasma fresco, a fim de prevenir trombose neonatal fatal. Mulheres com trombofilia hereditária ou adquirida devem receber varfarina dentro de 6 semanas após o parto, mesmo que não tenham tido trombopprofilaxia durante a gravidez, se tiverem outros fatores de risco. Mulheres assintomáticas com trombofilia adquirida ou hereditária podem ser selecionadas para ter trombopprofilaxia pré ou pós-natal, dependendo do tipo de trombofilia e da presença de outros fatores de risco (SILVEIRA, 2015).

Os contraceptivos hormonais transdérmicos causam alterações semelhantes às orais no sistema de coagulação. Entretanto, alterações relacionadas à resistência das proteínas C ativada, proteína S e SHBG são mais pronunciadas quando comparadas aos AOCs que contêm levonorgestrel e desogestrel (KLUFT et al., 2008).

Da mesma forma, o contraceptivo hormonal vaginal também produz alterações mais pronunciadas em relação à resistência dos níveis de proteína C e SHBG ativados quando

comparado aos AOCs que contêm levonorgestrel. Entretanto, essas mesmas alterações são menores com o uso do anel vaginal quando comparado ao transdérmico (FLEISCHER et al., 2009).

#### 2.4 .2 Trombofilia e perdas embriofetais

A presença de trombofilia aumenta o estado de hipercoagulabilidade da gestante, causando trombose no leito vascular placentário, levando a complicações obstétricas. Simultaneamente, com a compressão da veia cava inferior pelo peso do feto no útero, contribui para a estagnação do sangue venoso, favorecendo assim fenômenos trombóticos, onde podem ocorrer episódios frequentes de morte fetal, abortos repetidos e parto prematuro explicado por trombose excessiva de placenta, enfarte placentário e secundário e insuficiência uteroplacentária (KALIL et al., 2008).

A doença tromboembólica venosa é uma importante causa de morbimortalidade obstétrica, mas a verdadeira incidência de trombose venosa profunda (TVP) durante os períodos de gestação e pós-parto ainda não está totalmente estabelecida. Em geral, podemos dizer que em mulheres grávidas há um risco seis vezes maior em decorrência de tromboembolismo venoso (TEV) e que a TVP afeta 1 a 2 casos por 1.000 gestações. Tradicionalmente, o risco de trombose na gravidez é considerado maior durante o terceiro trimestre da gravidez e, principalmente, no puerpério (seis semanas após o parto) (BENNER, 2014).

Dutra (2012) esclarece que vários fatores de risco podem desencadear trombofilia gestacional como tabagismo e alcoolismo. Em seu estudo, o autor encontrou uma amostra de 145 mulheres, 11,7% usavam tabaco ( $p = 0,021$ ) e 40% usavam álcool ( $p = 0,021$ ) e 40% usavam álcool ( $p < 0,05$ ), ambos os grupos apresentaram trombofilia em o período gestacional com significância estatística. Isso ocorre devido ao aumento do estresse oxidativo e hipóxia devido ao álcool ser prejudicial ao feto, levando ao atraso no desenvolvimento, interferindo nos processos celulares que requerem oxigênio.

Federman e Kirsner (2015) destacam que o trauma das veias pélvicas durante o parto vaginal e os danos teciduais durante a cesariana podem contribuir para a trombose venosa no puerpério imediato. São considerados fatores de risco associados ao desenvolvimento de TVP na gravidez, história de TEV ou flebite superficial, idade acima de 30 anos, obesidade, permanência prolongada no leito, trombofilia hereditária, multiparidade e cesariana, entre

outros. É importante observar que cerca de 50% das mulheres grávidas que apresentam um episódio de TVP nos membros inferiores, associadas a um histórico pessoal ou familiar de trombose, apresentam alguma trombofilia. As perdas embriofetais precoces (menos de 3 semanas de gestação) são classificadas em dois tipos, de acordo com o momento em que ocorrem:

- 1) aborto clínico, definido como término da gravidez, quando a presença do saco embrionário já é evidente no ultrassom (5 a 6 semanas de amenorréia);
- 2) aborto pré-clínico ou perda precoce da gravidez, que é definida como a presença de um teste positivo de gravidez sem visualização ecográfica do saco gestacional.

As perdas precoces da gravidez geralmente são subdiagnosticadas, pois são gestações que terminam muito cedo, antes do atraso menstrual, e como tal, geralmente passam despercebidos. O aborto espontâneo e recorrente precoce, definido como duas ou mais perdas embrionárias-fetais consecutivas, afeta cerca de 2-3% das mulheres em idade fértil (FEDERMAN; KIRSNER, 2015).

O sucesso gestacional depende de uma invasão trofoblástica apropriada e de uma circulação uteroplacentária adequada. As alterações nesta rede vascular estão relacionadas a várias patologias gestacionais, incluindo abortos, morte fetal, restrição de crescimento intrauterino (RCIU), pré-eclâmpsia e descolamento prematuro da placenta normalmente inserida (DPPNI). Estudos recentes mostram que a trombofilia causada por causas hereditárias parece estar relacionada a essas patologias, pois interferem na invasão trofoblástica e na vasculatura da placenta (LANE; GRANT, 2016).

## 2.5 DIAGNÓSTICO

Decerto, não existe um método único, bem padronizado e amplamente aceito para rastreamento de trombofilia, uma lista de investigações deve ser realizada em um paciente com suspeita de trombofilia. As investigações para trombofilia geralmente incluem testes de AT, PC e PS, testes de resistência APC e / ou FVL e FII20210A. Este painel é complementado por investigações laboratoriais para a APS. É aconselhável realizar testes de triagem de coagulação (por exemplo, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativada, tempo de trombina) para detectar a presença de diferentes anticoagulantes, que podem interferir em alguns testes laboratoriais. O tempo de trombina também é útil para o rastreamento de anormalidades do fibrinogênio. Alguns autores também recomendam o teste

para FVIII alto e para resistência a APC devido ao FVL. O teste de trombofilia deve ser realizado medindo pressão plasmática, homocisteína e tipagem sanguínea (BERECZKY et al, 2015).

Atualmente, a recomendação de realização de teste de trombofilia está indicada, mas apenas nas seguintes situações: (a) Gestantes com história pessoal de TEV, com ou sem fator de risco recorrente e sem teste de trombofilia prévio e; (b) Mulheres grávidas com história prévia de alto risco de trombofilia hereditária em parentes de primeiro grau. Hereditário: Fator V de Leiden, Dosagem da Antitrombina III, Mutação do Gene da Protrombina, Proteína Funcional C e S Dosagem SAF: Anticardiolipina IgG e IgM, Antibeta2glicoproteína I - IgG e IgM, Anticoagulante Lupico. (BRASIL, 2019).

A identificação precoce de gestantes com risco aumentado para evento tromboembólico pela Equipe de Saúde da Família na Atenção Primária à Saúde visa garantir um acompanhamento adequado do quadro, por meio do encaminhamento oportuno da gestante nos níveis adequados de complexidade em Saúde Rede de Atendimento, minimizando resultados negativos relacionados à trombofilia. A triagem laboratorial para trombofilia não é indicada para todas as mulheres grávidas. Deve ser realizado apenas em: a) Gestantes com história pessoal de TEV, com ou sem fator de risco recorrente e sem teste de trombofilia prévio e;

b) Gestantes com história prévia de alto risco de trombofilia hereditária em parentes de primeiro grau. A Sociedade de Trombose e Hemostasia (GTH) enfatiza a importância de um diagnóstico adequado na prevenção do tromboembolismo venoso (TEV), para que o tratamento com heparina de baixo peso molecular seja oportunizado em tempo hábil, desde o manejo do parto, nesta condição, merece atenção especial e depende principalmente do intervalo de tempo entre o diagnóstico e a data prevista para o parto. (BRASIL, 2019)

## 2.6 TRATAMENTO

Gestantes com trombofilia devem receber profilaxia na segunda fase do ciclo menstrual de possível concepção e esta deve ser mantida caso a gravidez realmente aconteça. Se a concepção ocorrer sem profilaxia, deve ser iniciada o mais cedo possível. Além da anticoagulação profilática, a anticoagulação terapêutica deve ser utilizada em gestantes que apresentam episódios tromboembólicos até trinta dias antes da última menstruação ou em qualquer momento do período gestacional (GIANCOTTI et al., 2012).

O tratamento do tromboembolismo venoso na gravidez tem como foco o uso de ácido acetilsalicílico (AAS), além do uso de não fracionado (HNF) e de baixo peso molecular (HBPM), sendo o primeiro recomendado apenas quando não houver possibilidade de uso de baixo peso molecular peso. As heparinas atuam ligando-se à antitrombina III e ao cofator II e têm ação imediata. A HNF é controlada pelo tempo de tromboplastina parcial ativada (APTT) e a HBPM pelo fator antiXa (IŞIK et al., 2016).

A literatura sugere o uso de terapia antitrombótica em mulheres com trombofilia a fim de reduzir a formação de trombina e restaurar o equilíbrio hemostático. A anticoagulação é usada não apenas para tratar eventos agudos e reduzir o risco de TEV recorrente ou complicações de longo prazo, mas também para prevenir eventos adversos durante a gravidez. Não existem critérios bem definidos para o diagnóstico ou tratamento da trombofilia e da gravidez, e o manejo dessas pacientes é essencialmente baseado no julgamento clínico (FIGUEIRÓ-FILHO, 2012).

Os agentes antitrombóticos atualmente disponíveis para a prevenção de eventos tromboembólicos incluem: agentes antiplaquetários, como ácido acetilsalicílico (AAS) e hipocoagulantes, nomeadamente heparina não fracionada (HNF), heparinas de baixo peso molecular (LMWH), derivados de cumarina e outras drogas (danaparínóide hirudina recombinante, fondaparinux). (BRASIL, 2019).

Alguns estudos analisaram a heparina como o melhor anticoagulante para gestantes, porque não atravessa a placenta, como resultado, não causa efeito teratogênico ou hemorragia no feto. A heparina não fracionada (HNF) é uma mistura de cadeias de pesos moleculares entre 3.000 e 30.000 daltons, deve ser utilizada por via intravenosa, pois possui uma meia-vida curta.

(PONTE; PIMENTEL; CARVALHO, 2013).

Heparina de baixo peso molecular: O uso de heparina de baixo peso molecular em gestantes (e puérperas) pode ser observado em várias situações, como:

1. Tratamento de tromboembolismo venoso;
2. Tromboprofilaxia e
3. Prevenção de eventos obstétricos adversos (pré-eclâmpsia, retardo intra-uterino do crescimento fetal, natimortos, abortos repetidos e outros) (LOCKWOOD; BAUER, 2011).

As heparinas de baixo peso molecular, também denominadas fracionadas, incluem enoxaparina, nadroparina, certaparina, longiparina, dalteparina, ardeparina, bemiparina, reviparina e estanhozaparina. A heparina não fracionada pode ser usada em doses completas (24.000 a 32.000 UI em 24 horas) por infusão intravenosa e em regimes de dose baixa ou de "mini dose" que correspondem à administração subcutânea de 5.000 UI a cada oito ou doze horas, mantendo a heparinemia entre 0,05 e 0,15 UI / ml, constituindo um esquema profilático (WANNMACHER, 2016).

As vantagens proclamadas para as heparinas de baixo peso molecular consistem em um cronograma de administração mais fácil, sem necessidade de monitoramento laboratorial e menor risco de sangramento. No entanto, a administração é muito semelhante à da heparina em mini doses em termos de via e intervalo entre doses (BRASIL, 2011).

A HNF e a HBPM não afetam o feto, pois não cruzam a barreira placentária. No entanto, eles podem causar algumas complicações maternas. O uso prolongado de HNF pode desencadear osteoporose, trombocitopenia, hemorragia e alergia. Embora a experiência com LMWH na área de obstetrícia ainda seja limitada, estudos têm mostrado taxas mais baixas em relação aos efeitos adversos esperados (IŞIK et al., 2016).

LMWH são fragmentos de heparina obtidos por despolimerização química ou mecânica até a obtenção de cadeias com peso molecular médio de 5000 daltons. Quando comparados à HNF, os LMWH apresentam maior atividade anti-fator Xa, ligam-se menos às proteínas plasmáticas, células endoteliais e macrófagos, o que aumenta sua biodisponibilidade, meia-vida e efeitos previstos. Estudos em pacientes não grávidas mostraram efeitos colaterais menores com HBPM em comparação com HNF. As desvantagens da HBPM incluem custos mais altos e meia-vida mais longa, o que pode aumentar o risco de sangramento durante o parto. Assim como os UFHs, os HBPM não atravessam a placenta e são considerados seguros durante a gravidez (ALMEIDA, 2010).

O Manual Técnico de Gravidez de Alto Risco, da Secretaria de Saúde do Ministério da Saúde (5ª Edição 2010), recomenda anticoagulação profilática com heparina de baixo peso molecular por via subcutânea em gestantes com síndrome antifosfolípide ou trombofilia hereditária. O início da profilaxia seria recomendado, preferencialmente, na segunda fase do ciclo menstrual de possível concepção, e mantido se ocorrer gravidez. Se a gravidez ocorrer na ausência de profilaxia, esse cuidado deve ser iniciado o mais cedo possível, de acordo com o Manual (BRASIL, 2010).

Segundo Brazão (2010), o uso de aspirina em doses baixas é seguro na gravidez, mas não contém estudos que recomendem seu uso isolado para tromboprofilaxia em geral. Outro método é o uso de meias de compressão elástica, que podem ser usadas durante a gravidez e o pós-parto por 6 a 12 semanas, principalmente em mulheres com trombofilia.

A varfarina é um anticoagulante oral, que suprime a vitamina K circulante, inibindo assim os fatores de coagulação. Este medicamento não afeta os trombos já formados, mas impede a formação inicial e a sua propagação. Outra forma de tratamento medicamentoso é o ácido acetilsalicílico (AAS), que faz parte dos anti-inflamatórios não esteroides, sendo analgésico e antipirético. Também inibe a agregação plaquetária, bloqueando a síntese de tromboxano A<sub>2</sub> nas plaquetas (PORTO; MARQUES; YOSHIDA, 2015).

O AAS em baixas doses é considerado um medicamento seguro no segundo e terceiro trimestres da gravidez. AAS em doses de 100 mg por dia é uma opção segura, entretanto, tais doses baixas são insuficientes em mulheres que precisam de profilaxia para eventos tromboembólicos. Assim, recomenda-se administrar AAS sempre em associação com heparinas para mulheres com próteses valvares mecânicas ou síndrome antifosfolípide, com pouco interesse em seu uso em gestantes com trombofilia hereditária (ALMEIDA et al, 2010).

### **3 CONCLUSÃO**

Por meio da elaboração deste estudo ficou evidente a importância desta temática para a comunidade acadêmica, no intuito de proporcionar conhecimentos específicos a respeito da trombofilia hereditária e adquirida em gestantes e assim auxiliar tanto na compreensão da mesma quanto no tratamento adequado.

Ante o exposto, resta evidente que o objetivo geral, bem como os objetivos específicos foram prontamente contemplados. Ademais, a hipótese levantada, a qual afirma que o estrogênio, utilizado em formulações contraceptivas ou em terapia de reposição hormonal, assim como na gravidez, está ligado à hipercoagulabilidade sanguínea, portanto, é possível afirmar que o uso de contraceptivos é considerado um dos principais fatores de risco que contribuem para a ocorrência de casos de trombofilia durante a gestação, pode ser confirmada com este estudo, uma vez que foi possível concluir que o uso de contraceptivos orais resulta em um aumento de aproximadamente três vezes no risco de trombose venosa e tromboembolismo pulmonar. Esse risco é ainda maior em pacientes com mutações na protrombina e fator V de Leiden. O aumento do risco trombótico parece ser uma consequência

da resposta da fase aguda, com aumento das proteínas C- reativas e fatores de coagulação (fatores VII, IX, X, XII e XIII) e redução de anticoagulantes (proteína S e antitrombina III).

## REFERÊNCIAS

- ABCMED. **Trombofilia - tendência a formar coágulos**. Mar. 2017. Disponível em: <https://www.abc.med.br/p/sinais.-sintomas-e-doencas/1290198/trombofilia-tendencia-aformar-coagulos.htm>. Acesso em: 10 de mar. 2020.
- ALMEIDA, J.M. **Trombofilia Hereditária e Gravidez: controvérsias Atuais**. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 2010.
- BARROS, S.M.; SILVA, R.M.M.; VALADAO, A.F. **Fatores adquiridos e genéticos associados à hipercoagulabilidade em mulheres: uma revisão**. Monografia (Graduação em Farmácia) – Faculdade de Farmácia, Centro Universitário do Leste de Minas Gerais, Ipatinga, 2016.
- BARROS, V. I. P. V. L. et al. Resultados gestacionais e trombofilias em mulheres com história de óbito fetal de repetição. **Revista Brasileira Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 36, n. 2, p. 50-55, Jan. 2014.
- BENNER B. **Inherited thrombophilia and pregnancy loss**. *Thromb Haemost*; 82 .635-640. 2014.
- BERECZKY, Z., GINDELE, R., SPEKER, M. AND KÁLLAI, J. Deficiencies of the natural anticoagulants – novel clinical laboratory aspects of thrombophilia testing. **The journal of the international Federation of Clinical Chemistry and Laboratory medicine**, v. 27, n. 2, p. 130-146, 2015.
- BIZZOZERO, G. **Sur un nouvel élément morphologique du sang chez les mammiferes et son importance dans la thrombose et dans la coagulation**. *Arch Ital Biol* 1878.
- BRANDÃO NETO, Rodrigo Antonio. **Indicações de Investigação de Trombofilias**. 2018.
- BRANDT, HR; et al. **Prevalence of thrombophilia associated with leg ulcers**. *Br J Dermatol*. 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Exames diagnósticos para trombofilia em gestantes. **Relatório de Recomendação**. Nº 503 Dezembro/2019
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Exames diagnósticos para trombofilia em gestantes**. Brasília, 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Gestação de alto risco: manual técnico** / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – 5. ed. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2010.

- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos** / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 3 a ed., revisada e atualizada – Brasília: Ministério da Saúde, 2011.
- BRAZÃO, M.L. et al; Trombofilias e perdas embriofetais; **Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna**; v. 17; n. 4; p. 215; Out./Dez. 2010.
- CAMACHO, K.G. Vivenciando repercussões e transformações de uma gestação: perspectivas de gestantes. **Ciencia y Enfermeria XVI** (2): 115-125, 2010.
- DHONT, M. A História dos Contraceptivos. **The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care**, 2015.
- DUQUE, Fernando L.V. MELLO, N.A. **Trombogênese – Trombofilia. J Vasc Br.** Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascul. 2003.
- DUTRA, C. G. **Variantes genéticas relacionadas a trombofilias em mulheres com perdas gestacionais.** 2012.
- EBERTH, J; SCHIMMELBUCH, C. Experimentelle untersuchungen ueber thrombose. **Virchow Arch Pathol Anat.** 1886.
- FEDERMAN, D.G., Kirsner R.S. An Update on Hypercoagulable Disorders. **Arch Intern Med**, 2015.
- FIGUEIRÓ FILHO, E. A.; et al. Marcadores séricos de trombofilias hereditárias e anticorpos antifosfolípidos em gestantes com antecedentes de pré-eclâmpsia grave. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia** v.34, n. 1, p 40-46, 2012.
- FIGUEIRÓ FILHO, E. A. F.; OLIVEIRA, V.M. Associação entre abortamentos recorrentes, perdas fetais, pré-eclâmpsia grave e trombofilias hereditárias e anticorpos antifosfolípidos em mulheres do Brasil Central. **Revista Brasileira Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 29, n. 11, p. 561-7, Nov. 2007.
- FLEISCHER, K; et al. Effects of the contraceptive patch, the vaginal ring and an oral contraceptive on **APC resistance and SHBG: a cross-over study.** **Thromb Res.** 2009.
- GARCIA, A. A.; FRANCO, R. F. **Trombofilias adquiridas.** Medicina, Ribeirão Preto, v. 34, p. 258-268, Jul./Dez. 2001.
- GIANCOTTI, A. et al. Efficacy of three different antithrombotic regimens on pregnancy outcome in pregnant women affected by recurrent pregnancy loss. **The Journal of Maternal Fetal & Neonatal Medicine**, v. 25, n. 7, p. 1191–1194, 11 jul. 2012.

GODOY, M.P. Fator V de Leiden. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** 27(2): 79-79, 2015.

GUIMARÃES, S.P.; et al. Mutações predisponentes à trombofilia em indivíduos de Minas Gerais – Brasil com suspeita clínica de trombose. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** 31(1): 1924, 2009.

HUGHES, E.S.R. **Venous obstruction in the upper extremity.** Br J Surg. 1948.

HUNTER, J. The Works of John Hunter. **London: Longman, Rees, Orme, Green and Longman;** 1837.

IŞIK, H. et al. Anticoagulant Therapy in Primary and Secondary Recurrent Pregnancy Losses with Hereditary Thrombophilia and Perinatal Outcomes Kalıtsal Trombofilili Primer ve Sekonder Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında Antikoagulan Tedavi ve Gebelik Sonuçları. **Journal of Clinical and Experimental Investigations J Clin Exp Invest J Clin Exp Invest.** v. 7, n. 1, p. 29–34, 2016.

JONG, P. G. de; et al. **Aspirina e/ou heparina para mulheres com aborto recorrente inexplicável, com ou sem trombofilia herdada.** Cochrane Database of Systematic Reviews, Edição 7. 2014.

JOHNSON, C; MUREEBE, L; SILVER, D. Hypercoagulable states: a review. **Vasc Endovasc Surg.** 2005.

JUNQUEIRA, M. S. R.; et al. Doença tromboembólica na gestação. **Rev Med Minas Gerais.** 2016.

KALIL, J.A. et al. Investigação de trombose venosa na gravidez. **Jornal Vascular Brasileiro,** v.7, n.1, 2008.

KIEKEBUSCH, G; PERUCCA, EP. Trombofilias hereditárias. **Rev Chil Obset Ginecol,** 2015.

KLUFT, C; et al. Comparison of a transdermal contraceptive patch vs. oral contraceptives on hemostasis variables. **Contraception.** 2008.

KUHLE, S; MALE, C; MITCHELL, L. Developmental hemostasis: pro-and anticoagulant systems during childhood. **Semin Thromb Hemost.** 2003.

KUPFERMINE M.J., et al. Severe preeclampsia and high frequency of genetic thrombophilic mutations. **Obstet Gynecol.** 2015.

LANE, D.A; GRANT PJ. **Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease,** 2016.

LEVY T, Et al. **Farmacocinética do Comprimido Vaginal contendo Progesterona e sua Utilização em Reprodução Assistida. Esteróides.** 2015.

LOCHHEAD, P.; MIEDZYBRODZKA Z. The essential role of genetic counseling in inherited thrombophilia. **Semin Hematol.** 2017.

LOCKWOOD, C.J; BAUER, K.A. **Inherited thrombophilias in pregnancy.** Last literature review version 19.3: Setembro 2011.

LOCKWOOD, C.; WENDEL, G.; SILVERMAN, N. **Inherited Thrombophilias in Pregnancy.** v. 122, n. 3, 2013.

MALACARNE, J. O que é trombose placentária? Descubra por que o problema ocorre e veja o depoimento de uma mãe que passou por isso. **Crescer**, São Paulo, Jun. 2016.

PIERANGELI S.S.; et al. Acquired and inherited thrombophilia disorders in pregnancy. **Obstet Gynecol Clin North Am.** 2015.

PONTES, D.M; PIMENTEL, L.G.B; CARVALHO, F.H.C; Eventos tromboembólicos na gestação e puerpério: revisão sistemática e recomendação atual. **Femina**, v.41, n.1, p. 1011, Jan./Fev.2013.

PORTO, C. L. L; MARQUES, M. A; YOSHIDA, R. A; **Trombose venosa profunda diagnóstico e tratamento;** Projeto Diretrizes SBACV; 2015.

ROCHA, A.B.P.C; CIRQUEIRA, R.P.; CÂMARA, A.M. Trombofilia Gestacional: Revisão de Literatura. **Id on Line Rev.Mult. Psic.** vol.13, n.43, p. 241- 263. ISSN: 1981-1179. 2019.

SALEN. N. **Trombofilia: conheça as causas e os riscos para as grávidas.** Crescer, São Paulo, Jun 2016. Disponível em: <https://revistacrescer.globo.com/?status=404&url=https://revistacrescer.globo.com/Gravidez/Saude/noticia/2016/05/%20trombofilia-conheca-causas-eos-riscos-para-gravidas.html>. Acesso em: 13 de mar. 2020.

SANTOS, F. C.; et al. Acompanhamento da síndrome antifosfolípídeo (SAF) obstétrica. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 14, n. 2, 2015.

SERRANO, F. Trombofilias hereditárias e adquiridas. **Sociedade Portuguesa de Hematologia**, v.23, n.3, 9-16, 2018.

SILVA P. **Farmacologia.** 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

SILVA, L. S. et al. Análise das mudanças fisiológicas durante a gestação: desvendando mitos. **Revista Eletrônica Faculdade Montes Belos**, v. 8, n. 2, 2015.

SILVEIRA, P.R.M. **Trombose Venosa Profunda e gestação: aspectos etiopatogênicos e terapêuticos.** 2015.

SIMÕES, C. F.; BARROS, A. R.; JÚNIOR, D. M. Conhecimento de Gestantes a Respeito de Fatores de Risco e Prevenção de Complicações Vasculares na Gestação. **Iniciação Científica Cesumar**, v. 18, n. 1, p. 55-62, 2016.

TROUSSEAU, A. Clinique Medicale d' Hôtel Dieu du Paris. **J B Bailliere**. 1868.

VILELA S.V; JESUS N.R; LEVY R.A. Anticoagulação durante a gestação. **Rev Bras Reumatol** 2014.

VIRCHOW R. La Pathologie Cellulaire Basée sur l' etude Physiologique et Pathologique des Tissus. Paris: **J. B. Bailliére et Fils**; p. 162. 1861.

VIRCHOW, R. **Cellular pathology as based upon physiological and pathological histology**. New York: R.M. De Witt; p. 554. 1860.

WANNMACHER, L. **Heparinas de Baixo-Peso Molecular: evidências que fundamentam indicações**. Organização Pan-Americana da Saúde / Organização Mundial da Saúde. Uso Racional de Medicamentos. Temas Seleccionados. vol 4, nº 2, p01-6. Brasília, janeiro de 2016.

WELCH, WH. Diseases of blood thrombosis. **Allbutt's System of Medicine** 1899.

WRIGHT, JH; MINOT, G.R. **The viscous metamorphosis of the blood platelets**. J Exper Med 1927.