

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CAMPUS TRINDADE  
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS  
CURSO FARMÁCIA

MARCELLY PEIFER DA SILVA

**Trombofilias hereditárias no abortamento de repetição: uma revisão narrativa**

Florianópolis

2020

Marcelly Peifer da Silva

**Trombofilias hereditárias no abortamento de repetição: uma revisão narrativa**

Trabalho de Conclusão do Curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia  
Orientador: Profa. Dra. Ana Carolina Rabello de Moraes.

Florianópolis

2020

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Peifer da Silva, Marcelly

Trombofilias hereditárias no abortamento de repetição:  
uma revisão narrativa / Marcelly Peifer da Silva ;  
orientadora, Ana Carolina Rabello de Moraes, 2020.  
54 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -  
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências  
da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2020.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Abortamento. 3. Trombofilias. I.  
Rabello de Moraes, Ana Carolina . II. Universidade Federal  
de Santa Catarina. Graduação em Farmácia. III. Título.

Marcelly Peifer da Silva

**Trombofilias hereditárias no abortamento de repetição: uma revisão narrativa**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de “farmacêutico” e aprovado em sua forma final pelo Curso de farmácia

Florianópolis, 11 de setembro de 2020.

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Marení Rocha Farias  
Coordenador do Curso

**Banca Examinadora:**

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Ana Carolina Rabello de Moraes  
Orientadora  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Maria Cláudia Santos da Silva  
Avaliadora  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Iara Fabricia Kretzer  
Avaliadora  
Universidade Federal de Santa Catarina

Este trabalho é dedicado aos meus colegas de classe e a minha família.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço aos meus familiares, principalmente a minha mãe, por me incentivar e me apoiar durante toda a graduação.

Agradeço aos meus amigos, aos que já conhecia antes de iniciar o curso, aos que fiz durante o curso.

Agradeço a Universidade Federal de Santa Catarina, e a todos os professores do curso.

Também agradeço a minha banca por terem aceitado o convite, e em especial a minha orientadora prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ana Carolina.

## RESUMO

O abortamento de repetição (AR), perda da gravidez recorrente ou aborto habitual é geralmente definido como a ocorrência de três ou mais abortos sucessivos. Contudo, não há consenso entre as diretrizes internacionais em relação a essa definição, encontrando-se variações quanto ao número de abortos e se estes devem ser consecutivos ou não. Várias causas são propostas para a ocorrência do AR, sendo uma delas as trombofilias hereditárias (TH). As TH são um grupo de distúrbios genéticos relacionados às alterações nos processos de formação e destruição de coágulo no sangue que geram um estado de hipercoagulabilidade. Trabalhos demonstraram que existe uma relação entre o estado de hipercoagulabilidade e o AR, contudo, outros não foram capazes de encontrar resultados semelhantes. Acredita-se que essas divergências ocorram por diferenças nos desenhos dos estudos, pela raridade das TH e pela dificuldade de diagnosticar essas doenças, uma vez que os exames laboratoriais utilizados para investigar as TH sofrem muitas interferências e são de difícil interpretação. Diante do exposto, o presente trabalho objetivou realizar uma revisão narrativa da literatura sobre o papel das TH no AR, enfatizando as dificuldades do diagnóstico laboratorial dessas doenças. Dentre as diversas TH que existem, estudos reportaram que o fator V de Leiden (FVL), a deficiência de proteína S (DPS), a deficiência de proteína C (DPC), a mutação no gene da protrombina e a mutação do inibidor do ativador de plasminogênio (PAI-1) parecem ser as que mais frequentemente relacionam-se ao AR. Por isso, este trabalho deu enfoque a essas TH. Com a realização deste trabalho, evidenciou-se que existem divergências quanto à relação das TH com o AR, que os exames laboratoriais utilizados para o diagnóstico de TH precisam ser interpretados em conjunto e que ainda não existem diretrizes que determinam como as gestantes com TH devem ser tratadas.

**Palavras-chave:** Trombofilia hereditária. Abortamento de repetição. Diagnóstico laboratorial

## **HEREDITARY THROMBOPHILIA IN RECURRENT ABORTION: A NARRATIVE REVIEW**

Recurrent abortion (RA), recurrent pregnancy loss or habitual abortion is generally defined as the occurrence of three or more successive abortions. However, there is no consensus between international guidelines regarding this definition, with variations in the number of abortions and whether if they should be consecutive or not. Several causes are proposed for the occurrence of RA, one of which is hereditary thrombophilia (HT). HT are a group of genetic disorders related to changes in the processes of blood clot formation and destruction that generate a state of hypercoagulability. Studies have shown that there is a relationship between the state of hypercoagulability and RA, however, others have not been able to find similar results. These divergences are believed to occur due to differences in study designs, the rarity of HT and the difficulty in diagnosing these diseases, since the laboratory tests used to investigate HT suffer from many interferences and are difficult to interpret. Thus, the present study aimed to conduct a narrative review of the literature on the role of HT in RA, emphasizing the difficulties of laboratory diagnosis of these diseases. Among the various HT that exist, studies have reported that factor V Leiden (FVL), protein S deficiency (PSD), protein C deficiency (PCD), prothrombin gene mutation and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) mutation appear to be the HT most frequently related to RA. Therefore, this work focused on these HT. With this work, it became evident that there are disagreements regarding the relationship between HT and RA, that laboratory tests used for HT diagnosis need to be interpreted together and that there are still no guidelines that define how pregnant women with HT should be treated.

**Keywords:** Hereditary thrombophilia. Recurrent abortion. Laboratorial diagnosis.



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Tríade de Virchow.....	20
Figura 2- Regulação da atividade do Fator V pela trombina e proteína C ativada.....	26
Figura 3- Coagulação sanguínea e fibrinólise.....	31
Figura 4- Efeito da enoxaparina na taxa de natalidade de portadores de trombofilias hereditárias.....	42

## **LISTA DE TABELAS**

**Tabela 1** - Risco relativo de perda fetal relativa associada a defeitos hereditários trombofílicos de acordo com uma meta análise.....24

**Tabela 2** - Associações entre abortamento de repetição e trombofilia hereditária.....24

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

- AR - Abortamento de repetição
- AT – Antitrombina
- DPC - Deficiência de proteína C
- DPS - Deficiência de proteína S
- DAT- Deficiência de antitrombina
- FVL- Fator V de Leiden
- PS - Proteína S
- PC - Proteína C
- PCA - Proteína C ativada
- RPCA - Resistência a proteína C ativada
- SAF - Síndrome anticorpo antifosfolípidos
- TH - Trombofilia hereditária
- TA - Trombofilia adquirida
- TTPa- Tempo de tromboplastina parcialmente ativada

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>15</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>18</b>
<b>2.1</b>	<b>Objetivo Geral</b> .....	<b>18</b>
<b>2.2</b>	<b>Objetivos Específicos</b> .....	<b>18</b>
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	<b>19</b>
<b>4</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>20</b>
<b>4.1</b>	<b>ABORTAMENTO DE REPETIÇÃO E TROMBOFILIA HEREDITÁRIA</b> .....	<b>20</b>
<b>4.2</b>	<b>PRINCIPAIS TROMBOFILIAS HEREDITÁRIAS RELACIONADAS AO ABORTAMENTO DE REPETIÇÃO</b> .....	<b>22</b>
<b>4.2.1</b>	<b>Mutação do fator V de Leiden (FVL) e resistência à proteína C ativada (RPCA)</b> .....	<b>25</b>
<b>4.2.2</b>	<b>Mutação do gene da protrombina (G20210A)</b> .....	<b>28</b>
<b>4.2.3</b>	<b>Deficiência de proteína S (DPS)</b> .....	<b>29</b>
<b>4.2.4</b>	<b>Deficiência de proteína C (DPC)</b> .....	<b>35</b>
<b>4.2.5</b>	<b>Deficiência de antitrombina (DAT)</b> .....	<b>37</b>
<b>4.2.6</b>	<b>Mutação do PAI-1</b> .....	<b>40</b>
<b>4.3</b>	<b>MANEJO DA TROMBOFILIA HEREDITÁRIA NO ABORTAMENTO DE REPETIÇÃO</b> .....	<b>41</b>
<b>5</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>45</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>46</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O abortamento de repetição (AR), perda da gravidez recorrente ou aborto habitual é comumente definido como a ocorrência de três ou mais perdas gestacionais sucessivas, sendo consideradas apenas as perdas que ocorrem antes da 20ª semana de gestação ou as em que o feto apresenta peso inferior a 500 gramas (FORD; SCHUST, 2009; RAUBER et al., 2018). No entanto, não existe um consenso entre as diretrizes quanto à definição de AR, principalmente no que diz respeito ao número de abortos e se devem ser consecutivos ou não. A Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) (2017) define AR como três ou mais perdas consecutivas espontâneas. O Colégio Real de Obstetras e Ginecologistas (RCOG, 2011) também determina AR como três ou mais perdas sucessivas, já a Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia (ESHRE, 2017) menciona que, para ser AR, deve ocorrer duas ou mais perdas de gestação, no entanto, não define se necessita ser consecutivo. O comitê da Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva considera AR quando há dois ou mais abortos consecutivos, sendo que a gestação tenha que ter sido confirmada por um exame de ultrassom ou teste histopatológico (ASRM, 2013). Apesar das diferentes definições de AR, estudos mencionam que, para uma investigação de AR, basta a ocorrência de dois ou mais abortos no primeiro trimestre da gestação (ASRM, 2012; MATTAR; CAMANO; DAHER, 2003).

Acredita-se que exista uma subnotificação de AR no mundo, contudo, há um consenso entre a maioria dos cientistas e investigadores da área de que a prevalência de AR em âmbito universal situa-se em torno de 1-3% (BURLA et al., 2014; DU FOSSÉ et al., 2019; WINGEYER et al., 2019). Um estudo demonstrou que as chances de se ter um aborto seguido de um aborto é em torno de 11,5%, após dois abortos é de 29,4% e após três é de 36,4% (MATTAR; CAMANO; DAHER, 2003).

Várias causas de AR são propostas como condições genéticas, anormalidades uterinas, processos infecciosos, fatores endócrinos, autoimunes e trombofilias, incluindo a síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF), principal trombofilia adquirida (TA), e trombofilias hereditárias (TH) (FORD; SCHUST 2009). A determinação da causa do AR é considerada um fator crítico, tendo em vista que a sua caracterização é essencial para o desenvolvimento do tratamento (ROEPKE et al., 2017). No entanto, ainda que existam diversas causas definidas para a sua ocorrência, aproximadamente 50-70% dos casos são de

etiologia indeterminada. Consequentemente há dificuldade de se realizar o correto manejo, diagnóstico e tratamento dos casais com histórico de AR (DU FOSSÉ et al., 2019).

Estudos demonstraram que existe uma relação entre o estado de hipercoagulabilidade e o AR (AHANGARI; et al., 2019; ALI; BHATTI; KHAN, 2014; BRENNER et al., 1997; HANSDA; ROYCHOWDHURY, 2012; HELLGREN; SVENSSON; DAHLBÄCH, 1995; PASQUIER et al., 2009; REY et al., 2003; YOUNIS et al., 2000; YOUSEFIAN et al., 2018). Adicionalmente, uma metanálise reportou que o grau da associação entre AR e trombofilia varia conforme o período da perda gestacional (REY et al., 2003). Contudo, outros trabalhos não foram capazes de encontrar resultados que comprovam que há relação entre TH e AR (MITRIUC et al., 2018; OCAK; ÖZLÜ; OZYURT, 2013; PRESTON et al., 1996). Esses dados conflitantes fazem com que poucos afirmem que mutações em genes de proteínas da coagulação sejam responsáveis por AR (BARUT et al., 2018).

Alguns fatores podem explicar as divergências entre os estudos encontrados na literatura. Dentre eles, está o fato de que o diagnóstico de TH requer a realização de exames de alto custo que, mesmo quando positivos, não demandam intervenção terapêutica na ausência de história de trombose individual ou familiar (ALMEIDA, 2010; NASCIMENTO et al., 2019). Dessa forma, devido à relação custo-efetividade, recomenda-se que a triagem de trombofilias seja limitada a pacientes que tenham histórico de trombose, pacientes que possuam familiar de primeiro grau com histórico de trombose, e pacientes com história de abortamento tardio ou abortamento precoce de repetição (NASCIMENTO et al., 2019). Consequentemente, as investigações de TH não são realizadas rotineiramente em mulheres gestantes sem histórico de AR, com isso, existe limitação quanto ao conhecimento do impacto das TH em qualquer tipo de gestação (ALI; BHATTI; KHAN, 2014; ALMEIDA, 2010). Adicionalmente, ressalta-se que mesmo com a utilização de testes caracterizados como úteis para o diagnóstico de TH pela prática clínica, não existe um meio de identificar todos os distúrbios que uma paciente possa apresentar (ALI; BHATTI; KHAN, 2014; ALMEIDA, 2010; SIMCOX et al., 2015).

As diferenças relatadas entre os estudos também podem estar associadas à falta de uniformidade entre os seus desenhos, que empregam distintos critérios de inclusão, critérios de exclusão e métodos de detecção das mutações. Ainda, deve-se considerar que a prevalência das TH não é uniforme no mundo, e que essas são raras na população em geral, o que dificulta determinar a sua relação com o AR (ALI; BHATTI; KHAN, 2014; ALMEIDA, 2010; BARROS et al., 2014).

Um dos principais fatores que pode estar relacionado à divergência entre os artigos encontrados é a dificuldade de diagnóstico das TH, uma vez que muitos testes laboratoriais apresentam imprecisão, e que existe falta de conhecimento sobre os aspectos clínicos das TH, fazendo com que os testes sejam mal interpretados (ALI; BHATTI; KHAN, 2014; ALMEIDA, 2010; SIMCOX et al., 2015). Neste sentido, ficam, portanto, dúvidas de quais os testes devem ser utilizados para o diagnóstico de TH em AR (BARINI et al., 2000; MATTAR; TRAINÁ; DAHER, 2015). Tendo em vista a importância do diagnóstico diferencial no tratamento e manejo do AR, e a possível relação da falta de determinação da causa do AR com a dificuldade no diagnóstico laboratorial de TH, viu-se a importância de se realizar este trabalho para levantar informações da literatura que auxiliem os profissionais farmacêuticos a atuarem no contexto da TH e do AR.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Realizar uma revisão narrativa da literatura sobre trombofilias hereditárias (TH) no abortamento de repetição (AR), enfatizando as dificuldades do diagnóstico laboratorial das TH.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Definir o conceito de TH e sua relação com o AR;
- Elencar as principais TH relacionadas com o AR e descrever suas fisiopatologias, frequências, diagnósticos laboratoriais e dificuldades de diagnóstico;
- Descrever as principais formas de manejo e tratamento do AR em portadoras de TH.



### 3 METODOLOGIA

Este trabalho é uma revisão narrativa em que buscas foram feitas em *sites* de instituições públicas e privadas, bases de dados como PubMed, Scielo, Lilacs, Medline, Google acadêmico, Wiley Library entre outros, além, também, de *sites* de organizações nacionais e internacionais. Assim, foram levantadas informações sobre:

- O processo fisiológico da coagulação;
- Principais etiologias do AR;
- Frequência de TH na população;
- Principais TH associadas ao AR;
- Métodos de diagnóstico laboratorial das TH
- Desafios do diagnóstico e tratamentos das pacientes com AR;
- Manejo, acompanhamento e alvo terapêutico do AR em portadoras de TH.

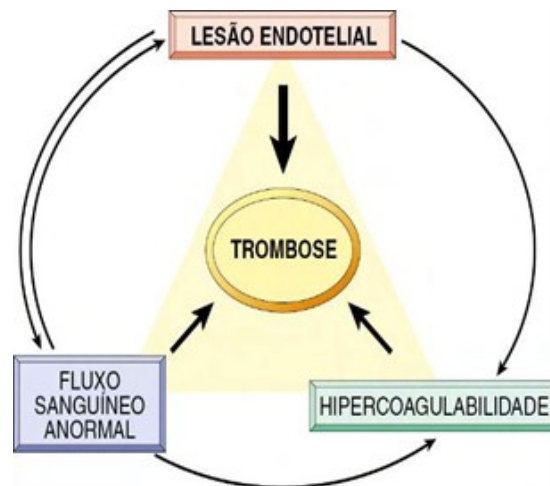
As pesquisas foram realizadas usando a descrição “abortamento de repetição” e, para refinar a busca, foram utilizados descritivos como: “estimativa”, “frequência”, “diagnóstico laboratorial”, “trombofilia hereditária” e “tratamento”. Os termos foram utilizados em inglês e português. Com base na leitura dos títulos e resumos dos artigos e matérias, foram selecionados os trabalhos utilizados para a realização deste trabalho.

## 4 REVISÃO DA LITERATURA

### 4.1 ABORTAMENTO DE REPETIÇÃO E TROMBOFILIA HEREDITÁRIA

A tríade de Virchow (Figura 1) pode ser utilizada para explicar a formação do trombo a partir da ocorrência de três fatores que são: estase venosa, lesão vascular e hipercoagulabilidade. A estase venosa pode ser considerada como o principal fator desencadeante da trombose, no entanto, somente a ocorrência dessa não é o suficiente para levar ao evento trombótico. Assim, o acontecimento concomitante de hipercoagulabilidade ou de lesão vascular eleva o risco de se formar um trombo (STONE et al., 2017).

Figura 1- Tríade de Virchow



KUMAR; ABBAS; ASTER, 2003

De uma forma simplificada, o processo de coagulação do sangue consiste em uma cascata proteolítica, em que as enzimas estão presentes no plasma como zimogênio (forma inativa) e que, quando são clivadas, disponibiliza-se o fator ativado. A cascata da coagulação pode ocorrer pela via intrínseca ou extrínseca, e ambas as vias culminam na ativação do fator X (FXa), o primeiro fator da via comum. Como resultado final da via comum da coagulação, ocorre a formação do fator II ativado (FIIa), também conhecido como trombina, que, por sua vez, converte o fibrinogênio em sua forma ativa, a fibrina, que é responsável pela formação do coágulo de fibrina. O sistema de coagulação é uma etapa da hemostasia extremamente regulado que possui sistemas de *feedbacks* positivos e negativos, e inibidores naturais,

conhecidos como anticoagulantes naturais. A formação do coágulo de fibrina também é regulada pelo sistema fibrinolítico (KHAN; DICKERMAN, 2006).

A trombofilia é uma condição de hipercoagulabilidade definida como a tendência à trombose venosa decorrente de alterações hereditárias ou adquiridas da coagulação ou da fibrinólise (D'AMICO, 2003; JONG, 2015; STEVENS et al., 2016; WANG et al., 2017). Cerca de 80% dos trombos decorrentes das trombofilias são venosos e apenas 20% são arteriais (GOMES; GUIMARÃES; MONTENEGRO, 2018). Basicamente, são dois mecanismos que compreendem as TH: i) distúrbios qualitativos e/ou quantitativos de anticoagulantes naturais e, ii) a produção de fatores pró-coagulantes com aumento de sua atividade (HERKENHOFF et al., 2013; KASHIF; KASHIF; SAEED, 2015; WINGEYER et al., 2019).

Assim como as TH, a gestação também é uma condição em que a coagulabilidade do sangue encontra-se alterada. Nesse período, ocorre aumento de fatores pró-coagulantes e redução dos fatores que atuam inibindo o processo de coagulação, assim, a gravidez é considerada um estado pró-trombótico. A maioria dessas alterações é fisiológica e visa limitar a hemorragia que ocorre no momento do parto (ARIAS-SOSA et al., 2018; BARROS et al., 2014; OLIVEIRA, VALIM, 2018). Dentre os diferentes fenômenos envolvidos nesse contexto, pode-se citar a elevação de hormônios, redução da passagem de sangue em membros inferiores, produção de fatores pró-coagulantes anômalos como os fatores VII, VIII, X e fibrinogênio (FVII, FVIII, FX e FI, respectivamente), redução da produção de proteína S (PS), além de outras condições (ARIAS-SOSA et al., 2018; BARROS et al., 2014).

A gravidez em pessoas que tem TH se torna um estado de hipercoagulabilidade secundária, o que pode aumentar a predisposição da gestante de desenvolver trombose venosa ou arterial, além de outras complicações como pré-eclâmpsia, restrição intrauterina, deslocamento precoce da placenta e abortamento (FIGUEIRÓ-FILHO; OLIVEIRA, 2007; JUSIC'et al., 2018; WINGEYER et al., 2019). De forma geral, gestantes têm de cinco a seis vezes mais chances de desenvolver trombose quando comparadas com mulheres não gestantes (ANDRADE et al., 2019). Os portadores do FVL em heterozigose apresentam 1,8 - 2,6 mais chances de desenvolver uma trombose do que a população em geral. Infelizmente, não se sabe ao certo quais são as chances de gestantes com TH desenvolverem trombose, contudo, há um consenso de que mulheres gestantes com TH tem maior risco de ter um evento trombótico do

que as não gestantes, uma vez que a maioria dos fatores de risco para trombose possuem efeito sinérgico (CORIU, et al., 2014).

Como mencionado, o estado de hipercoagulabilidade causado pelas TH é um potencial fator de risco para desenvolvimento de AR (ALI; BHATTI; KHAN, 2014; BRENNER et al., 1997; HANSDA; ROYCHOWDHURY, 2012; HELLGREN; SVENSSON; DAHLBÄCH, 1995; PASQUIER et al., 2009; REY et al., 2003; YOUSEFIAN et al., 2018). No entanto, não se sabe ao certo qual é o mecanismo pelo qual as TH relacionam-se com o AR. Pressupõe-se que a ativação inapropriada da coagulação exerce influência no processo fisiológico da placentação, sendo, portanto, um fator impactante para AR (KWAK-KIM; YANG; GILMAN-SACHS, 2009). Adicionalmente, as TH podem afetar o crescimento uterino, havendo assim um prejuízo placentário, o que pode resultar em um aborto (GREER, 2003). Como as TH estão frequentemente associadas ao AR que ocorre após a décima semana de gravidez, quando o fluxo sanguíneo materno inicia a sua passagem pelo espaço intervilo placentário, outra hipótese é que a formação de um trombo nessa passagem sanguínea interromperia ou prejudicaria a obtenção de todos os nutrientes necessários para que o feto possa crescer e se desenvolver, o que levaria ao abortamento do feto (FORD; SCHUST, 2009). No entanto, ressalta-se que um estudo relacionou a ocorrências de algumas TH com um aumento do risco de abortamentos precoces (menos de 10 semanas), enquanto outras, como o FVL e a mutação no gene da protrombina foram associadas com abortamentos tardios (REDDY et al., 2019). Dessa forma, pode-se sugerir que os abortamentos causados pelas TH ocorram por mais de um mecanismo e que esse mecanismo tem relação com o tipo de TH que a paciente apresenta.

#### 4.2 PRINCIPAIS TROMBOFILIAS HEREDITÁRIAS RELACIONADAS AO ABORTAMENTO DE REPETIÇÃO

Desde 1990 tem sido mostrada uma relação entre o estado de hipercoagulabilidade e o AR (ALI; BHATTI; KHAN, 2014; BRENNER et al., 1997; HANSDA; ROYCHOWDHURY, 2012; HELLGREN; SVENSSON; DAHLBÄCH, 1995; PASQUIER et al., 2009; REY et al., 2003; YOUSEFIAN et al., 2018). Um trabalho com 68 mulheres relatou que aproximadamente 20% das pacientes que apresentam complicações tromboembólicas durante a gestação possuem alteração nos exames que avaliam a coagulação ou o sistema fibrinolítico, e os dados demonstraram que a resistência à proteína C ativada (RPCA) foi um

dos distúrbios mais frequentes (HELLGREN; SVENSSON; DAHLBÄCH, 1995). Outro estudo também relatou a relação da RPCA com complicações nas gestações, enfatizando a sua ligação com o AR. Nesse trabalho, foi observado uma relação entre a RPCA e os abortos tardios (WEIHONG; WENNING; MEIHUA, 2000).

Um estudo realizado por Brenner e colaboradores (1997) mostrou que a presença do FVL, o qual está relacionado à RPCA, é um dos fatores responsáveis pela trombose placentária, o que pode causar aborto. Nesse estudo, também foi constatada uma associação entre a mutação do FVL e AR, uma vez que quase metade das 19 pacientes que apresentavam FVL sofreu aborto (BRENNER et al., 1997).

Em uma revisão que analisou dados de estudos caso-controle e de estudos de coorte prospectivos e retrospectivos de heterogeneidade moderada, os investigadores encontraram dez estudos de coorte prospectivos que avaliaram a associação da mutação FVL com complicações na gestação, e constataram que mulheres com FVL apresentavam risco aumentado para AR (1,52-2,02 vezes maior) quando comparadas a pessoas sem a mutação, entretanto, em um contexto geral, ainda considera-se que a chance de ocorrer AR é baixa, apesar de ser a TH mais comum (MITRIUC et al., 2018; RODGER et al., 2010).

Não apenas o FVL parece relacionar-se com o AR. Um estudo demonstrou que a mutação no gene da protrombina (G20210A) também era frequente em mulheres com AR, no entanto, foi sugerido que essas mulheres deveriam apresentar outro distúrbio trombofílico associado (KUTTEH; TRIPLETT, 2006). Uma análise realizada em 381 mulheres com AR na Índia encontrou que, dentre as mulheres com perda precoce da gravidez, 16,9% apresentavam a mutação do PAI-1 4G/4G, 15,4% deficiência de proteína S (DPS), 8,8% deficiência de proteína C (DPC), 2,2% deficiência de antitrombina (DAT) e 5,1% FVL. Nos casos de perdas tardias, 21,8% das gestantes possuíam mutação PAI-1 4G/4G, 15,2% DPS, 5,5% DPC e 2,1% DAT (VORA et al., 2008). Semelhantemente, outros trabalhos mostraram que distúrbios da proteína C (PC) e de antitrombina (AT) também estão relacionados com o AR (BURLÁ et al., 2014; SHAHINE; LATHI, 2015). Um trabalho realizado na região oriental da Arábia Saudita com mulheres que tiveram AR (N = 59) constatou que a causa mais prevalente de AR foi a DPS, a qual foi vista em mais da metade das pacientes estudadas (AL-GHAMDI; MAKHASHEN, 2016). Mais recentemente, Stefanski e colaboradores (2018) sugeriram que alterações do ativador do plasminogênio do tipo tecidual (t-PA) e do inibidor 1 do ativador do plasminogênio (PAI-1) também relacionam-se ao AR. No ano de 2003, uma metanálise

constatou que algumas TH estariam mais associadas ao AR do que outras, sendo elas a mutação do FVL, a mutação no gene da protrombina e a DPS. Nessa metanálise, observou-se que portadoras de FVL têm risco aumentado de AR tanto antes de treze semanas como depois da décima nona semana de gestação (Tabela 1). No caso da DPS, o risco é elevado apenas antes da décima terceira semana de gestação (REY et al., 2003).

Tabela 1- Risco relativo de perda fetal associada a defeitos hereditários trombofílicos segundo REY et al. (2003)

<b>Trombofilias</b>	<b>AR antes de 13 semanas</b>	<b>Abortamento não recorrente</b>	<b>Abortamento não recorrente após 19 semanas</b>
DAT	0,88	1,54	Não analisado
DPC	1,57	1,41	Não analisado
DPS	14,72	7,39	Não analisado
FVL	2,01	1,73	3,26
Mutação do gene da protrombina G20210A	2,05	2,32	2,30

AR- abortamento de repetição; DAT- deficiência de antitrombina; DPS- deficiência de proteína S; DPC- deficiência proteína C; FVL- fator V de Leiden. Adaptado de: REY et al., 2003.

Em outra metanálise utilizou um modelo de efeitos aleatórios para calcular as razões de chance de portadores de TH sofrerem AR. Esse modelo mostra a variação entre os estudos, gerando um efeito mais conservador do que o modelo de efeito fixo. Como pode ser observado na Tabela 2, nesse estudo, o FVL e a mutação no gene da protrombina, mas não a DPS, aumentaram as chances de AR (ROBERTSON et al., 2006).

Tabela 2 – Associações entre abortamento de repetição e trombofilia hereditária segundo Robertson et al. (2006)

<b>Trombofilia</b>	<b>Perda precoce (recorrente)</b>	<b>Perda tardia</b>	<b>Abrupção placentária</b>	<b>Restrição do crescimento intrauterino</b>
<b>FVL (homozigoto)</b>	2,71	1,98	8,43	4,64
<b>FVL (heterozigoto)</b>	1,68	2,06	4,70	2,68
<b>Variante do gene da protrombina (heterozigoto)</b>	2,49	2,66	7,71	2,92
DAT	0,88	7,6	1,08	Não disponível
DPC	2,29	3,05	5,93	Não disponível
DPS	3,55	20,09	2,11	Não disponível

FVL – fator V de Leiden; DAT – deficiência de antitrombina; DPC- deficiência de proteína C; DPS- deficiência de proteína S. Adaptado de: Robertson et al., 2006.

Um estudo de Hansda e Roychowdhury (2012) realizado com 53 mulheres com AR, demonstrou uma forte relação de trombofilia e AR, em que uma porcentagem significativa (64,15%) de mulheres neste estudo apresentou alguma TH. Nesse trabalho, a DPC estava presente em 15,09% dos pacientes com AR, enquanto a DPS se encontrava em 50,94% das pacientes (HANSDA, ROYCHOWDHURY; 2012). Outro estudo realizado com 30 mulheres mostrou que as deficiências de PC e PS estavam relacionadas a pacientes que vivenciaram uma gestação difícil como morte fetal intrauterina, um período gestacional curto ou deslocamento placentário (JYVOTSNA, SHARMA, TRIVEDI; 2011). Preston e colaboradores (1996) também encontraram relação significativa da ocorrência de abortos e natimortos em mulheres que apresentavam deficiência de PC, PS ou AT.

Uma concentração aumentada de PAI-1 resulta em uma redução da atividade fibrinolítica. Nesse sentido, alguns estudos descrevem que existem evidências que o polimorfismo do PAI-1 eleva o risco de ocorrer condições trombóticas, podendo causar AR (DOSSENBACH-GLANINGER, et al., 2003; SHAKARAMI, AKBARI, KARIZE; 2015). Um estudo realizado com 116 pacientes que sofreram AR precoce demonstrou que uma quantidade significativa, no caso 74 dessas mulheres apresentava concentrações anormais dos ativadores e inibidores da fibrinólise, e que elas apresentavam concentrações plasmáticas elevadas de PAI-1, concluindo, dessa forma, que uma concentração alta de PAI-1 está associada ao AR (GRIS et al., 1993).

#### **4.2.1 Mutação do fator V de Leiden (FVL) e resistência à proteína C ativada (RPCA)**

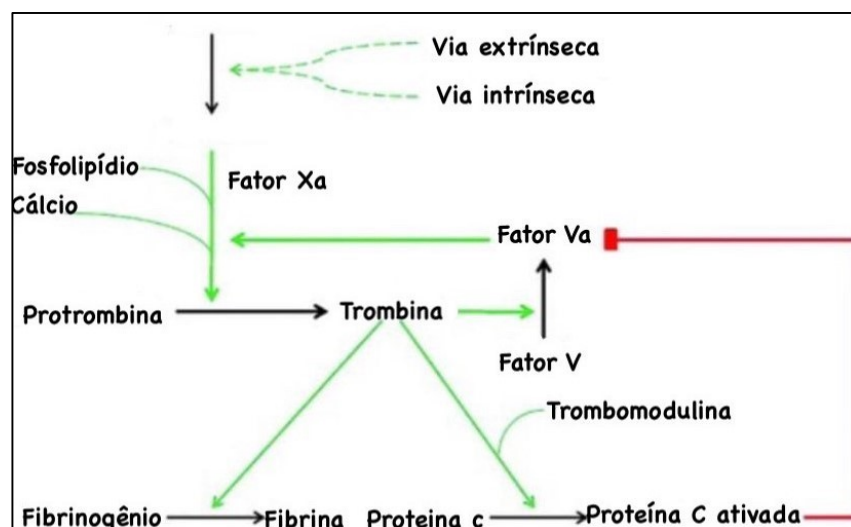
Dentre as TH, as mais prevalentes na população são o FVL e a mutação do gene da protrombina (G20210A), sendo que elas correspondem a mais da metade dos casos de TH. Contudo, a frequência desses distúrbios hereditários na população em geral é bastante variável (BURLÁ et al., 2014; NIEKERK et al., 2013; TOTH et al., 2018).

No caso do FVL, reportam-se frequências entre 1-15% na população em geral, no entanto, a mutação é raramente encontrada em africanos, asiáticos, afro-americanos e nativo-americanos. Estima-se uma frequência aproximada de 3-8% em pessoas brancas e que apenas

um em cada 1000 desses indivíduos é homozigoto (FARAHMAND et al., 2015; FRANCO, 2001; KUTTEH; TRIPLETT, 2006).

Fisiologicamente, o fator V ativado (FVa) (Figura 2) atua na cascata de coagulação como cofator do FXa que é responsável por converter a protrombina (FII) em trombina (FIIa). A ação do FVa é regulada pela proteína C ativada (PCA), um anticoagulante natural que degrada o FVa e impede o prosseguimento da cascata de coagulação (ARIAS-SOSA et al., 2018).

Figura 2 - Regulação da atividade do Fator V pela trombina e proteína C ativada



Adaptado de: HAMEDANI et al., 2010

A mutação no gene do FV é um distúrbio hereditário que leva a formação do FVL. Nessa TH, ocorre uma mutação no nucleotídeo 1691 do gene do FV, o que ocasiona uma troca de uma arginina por glutamina na posição 506 (R506Q) da proteína. O FVL é dez vezes menos sensível à inativação pela PCA do que o FV não mutado (YOHE; OLSON, 2012). Dessa forma, o FVL causa a manutenção de elevadas concentrações séricas de FVa, o que gera, portanto, um estado de hipercoagulopatia e aumenta o risco de desenvolver trombose (KASHIF; KASHIF; SAEED, 2015; REDDY et al., 2019). Portadores heterozigotos de FVL possuem de 3-7 vezes mais chances de desenvolver trombose venosa, enquanto os portadores homozigotos têm um risco maior ainda, 50-100 vezes (FARAHMAND et al., 2015).

Ressalta-se que a RPCA pode ser hereditária ou adquirida, e algumas outras condições podem causá-la como idade avançada, sexo e gravidez (WALKER; JENNINGS, 2013), no entanto, mais de 90% dos casos é consequência do FVL (MONTAGNANA; LIPPI; DANESE, 2017; MOORE et al., 2015;).



Devido a sua maior frequência na população em geral, o FVL e sua associação com o AR estão entre as TH mais estudadas. Farahmand e colaboradores (2015) observaram uma associação entre a presença da mutação do FVL com abortos tardios, e isso parece ocorrer porque o período gestacional avançado aumenta as chances de desenvolver trombose nos vasos placentários. Uma revisão sistemática a qual utilizou dados de 15 estudos considerou como aborto precoce aquele que ocorre antes de 24 semanas de gestação apontou que portadoras de FVL em heterozigose apresentam uma chance 2,06 maior de ter uma perda tardia do que uma precoce. Diferentemente de outras causas de RPCA, o trabalho mostrou que elas se relacionavam a um risco maior de AR no primeiro trimestre, com uma razão de chance de 2,60 quando comparada a perda não recorrente no segundo semestre (ROBERTSON, et al., 2006).

O FVL pode ser detectado por ensaios de biologia molecular que são específicos para a mutação, ou testes funcionais. Contudo, devido ao elevado custo dos ensaios de biologia molecular, frequentemente são utilizados métodos funcionais coagulométricos para a triagem e detecção prévia da RPCA. Caso a RPCA se confirme, só então são empregadas técnicas de biologia molecular para confirmar a presença da mutação e determinar se essa se apresenta em homozigose ou heterozigose (HART; LINNEMANN, 2019).

Para caracterizar a RPCA em um paciente, é utilizado o teste de tempo tromboplastina parcialmente ativado (TTPa) com modificações. Esse método consiste em realizar o TTPa com uma amostra do plasma do paciente com e sem adição PCA e, então, comparar os resultados por meio de uma razão (TTPa do plasma com PCA/TTPa do plasma sem PCA), denominada taxa de sensibilidade à PCA (HART; LINNEMANN, 2019; YOHE; OLSON, 2012; WALKER; JENNINGS, 2013). É necessário que a comparação dos resultados seja feita com um *pool* plasmático normal, e que esse *pool* seja isento de mutação do FVL, para que haja então uma normalização dos resultados. Essa normalização parece melhorar um pouco a variabilidade intra- e interlaboratorial, mas a eficiência do diagnóstico não melhora significativamente (WALKER; JENNINGS, 2013).

O princípio básico desse método é que quando adicionada a PCA ao plasma normal, ela causa inativação de FVa e FVIIIa, retardando a coagulação e prolongando o TTPa. Dessa forma, em indivíduos saudáveis, ao adicionar a PCA ao plasma, o TTPa prolonga mais do que em indivíduos resistentes (HART; LINNEMANN, 2019; MONTAGNANA; LIPPI; DANESE, 2017; YOHE; OLSON, 2012). Com isso, a razão entre os tempos de coagulação

(com e sem PCA) diminui na presença de RPCA. O ponto de corte pode variar conforme os reagentes e métodos de detecção de coágulo empregados, mas geralmente são esperados resultados menores ou iguais a 2,0 para confirmar diagnóstico de RPCA, no entanto, cada ponto de corte deve ser estabelecido pelo próprio laboratório (KADAUKE; KHOR; VAN COTT, 2014; SHARMA et al., 2015).

Os resultados de TTPa podem ser influenciados por concentrações plasmáticas anormais de qualquer proteína relacionada à coagulação, bem como pela presença de anticoagulantes farmacológicos ou patológicos. Assim, foram desenvolvidos ensaios de segunda geração para detecção de RPCA que são mais sensíveis e específicos. Nesses testes, antes de realizar o TTPa, o plasma do paciente é diluído em uma proporção de um para cinco em plasma deficiente de Fator V e rico em todas as outras proteínas da coagulação, e misturado com um neutralizador de heparina. Essa etapa prévia ao TTPa elimina todas as interferências causadas pela presença de anticoagulantes orais, anticorpos antifosfolídeos, problemas hepáticos, reações de fase aguda, contraceptivos orais, gestação e concentrações fisiologicamente baixas de PS e outros fatores de coagulação (HART; LINNEMANN, 2019; JOHNSON; KHOR; VAN COTT, 2012; MONTAGNANA; LIPPI; DANESE, 2017; MOORE et al., 2015). Assim, essas modificações aumentam a especificidade e sensibilidade para detectar a RPCA (KADAUKE; KHOR; VAN COTT, 2014).

Para a confirmação da presença da mutação do FVL, os laboratórios especializados geralmente utilizam a reação em cadeia de polimerase (PCR) para amplificar a região de interesse do DNA. Em seguida, a presença da mutação é identificada por outras técnicas como hibridização com sondas específicas ou digestão com enzimas de restrição (HART; LINNEMANN, 2019).

#### **4.2.2 Mutação do gene da protrombina (G20210A)**

A frequência da mutação do gene da protrombina varia entre as diferentes populações. Na população europeia caucasiana, a frequência é em torno de 3% (LOUIS-JACQUES; MAGGIO; ROMERO, 2016), enquanto a mutação em heterozigose apresenta uma prevalência de 2-4% na população caucasiana brasileira em geral, podendo chegar a até 20% em pacientes com histórico de trombose (GUIMARÃES et al., 2009; OLIVEIRA; VALIM, 2018).

A protrombina ou FII é sintetizada no fígado e necessita da presença de vitamina K para ser produzida. Quando ativada, ela converte-se em trombina, que tem como função converter o fibrinogênio em fibrina, o que formará o coágulo sanguíneo. A protrombina também é responsável por ativar outras proteínas da coagulação como os fatores V, VIII e XIII, e a PC (HERKENHOFF, et al., 2012; HERKENHOFF et al., 2013; MITRIUC et al., 2018). A mutação da protrombina (G20210A) compreende a troca de uma base nitrogenada do tipo guanina (G) por uma adenina (A) no nucleotídeo 20210 do gene, que se localiza próximo à região em que o precursor do ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) é clivado e a cauda poli-A é adicionada (HERKENHOFF, et al., 2012). Portanto, o gene mutado produz um RNAm mais estável, o que ocasiona uma maior produção de protrombina e aumento das concentrações plasmáticas dessa, aumentando o risco de eventos trombóticos espontâneos (ARIAS-SOSA et al., 2018; MITRIUC et al., 2018; MONTAGNANA; LIPPI; DANESE, 2017).

Por elevar de forma considerável a chance de se ter uma trombose venosa, a mutação no gene da protrombina pode causar infarto placentário, levando, portanto, a um risco de AR por causa da insuficiência uteroplacentária (GAO; TAO, 2015). Dados apontam que essa mutação esteja relacionada a 17% de TEV durante a gravidez (LOUIS-JACQUES; MAGGIO; ROMERO, 2016). Uma revisão sistemática realizada com 15 estudos apontou que mulheres heterozigotas para a mutação no gene protrombina (G20210A) possuem 2,66 mais chances de ter um aborto tardio, após a 24ª semana de gestação, do que um precoce (ROBERTSON, et al., 2006). Contudo, ressalta-se que, apesar de existir embasamento e determinada lógica nessa relação da mutação do gene da protrombina com o AR, ainda é inconclusivo o quão forte é essa associação, uma vez que poucos estudos epidemiológicos conseguiram confirmar esta informação. Acredita-se que um dos motivos de tal dificuldade consistente no fato dos estudos terem tamanhos pequenos de amostras, bem como serem realizados em populações diferentes (GAO; TAO, 2015).

O diagnóstico confirmatório dessa mutação ocorre por técnicas de biologia molecular (HERKENHOFF, et al., 2012; MONTAGNANA; LIPPI; DANESE, 2017), sendo que uma das técnicas mais utilizadas é a amplificação da região de interesse por PCR em tempo real (qPCR) (HERKENHOFF, et al., 2012).

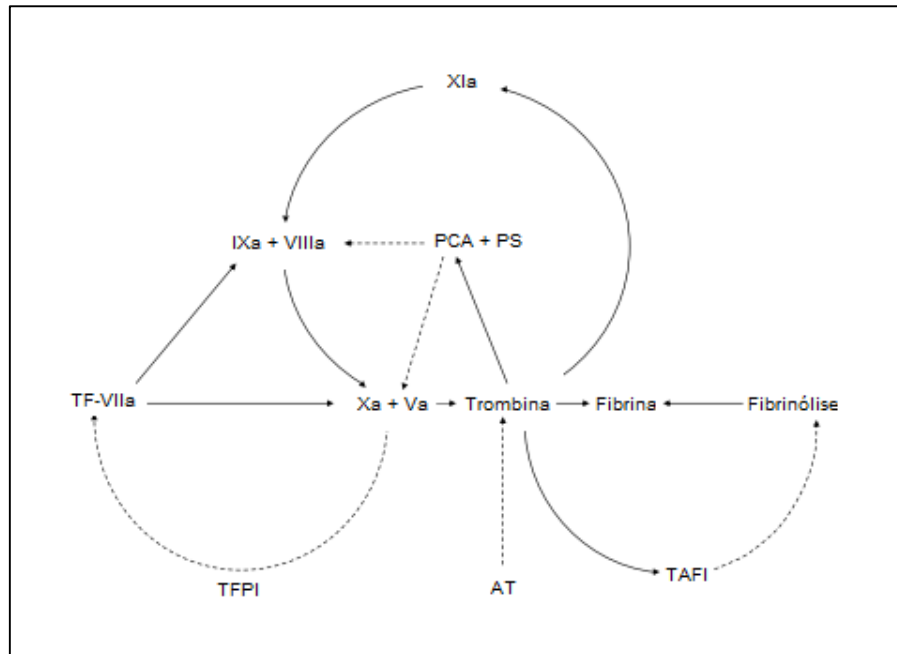
#### **4.2.3 Deficiência de proteína S (DPS)**

A DPS é rara e geralmente se desconhece a sua verdadeira prevalência devido às dificuldades de se realizar uma análise correta dos ensaios de diagnóstico (CASTOLDI; HACKENG, 2008; KATE; MEER, 2008; OLIVEIRA; VALIM, 2018). Um estudo reportou uma de prevalência de 0,03- 1,3% na população em geral (MITRIUC et al., 2018).

Uma pesquisa realizada com 3.788 escoceses saudáveis identificou uma prevalência em torno de 0,03-0,13% da deficiência (KATE; MEER, 2008). Semelhantemente, outro estudo mostrou que a frequência de DPS na Europa em geral era de menos de 0,5%, estando presente em 2-12% dos pacientes com história de trombose (WYPASEK; UNDAS, 2013). De forma distinta, um estudo de coorte retrospectivo que ocorreu entre 2004 e 2010 no norte do Israel constatou que a prevalência de DPS era de 19% (NAHAS et al., 2016).

A PS é um anticoagulante natural que atua como cofator da PCA e age aumentando a velocidade de ação dessa. Portanto, ela ajuda na inativação dos fatores Va e VIIIa da coagulação, impedindo de forma indireta a formação de trombina (CASTOLDI; HACKENG, 2008; JONG, 2014; KATE; MEER, 2008; MITRIUC et al., 2018; JONG, 2015). Ela também auxilia a PCA na conversão do plasminogênio em plasmina, anulando a função do PAI-1 (Figura 3). Além de atuar como cofator, a PS exerce funções isoladamente como, por exemplo, inibir de forma direta os complexos tenase intrínseco (FIXa/FVIIIa) e protrombinase (FXa/FVa), e regular a via extrínseca ao operar como cofator não enzimático para o inibidor na via do fator tecidual (TFPI) (FERREIRA et al., 2010; JONG, 2015; KATE; MEER, 2008; MITRIUC et al., 2018).

Figura 3- Coagulação sanguínea e fibrinólise



As setas retas indicam ativação e as setas curvadas inibição. PCA - proteína C ativada; TAFI - inibidor da fibrinólise de ativador de trombina; TFPI - inibidor da via do fator tecidual; AT - antitrombina. Adaptado de: JONG, 2015.

A DPS leva a um estado de hipercoagulabilidade que, quando associado à gravidez, pode causar abortos devido a eventos tromboembólicos (BURLÁ et al, 2014). Assume-se que o aborto ocorra em decorrência da formação de trombos na implantação placentária (FIGUEIRÓ-FILHO; OLIVEIRA, 2007) e que, por isso, a DPS seja mais associada a AR tardio do que outras TH (ROBERTSON, et al., 2006). Corroborando essa associação entre AR e DPS, um estudo realizado no Mato Grosso do Sul com 48 gestantes mostrou que a DPS foi mais presente nas pacientes que tinham história de AR ou perdas fetais. Em que demonstrou que 32% das gestantes com AR apresentavam DPS (FIGUEIRÓ-FILHO; OLIVEIRA, 2007).

Aproximadamente, 60-70% da PS presente no plasma está em contato com a proteína C4 do sistema complemento (forma conjugada) e o resto encontra-se na forma livre, no entanto, acredita-se que somente a forma livre tem função de cofator (MOTA; GONÇALVES; MANSILHA, 2011; YOHE; OLSON, 2012). A C4BP é uma proteína de fase aguda que apresenta alta afinidade pela PS e pode se elevar durante processos inflamatórios, o que pode modificar a proporção de PS livre e complexada (KABA et al., 2003). Atualmente, existem três tipos de DPS: tipo I, em que há unicamente redução da concentração da proteína, ou seja, é uma deficiência quantitativa; tipo II, em que ocorre redução da atividade da proteína

sem que ocorram alterações nas concentrações de PS total e livre, ou seja, trata-se de uma deficiência qualitativa; e tipo III, em que a concentração de PS livre está reduzida, mas os valores de PS total estão normais (MOTA; GONÇALVES; MANSILHA, 2011). A DPS do tipo II raramente é diagnosticada. No entanto, como muitos laboratórios clínicos não realizam ensaios que avaliam a atividade da PS como rotina, acredita-se que essa forma de DPS tenha a sua prevalência subestimada (CASTOLDI; HACKENG, 2008).

O diagnóstico da DPS é considerado de alta complexidade, pois a concentração e a atividade da proteína podem sofrer interferência de vários fatores como idade, sexo e fármacos (contraceptivos orais combinados, terapia de reposição hormonal e antagonista da vitamina K, por exemplo). A própria gravidez e puerpério estão associados à diminuição da concentração de PS. Além disso, o grau de deficiência sofre influência do tipo de mutação apresentada pelo paciente. Dessa forma, são frequentes os pacientes que são diagnosticados erroneamente como portadores ou não da doença. Algumas medidas são recomendadas para auxiliar a diminuir os erros e, assim, reduzir o número de falso-positivos: coletar a amostra após interromper tratamento com antagonista de vitamina K e/ou estrogênio, e realizar pelo menos dois testes em momentos diferentes para confirmar o diagnóstico. Nas gestantes e puérperas, é importante que o teste seja realizado após o parto e, quando possível, é recomendado realizar o teste também em alguém da família para comprovar uma doença hereditária (CASTOLDI; HACKENG, 2008).

Para investigar a DPS são utilizados ensaios quantitativos, que determinam concentração total e livre de antígeno de PS, e ensaios qualitativos ou funcionais, que determinam a “habilidade” da PS funcionar como um cofator para a PCA (ensaios de atividade) (CASTOLDI; HACKENG, 2008; RODGER et al., 2003).

Os ensaios de atividade de PS podem ser realizados por métodos coagulométricos baseando-se nos testes de TP, TTPa ou determinação de FXa. Muitos conjuntos diagnóstico estão disponíveis comercialmente, mas, em termos gerais, os ensaios funcionais avaliam a capacidade da PS de prolongar o tempo de formação do coágulo na presença da PCA (ALSHAIKH et al., 2017; RODGER et al., 2003). Para tanto, combina-se o plasma do paciente com um plasma deficiente de PS e com a PC totalmente ativada, em seguida, adiciona-se um reagente ativador da coagulação (por exemplo, FXa ou tromboplastina), e determina-se o tempo que leva para formação do coágulo. A PCA que foi adicionada à amostra irá inibir os fatores que são ativados e a PS presente na amostra do paciente irá potencializar a ação da PCA (SOLIGO, 2016; YOHE; OLSON, 2012). Dessa forma, o ensaio

avalia o quanto a PS é capaz de elevar a eficiência da PCA em degradar os fatores e, conseqüentemente, prolongar o tempo para a formação do coágulo, ou seja o tempo de prolongamento de coagulação é proporcional à atividade da PS. Portanto, a atividade da PS é avaliada de forma indireta (SOLIGO, 2016).

Os testes funcionais costumam apresentar boa sensibilidade, aproximadamente de 90%, porém especificidade relativamente mais baixa, em torno de 40-70%. Uma das vantagens de se empregar os ensaios funcionais é que eles podem detectar a deficiência do tipo II (qualitativa) bem como ambas as deficiências quantitativas (tipo I e III), uma vez que a quantidade de PS é proporcional ao prolongamento do tempo de coagulação. Portanto, esses ensaios detectam todos os defeitos hereditários clinicamente relevantes da PS, sejam eles qualitativos ou quantitativos (MARLAR; GAUSMAN, 2011; MARLAR; GAUSMAN, 2014).

Alguns fatores podem causar a subestimação da atividade de PS nos testes funcionais como gravidez e certas terapias medicamentosas. A presença de processos inflamatórios e/ou infecciosos também pode afetar os resultados uma vez que condições como lupus eritematoso sistêmico, infecção por Varicela Zoster ou pelo vírus HIV estão frequentemente relacionados com a produção de anticorpos anti-PS. Adicionalmente, alguns pacientes podem ter aumento da concentração de FVIII ou presença de FVL, o que também interfere no resultado dos ensaios. Uma forma de minimizar alguns desses interferentes seria a diluição do plasma do paciente que está sendo investigado. Independentemente, por causa dessas limitações, considera-se que os testes de avaliação de atividade da PS não são indicados para a triagem primária da deficiência ou para realizar a avaliação inicial da concentração de PS (MARLAR; GAUSMAN, 2014; NOJIMA et al., 2001; STAHL et al. 1993). Com isso, os testes que quantificam a PS antígeno são a primeira escolha nos protocolos de triagem de DPS. Como o nome mesmo sugere, esses ensaios determinam a presença de PS, ou seja, quantificam a concentração da proteína no plasma, e não avaliam a sua função. Entretanto, o teste de determinação do antígeno de PS livre pode ser utilizado em substituição aos ensaios funcionais no diagnóstico dos tipos I e III (MARLAR; GAUSMAN, 2014; WHITE; GOSSELIN, 2009).

A concentração da PS livre e total pode ser determinada por métodos imunológicos como imunoturbidimétricos (ITB), ensaio imunossorvente ligado à enzima (ELISA), além da imunodifusão radial (RID) para PS livre, e imunoeletroforese (IEF) para determinar PS total (MACKIE, et al., 2012; MARLAR; GAUSMAN, 2014; WHITE; GOSSELIN, 2009). Os

primeiros ensaios imunológicos usavam anticorpos policlonais, o que dificultava distinguir a PS livre da ligada à C4bBP, atualmente, já existem anticorpos monoclonais disponíveis (WALKER; JENNINGS, 2013). A escolha do método ocorre com base em sua sensibilidade e especificidade, por isso, geralmente utiliza-se o ELISA. Costuma-se utilizar o ELISA sanduíche com anticorpos monoclonais com afinidade igual para PS total e livre para a determinação de PS antígeno, porém o direto também pode ser usado. Nos poços das placas de microtitulação ficam aderidos anticorpos de captura, os quais são específicos contra antígenos de PS. Aos poços é adicionada a amostra contendo a PS antígeno e, por fim, adiciona-se um anticorpo conjugado a peroxidase que irá se ligar ao antígeno. Portanto, a quantidade de conjugado antígeno-anticorpo formado é diretamente proporcional à concentração de PS total na amostra. Para determinação de PS total com esse método de ELISA são necessárias diluições do plasma ( $>1/500$ ) e longos períodos de incubação (18 horas) para que ocorra a dissociação completa do complexo C4bBP-PS da PS, se não houver essa dissociação, pode haver um resultado falsamente diminuído. Ressalta-se que, quando utilizado anticorpos policlonais, esses podem ter afinidades diferentes para PS livre e complexada. Quando se utiliza conjuntos diagnósticos que empregam anticorpos monoclonais com mesma afinidade para PS livre e complexada, essas condições de diluição e incubação não precisam ser tão rigorosas (JESPERSEN; BERTINA; HAVERKATE, 1999; MACKIE, et al., 2012; YOHE; OLSON, 2012).

Os ensaios de IEF não estão indicados para uso de rotina na determinação de antígeno PS total, já que pode ocorrer duplos picos de precipitação se não houver a dissociação correta de C4bBP-PS (MACKIE, et al., 2012).

A determinação da PS livre também pode ser realizada a partir do sobrenadante líquido do plasma após ocorrer a precipitação do C4bBP pelo polietileno glicol (PEG). Ressalta-se que este método é laborioso e de difícil padronização, o que o torna pouco preciso e pouco reprodutível, conseqüentemente, ele está em desuso. Atualmente, foram desenvolvidos novos métodos que são capazes de quantificar diretamente a PS livre por meio da utilização de anticorpos monoclonais que se ligam a parte da PS que não está ligada ao C4bBP, assim elimina-se a etapa de precipitação. Apesar de suas vantagens, alguns fatores podem desfavorecer o uso desses ensaios diretos de quantificação de PS (WALKER; JENNINGS, 2013). Apesar de apresentar vantagens na utilização do método ELISA em que se utilizam anticorpos monoclonais, ainda é necessário cuidar do tempo de incubação para que não ultrapasse o que é estabelecido pelo fabricante, não demorar para testar as diluições



das amostras e controlar a temperatura, pois esses fatores podem resultar em uma superestimação de PS livre em pacientes que são deficientes, assim quando tem uma concentração de PS reduzida, esse método pode gerar uma superestimação da concentração de PS livre em comparação ao método que utiliza PEG (MACKIE, et al., 2012; WALKER; JENNINGS, 2013).

Além dos métodos já citados, a determinação de PS livre pode ser realizada por ensaios de látex, em que usa-se anticorpos monoclonais com especificidade para PS livre, ou utiliza-se fragmentos revestidos de C4bBP para capturar PS livre. Esses imunoenaios de látex são rápidos, fáceis de serem realizados e facilmente automatizados (MACKIE, et al., 2012).

Ressalta-se que a determinação de PS antígeno em pacientes que utilizam antagonistas da vitamina K pode gerar resultados com valores mais elevados, quando comparados com ensaios funcionais (WALKER; JENNINGS, 2013).

#### **4.2.4 Deficiência de proteína C (DPC)**

A DPC é rara e um estudo apontou uma frequência 0,2- 0,5% na população em geral (OLIVEIRA; VALIM, 2018). A PC é um anticoagulante natural e, como mencionado, ela atua isoladamente ou pode ter sua velocidade de ação ampliada pelo seu cofator, a PS (Figura 1). Ela é ativada pela trombina ligada à trombomodulina e é responsável pela degradação de FVa e FVIIIa (JONG, 2014; KHOR; VAN COTT, 2010; MITRIUC et al., 2018; TAIRAKU et al., 2015).

Ainda existe controvérsia sobre a relação de AR com DPC (JYOTSNA; SHARMA; TRIVEDI, 2011), mas, semelhantemente ao que ocorre com a DPS, acredita-se que a DPC gera um estado pró-trombótico que eleva o risco de aborto durante a gestação (BURLÁ et al., 2014; TAIRAKU et al., 2015). Figueiró-filho e Oliveira (2007) avaliaram a presença de DPC em 48 gestantes do Mato Grosso do Sul e verificaram que havia uma associação entre a deficiência e o histórico de AR ou de perdas fetais. Outro estudo realizado com 602 pacientes constatou que, da mesma forma que para a DPS, o AR nas portadoras de DPC seja uma decorrência da formação de trombos na implantação placentária (DE ESTEFANO et al., 2006). Um trabalho realizado por Jyotsna e colaboradores (2011) também encontrou um aumento no número de abortos e natimortos em mulheres gestantes portadoras de DPC. Esse

trabalho associou a ocorrência do aborto com um tempo de gestação maior do que oito semanas (JYOTSNA; SHARMA; TRIVEDI, 2011).

Atualmente, existem duas classes de DPC, o tipo I, em que ocorre redução da concentração e da função da proteína, e o tipo II, em que há apenas redução da função, ou seja, o tipo I é uma deficiência quantitativa e qualitativa, enquanto o tipo II é qualitativa (KHOR; VAN COTT, 2010; MITRIUC et al., 2018). Basicamente, existem dois tipos essenciais de ensaios utilizados para determinação de DPC, os ensaios que quantificam diretamente a PC e os funcionais. Para a determinação da concentração da PC, são utilizados imunoensaios, porém, esses não são capazes de avaliar a sua atividade e, portanto, sua realização isolada não é capaz de identificar a deficiência do tipo II. Por isso, ao se suspeitar de uma DPC, a triagem inicial deve ser realizada com um ensaio que determina a atividade de PC e, se o resultado for anormal, então se prossegue com a realização de um ensaio de quantificação de PC antígeno para definir o tipo de deficiência. Após a confirmação da deficiência, alguns laboratórios, principalmente os especializados ou de pesquisa, realizam testes de biologia molecular para identificar o tipo de mutação apresentada pelo paciente (KHOR; VAN COTT, 2010; NEWMAN; 1997).

Comercialmente, estão disponíveis ensaios funcionais baseados em dois princípios distintos, coagulométrico e cromogênico. Nos dois casos, a PC é geralmente ativada pela adição de veneno de cobra à amostra. Destaca-se que para a realização desses testes é importante que o paciente fique pelo menos dez dias sem uso de anticoagulantes orais, garantindo resultados mais precisos (KHOR; VAN COTT, 2010; WALKER; JENNINGS, 2013). O método coagulométrico usa uma modificação do TTPa em que esse é realizado após a adição de um ativador de PC, normalmente veneno da víbora de Russell, ao plasma testado. Como a PC atua inativando os fatores Va e VIIIa, espera-se que indivíduos com função normal da proteína tenham resultados de TTPa prolongados (KHOR; VAN COTT, 2010).

Uma das limitações dos ensaios coagulométricos é que eles sofrem interferência de alguns fatores como a presença de inibidores direto de trombina, em que se incluem alguns anticoagulantes como argatrobana, hirudina e bivalirudina, esses inibidores podem causar aumento da atividade da PC (KHOR; VAN COTT, 2010). Alguns pacientes podem apresentar atividade de PC baixa pela presença de FVL. Além disso, os ensaios de coagulação podem estar falsamente alterados em pessoas com concentrações plasmáticas elevadas de FVIII, com hiperlipidemia ou que apresentem inibidores circulantes como o anticorpo antifosfolípídeo ou heparina (WALKER; JENNINGS, 2013).

Os ensaios cromogênicos não são afetados por esses interferentes e, por isso, são considerados mais específicos. Esses ensaios determinam a competência com que a PC ativada é capaz de degradar um substrato sintético, o que gera um composto de cor que é quantificado por espectrofotometria. A intensidade da absorbância é diretamente proporcional a atividade da proteína (KHOR; VAN COTT, 2010). O valor de referência para avaliação de atividade pelo método cromogênico varia de 70 a 140% de atividade, valores abaixo de 40% de atividade são considerados indicativos de DPC (FIGUEIRÓ-FILHO; OLIVEIRA, 2007). Uma das desvantagens dos testes cromogênicos é que eles não detectam alguns defeitos relacionados à ligação da PC à PS e ao cálcio, enquanto os testes de coagulação conseguem perceber esses defeitos (WALKER; JENNINGS, 2013).

Dentre os ensaios imunológicos de quantificação, estão incluídos o ELISA, ensaio fluorescente ligado a enzima (ELFA), eletroimunoensaios e radioimunoensaios (JESPERSEN; BERTINA; HAVERKATE; 1999; MACKIE et al., 2012; MARLAR; GAUSMAN, 2014; WALKER; JENNINGS, 2013).

Um dos primeiros métodos a ser empregado foi o eletroimunoensaio. Nesse método, determina-se a concentração PC antígeno utilizando-se anticorpos anti-PC produzidos em coelhos, o anticorpo se liga com a PC causando imunoprecipitação e, a partir de uma curva de calibração, era determinada a concentração de PC. Atualmente, o ensaio mais empregado na rotina laboratorial é o ELISA, pois apresenta maior sensibilidade e precisão, quando comparado ao imunoeletroforese (MACKIE et al., 2012). Dependendo do fabricante do conjunto diagnóstico, o ELISA pode utilizar anticorpos anti-PC policlonais de coelho ou anticorpos monoclonais (JESPERSEN; BERTINA; HAVERKATE, 1999). Uma vantagem de realizar ensaios que determinam a PC antígeno é que eles diferenciam a deficiência do tipo I da do tipo II (MACKIE et al., 2012).

#### **4.2.5 Deficiência de antitrombina (DAT)**

A frequência de DAT é baixa na população em geral, acredita-se que ocorra em torno de um caso para cada mil a cinco mil pessoas (OLIVEIRA; VALIM, 2018). Ela é um distúrbio autossômico hereditário dominante, sendo que a maioria dos casos é heterozigoto. A AT atua inibindo serina proteases e causa, portanto, inativação de diversas proteínas como FIXa, FXIa, FXIIa, calicreína e plasmina, mas sua ação principal é sobre a trombina e o FXa

(MARQUES et al., 2009; MITRIUC et al., 2018; PATNAIK; MOLL, 2008). Dessa forma, a AT é essencial para a regulação dos processos da coagulação e a sua deficiência pode levar a ocorrência de distúrbios graves da coagulação sanguínea, uma vez que a DAT aumenta em 5-50 vezes o risco de desenvolvimento TEV e esse risco torna-se ainda maior quando associado à gravidez (BURLÁ et al., 2014; PATNAIK; MOLL, 2008; VAN COTT et al., 2020). Reporta-se que mulheres com DAT e sem histórico de TEV apresentam uma chance de 31% de desenvolver TEV na gravidez e, em mulheres com histórico, as chances são ainda mais altas, podendo chegar a 49% (PRESTON et al., 1996).

Apesar do estado de hipercoagulabilidade gerado por DAT acarretar no aumento das chances de óbito fetal ou embrionário, compreende-se que a deficiência aumenta relativamente pouco as chances de ocorrência de um AR (BURLÁ et al., 2014; PATNAIK; MOLL, 2008), por exemplo, um estudo demonstrou que em 260 gestações, 108 mulheres apresentavam DAT e, dessas, apenas 19,2% tiveram aborto, por outro lado, no grupo controle de mulheres sem nenhuma TH, 12,2%, tiveram abortos, principalmente antes da vigésima oitava semana de gestação. Nesse estudo, as idades do grupo controle e do grupo com DAT eram semelhantes, no entanto, não foi informado se ocorreu uso de profilaxia anticoagulante durante a gestação (PRESTON et al., 1996).

Atualmente, existem duas classes de DAT, o tipo I, em que se tem uma redução quantitativa da proteína, e o tipo II, em que há uma alteração qualitativa dessa (MITRIUC et al., 2018; WALKER, 2000). O tipo II é ainda dividido em três subclasses, o tipo IIa é aquele em que há defeitos no sítio de ação da AT; no tipo IIb, a mutação encontra-se no local de ligação da AT com a heparina e; no tipo II, ocorrem múltiplas mutações que acarretam em defeitos nos sítios de ação e de ligação (VAN COTT et al., 2020).

Para o diagnóstico de DAT existem dois tipos principais de ensaios laboratoriais, os que avaliam a atividade da AT, os ditos ensaios funcionais, e os que quantificam a proteína, que são imunoenaios que detectam a AT antígeno (VAN COTT et al., 2020). Geralmente, recomenda-se que a investigação inicie-se com um teste funcional. Os testes de quantificação de AT antígeno podem gerar resultados subestimados, já que uma concentração normal de AT não descarta a deficiência do tipo II (qualitativa), que é a mais comum. Se um resultado funcional for anormal, a determinação de AT antígeno pode ser realizada para diferenciar entre a deficiência do tipo I e II. Para confirmação do diagnóstico, são necessários pelo menos dois exames realizados em momentos diferentes com resultados alterados e, muitas vezes, se

faz necessária a realização de testes em familiares da paciente para confirmação do diagnóstico (PATNAIK; MOLL, 2008).

Com relação aos valores de referência de concentração de AT, geralmente, eles variam entre 80 e 120 UI/dL, no entanto, é aconselhado que cada laboratório determine seu próprio intervalo de referência. Para os ensaios funcionais, o intervalo normal é de 80 a 120% (KARADAĞ et al., 2017). Em geral, na deficiência do tipo I (quantitativa), os indivíduos apresentam baixa atividade e a AT antígeno é em torno de 70 UI/dL, no entanto, alguns pacientes podem apresentar valores mais altos. No tipo II (qualitativo), as concentrações de AT antígeno são normais (VAN COTT et al., 2020).

A determinação de atividade de AT é feita de forma indireta utilizando-se, geralmente, métodos amidolíticos cromogênicos que avaliam a atividade da trombina ou do FXa. Nesses ensaios, adiciona-se excesso de trombina ou FXa, respectivamente, e heparina ao plasma do paciente. Após, adiciona-se um substrato cromogênico para a trombina ou o FXa, e um ativador da coagulação. Como a AT é um inibidor de trombina e FXa, a intensidade da cor formada será proporcional a quantidade de fator que não foi inibido pela AT. Dessa forma, a atividade da AT é inversamente proporcional a absorbância detectada pelo espectrofotômetro (VAN COTT et al., 2020).

Atualmente, para determinar a concentração de AT antígeno emprega-se imunoenaios como ELISA, imunoeletroforese, imunodifusão radial e os métodos imunoturbidimétricos, além de aglutinação em látex (VAN COTT et al., 2020). Alguns interferentes podem aumentar falsamente os resultados como os inibidores diretos de trombina e de FXa. Ressalta-se que os ensaios imunológicos apresentam uma variação interlaboratorial maior do que os ensaios funcionais (WALKER; JENNINGS, 2013).

Algumas condições influenciam a sensibilidade e especificidade dos ensaios que determinam a DAT, o que pode interferir no diagnóstico (PATNAIK; MOLL, 2008; VAN COTT et al., 2020). A utilização de antagonistas de vitamina K pode aumentar a concentração de AT (PATNAIK; MOLL, 2008), enquanto a concentração desta está reduzida nas pessoas que fazem uso de heparina. Dessa forma, para o diagnóstico de DAT, é necessário o paciente descontinuar o uso do anticoagulante antes de realizar os testes, se caso a paciente não conseguir parar a utilização do medicamento, o teste deve ser realizado em um parente de primeiro grau (MARGETIĆ, 2014). Os ensaios que usam trombina bovina e os que são baseados em FXa não são afetados pelo cofator II da heparina, que é um segundo inibidor

natural da trombina no plasma. No entanto, quando a trombina humana é utilizada, há uma maximização da atividade da AT, o que pode gerar resultados falsamente normais (VAN COTT et al., 2020). Nos casos de DAT do tipo II, algumas mutações não são detectados pelos métodos funcionais que utilizam FXa. Também para alguns indivíduos com o tipo II, outra fonte de interferência é um tempo de incubação superior a 1-2 minutos nos ensaios baseados na atividade de trombina, uma vez que a incubação prolongada afeta a sua eficiência (VAN COTT et al., 2020).

#### **4.2.6 Mutação do PAI-1**

Além das TH já citadas, a mutação PAI-1 4G/5G parece também estar associada ao AR (WINGEYER et al., 2019). O PAI-1 é responsável por inibir proteínas ativadoras de plasminogênio como o ativador de plasminogênio do tipo uroquinase (uPA) e o ativador de plasminogênio do tipo tecidual (tPA), inibindo a conversão de plasminogênio em plasmina, uma proteína que, por sua vez, é responsável por degradar o coágulo de fibrina (fibrinólise). A mutação 4G/5G no gene do PAI-1 faz com que aumentem as concentrações plasmáticas de PAI-1, o que resulta em um quadro de hipofibrinólise e propicia a trombose (ARIS-SOSA et al., 2018; BARLIK et al., 2016; YE et al., 2017).

Acredita-se que mulheres portadoras da mutação do PAI-1 4G/5G em homozigose tenham um risco aumentado de aborto precoce como resultado dessa hipofibrinólise (SUN et al., 2019). A observação de acúmulo de fibras na placenta em portadoras da mutação sugere que ocorra uma limitação do desenvolvimento do trofoblasto nas gestantes, o que pode causar AR (BARUT et al., 2018; YE et al., 2017). Adicionalmente, observou-se que o receptor do ativador de plasminogênio do tipo uroquinase, uma proteína inibida pelo PAI-1, e o próprio PAI-1 controlam o processo de proteólise durante a invasão de trofoblastos e que a mutação no gene do PAI-1 pode acarretar em distúrbios nesse processo e levar ao abortamento. O AR em pacientes com a mutação do PAI-1 4G/5G também pode ocorrer devido à pré-eclâmpsia, a restrição de crescimento fetal e descolamento de placenta gerada pela hipofibrinólise (BARUT et al., 2018).

Cabe ressaltar que, apesar de o acúmulo de fibrina ser o principal mecanismo sugerido para a ocorrência de AR em mulheres com a mutação, mais estudos são necessários para confirmar esses mecanismos (YE et al., 2017). Ademais, apesar de estudos mostrarem que existe aumento da concentração plasmática ou aumento da atividade de PAI-1 em

mulheres com AR quando comparadas com gestantes saudáveis (CAVALCANTE et al.; 2019; YE et al., 2017) e que existe relação entre a hipofibrinólise e o AR em pacientes com elevação da concentração (LIU, 2015; YE et al., 2017), sugerindo que é possível que o aumento do PAI-1 esteja associado a um elevado risco de AR e que a mutação PAI-1 4G/5G tenha relação com o AR, principalmente em indivíduos caucasianos (LIU, 2015), essa relação PAI-1 4G/5G e AR ainda não está bem estabelecida e mais estudos se fazem necessários (WINGEYER et al., 2019). No entanto, ressalta-se que as evidências encontradas até o momento indicam que a mutação seria um parâmetro importante a ser investigado em mulheres com AR (CHEN; NIE; LU, 2014; REY et al., 2003). O método de diagnóstico de PAI-1 4G/5G baseia-se em detectar a presença da mutação por técnicas de biologia molecular como PCR em tempo real (SUNDQUIST et al., 2015).

#### 4.3 MANEJO DA TROMBOFILIA HEREDITÁRIA NO ABORTAMENTO DE REPETIÇÃO

Mulheres com AR frequentemente apresentam microtrombos na sua estrutura placentária, o que é um forte indicativo de que alguns casos de AR estão relacionados à formação de trombos em vasos placentários e infarto (JONG, et al., 2014). A questão do tratamento com anticoagulantes em mulheres com AR e TH ainda é motivo de dúvidas, pois, não se tem certeza da relação entre as duas condições, por isso, questiona-se se o tratamento realmente se faz necessário ou se é eficaz (CARP; DOLITZKY; INBAL, 2003). Destaca-se que a maioria das sugestões dessa terapia em gestantes é fundamentada com base no ponto de vista de profissionais clínicos (FIGUEIRÓ-FILHO, et al., 2012). Dessa forma, ainda são necessários mais estudos que comparem a taxa de nascidos vivos de mulheres com AR e TH que fizeram ou não uso de terapia anticoagulante para determinar a efetividade de um tratamento (CARP; DOLITZKY; INBAL, 2003). Uma das dificuldades para a realização desses estudos de comprovação de eficácia encontra-se na seleção de voluntárias que aceitem participar do grupo placebo do ensaio clínico. Adicionalmente, existem também diferenças entre os especialistas quanto aos critérios de seleção das pacientes (FIGUEIRÓ-FILHO, et al., 2012; GIANCOTTI, et al., 2011).

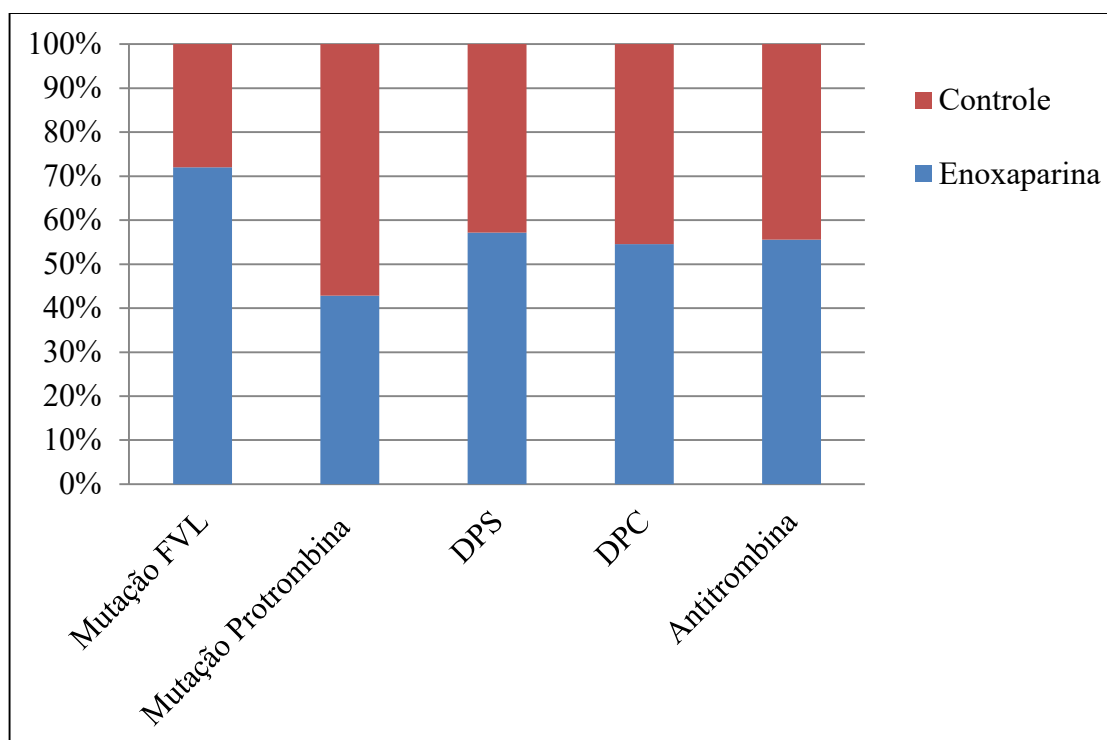
Grande parte dos estudos realizados até o momento focam no uso de agentes anticoagulantes de forma isolada ou em combinação com outros medicamentos como

prednisona, aspirina, ácido fólico ou progesterona. Esses trabalhos encontraram resultados de sucesso entre 77-86% nas mulheres que tiveram AR (FIGUEIRÓ-FILHO, et al., 2012; GIANCOTTI, et al., 2011).

Carp, Dolitzky e Inbal (2003) compararam mulheres que tiveram ocorrência de AR, que tinham trombofilia e que utilizaram enoxaparina como trombopprofilaxia, com um grupo controle de mulheres com AR com trombofilia também, mas que não fizeram uso de antitrombótico. Nesse estudo, de 85 mulheres, 37 utilizaram trombopprofilaxia e 48 serviram como grupo de controle. Os resultados mostraram que o grupo que utilizou enoxaparina apresentava maior taxa de nascidos vivos do que o grupo controle. Dentre as pacientes que usaram enoxaparina, aproximadamente 70% das 37 pacientes tratadas obtiveram aumento significativo de nascidos vivo, o benefício foi estatisticamente significativo para o aborto primário (quando a mulher tem várias perdas gestacionais sem nunca ter conseguido levar uma gestação a termo), para o grupo controle, essa taxa foi de 43% (N=48), aproximadamente. Na Figura 4 estão apresentadas as taxas de natalidade obtidas nesse estudo segundo o tipo de TH. Como se pode observar, com exceção da mutação no gene da protrombina (G20210A), as taxas de natalidade melhoraram com o uso de enoxaparina, demonstrando que a profilaxia com enoxaparina pode não ser indicada para todas as portadoras de TH (CARP; DOLITZKY; INBAL, 2003). É importante mencionar que uma limitação deste trabalho foi o seu tamanho amostral, apenas 85 pacientes, o que torna necessário a realização de outros estudos com mais pacientes para confirmar essas evidências.

Figura 4 - Efeito da enoxaparina na taxa de natalidade de portadores de trombofilias hereditárias





DPS- deficiência de proteína S; DPC- deficiência de proteína C; FVL - fator V de Leiden – (%) Taxa de nascidos vivos. Adaptado de CARP; DOLITZKY; INBAL, 2003.

Outro estudo maior, realizado com 486 gestantes, mostrou resultados semelhantes aos anteriormente citados. Nesse trabalho, do total de gestantes acompanhadas, 93 mulheres apresentavam histórico de AR e fizeram uso profilático com heparina de baixo peso molecular (HBPM) (enoxaparina 40 mg/dia ou 80 mg/dia). Destas, 83 tiveram uma diminuição do risco de desenvolver problemas tardios na gravidez. Adicionalmente, os autores conseguiram demonstrar que a enoxaparina era, além de eficaz, segura para as pacientes (SANSON et al., 1999; SARIG; VIDERGOR; BRENNER, 2009).

Figueiró-Filho e colaboradores (2012) avaliaram a eficácia de um sistema de pontuação que auxilia a determinar a dose inicial da HBPM para mulheres grávidas com trombofilia. Em seu estudo, eles avaliaram se esse sistema efetivamente auxiliava evitar eventos adversos durante a gravidez ou nas gestações subsequentes, e constataram que a tromboprolifaxia melhorava significativamente o desfecho da gestação de mulheres com AR (FIGUEIRÓ-FILHO, et al., 2012).

Apesar de existirem trabalhos que avaliaram a eficácia da tromboprolifaxia em gestantes com TH, ainda não existem protocolos definidos de como manejar essas mulheres. Dessa forma, ainda hoje a decisão de fazer uso de uma profilaxia medicamentosa é uma

decisão clínica conjunta entre o médico e a paciente. Os principais agentes utilizados na tromboprolifaxia são a heparina não fracionada (HNF), HBPM e os agentes antiplaquetários como o AAS. Tanto a HNF quanto a HBPM não são secretadas no leite materno ou atravessam a barreira placentária. No entanto, HBPM destaca-se por exibir vantagens em relação à HNF como uma melhor biodisponibilidade, uma meia vida plasmática mais longa (uma dose diária) e menos eventos adversos, o que a torna mais segura (SARIG; VIDERGOR; BRENNER, 2009). Estudos *in vitro* e *in vivo* mostram que os efeitos terapêuticos das heparinas são decorrentes de intervenções locais e relacionados à sua atividade anticoagulante (HACHEM et al., 2017; KUTTEH; HINOTE, 2014; SIMONE et al., 2007). Dessa forma, o mecanismo pelo qual as heparinas atuam é basicamente por sua interação com a AT, em que ela causa uma mudança de conformação na AT e aumenta a sua capacidade de inativar os fatores da coagulação (SARIG; VIDERGOR; BRENNER, 2009). Contudo, acredita-se que a HBPM possa atuar por um segundo mecanismo. Além de desempenhar sua função como anticoagulante, a HBPM também tem ação anti-inflamatória, dessa forma, ela poderia atuar amenizando os processos pró-inflamatórios envolvidos na perda de gravidez (FIGUEIRÓ-FILHO, et al., 2012).

Por fim, ressalta-se que, apesar de não haver definição, muitos protocolos terapêuticos são citados como forma de tratamento de mulheres com TH e AR. Atualmente, o tratamento mais aceito envolve o uso de doses baixas de AAS e heparina (KUTTEH; HINOTE, 2014; HACHEM et al., 2017), uma vez que alguns autores demonstraram que o uso combinado de AAS e heparina aumenta a taxa de nascidos vivos em relação ao uso isolado de AAS ou de heparina (AYNDOGLU et al., 2016; FIGUEIRÓ-FILHO, et al., 2012; HACHEM et al., 2017; KUTTEH; HINOTE, 2014; MUTLU et al., 2015; ZIAKAS; PAVLOU; VOULGARELIS, 2010).

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com a realização desse trabalho, pode-se observar que a relação das TH com o AR é um tema amplamente estudado há muitos anos e que ainda existem divergências quanto ao fato de que as TH podem ou não ser implicadas nas complicações da gestação. Pôde-se perceber que muitas das divergências existentes devem-se a limitações da área como raridade das TH e dificuldade de diagnóstico. Dessa forma, pôde-se concluir que são necessários mais estudos com desenhos e critérios de diagnóstico semelhantes e que possam ser comparados a fim de se obter resultados mais consolidados sobre o assunto.

A presente revisão também demonstrou que o diagnóstico das TH é complexo e que não existe um protocolo definido para rastreamento delas em mulheres gestantes. O trabalho evidenciou que para a investigação, confirmação do diagnóstico e determinação do tipo da TH é necessário realizar diversos exames laboratoriais que sofrem muitas interferências e devem ser interpretados em conjunto.

Além disso, este trabalho trouxe dados importantes que podem auxiliar um profissional farmacêutico, em conjunto com uma equipe multidisciplinar, a desenvolver protocolos para o manejo dessas pacientes com TH e AR.

O manejo da gestante com diagnóstico de TH ainda é controverso e a maioria dos artigos apontou a HBPM associada ao AAS como a melhor opção de terapia, porém, muitos estudos falham ao provar que essa terapia seja ideal para todas as mulheres. Adicionalmente, é importante salientar que cada caso apresenta suas peculiaridades e, portanto, isso também dificulta o estabelecimento de regras gerais de tratamento. Dessa forma, a definição de tratamento ainda é baseada em decisões conjuntas do médico e da paciente.

## REFERÊNCIAS

- AHANGARI, N.; et al. Hereditary thrombophilia genetic variants in recurrent pregnancy loss. *Archives Of Gynecology And Obstetrics*, [s.l.], v. 300, n. 3, p. 777-782, 17 jul. 2019.
- AL-GHAMDI, A.; MAKHASHEN, S. Etiology of recurrent pregnancy loss in Saudi females. **Saudi Journal Of Medicine And Medical Sciences**, [s.l.], v. 4, n. 3, p.187-191, 2016.
- ALI, N.; BHATTI, F. A.; KHAN, S. A. Frequency of hereditary thrombophilia in women with recurrent pregnancy loss in Northern Pakistan. **Journal Of Obstetrics AndGynaecology Research**, [s.l.], v. 40, n. 6, p.1561-1566, jun. 2014.
- ALMEIDA, J. R.; et al. A história obstétrica de gestantes com trombofilias hereditárias. *Clinical & Biomedical Research*, [s.l.], p. 04-06, 2016.
- ALMEIDA, J. M. F. Trombofilia Hereditária e Gravidez: controvérsias atuais. Portugal: FMUP, 2010. Tese (Mestrado em Angiologia e cirurgia Vasculard), Universidade do Porto, 2010.
- ALSHAIKH, N. A.; et al. New functional assays to selectively quantify the activated protein C- and tissue factor pathway inhibitor-cofactor activities of protein S in plasma. **Journal Of Thrombosis And Haemostasis**, [S.L.], v. 15, n. 5, p. 950-960, 20 mar. 2017.
- ANDRADE, J. R.; et al. A história obstétrica de gestantes com trombofilias hereditárias. *Clinical & Biomedical Research*v.39, n.2, p. 144-151, 2019.
- ARIS-SOSA, L. A.; et al. Genetic and epigenetic variations associated with idiopathic recurrent pregnancy loss. **Journal Of Assisted Reproduction And Genetics**, , v.35, n.3, p. 355- 366, 9 jan.2018.
- AYNđOGLU, O.; et al. Does anticoagulant therapy improve adverse pregnancy outcomes in patients with history of recurrent pregnancy loss? **Ginekologia Polska**, [s.l.], v. 87, n. 8, p. 585-591, 31 ago. 2016.
- BARINI, R.; et al. Fatores Associados ao Aborto Espontâneo Recorrente. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, [s.l.], v. 22, n. 4, p.217-223, maio 2000.
- BARLIK, M.; et al. Correlation between factor VII and PAI-1 genetic variants and recurrent miscarriage. *Ginekologia Polska*, [s.l.], v. 87, n.7, p.504-509, 29 jul.2016.
- BARUT, M. U.; et al. Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss: The Enigma Continues. **Medical Science Monitor**, [s.l.], v. 24, p.4288-4294, 22 jun. 2018.
- BARROS, V. I. P. V. L.; et al. Resultados gestacionais e trombofilias em mulheres com história de óbito fetal de repetição. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 36, n.2, p.50-55, fev.2014.

BRENNER, B.; et al. Activated protein C resistance can be associated with recurrent fetal loss. **British Journal Of Haematology**, [s.l.], v. 97, n. 3, p. 551-554, jun. 1997.

BURLÁ, M.; BRAGA A.; COULAMY, L. B. Abortamento de repetição. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*, Rio de Janeiro, v. 14, n.2, p.34-40, jun. 2015.

CARP, H.; DOLITZKY, M.; INBAL, A. Thromboprophylaxis improves the live birth rate in women with consecutive recurrent miscarriages and hereditary thrombophilia. **Journal Of Thrombosis And Haemostasis**, [s.l.], v. 1, n. 3, p.433-438, 26 fev. 2003.

CASTOLDI, E.; HACKENG, T. M. Regulation of coagulation by protein S. **Current Opinion In Hematology**, v. 15, n. 5, p.529-536, set. 2008.

CAVALCANTE, M. B.; et al.. Coagulation Biomarkers in Women with Recurrent Miscarriage and Polycystic Ovarian Syndrome: systematic review and meta-analysis. **Geburtshilfe Und Frauenheilkunde**, [S.L.], v. 79, n. 07, p. 697-704, jul. 2019.

CHEN, H.; NIE, S.; LU, M. Association between Plasminogen Activator Inhibitor-1 Gene Polymorphisms and Recurrent Pregnancy Loss: a systematic review and meta-analysis. **American Journal Of Reproductive Immunology**, [S.L.], v. 73, n. 4, p. 292-300, 24 set. 2014.

CORIU, L.; et al. "Trombofilia hereditária e eventos trombóticos na gravidez: experiência em um único centro". *Journal of medicine and life* vol. 7,4 (2014): 567-71.

DAHLBACK, B. The protein C anticoagulant system: Inherited defects as basis for venous thrombosis. *Thromb. Res.*, 77:1-5, 1995.

D'AMICO, E. A. Trombofilia: quando suspeitar e como investigar? **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 49, n. 1, p.7-8, jan. 2003.

DE STEFANO V.; et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with inherited deficiency of natural anticoagulants antithrombin, protein C and protein S. *Haematologica*. 2006; 91(5):695-698.

DUFOSSÉ, N.; et al. Avaliando o papel dos fatores paternos na etiologia e prognóstico da perda recorrente de gravidez: protocolo de estudo para um estudo caso-controlado multicêntrico hospitalar e estudo de coorte (projeto REMI III) 2019.

DOSENBACH-GLANINGER, A.; et al. Inibidor do ativador do plasminogênio 1 polimorfismo 4G / 5G e polimorfismo Val34Leu do fator de coagulação XIII: fibrinólise prejudicada e perda precoce da gravidez. 2003; 49 : 1081–1086.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. Aborto recorrente e progestagênios. -- São Paulo: (FEBRASGO), 2017.

FERREIRA, C. N.; et al. O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 32, n. 5, p.416-421, 2010.

FARAHMAND, K.; et al. Thrombophilic genes alterations as risk factor for recurrent pregnancy loss. *The Journal Of Maternal-fetal & Neonatal Medicine*, v. 29, n. 8, p.1269-1273, 2 jul. 2015.

FIGUEIRÓ-FILHO, E. A.; 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 de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 29, n. 11, p.561-567, nov. 2007.

FIGUEIRÓ-FILHO, E. A.; et al. Eficácia de intervenção com enoxaparina baseada em sistema de pontuação nos desfechos perinatais de gestantes com trombofilias. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 34, n. 10, p.459-465, out. 2012.

FERREIRA, C. M.; et al. Thromboprophylaxis and maternal-fetal outcomes of women with serum markers for hereditary thrombophilia and previous obstetric complications. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, v. 17, n. 4, p.693-698, dez. 2017.

FORD, H. B; SCHUST, D. J. Recurrent Pregnancy Loss: Etiology, Diagnosis, and Therapy. *Obstetrics & Gynecology*, Columbia, Mo, v.2, p.7683, 2009.

FUNKE, A.; et al. A importância de reconhecer a síndrome antifosfolípide na medicina vascular. *Jornal Vascular Brasileiro*. v.16,n.2, p.140- 149, jun.2017.

FERREIRA, C. N.; et al. O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 32, n. 5, p.416-421, 2010.

FRANCO R. F. Trombofilias hereditárias. *Medicina, Ribeirão Preto*, 34: 248-257, jul./dez. 2001.

GAO, H.; TAO, F. Prothrombin G20210A mutation is associated with recurrent pregnancy loss: A systematic review and meta-analysis update. *Thrombosis Research*, v. 135, n. 2, p.339-346, fev. 2015.

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 out. 2011.

GODOY, J. M. P.; et al. Trombose venosa profunda: prevalência da deficiência da proteína S e a interferência da coagulação oral. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 25, n. 4, p.219-222, 2003.

GOMES, M.S.; GUIMARÃES, M.; MONTENEGRO, N. Thrombolysis in pregnancy: a literature review. *The Journal Of Maternal-fetal & Neonatal Medicine*, v. 32, n. 14, p.2418-2428, 11 fev. 2018.

GREER, I. A. Thrombophilia: implications for pregnancy outcome. : implications for pregnancy outcome. *Thrombosis Research*, v. 109, n. 2-3, p. 73-81, jan. 2003.

GRIS, J. C.; et al. Plasma fibrinolytic activators and their inhibitors in women suffering from early recurrent abortion of unknown etiology. *J Lab Clin Med*. 1993;122 (5):606-615.

GUIMARÃES, S. P.; et al. Mutações predisponentes à trombofilia em indivíduos de Minas Gerais - Brasil com suspeita clínica de trombose. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, n. 1, p.19-24, fev. 2009.

HACHEM, H.; et al. Recurrent pregnancy loss: current perspectives. **International Journal Of Women's Health**, v.9, p. 331-345, maio. 2017.

HAMEDANI, A. G. et al.. Meta-Analysis of Factor V Leiden and Ischemic Stroke in Young Adults. **Stroke**, [S.L.], v. 41, n. 8, p. 1599-1603, ago. 2010.

HART, C.; LINNEMANN, B. Laboratory Diagnostics in Thrombophilia. **Hämostaseologie**, v. 39, n. 01, p. 049-061, 31 jan. 2019.

HANSDA, J.; ROYCHOWDHURY, J. Study of Thrombophilia in Recurrent Pregnancy Loss. *The Journal Of Obstetrics And Gynecology Of India*, v.62, n.5, p.536-540, out. 2012.

HELLGREN, M.; SVENSSON, P. J.; DAHLBÄCH, B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thromboembolism associated with pregnancy and oral contraceptives. **American Journal Of Obstetrics And Gynecology**, v. 173, n. 1, p. 210-213, jul. 1995.

HERKENHOFF, M. E.; et al. Analysis of factor V Leiden and prothrombin mutations in patients with suspected thrombophilia in São Paulo state-Brazil. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. v.49, n.3,p.169-173, jun. 2013.

HERKENHOFF, M. E.; et al. Análise da mutação G20210A no gene da protrombina (fator II) em pacientes com suspeita de trombofilia no sul do Brasil. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. v. 48. n. 2. p. 85-89. abril 2012.

JYOTSNA, P. L.; SHARMA, S.; TRIVEDI, S. Inibidores da coagulação e resistência à proteína C ativada nas perdas recorrentes de gravidez em mulheres indianas. Volume: 54 Número da Edição: 4 | Página: 752-755. Ano: 2011

JUSIC', A.; et al. The association of factor V G1961A ( factor V Leiden), prothrombin G20210A, MTHFR C677T and PAI- 1 4G/5G polymorphisms with recurrent pregnancy loss in Bosnian Women. **MedicinskiGlasnik**, n.2, p.158-163, 2018.

JYOTSNA, P. L. SHARMA, S., TRIVEDI S.S. Inibidores da coagulação e resistência à proteína C ativada em perdas recorrentes de gravidez em mulheres indianas. *Indian J Pathol Microbiol*. 2011. 54: 752-5.

JONG, P. G.; et al. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. **Cochrane Database Of Systematic Reviews**, p.1-53, 4 jul. 2014.

JONG, P. G. Inherited Trombophilia and Pregnancy Complications. Faculdade de Medicina (AMC-UvA). **UNIVERSITY OF AMSTERDAM**. 2015

JOHNSON, N. V.; KHOR, B.; VAN COTT, E. M. Advances in laboratory testing for thrombophilia. *American Journal Of Hematology*, v. 87, n. 1, p. 108-112, 4 abr. 2012.

KABA, N. K.; et al. Protein S declines during winter respiratory infections. *J Throm Haemost* 1: 729-734.(2003).

KADAUKE, S., KHOR, B., VAN COTT, E. M. Teste de resistência à proteína C ativada para o fator V Leiden . *Am J Hematol* 2014 ; 89 : 1147 - 1150 .

KARADAĞ, C.; et al. Obstetric outcomes of recurrent pregnancy loss patients diagnosed with inherited thrombophilia. **Irish Journal Of Medical Science (1971 -)**, v. 186, n. 3, p. 707-713, 7 fev. 2017.

KASHIF, S.; KASHIF, M. A.; SAEED, A. The association of factor V leiden mutattion with recurrent pregnancy loss. **Journal Of Pakistan Medical Association**. p.1169-1172.nov. 2015.

KATE, M. K. T.; MEER, J. V. D. Protein S deficiency: a clinical perspective. **Haemophilia**, p.1222-1228, 12 maio 2008.

KHAN, S.; DICKERMAN, J. D. Hereditary thrombophilia. **Thrombosis Journal**, [s.l.], v. 4, n. 1, p.1-17, 2006.

KHOR, B.; VAN COTT, E. M. Laboratory tests for protein C deficiency. **American Journal Of Hematology**, [s.l.], p.440-442, 2010.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. Robbins patologia básica. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.

KUTTEH, W. H; TRIPLETT, D..Thrombophilias and Recurrent Pregnancy Loss. **Seminars In Reproductive Medicine**, [s.l.], v. 24, n. 01, p.054-066, 2006.

KUTTEH, W. H.; HINOTE, C. D. Antiphospholipid Antibody Syndrome. **Obstetrics And Gynecology Clinics Of North America**, [s.l.], v. 41, n. 1, p. 113-132, mar. 2014.

KWAK-KIM, J.; YANG, K. M.; GILMAN-SACHS, A. Recurrent pregnancy loss: A disease of inflammation and coagulation. **Journal Of Obstetrics And Gynaecology Research**, [s.l.], v. 35, n. 4, p.609-622, ago. 2009.



LIU, Y. Meta-Analysis of the Association between Plasminogen Activator Inhibitor-1 4G/5G Polymorphism and Recurrent Pregnancy Loss. **Medical Science Monitor**, [S.L.], v. 21, p. 1051-1056, 2015.

LOUIS-JACQUES, A. F.; MAGGIO, L.; ROMERO, S. T. **Prenatal Screening for Thrombophilias. Clinics In Laboratory Medicine**, [s.l.], v. 36, n. 2, p.421-434, jun. 2016.  
LOURENÇO, D.M. Avaliação Laboratorial da Hemostasia. Tratado de hematologia.cap.60. p.583-590.

MACKIE, I.; et al. Guidelines on the laboratory aspects of assays used in haemostasis and thrombosis. **International Journal Of Laboratory Hematology**, [S.L.], v. 35, n. 1, p. 1-13, 17 set. 2012.

MANN, K. G. Adding the vessel wall to Virchow's triad. **Journal Of Thrombosis And Haemostasis**, [s.l.], v. 4, n. 1, p.58-59, 13 dez. 2005.

MARGETIĆ, S. Laboratory Investigation of Thrombophilia / LABORATORIJSKO ISPITIVANJE TROMBOFILIJ. **Journal Of Medical Biochemistry**, [S.L.], v. 33, n. 1, p. 28-46, 1 jan. 2014.

MARLAR, R. A.; GAUSMAN, J. N. Protein S abnormalities: a diagnostic nightmare. **American Journal Of Hematology**, [S.L.], v. 86, n. 5, p. 418-421, 26 abr. 2011.

MARLAR, R. A.; GAUSMAN, J. N. Laboratory testing issues for protein C, protein S, and antithrombin. **International Journal Of Laboratory Hematology**, [S.L.], v. 36, n. 3, p. 289-295, 18 abr. 2014.

MARQUES, M. A.; et al. Pesquisa de marcadores de trombofilia em eventos trombóticos arteriais e venosos: registro de 6 anos de investigação. **Jornal Vascular Brasileiro**, [s.l.], v. 8, n. 3, p.225-231, set. 2009.

MATTAR, R.; CAMANO, L.; DAHER, S. Recurrent spontaneous abortion and atopy. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, [s.l.], v. 25, n. 5, p.331-335, jun. 2003.

MATTAR, R.; TRAINÁ, E.; DAHER, S. Limites na investigação imunológica e genética em aborto recorrente. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, [s.l.], v. 37, n. 3, p.101-104, mar. 2015.

MITRIUC, D.; et al. THE OBSTETRIC COMPLICATIONS IN WOMEN WITH HEREDITARY THROMBOPHILIA. **Medicine And Pharmacy Reports**, [S.L.], v. 92, n. 2, p. 106-110, 13 dez. 2018.

MOTA, F.; GONÇALVES, L. R; MANSILHA, A. Rastreio da trombofilia hereditária no contexto de trombose venosa profunda. **Angiol Cir Vasc**, Lisboa, v.7, n.3, p.126-137, set. 2011.

MONTAGNANA, M.; LIPPI, G.; DANESE, E. An Overview of Thrombophilia and Associated Laboratory Testing. **Methods In Molecular Biology**, [s.l.], p. 113-135, 2017.

MOORE, G. W.; et al. Maximising the diagnostic potential of APTT-based screening assays for activated protein C resistance. **International Journal Of Laboratory Hematology**, [s.l.], v. 37, n. 6, p.844-852, 25 ago. 2015.

MUTLU, I.; et al. Effects of anticoagulant therapy on pregnancy outcomes in patients with thrombophilia and previous poor obstetric history. **Blood Coagulation & Fibrinolysis**, [S.L.], v. 26, n. 3, p. 267-273, abr. 2015.

NAHAS, R.; et al. The Prevalence of Thrombophilia in Women With Recurrent Fetal Loss and Outcome of Anticoagulation Therapy for the Prevention of Miscarriages. **Clinical And Applied Thrombosis/hemostasis**, [s.l.], v. 24, n. 1, p.122-128, 30 out. 2016.

NASCIMENTO, C. M. D. B.; et al. Consensus on the investigation of thrombophilia in women and clinical management. **Einstein (São Paulo)**, [s.l.], v. 17, n. 3, p.1-7, 2019. Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein.

NEWMAN, R. Laboratory work-up of patients with heritable thrombotic disorders. *West J Med.* 167(1):34-35. 1997.

NIEKERK E.C.V.; SIEBERT I.; KRUGER T. F. Anevidence-based approach to recurrent pregnancy loss; *S Afr j OG*;19(3):61-65. 2013.

NOJIMA, J.; et al. Association between the prevalence of antibodies to  $\beta$ 2- Glycoprotein I, prothrombin, protein c, protein S, and annexin V in patients with systemic lupus erythematosus and thrombotic and thrombocytopenic complications. *Clin Chem* 47: 1008-1015, 2001.

OCAK, Z.; ÖZLÜ, T.; OZYURT, O. Association of recurrent pregnancy loss with chromosomal abnormalities and hereditary thrombophilias. *African Health Sciences*, [s.l.], v. 13, n. 2, p. 447-452, 5 set. 2013.

OLIVEIRA, A. L., VALIM, A. K. Trombofilias e gravidez. São Paulo: **Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO)**; 2018. (Protocolo FEBRASGO - Obstetrícia, no. 53/ Comissão Nacional Especializada em Tromboembolismo Venoso).

PABINGER, I.; VORMITTAG, R. Thrombophilia and pregnancy outcomes. **Journal Of Thrombosis And Haemostasis**, [s.l.], v. 3, n. 8, p.1603-1610, ago. 2005. Wiley.

PASQUIER, E.; et al. Inherited thrombophilia and unexplained pregnancy loss: na incident case-control study. **Journal Of Thrombosis And Haemostasis**, [s.l.], v. 7, n.2, p.306-311, fev. 2009.

PATNAIK, M. M.; MOLL, S. Inherited antithrombin deficiency: a review. **Haemophilia**, [s.l.], v. 14, n. 6, p.1229-1239, 30 out. 2008.

PRACTICE COMMITTEE OF AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril* Nov. 2012; v. 98, n.5, p.1103-1111. (ASRM, 2012).

PRITCHARD, A. M.; HENDRIX, P. W.; PAIDAS, M. J. Hereditary Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss. **Clinical Obstetrics And Gynecology**, [s.l.], v. 59, n. 3, p. 487-497, set. 2016.

PRESTON, F. E.; et al. Increased fetal loss in women with hereditary thrombophilia. *Lancet* 1996; 348: 913-16.

RAUBER, F.; et al. Abortamento de repetição: diagnóstico, investigação e manejo inicial / Recurrent pregnancy loss: diagnosis, investigation and initial conduct. **Acta Medica - Ligas Acadêmicas**, Porto Alegre, v. 39, p.335-348, 2018.

REY, E.; et al. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. **The Lancet**, [s.l.], v. 361, n. 9361, p.901-908, mar. 2003.

REDDY, R. R. N.; et al. Recurrent pregnancy loss; can factor V Leiden mutations be a cause. **Obstetrics & Gynecology Science**. [s.l.], v. 62, n. 3, p. 179-182, 2019.

ROBERTSON, L.; et al. **Thrombophilia in pregnancy**: a systematic review. **British Journal Of Haematology**, [s.l.], v. 132, n. 2, p.171-196, jan. 2006.

RODGER, M. A.; et al. Normal Functional Protein S Activity Does Not Exclude Protein S Deficiency. *Pathophysiology Of Haemostasis And Thrombosis*, [S.L.], v. 33, n. 4, p. 202-205, 2003.

RODGER, Marc A. 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 Medicine**, [S.L.], v. 7, n. 6, p. 1-12, 15 jun. 2010.

ROEPKE, E. R.; et al. Is the incidence of recurrent pregnancy loss increasing? A retrospective register-based study in Sweden. **Acta Obstetricia Et Gynecologica Scandinavica**, [s.l.], v. 96, n. 11, p.1365-1372, 25 set. 2017.

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) (April 2011). "The investigation and treatment of couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage". Green-top Guideline No. 17. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG).

SANSON, B.; et al. Safety of Low-Molecular-Weight Heparin in Pregnancy: a systematic review. **Thrombosis And Haemostasis**, [S.L.], v. 81, n. 05, p. 668-672, 1999.

SARIG, G.; VIDERGOR, G.; BRENNER, B. Assessment and management of high-risk pregnancies in women with thrombophilia. **Blood Reviews**, [s.l.], v. 23, n. 4, p.143-147, jul. 2009.

- SCHREIBER, K.; RADIN, M.; SCIASCIA, S. Current insights in obstetric antiphospholipid syndrome. **Current Opinion In Obstetrics And Gynecology**, [s.l.], v.29, p.397-403, dez. 2017.
- SHAHINE, L.; LATHU, R. Recurrent Pregnancy Loss. **Obstetrics And Gynecology Clinics Of North America**, [s.l.], v.42, n.1, p.117-134, mar. 2015.
- SHAKARAMI, F., AKBARI, M. T., KARIZE, Z. K. F. Associação de polimorfismos do inibidor-1 do ativador do plasminogênio e polimorfismos da enzima de conversão da angiotensina com perda recorrente de gravidez em mulheres iranianas. *Iran J Reprod Med* . 2015; 13 (10): 627-632.
- SHARMA, A.; et al. Factors contributing to APC-resistance in women with recurrent spontaneous miscarriages: Indian perspective. **Blood Cells, Molecules, And Diseases**, [s.l.], v. 55, n. 3, p.213-215, out. 2015.
- SIMCOX, L.; et al. Thrombophilia and Pregnancy Complications. **International Journal Of Molecular Sciences**, [s.l.], v. 16, n. 12, p.28418-28428, 30 nov. 2015.
- SILVA, P. H.; HASHIMOTO, Y. Coagulação: visão laboratorial da hemostasia primária e secundária. Rio de Janeiro: Revinter, p.129, 2006.
- SIMONE, N.; et al. Low-molecular Weight Heparin Induces In Vitro Trophoblast Invasiveness: role of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors. : Role of Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors. **Placenta**, [s.l.], v. 28, n. 4, p. 298-304, abr. 2007.
- SOCIEDADE EUROPEIA DE REPRODUÇÃO HUMANA E EMBRIOLOGIA. Perda recorrente de gravidez - Diretriz da Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia. Bélgica: ESHRE, 2017.
- STAHL, C. P.; et al. Protein S deficiency in men with long-term human immunodeficiency virus infection. 1993. *Blood* 81: 1801-1807.
- STEFANSKI, A. L.; et al. Maternal Thrombophilia and Recurrent Miscarriage – Is There Evidence That Heparin is Indicated as Prophylaxis against Recurrence? **Geburtshilfe Und Frauenheilkunde**, [s.l.], v. 78, n. 03, p.274-282, mar. 2018.
- STEVENS, S. M.; et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. **Journal Of Thrombosis And Thrombolysis**, [s.l.], v. 41, n. 1, p. 154-164, jan. 2016.
- STONE, J.; et al. Deep vein thrombosis: pathogenesis, diagnosis, and medical management. **Cardiovascular Diagnosis And Therapy**, [s.l.], v. 7, n. 3, p.276-284, dez. 2017.

SOLIGO, A. G. S. Fatores Trombofilicos em mulheres inférteis. Universidade Estadual de Campinas. **Faculdade de Ciências Médicas**; Campinas- São Paulo. 2016.

SOLIGO, A. G. S. Prevalência dos fatores trombofilicos em mulheres com infertilidade. Universidade Estadual de Campinas. **Faculdade de ciências médicas**. São Paulo.2007

SUNDQUIST, K.; et al. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism, factor V Leiden, prothrombin mutations and the risk of VTE recurrence. **Thrombosis And Haemostasis**, [s.l.], v. 114, n. 12, p. 1156-1164, 2015.

SUN, L.; et al. Angiotensin- Converting enzyme D/I and plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G gene polymorphisms are associated with increased risk of spontaneous abortions in polycystic ovarian syndrome. **JournalOfEndocrinological Investigation**, [s.l.], v. 33, n.2, p.77-82, 28 jul.2009.

TAIRAKU, S; et al. Prenatal genetic testing for familial severe congenital protein C deficiency. **Human Genome Variation**, [s.l.], v. 2, n. 1, p.1-3, 25 jun. 2015.

TOTH, B.; et al. Recurrent Miscarriage: Diagnostic and Therapeutic Procedures. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry Number 015/050). **Geburtshilfe Und Frauenheilkunde**, [s.l.], v. 78, n. 04, p.364-381, abr. 2018.

VAN COTT, E. M.; et al. **Recommendations for clinical laboratory testing for antithrombin deficiency; Communication from the SSC of the ISTH. Journal Of Thrombosis AndHaemostasis**, [s.l.], v. 18, n. 1, p.17-22, jan. 2020.

VORA S.; et al. Thrombophilia and unexplained pregnancy loss in Indian patients. *Natl Med J India* 2008; 21: 116–119.

WALKER, I. D. Thrombophilia in pregnancy. **Journal Of Clinical Pathology**, [s.l.], v. 53, n. 8, p.573-580, 1 ago. 2000.

WALKER, I. D.; JENNINGS, I. Quality Issues in Heritable Thrombophilia Testing. **Quality In Laboratory Hemostasis And Thrombosis**, [s.l.], p. 217-232, 26 fev. 2013.

WANG, T.; et al. Previsão de trombofilia em pacientes com perda recorrente de gravidez inexplicada usando um modelo estatístico. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 138 (3), 283–287(2017).

WEIHONG, D.; WENNING, W.; MEIHUA, L. The relationship between activated protein C-resistance and recurrent abortion. *Journal Of Tongji Medical University*, [s.l.], v. 20, n. 2, p. 175-176, jun. 2000.

WHITE, R. H.; GOSSELIN, R. C. Testing for Thrombophilia: Pitfalls, Limitations, and Marginal Impact on Treatment Duration Recommendations. **Mount Sinai Journal Of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine**, [s.l.], v. 76, n. 3, p.303-313, jun. 2009.

WINGEYER, S. P.; et al. Trombofilia hereditaria y perdidas de embarazo. Estudio de una cohorte de Argentina. **Medicina Clínica**, [s.i], v.152, n.7, p. 249-254, abr. 2019.

WYPASEK, E.; UNDAS, A. Protein C and protein S deficiency- practical diagnostic issues. *Adv Clin Exp Med*. 2013; 22(4): 459-67.

YE, Y.; et al. Role of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 in Pathologies of Female Reproductive Diseases. **International Journal Of Molecular Sciences**, [s.l.], v. 18, n. 8, p. 1651-1668, 29 jul. 2017.

YOHE, S., OLSON, J. Laboratory Hematology Practice. **Laboratory Hematology Practice**, [s.l.], p.492-508, 10 abr. 2012.

YOUNIS, J. S.; et al. The effect of thrombophylaxis on pregnancy outcome in patients with recurrent pregnancy loss associated with factor V Leiden mutation. *Bjog: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, [s.l.], v. 107, n. 3, p. 415-419, mar. 2000.

YOUSEFIAN, E.; et al. Association of Factor V Leiden and Prothrombin G20210A Polymorphisms in Women with Recurrent Pregnancy Loss in Isfahan Province, Iran. **International Journal Of Preventive Medicine**, [s.l.], v. 9, n. 1, p.1-4, 2018.

ZIAKAS, P. D.; PAVLOU, M.; VOULGARELIS, M. Heparin Treatment in Antiphospholipid Syndrome With Recurrent Pregnancy Loss. **Obstetrics & Gynecology**, [s.l.], v. 115, n. 6, p. 1256-1262, jun. 2010.