

A HISTÓRIA OBSTÉTRICA DE GESTANTES COM TROMBOFILIAS HEREDITÁRIAS

OBSTETRIC HISTORY OF PREGNANT WOMEN WITH HEREDITARY THROMBOPHILIAS

Julio Rezende de Andrade¹, Marina Valadão Camargos¹,
Mateus Figueredo de Rezende Reis¹, Ricardo Augusto Barcelos Maciel¹,
Tamara Teixeira Melo¹, Sophia Helena Batalha²,
Verônica Marques Matos³, Hakayna Calegaro Salgado³,
João Matheus de Castro Rangel³, Juliana Barroso Zimmermann^{1,4}

RESUMO

Clin Biomed Res. 2019;39(2):144-151

1 Serviço de Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Barbacena (FAME), Barbacena, MG, Brasil.

2 Serviço de Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF). Juiz de Fora, MG, Brasil.

3 Programa de Pós-graduação em Ginecologia e Obstetrícia, Hospital Universitário, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF). Juiz de Fora, MG, Brasil.

4 Departamento Materno Infantil, Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF). Juiz de Fora, MG, Brasil.

Autor correspondente:

Juliana Barroso Zimmermann
julianabz@uol.com.br
Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF)
Rua José Lourenço Kelmer, s/n.
36036-900, Juiz de Fora, MG, Brasil.

Introdução: A doença tromboembólica venosa e as complicações obstétricas resultantes do tromboembolismo placentário são as principais causas de morbidade e mortalidade materna e fetal. Pode-se dizer que a gravidez é um fator independente para o desenvolvimento de trombose, já que seu risco é de 5 a 6 vezes maior em mulheres grávidas quando comparadas a não grávidas, sendo mais elevado após o parto.

Métodos: Trata-se de uma coorte histórica, onde foram estudadas pacientes atendidas no Serviço de Obstetrícia da Universidade Federal de Juiz de Fora (expostos=n=70 pacientes) e na Faculdade de Medicina de Barbacena (não expostos=n=74 pacientes). As pacientes foram divididas em dois grupos: Grupo 1 = pacientes com alguma trombofilia identificada (expostos) através das dosagens de proteína S, proteína C, homocisteína, antitrombina III, mutação da MTHFR, mutação da protrombina e do fator V de Leiden; e Grupo 2 = pacientes do serviço de baixo risco obstétrico.

Resultados: Houve associação entre trombofilia e aborto prévio, bem como trombofilia e morte fetal prévia ($p<0,05$). O tipo de trombofilia que foi associada a abortamento prévio foi o déficit da proteína S. A mutação da MTHFR foi associada aos antecedentes de HELLP síndrome ($p=0,03$; $\chi^2=4,2$) e de pré-eclâmpsia ($p=0,03$; $\chi^2=4,5$) quando em homozigotia mutante. A homozigotia para a MTHFR foi também associada às médias de homocisteína, de forma que as homozigotas eram aquelas que apresentavam a maior dosagem de homocisteína ($p=0,01$; $\chi^2=5,8$; $X=27,2 \pm 41,2$ vs. $12,62 \pm 19,0$).

Conclusão: As trombofilias hereditárias podem estar associadas a mau desfecho obstétrico e devem ser valorizadas na clínica obstétrica.

Palavras-chave: Trombofilia; insuficiência placentária; trombose; morte fetal; aborto

ABSTRACT

Introduction: Venous thromboembolic disease and obstetric complications resulting from placental thromboembolism are the main causes of maternal and fetal morbidity and mortality. Pregnancy is considered an independent factor for the development of thrombosis, as its risk is 5 to 6 times greater in pregnant women when compared to non-pregnant women, being even higher after childbirth.

Methods: This historical cohort included patients seen at the Obstetrics Service of Federal University of Juiz de Fora (exposed patients, $n = 70$) and at the School of Medicine of Barbacena (unexposed patients, $n = 74$). The patients were divided into two groups: Group 1 consisted of patients with some thrombophilia identified through measurement of protein S, protein C, homocysteine, antithrombin III, MTHFR mutation,

prothrombin and factor V Leiden mutations; and Group 2 consisted of patients from the low obstetric risk service.

Results: There was an association between thrombophilia and previous abortion, as well as thrombophilia and previous fetal death ($p < 0.05$). MTHFR mutation was associated with history of HELLP syndrome ($p = 0.03$; $\chi^2 = 4.2$) and preeclampsia ($p = 0.03$; $\chi^2 = 4.5$) when in homozygous mutation. Homozygous MTHFR was also associated with mean homocysteine levels, so that homozygotes were those with highest homocysteine levels ($p = 0.01$; $\chi^2 = 5.8$; $x = 27.2 \pm 41.2$ vs. 12.62 ± 19.0).

Conclusions: Hereditary thrombophilias may be associated with poor obstetric outcome and should be valued at clinical obstetrics.

Keyword: Prenatal care; thrombophilia; abortion; fetal death

Na gravidez ocorre aumento dos níveis de fatores pró-coagulantes e diminuição de inibidores naturais da coagulação. Esse estado de hipercoagulabilidade visa à proteção da mulher em casos de hemorragia, seja do parto ou de intercorrências, como, por exemplo, o abortamento. Entretanto, esse estado coagulante pode contribuir para a doença tromboembólica e para a insuficiência placentária¹.

A doença tromboembólica venosa e as complicações obstétricas resultantes do tromboembolismo placentário são as principais causas de morbidade e mortalidade materna e fetal. Pode-se dizer que a gravidez é um fator independente para o desenvolvimento de trombose, já que seu risco é de 5 a 6 vezes maior em mulheres grávidas quando comparadas a não grávidas, sendo mais elevado após o parto. A trombose venosa profunda (TVP) corresponde a 75% dos casos de tromboembolismo venoso em gestantes e a embolia pulmonar, mais freqüente no pós-parto, corresponde a 20% dos casos. Existem, entretanto, outros fatores que aumentam a possibilidade de trombose associada à gravidez, como, por exemplo, a idade materna, tipo de parto, imobilização, obesidade e paridade, mas o principal fator de risco para a trombose é a história de trombose prévia e a trombofilia¹.

Nas últimas décadas, progressos substanciais ocorreram na compreensão de mecanismos fisiopatológicos determinantes da trombose. Nesse sentido, identificou-se um conjunto de anormalidades, associadas à hiperatividade do sistema da coagulação do sangue, codificada geneticamente, a qual se denominou trombofilia hereditária (TH). Tal termo é utilizado para definir uma predisposição aumentada de trombose, de causa genética^{2,3}. Deste modo, pacientes com trombofilia de base genética exibem ainda predisposição aumentada para a ocorrência de tromboembolismo venoso (TEV) que tende a ser recorrente e acometer predominantemente indivíduos relativamente jovens e em até 1/3 dos casos⁴. Por outro

lado, a simples identificação da trombofilia (T) não determina necessariamente o evento trombótico, já que essa enfermidade é considerada uma doença multifatorial, sendo determinada por um conjunto de fatores genéticos e ambientais, bem como condições adquiridas que permitem a expressão clínica individual².

Apesar da associação entre trombofilias e tromboembolismo venoso, não há consenso se existe associação entre trombofilias hereditárias e trombose útero placentária determinando a morte fetal, pré-eclâmpsia, crescimento intrauterino restrito (CIUR), ou DPP (descolamento prematuro de placenta). Por outro lado, acredita-se que as trombofilias hereditárias aumentem o risco de abortamentos precoces (< 10 semanas), sendo mais significativa a associação com abortamentos recorrentes no primeiro trimestre⁵⁻⁷. Para os abortamentos tardios, foi demonstrada associação com fator V de Leiden, mutação do gene da protrombina e deficiência de PS⁷⁻⁹. Alguns estudos encontraram aumento de risco de pré-eclâmpsia em pacientes portadoras do Fator V Leiden (FVL), mutação do gene da protrombina (MP) e da metilenetetraidrofolato redutase (MTHFR) e hiperhomocisteinemia⁷⁻⁹. Além disso, a síndrome HELLP foi associada à trombofilia, particularmente à mutação do FVL. A associação entre trombofilia e descolamento da placenta é descrita, especialmente para o FVL e mutação do gene da protrombina⁹. Segundo Preston et al.⁶, o risco ajustado de alterações dos níveis de proteína C (PC) para natimortos é de 2,3 e para abortos é 1,4.

Por se tratar de uma análise dispendiosa, o rastreio das trombofilias deve obedecer a critérios específicos¹⁰. Por isso, ainda existem muitas dúvidas em relação as trombofilias e suas repercussões para a mãe e o bebê. Baseados no exposto, nos propomos a avaliar pacientes portadoras de trombofilias hereditárias e sua associação com mau passado obstétrico.

PACIENTES E MÉTODOS

Pacientes

Trata-se de uma coorte histórica, onde foram estudadas pacientes atendidas no Serviço de Obstetrícia da Universidade Federal de Juiz de Fora e na Faculdade de Medicina de Barbacena nos últimos cinco anos com história de trombofilias identificadas ao exame prévio (expostos). Para controle, foram incluídas pacientes do serviço de baixo risco obstétrico das mesmas instituições (não expostas).

Incluíram-se pacientes com no mínimo três consultas consecutivas, que permitiram que seus dados fossem utilizados e excluíram-se pacientes que não permitiram que seus dados fossem estudados, que abandonaram os serviços, não dando continuidade as investigações. A possibilidade de incluir pacientes de ambos os serviços foi associada à homogeneidade da avaliação das pacientes, porque ambos os serviços utilizam a ficha de pré-natal da FEBRASGO e em estudo recente, ambos os serviços foram classificados pelo IAAPN como pré-natais adequados, o que permitiu a utilização dos dados para estudo¹¹. As pacientes foram divididas em dois grupos, do seguinte modo:

- a. Grupo 1 = Pacientes com história de trombofilia identificadas através de exame laboratorial (expostos);
- b. Grupo 2 = Pacientes do serviço de baixo risco obstétrico, sem história pessoal ou familiar de trombose (não expostos).

Métodos

Da anamnese foram coletados dados obstétricos (gestações, partos, abortos, doenças prévias, complicações obstétricas), bem como os resultados dos exames complementares, especialmente os exames de trombofilia. Considerou-se como desfecho as variáveis HELLP síndrome, pré-eclâmpsia, aborto, morte fetal, DPP e CIUR.

A pesquisa de trombofilia foi realizada através das avaliações dos seguintes exames:

Pesquisa de trombofilias hereditárias

- a. Proteína S (PS) e Proteína C (PC): A pesquisa foi realizada através da atividade funcional de ambas as proteínas. O método utilizado foi coagulométrico automatizado para PS funcional e cromogênico para a PC funcional. Para as duas coletas, o plasma foi citratado e congelado. Considerou-se normal a variação de 60% a 120%;
- b. Antitrombina III (ATIII): Foi pesquisada através do método cromogênico, com plasma congelado e citratado, em quantidade aproximada de 2 ml. Foi considerado normal resultado entre 75 a 120%.

Todo resultado baixo (< 75%), foi confirmado através de outra dosagem com intervalo de 60 dias e somente considerado quando manteve o resultado alterado. Quando os resultados foram discordantes, nova amostra foi colhida, sendo desprezado o resultado discordante;

- c. Fator V Leiden (FVL): Foi realizada a pesquisa através do método PCR em Tempo Real - Sistema FRET (Roche - Fator V Leiden), com 5 ml de sangue refrigerado, EDTA. Foi considerado homozigoto selvagem (indivíduo sem a mutação), heterozigoto (indivíduo com a mutação em um gene) e homozigoto mutante (indivíduo com a mutação nos dois genes do par cromossômico);
- d. MTHFR: Foram realizadas as pesquisas das mutações C677T e A1298C no gene MTHFR. A metodologia empregada foi PCR em Tempo Real - Sistema FRET, em 4 ml de sangue refrigerado, EDTA. Foi considerado homozigoto selvagem (indivíduo sem a mutação), heterozigoto (indivíduo com a mutação em um gene) e homozigoto mutante (indivíduo com a mutação nos dois genes do par cromossômico). Essa consideração foi realizada para cada pesquisa gênica;
- e. Mutação da Protrombina: Foi realizada a pesquisa da mutação do gene G2021A, através da técnica de PCR em Tempo Real - Sistema FRET (Roche Fator II (Prothrombin) G20210A), com 5ml de sangue refrigerado em EDTA. Considerou-se homozigoto selvagem (sem a mutação), heterozigotos (mutação em um dos cromossomos) e homozigotos mutantes (mutação nos dois cromossomos).

Cálculo amostral

O cálculo da amostragem aleatória simples mínima levou em consideração a população total de atendimentos no Ambulatório de Gestação de Alto Risco da UFJF e da Faculdade de Medicina de Barbacena, a prevalência de trombofilias na população geral de aproximadamente 5%. Considerando poder do teste de 80%, com erro amostral de 5% foi necessário recrutar no mínimo 70 gestantes para estudo (expostos). Considerando amostragem 1:1, postulou-se por 70 expostos e 70 não expostos como amostragem mínima.

Análise Estatística

Todos esses dados foram transmitidos para planilha eletrônica e processados em software STATA versão 9.2. A partir das variáveis estudadas foram produzidas tabelas compostas com frequência absoluta e relativa, calculadas medidas de posição, tendência central e dispersão. A existência de

relação entre as variáveis foi definida por teste de qui quadrado, exato Fischer, teste T ou Kruskal Wallis conforme indicação.

Considerações Éticas

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais.

RESULTADOS

Característica das Pacientes

Foram estudadas 144 pacientes, sendo 70 casos e 74 controles. A média de idade das pacientes foi de $29,41 \pm 6,8$ anos, sendo a idade mínima 15 e máxima 48 anos. A comparação dos dados obstétricos entre os grupos está apresentada na Tabela 1.

Considerando as doenças maternas, identificaram-se 4 casos de HAC (2,7%), 3 casos de DMG (2,1%), 1 caso de DM tipo 1 (0,7%), 6 casos com alteração tireoidiana, sendo 1 caso de hipertireoidismo tratado com PTU (0,69%) e os demais casos de hipotireoidismo em tratamento com levotiroxina (3,4%).

Em relação as complicações obstétricas prévias, identificaram-se 3 casos de DPP (2,08%), 18 casos de morte fetal prévia (12,5%), sendo 38,9% no segundo trimestre e 61,1% no terceiro trimestre. A frequência de abortos prévios foi de 45,83% (n=66) e 6,7% tinham feito uso de heparina em gestação anterior. Identificaram-se 8 casos de PE em gestação anterior (5,5%) e quatro casos de Hellp síndrome

anterior (5,7%). A comparação entre os grupos está descrita na Tabela 2.

Em relação as trombofilias identificaram-se 53 casos de trombofilias hereditárias (73,6%), que poderiam estar associadas ou não.

A média da dosagem de ATIII foi de 93,71%, com valores mínimo e máximo respectivamente de 56% e 125%. Identificou-se 3 casos de ATIII alterada (4,62%).

A PS funcional estava alterada em 16 casos (28,6%) e a PC funcional em 2 casos (3,5%). A média da PS funcional foi de 80,4%, com valor mínimo de 25% e máximo de 130%. A média de PC funcional foi de 105%, com valor mínimo de 63% e máximo de 150%.

A média de homocisteína foi de $12,2 \pm 19,1$ com valores mínimo e máximo de 4,9 a 101,0 respectivamente.

As médias de proteínas S e C, antitrombina III e homocisteína são apresentadas na Tabela 3. Realizou-se associação entre estas trombofilias e antecedentes obstétricos. Houve associação entre déficit de PS funcional e aborto prévio ($p=0,01$; $X^2=5,7$), mas não houve em relação com antecedentes de morte fetal ($p=0,81$), pré-eclâmpsia ($p=0,66$) e Hellp síndrome ($p=0,77$). Em relação a proteína C, não houve associação com pré-eclâmpsia ($p=0,09$) ou Hellp síndrome anterior ($p=0,5$), mas houve em relação a morte fetal ($p=0,01$). AATIII foi associada à morte fetal prévia ($p<0,05$), mas não aos demais desfechos obstétricos desfavoráveis investigados (Tabela 3)

Tabela 1: Média de gestação, partos e abortos das gestantes avaliadas.

	Total	Casos Média	Controles	p	KW (Teste Kruskal -Wallis)
Gestações	$2,5 \pm 1,6$	$3,2 \pm 1,8$	$1,9 \pm 1,1$	0,0000	24,6
Partos	$0,5 \pm 0,8$	$0,6 \pm 0,7$	$0,6 \pm 0,9$	0,65	0,19
Abortos	$1,0 \pm 1,5$	$1,9 \pm 1,7$	$0,31 \pm 0,5$	0,0000	48,56
Idade	$29,4 \pm 6,8$	$33,5 \pm 5,1$	$25,5 \pm 6,0$	0,0000	48,60

Tabela 2: Doenças maternas, complicações fetais e tratamentos prévios realizados pelas gestantes avaliadas.

	Total (n=144)		Casos (n=70)		Controles (n=74)		p	X ²
	N	%	N	%	N	%		
Doenças maternas								
Tireoidopatia	6	4,1	6	8,5	0	0	0,01	6,6
Pré-eclâmpsia prévia	8	5,5	8	11,6	0	0	0,02	5,19
HAC	4	2,7	4	5,7	0	0	0,03	4,3
DM	4	2,7	3	4,2	0	0	0,47	1,48
Hellp Síndrome anterior	4	2,7	4	5,7	0	0	0,03	4,3
Complicações fetais prévias								
Morte fetal prévia	18	12,5	18	25,7	0	0	<0,001	12,1
Abortos prévios	66	45,8	52	74,3	13	17,5	<0,001	44,4

Tabela 3: Associação entre as médias das dosagens de homocisteína, atividades funcionais das proteínas S e C e antitrombina III com desfecho obstétrico desfavorável.

Desfechos obstétricos desfavoráveis	Expostos	Não expostos	Valor de P
		Homocisteína	
Aborto	13,4 ± 21,9	8,6 ± 3,5	0,38
Morte fetal	13,5 ± 22,0	8,48 ± 2,3	0,11
Pré-eclâmpsia	12,8 ± 20,5	8,2 ± 0,8	0,08
Hellp Síndrome	13,1 ± 20,9	8,18 ± 1,0	0,23
CIUR	13,4 ± 21,9	8,6 ± 3,5	0,38
		Proteína S (%)	
Aborto	65,0 ± 22,0	85,0 ± 26,0	0,01
Morte Fetal	79,6 ± 27,6	80,7 ± 27,2	0,81
Pré-eclâmpsia	84 ± 38,4	79,7 ± 24,7	0,66
Hellp Síndrome	77,8 ± 44,2	79,8 ± 6,5	0,77
CIUR	84 ± 27,0	80,3 ± 27,0	0,6
		Proteína C (%)	
Morte Fetal	101,0 ± 22,0	116,0 ± 22,0	0,01
Pré-eclâmpsia	103,0 ± 21,0	116,0 ± 7,0	0,09
Hellp Síndrome	105% ± 22,0	114 ± 6,7	0,50
CIUR	90,0 ± 21,0	104,0 ± 21	0,47
		Antitrombina III	
Aborto	0,90 ± 0,15	0,94 ± 0,14	0,60
Morte Fetal	0,89 ± 0,13	1,05 ± 0,11	0,0022
Pré-eclâmpsia	0,90 ± 0,14	0,94 ± 0,15	0,12
CIUR	0,93 ± 0,14	0,96 ± 0,14	0,93

A média de homocisteína em pacientes com abortos prévios foi de 13,47 ± 21,9 e em gestantes sem abortos prévios foi de 8,6 ± 3,5, mas sem significância estatística (>0,05). Também não houve associação com antecedentes de morte fetal (p=0,11), pré-eclâmpsia (p=0,08), Hellp síndrome (p=0,32) ou CIUR (p=0,14). Entretanto em todos estes desfechos identificou-se dosagem mais elevada de homocisteína nas pacientes expostas, embora ainda que não seja significativa estatisticamente (Tabela 3)

Realizou-se associação entre as mutações hereditárias e desfechos obstétricos desfavoráveis. Não se identificou associação entre fator V de Leiden, MTHFR, mutação da protrombina em relação a abortamento prévio, morte fetal prévia, pré-eclâmpsia ou Hellp síndrome (p>0,05).

As mutações genéticas foram associadas de acordo com a distribuição dos genes (homozigose ou heterozigose). Realizou-se associação entre as homozigoses para a mutação da MTHFR e aborto prévio (p=0,89) e morte fetal prévia (p=0,83) não identificando associação significativa estatisticamente. Por outro lado, quando se comparou antecedentes de Hellp síndrome (p=0,03; $\chi^2=4,2$) e de pré-eclâmpsia (p=0,03; $\chi^2=4,5$) houve associação para a homozigotia mutante. A homozigotia para a MTHFR foi associada às médias de homocisteína, de forma que as

homozigotas eram aquelas que apresentavam a maior dosagem de homocisteína (p=0,01; $\chi^2=5,8$; X= 27,2 ± 41,2 vs 12,62 ± 19,0).

Dentre as complicações clínicas prévias relacionadas as trombofilias foi a trombose venosa profunda o evento mais frequente. Identificaram-se sete casos de TVP (4,8%) e dois casos de AVC (0,3%). Não houve caso de embolia pulmonar ou infarto agudo do miocárdio. Quando se avaliou a associação entre trombose prévia identificou-se associação com fator V Leiden (p=0,006; $\chi^2= 7,39$), mas não com a dosagem de proteína S (p=0,53), proteína C (p=0,42), mutação da MTHFR (p=0,20), mutação da protrombina (p=0,67) e antitrombina III (p=0,57).

DISCUSSÃO

As pacientes com trombofilia apresentaram maior número de gestações, mas não tiveram proporcionalmente maior número de partos, já que as perdas são frequentes nessa população. Sendo assim, a trombofilia foi fator de risco para abortamento. Tais dados são compatíveis com vários estudos citados na literatura, onde se recomenda o rastreio de trombofilia para gestantes com abortamento de repetição¹²⁻¹⁴.

A comparação entre os dados epidemiológicos e clínicos identificou que as pacientes com trombofilia eram mais velhas quando comparadas com as pacientes do grupo controle. Como são aquelas com maior número de gestações e aborto, a pesquisa de trombofilia é realizada quando a paciente tem diagnóstico clínico de aborto de repetição. Dessa forma, isso acaba protelando o diagnóstico e aumentando a idade da paciente nas gestações seguintes¹³. Entretanto, não se pode esquecer que a idade é fator de risco para aborto e isso pode representar um viés nesse estudo. Em relação as doenças prévias, identificou-se história de tireoidopatia, hipertensão arterial e pré-eclâmpsia nas pacientes com trombofilias, já que eram aquelas que eram acompanhadas no alto risco obstétrico. As demais, eram pacientes acompanhadas pelo baixo risco obstétrico e, portanto, sem patologias prévias.

A morte fetal prévia foi identificada mais frequentemente em gestantes com trombofilias, quando comparadas com gestantes do baixo risco obstétrico. A associação entre trombofilia e gestação tem sido cada vez mais estudada como causa identificável de resultados adversos gestacionais, como trombose placentária, formas graves de hipertensão gestacional, descolamento prematuro de placenta, restrição de crescimento fetal intrauterino e óbito fetal. Qualquer doença que determine insuficiência placentária pode ser a causa desse evento. A trombofilia certamente está incluída entre as causas conhecidas de óbito fetal¹⁵.

Quando se avaliou o tipo de trombofilia mais frequentes identificamos a mutação da MTHFR (44%). As demais trombofilias hereditárias apresentaram frequência muito mais baixa (<6%), o que é compatível com a literatura médica^{1,2}.

A associação entre os tipos de trombofilia e desfechos obstétricos desfavoráveis identificou associação entre déficit de PS e abortamento, mas não houve associação com morte fetal intra-útero, pré-eclâmpsia, HELLP Síndrome ou CIUR. Em 2003, uma metanálise incluiu 31 estudos que avaliaram pacientes com óbito fetal. Os estudos foram heterogêneos quanto aos resultados e aos critérios de definição de óbito fetal; no entanto, o óbito fetal recorrente após a 22ª semana de gestação foi relacionado à presença do fator V de Leiden, protrombina mutante e deficiência de PS, com aumento no risco em até 7,8 vezes¹⁶. Neste estudo, não tivemos associação entre déficit de proteína S e morte fetal prévia, mas houve associação com abortamento. Acreditamos que essa diferença pode estar associada ao critério utilizado para definir abortamento.

Em relação a atividade funcional da proteína C houve associação com morte fetal ($p=0,01$), mas não houve em relação a abortamento prévio, pré-eclâmpsia

e HELLP síndrome anterior. A proteína C é uma glicoproteína dependente da vitamina K, sintetizada no fígado. É um inibidor da coagulação e, portanto, contraria a produção de trombina através da atividade inibitória dos fatores Va e VIIIa¹⁷. Desta forma, quanto menor a dosagem da proteína C, maior a coagulação e possibilidade de trombose. A ATIII foi associada à morte fetal prévia nesse estudo, mas não aos demais desfechos avaliados, sendo compatível com a literatura médica¹⁸. Wang et al.¹⁸ comparou os níveis de proteína C, proteína S e antitrombina III, entre mulheres grávidas e não grávidas e identificou uma tendência ao estado pré-trombótico nestas gestantes e, por isso, os anticoagulantes são encorajadores neste grupo.

Não houve associação entre fator V de Leiden, MTHFR, mutação da protrombina em relação a abortamento prévio, morte fetal prévia, HELLP síndrome ou CIUR. Entretanto, há de se considerar que as frequências do fator V de Leiden e mutação protrombina foram baixas nessa população. Esses dados são compatíveis com os citados na literatura e, por isso, muitos autores citam que a rara prevalência das trombofilias genéticas, dificulta o estudo adequado de sua relação com o óbito fetal de repetição e desfechos desfavoráveis¹⁹.

A mutação da MTHFR foi elevada na população, mas, não identificamos associação entre a MTHFR e complicações obstétricas prévias como abortamento, óbito fetal prévio ou pré-eclâmpsia anterior. Entretanto, houve associação com HELLP síndrome anterior e pré-eclâmpsia quando se avaliou a homozigotia dos genes. Acreditam muitos autores, que essa mutação seja pouco importante no determinismo dessas complicações, mas sim a hiperhomocisteinemia que ela determina. Por isso, importante seria dosar a homocisteína. Os mecanismos pelos quais a homocisteína favorece o processo de aterosclerose e trombose não são conhecidos, mas acredita-se na ação dos efeitos tóxicos diretos da homocisteína nas células endoteliais. A disfunção endotelial está presente em pacientes jovens com doença arterial periférica oclusiva e hiperhomocisteinemia. A hiperhomocisteinemia parece atuar como fator de risco independente para disfunção endotelial arterial. Além disso, os efeitos da homocisteína na função e sobrevida plaquetária são controversos, de forma que a homocisteína pode aumentar a adesão plaquetária. Neste estudo, a média de homocisteína foi maior em todos os desfechos avaliados (aborto, morte fetal prévia, pré-eclâmpsia, HELLP síndrome e CIUR) mas ainda sem significância estatística. Dado interessante foi a associação entre a homozigotia da MTHFR e elevação dos níveis de homocisteína. Sendo assim, pode-se afirmar que a homozigotia para a MTHFR

incrementa os níveis de homocisteína. Preocupante é que esses níveis elevados de homocisteína estão associados ao incremento da doença vascular. O aumento de 5µmol/L nos níveis de homocisteína total confere o mesmo risco para doença vascular que um aumento de 20mg/dL nos níveis de colesterol total. A ativação de fatores de coagulação V e XII, induzida pela homocisteína, pode contribuir também para a predisposição trombótica da homocistinúria²⁰. Sendo assim, a dosagem da homocisteína é de mais baixo custo sendo capaz de predizer a homozigotia do gene da MTHFR.

Quando se avaliou a associação entre trombofilia e trombose prévia identificou-se associação com fator V Leiden ($p=0,006$; $X^2=7,39$), mas não com a dosagem de proteína S ($p=0,53$), proteína C ($p=0,42$), mutação da MTHFR ($p=0,20$), mutação da protrombina ($p=0,67$), antitrombina III ($p=0,57$) ou SAAF ($p=0,08$). O fator V Leiden é o mais importante fator de risco genético da trombose venosa e trata-se de uma alteração hereditária, autossômica dominante, que interfere na atuação da proteína C, na sua forma ativada, que é um dos fatores reguladores do sistema de coagulação e que atua na inativação proteolítica do fator Va e do fator VIIIa. Esta alteração é decorrente da troca da arginina 506 do fator V por

uma glutamina (R506Q) induzindo à resistência da proteína C ativada, na qual a clivagem e inativação do fator Va é feita de forma insatisfatória, levando-o ao acúmulo e consequentemente aumentando o risco de trombose. Além de afetar os vasos comuns nos eventos trombóticos, pode atingir locais incomuns do sistema arterial e venoso^{21,22}.

Dessa forma, pode-se concluir que as trombofilias hereditárias foram associadas a desfechos obstétricos desfavoráveis e devem ser valorizadas na clínica obstétrica, especialmente o déficit de proteína S associado ao aborto, os déficits de antitrombina III e proteína C à morte fetal e tendência de pré-eclâmpsia em gestantes com hiperhomocisteinemia. Além disso, a mutação da MTHFR foi associada à história de HELLP síndrome e de pré-eclâmpsia quando em homozigotia mutante e também aos níveis de homocisteína, o que sugere que a solicitação da dosagem de homocisteína na prática clínica é adequada para esta avaliação, não sendo necessária a avaliação conjunta da MTHFR, o que incrementa os custos.

Conflitos de Interesse

Os autores declaram não ter conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Fonseca AG. As trombofilias hereditárias na grávida: do risco trombótico ao sucesso da gravidez. *Acta Med Port.* 2012;25(6):433-44. PMID:23534596.
2. Altuna D, Ceresetto J, Fassi D, Ferro H, Fondevila C, Giumelli C, et al. Trombofilias. Argentina: Sociedade Argentina de Hematologia; 2018. [citado 2018 Abr 10]. 481 p. Disponível em: http://sah.org.ar/docs/471-481.12.SAH_GUIA2012_Trombofilia.pdf
3. Signor AB. Trombofilias na gestação [Artigo de Conclusão de Curso de Pós-graduação]. Ijuí: Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul; 2013. [citado 2018 Abr 10]. Disponível em: <http://bibliodigital.unijui.edu.br:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/1660/Artigo%20TCC%20POS%20Aline%20FINAL.pdf?sequence=1>
4. Franco RF. Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise. *Medicina Ribeirão Preto.* 2001;34(3):229-37. <http://dx.doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v34i3/4p229-237>.
5. Rades E, Bittar RE, Carvalho MHB, Martinelli S, Zugaib M. *Femina.* 2007;35(9):573-8.
6. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, Briet E, Berntorp E, Conard J, et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Obstet Gynecol Surv.* 1997;52(3):155-6. <http://dx.doi.org/10.1097/00006254-199703000-00002>.
7. Almeida JMF. Trombofilia hereditária e gravidez: controvérsias atuais [citado 2018 Abr 10]. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/53471/2/Trombofilia%20Hereditaria%20e%20Gravidez%20%20Controvrsias%20Actuais.pdf>
8. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133(6 Suppl):844S-86S. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-0761>.
9. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol.* 2006;132(2):171-96. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05847.x>. PMID:16398652.
10. Garcia AA, Franco RF. Trombofilias adquiridas. *Medicina Ribeirão Preto.* 2001;34(3-4):258-68. <http://dx.doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v34i3/4p258-268>.
11. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). *Ficha clínica de pré-natal* [citado 2018 Nov 26]. Disponível em: <https://pt.scribd.com/doc/316660626/Ficha-Clinica-Pre-Natal-FEBRASGO>.
12. Figueiró-Filho EA, Oliveira VM. Associação entre abortamentos recorrentes, perdas fetais, pré-eclâmpsia grave e trombofilias hereditárias e anticorpos antifosfolípidos em mulheres do Brasil Central. *Rev Bras Ginecol*

- Obstet.* 2007;29(11):561-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032007001100003>.
13. Burla M, Braga A, Coulamy LB, Oliveira T, Silva EP, Vasques F. Abortamento de repetição. *Rev Hosp Univ Pedro Ernesto*. 2015;14(2):34-9.
 14. Oliveira M. C., Trombofilia hereditária: contribuição de factores genéticos para a predisposição de Tromboembolismo Venoso na população da região centro de Portugal [dissertação]. Coimbra (PT): Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade de Coimbra; 2008.
 15. Barros VIPVL, Igai AMK, Andres MP, Francisco RP, Zugaib M. Resultados gestacionais e trombofilias em mulheres com história de óbito fetal de repetição. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2018;36(2):50-5. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032014000200002>. PMID:24676012.
 16. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet.* 2003;361(9361):901-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12771-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12771-7). PMID:12648968.
 17. Basilio C, Abreu F, Tavares J. *Deficiência de proteína C em grávida com coagulopatia de consumo*. Lisboa: SPA; 2018. [citado 2018 Abr 10]. Disponível em: <http://www.spanestesiologia.pt/wp-content/uploads/2008/11/14-3-artigo2.pdf>
 18. Wang Y, Lin X, Wu Q, Zhao M, Xian S, Lin D, et al. Thrombophilia markers in patients with recurrent early miscarriage. *Clin Lab.* 2015;61(11):1787-94. <http://dx.doi.org/10.7754/Clin.Lab.2015.150603>. PMID:26732006.
 19. Amaral FE, Amarante PO, Andrade PVP, Resende U, Marangoni MV, Cruz R. Prenatal care quality: a comparison between pregnant women seen at the Medical School of Barbacena and the Federal University of Juiz de Fora. *Clin Biomed Res.* 2016;36(3):124-34.
 20. Bydlowski SP, Magnanelli AC, Chamone DAF. Hiperhomocisteinemia e doenças vaso-oclusivas. *Arq Bras Cardiol.* 1998;71(1):69-76. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X1998000700013>. PMID:9755538.
 21. Godoy JMP. Fator V de Leiden. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2005;27(2):79-79. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842005000200001>.
 22. Godoy JMP. Fator V de Leiden. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2005;27(2):79-79. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842005000200001>.

Recebido: 26 nov, 2018

Aceito: 28 maio, 2019