

TROMBOFILIAS HEREDITÁRIAS E ADQUIRIDAS E POSSÍVEIS COMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS

HEREDITARY AND ACQUIRED THROMBOPHILIA AND POSSIBLE OBSTRIC COMPLICATIONS

Gabriela Melo de Oliveira¹

RESUMO

A trombofilia é uma alteração hereditária ou adquirida da coagulação, que predispõe a oclusão vascular, a qual desencadeia episódios trombóticos, causando trombose venosa, arterial, embolia pulmonar, acidente vascular cerebral e complicações obstétricas, como gestações de risco, retardo do crescimento fetal, abortos e dificuldade para engravidar. A trombofilia hereditária está ligada ao polimorfismo do fator V Leiden; polimorfismos do gene da protrombina; deficiência de proteína S (dPS); deficiência de proteína C (dPC) e deficiência de antitrombina (dAT). A trombofilia adquirida está ligada a algumas condições clínicas como síndrome do anticorpo antifosfolípido, hemoglobinúria paroxística noturna, doenças mieloproliferativas, neoplasias, gravidez e puerpério, síndrome nefrótica, hiperviscosidade, uso de anticoncepcional oral, trauma, operações e imobilização prolongada.

Palavras-chave: Adquiridas; Hereditárias; Obstétricas; Trombofilia.

ABSTRACT

Thrombophilia is an inherited or acquired coagulation disorder that predisposes to vascular occlusion, which triggers thrombotic episodes, causing venous, arterial thrombosis, pulmonary embolism, stroke, and obstetric complications such as risky pregnancies, fetal growth retardation, abortions and difficulty getting pregnant. Hereditary thrombophilia is linked to factor V Leiden polymorphism; prothrombin gene polymorphisms; protein S deficiency (dPS); protein C deficiency (dPC) and antithrombin deficiency (dAT). Acquired thrombophilia is linked to some clinical conditions such as antiphospholipid antibody syndrome, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, myeloproliferative diseases, neoplasms, pregnancy and puerperium, nephrotic syndrome, hyperviscosity, oral contraceptive use, trauma, operations and prolonged immobilization.

Key-words: Acquired; Hereditary; Obstric; Thrombophilia.

1. BIOMÉDICA PATOLOGISTA CLÍNICA E PÓS-GRADUANDA DO CURSO DE HEMATOLOGIA E BANCO DE SANGUE PELO INSTITUTO NAOUM DE HEMATOLOGIA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO-SP.

1. INTRODUÇÃO

A hemostasia é um processo fisiológico que tem como objetivo manter o sangue em um estado normal para prevenir hemorragia e trombose dentro dos vasos sanguíneos e as células endoteliais, que revestem os vasos sanguíneos, contribuem para a hemostasia produzindo substâncias com propriedades anticoagulantes (REZENDE, 2010).

As principais causas de trombofilias hereditárias são: Polimorfismos do fator V Leiden; Polimorfismos do gene da protrombina; Deficiência de proteína S (dPS); Deficiência de proteína C (dPC); Deficiência de antitrombina (dAT) (TORRES, 2015).

A trombofilia adquirida é causada por alguma condição clínica e as causas principais são: Síndrome do anticorpo antifosfolípídeo, Hemoglobinúria paroxística noturna, Doenças mieloproliferativas, Neoplasias, Gravidez e puerpério, Síndrome nefrótica, Hiperviscosidade, Uso de anticoncepcional oral, Trauma e operações e Imobilização prolongada (GARCIA AA & FRANCO RF, 2001).

A doença tromboembólica venosa (DTV) é uma das possíveis complicações obstétricas e uma das principais causas de mortalidade materna. A trombopprofilaxia feita durante e após o parto em mulheres portadoras de trombofilia, bem como durante a gravidez geralmente utiliza heparina de baixo peso molecular (HBPM) como medida de prevenção (FONSECA AG, 2012).

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar as complicações obstétricas devido às trombofilias hereditárias e adquiridas

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Descrever a fisiopatologia das trombofilias hereditárias e adquiridas, diagnósticos disponíveis e tratamentos.

Descrever e analisar as complicações hereditárias do Polimorfismo do fator V Leiden, Polimorfismos do gene da protrombina, Deficiência de proteína S (dPS), Deficiência de proteína C (dPC), Deficiência de antitrombina (dAT) e síndrome antifosfolipídio (SAF).

3. JUSTIFICATIVA

Por ser uma doença grave a trombofilia provoca obstruções nos vasos sanguíneos, alterando a capacidade de coagulação e resultando na formação de trombos. Como consequência a trombofilia leva ao risco de trombose venosa, arterial, embolia pulmonar, acidente vascular cerebral (AVC), abortos de repetição, parto prematuro, pré-eclâmpsia e outros. Sendo importante o diagnóstico precoce a fim de prevenir a trombose.

4. METODOLOGIA

Foi feita uma revisão da literatura em periódicos especializados disponíveis em meio eletrônico. As referências utilizadas tiveram como fonte, bancos de dados da internet como o Scielo (TROMBOFILIA HEREDITÁRIA, ADQUIRIDA E GESTACIONAL).

5. DESENVOLVIMENTO

A hemostasia é um processo fisiológico que tem como objetivo manter o equilíbrio e prevenir hemorragia e trombose. Quando ocorre uma lesão nos vasos sanguíneos é ativada uma proteína do espaço subendotelial, conhecida como fator tissular. Quando o fator tissular é ativado ele liga-se ao fator (F) VII e F VIIa, e assim inicia-se o processo de coagulação, ativando também várias reações bioquímicas de ativação e inativação da qual participam proteínas plasmáticas, células e íons, resultando na formação de coágulos formado por fibrinas e plaquetas (REZENDE, 2010).

A trombofilia hereditária está ligada a um conjunto de fatores genéticos que aumentam o risco de doença tromboembólica, ou seja, que predispõe à oclusão vascular, que é caracterizada por alterações da cascata de coagulação. Como consequência ocorre o aumento da função dos fatores da coagulação e deficiência dos inibidores naturais (MOTA, 2011).

Normalmente a trombofilia hereditária apresentam-se como tromboembolismos venosos, com algumas características particulares como em jovens com idade menor que 45

anos, trombose migratória, difusa ou em lugares incomuns, recorrência frequente, dentre outros. Em gestantes, pode trazer como complicações obstétricas gestações de risco, retardo do crescimento fetal, abortos e dificuldade para engravidar (D'AMICO, 2003).

As principais trombofilias hereditárias são: Polimorfismos do fator V Leiden; Polimorfismos do gene da protrombina; Deficiência de proteína S (dPS); Deficiência de proteína C (dPC); Deficiência de antitrombina (dAT) (TORRES, 2015).

Polimorfismos do fator V Leiden: Foi descoberto no ano de 1994, é hereditária, autossômica dominante, o polimorfismo ocorre através da substituição da arginina 506 do fator V pela glutamina, como consequência dificulta a atuação da atividade da proteína C (é uma proteína reguladora da coagulação). Essa mutação hereditária leva ao um risco de trombose pelo aumento de fator V circulante na corrente sanguínea (GODOY, 2005).

Polimorfismos do gene da protrombina: Foi descoberta no ano de 1996, é uma mutação no gene G20210A, na região 3' do DNA, que está associada à elevação de protrombina no sangue que predispõe ao risco de trombose. Os Alelos são: Alelo G (não mutante) e Alelo A (mutante) esse ocorre a troca de uma guanina base nitrogenada por uma adenina no nucleotídeo 20210, próxima a um sítio de clivagem do precursor do ácido ribonucléico mensageiro (mRNA), é conhecida também como polimorfismo de nucleotídeo simples (SNP). Indivíduo homocigoto para G não apresenta risco de trombofilia. A protrombina é responsável juntamente com a vitamina K pela formação de fibrina e é sintetizada no fígado (HERKENHOFF, 2012).

Deficiência de proteína S (dPS): A proteína S é uma glicoproteína que depende da vitamina K na qual tem como finalidade atuar como um cofator da proteína C (STOCHE, 2004).

Deficiência de proteína C (dPC); A proteína C é produzida no fígado tem como principal finalidade inativar os fatores Va e VIIIa (STOCHE, 2004).

Deficiência de antitrombina (dAT): A antitrombina é um inibidor da trombina e fator Xa, a deficiência é observada na hepatopatia grave (RIBEIRO, 1997).

A trombofilia adquirida é causada por alguma condição clínica e as causas principais são: Síndrome do anticorpo antifosfolípido, Hemoglobinúria paroxística noturna, Doenças mieloproliferativas, Neoplasias, Gravidez e puerpério, Síndrome nefrótica, Hiperviscosidade, Uso de anticoncepcional oral, Trauma e operações e Imobilização prolongada (GARCIA AA & FRANCO RF, 2001).

As complicações obstétricas devido a trombofilia são pré-eclâmpsia e descolamento prematuro da placenta, abortamentos recorrentes e perda fetal. Essas gestantes apresentam

alguma deficiência como: deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, deficiência de antitrombina, hiper-homocisteinemia e a presença de mutação no fator V Leiden ou apresentam anticorpos antifosfolípidos (SAF), que é avaliado através dos exames para anticardiolipina (aCL) IgM/IgG, anticoagulante lúpico (LAC) ou anti- $\beta 2$ -glicoproteína I (anti- $\beta 2$ GPI) (FIGUEIRO-FILHO, 2007).

Na síndrome antifosfolípido (SAF) nota-se anticorpos séricos contra fosfolípidos que estão associados a algumas complicações obstétricas, trombose artérias e venosa e trombocitopenia autoimune. A SAF pode ser primária ou secundária a outras doenças como lúpus eritematoso sistêmico (LES) (MIRANDA, 2012).

O diagnóstico laboratorial é obtido geralmente pela reação em cadeia da polimerase (PCR) e polimorfismo de restrição, fator V Leiden, proteína C, proteína S, anticoagulante lúpico, podendo ser avaliado pelo método coagulométrico que apresenta especificidade e sensibilidade e exames de imagem para localizar os coágulos (MENEZES, 2010).

A PCR em tempo real é uma técnica da biologia molecular que permite à replicação *in vitro* do DNA, sua vantagem é alta sensibilidade em relação a outras técnicas, diagnóstico rápido e específico (HERKENHOFF, 2012).

O tratamento é feito por usos de anticoagulantes inibidores do fator Xa e inibidores diretos da trombina (BRANDAO, 2018).

Em perinatais de gestantes com trombofilias geralmente utiliza-se enoxaparina sódica, que é uma heparina (anticoagulante) de baixo peso molecular (HBPM), esse antitrombótico que inibe a formação e a atividade do fator Xa, gerando o aumento da antitrombina III e diminuindo a formação da trombina (MEDICINANET, 2019).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A revisão de artigos científicos mostrou que a trombofilia é a alteração da hemostasia, promovida por alterações genéticas ou adquiridas. Essas alterações influenciam na capacidade de coagulação, resultando a formação de trombos.

Em pacientes portadores de eventos tromboembólicos recorrentes é importante a investigação dessas mutações genéticas como: o polimorfismos do fator V Leiden, polimorfismos do gene da protrombina, deficiência de proteína S (dPS), deficiência de proteína C (dPC) e deficiência de antitrombina (dAT).

É importante o diagnóstico e o tratamento a fim de evitar obstruções nos vasos

sanguíneos e outras complicações como: a restrições no crescimento intrauterino, pré-eclâmpsia, partos prematuros e abortos recorrentes.

7. REFERÊNCIAS

BRANDAO, Gustavo Muçouçah Sampaio et al . Anticoagulantes orais diretos para o tratamento da trombose venosa profunda: revisão de revisões sistemáticas. *J. vasc. bras.*, Porto Alegre , v. 17, n. 4, p. 310-317, Dec. 2018 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-54492018000400310&lng=en&nrm=iso>.

D'Amico, Elbio Antonio. (2003). Trombofilia: quando suspeitar e como investigar?. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 49(1), 7-8. <https://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302003000100012>.

FIGUEIRO-FILHO, Ernesto Antonio; OLIVEIRA, Vanessa Marcon de. Associação entre abortamentos recorrentes, perdas fetais, pré-eclâmpsia grave e trombofilias hereditárias e anticorpos antifosfolípidos em mulheres do Brasil Central. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, Rio de Janeiro , v. 29, n. 11, p. 561-567, nov. 2007 .

Fonseca AG. As trombofilias hereditárias na grávida: do risco trombótico ao sucesso da gravidez, *Acta Med Port* 2012 Nov-Dec; 25(6):433-441

GARCIA AA & FRANCO RF. Acquired thrombophilias. *Medicina*, Ribeirão Preto, 34: 258-268, july/dec. 2001.

GODOY, José M. P.. Fator V de Leiden. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, São José do Rio Preto , v. 27, n. 2, p. 79, June 2005 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842005000200001&lng=en&nrm=iso>. access on 03 Nov. 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842005000200001>.

HERKENHOFF, Marcos Edgar et al . Análise da mutação G20210A no gene da protrombina (fator II) em pacientes com suspeita de trombofilia no sul do Brasil. *J. Bras. Patol. Med. Lab.*, Rio de Janeiro , v. 48, n. 2, p. 85-89, Apr. 2012 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442012000200003&lng=en&nrm=iso>.

MENEZES, Igor Alexandre Côrtes de et al. Resistência à proteína C ativada e doença arterial isquêmica em jovem. *Arq. Bras. Cardiol.* [online]. 2010, vol.94, n.3 [cited 2019-11-01], pp.e91-e93. Available from: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2010000300025&lng=en&nrm=iso>. ISSN 0066-782X. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2010000300025>.

MIRANDA, Carlos Henrique et al . Trombose coronariana como primeira complicação da síndrome antifosfolípide. *Arq. Bras. Cardiol.*, São Paulo , v. 98, n. 4, p. e66-e69, Apr. 2012 . Available from http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2012000400014&lng=en&nrm=iso

MOTA, Fernando; GONCALVES, Luciana Ricca e MANSILHA, Armando. Rastreamento de trombofilia hereditária no contexto de trombose venosa profunda. *Angiol Cir Vasc* [online]. 2011, vol.7, n.3, pp.126-137. ISSN 1646-706X.

Rezende, S. M. Distúrbios da hemostasia. *Revista médica de Minas Gerais (Belo Horizonte)*, v. 20, p. 534-553, 2010.

RIBEIRO, A.A.F. et al . Uso de concentrado de antitrombina III em cirróticos com distúrbios de coagulação. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, São Paulo , v. 43, n. 3, p. 189-194, Sept. 1997 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42301997000300004&lng=en&nrm=iso>.

STOCCHÉ, Renato Mestriner et al . Analgesia de parto em paciente portadora de deficiência de proteína S: relato de caso. Rev. Bras. Anesthesiol., Campinas , v. 54, n. 1, p. 68-72, Feb. 2004 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-70942004000100009&lng=en&nrm=iso>.

TORRES, Vinicius M.; SADDI, Vera A.. Revisão sistemática: trombofilias hereditárias associadas aos acidentes vasculares cerebrais pediátricos e a paralisia cerebral. J. Pediatr. (Rio J.), Porto Alegre , v. 91, n. 1, p. 22-29, Feb. 2015 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572015000100022&lng=en&nrm=iso>.

BULA

Enoxaparina. Disponível em: <http://www.medicinanet.com.br/conteudos/medicamentos-injetaveis/3446/enoxaparina.htm>. Acessado: 14 de Novembro 2019.