

## TROMBOFILIAS HEREDITÁRIAS E ADQUIRIDAS

*Fátima Serrano\**

### RESUMO

Para além de um risco aumentado de trombose materna, a trombofilia tem recentemente vindo a ser associada a várias complicações obstétricas. Neste artigo é efectuada uma revisão sobre as eventuais implicações para a gravidez desta entidade.

**Palavras-chave:** Trombofilia, complicações obstétricas.

### ABSTRACT

Thrombophilia has recently been associated with adverse pregnancy outcome, such as recurrent pregnancy loss, fetal growth restriction, placental abruption and preeclampsia. In this article, the author reviews thrombophilia's potential role in these pregnancy complications.

**Key-words:** Thrombophilia, pregnancy complications

\* Especialista em Ginecologia e Obstetria  
Maternidade Dr. Alfredo da Costa, Lisboa, Portugal.  
E-mail: [fatima\\_serrano@hotmail.com](mailto:fatima_serrano@hotmail.com)

## INTRODUÇÃO

A trombofilia é uma desordem multigénica causada por defeitos hereditários e adquiridos, sendo definida como uma predisposição para a trombose<sup>1</sup>.

Para além de um risco aumentado de trombose materna, a trombofilia tem vindo a ser apontada como uma das causas possíveis de algumas complicações obstétricas como a perda embriofetal recorrente, a morte fetal tardia inexplicada, o descolamento de placenta normalmente inserida (DPPNI), a restrição de crescimento intra-uterino e a pré-eclâmpsia. Estudos desenvolvidos nesta área têm chamado a atenção para um aumento da prevalência de alguns marcadores de risco trombótico genético (mutações para a Protrombina G20210A, Metilenotetrahidrofolato Redutase e Factor V de Leiden) e adquirido (Anticorpos Antifosfolípidos), em mulheres com este tipo de insucesso obstétrico. Contudo os resultados destas investigações não são consensuais, diferindo os estudos no tamanho da amostra, metodologia, definição de grupos de risco, número e tipo de polimorfismo<sup>2-6</sup>.

## TROMBOFILIA HEREDITÁRIA E GRAVIDEZ

Todos os anos novas formas de trombofilia hereditária são identificadas sendo o seu significado clínico determinado pelo seu risco trombótico e pela frequência na população em geral (Quadro I).

A gravidez normal associa-se a alterações profundas da hemostase. Para além de um aumento das concentrações dos factores procoagulantes (f. VIII, V e fibrinogéneo) verifica-se também uma diminuição de alguns anticoagulantes naturais (proteína S) e aumento da resistência adquirida à proteína C activada<sup>2</sup>. Estas adaptações fisiológicas relacionam-se com o desenvolvimento normal da circulação placentar e constituem um mecanismo protector da hemorragia do parto. Contudo, aumentam o risco de trombose materna.

O tromboembolismo venoso (TEV) é seis vezes mais frequente na grávida do que na mulher não grávida, sendo o tromboembolismo pulmonar a causa mais comum de morte materna no mundo ocidental. A idade materna, a cesariana e a presença de trombofilia aumentam o risco de TEV durante a gravidez e puerpério<sup>8</sup>.

Quadro I – Trombofilias Hereditárias

	Transmissão	População geral Caucasianos (%)	População com TVP (%)	TVP na Gravidez (%)
Défiência Antitrombina III	Autossómica Dominante	0.02	1 a 2	60
Défiência Proteína C	Autossómica Dominante	0.2 a 0.5	3 a 4	10 a 30
Défiência Proteína S	Autossómica Dominante	0.08	2	10 a 30
FV Leiden	Autossómica Dominante	5	20 a 40	40
Protrombina G20210A	Autossómica Dominante	2 a 5	6	30
MTHFR C677T (homozigotia)	Autossómica Recessiva	10	?	?

Adaptado de Seligsohn & Lubetsky (2001). Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med*; 344: 1222-31.

Se a associação entre AVC e Síndrome de Anticorpos Antifosfolípidos está bem estabelecida, entre trombose arterial e trombofilia hereditária é ainda controversa. Contudo, indivíduos com mutações para a Protrombina ou FV Leiden parecem apresentar maior risco de desenvolver um acidente vascular cerebral trombótico<sup>8</sup>. Um estudo realizado em 12 grávidas saudáveis que tiveram um acidente isquêmico transitório durante a gestação, revelou uma elevada incidência de trombofilia (83%), apontando para a necessidade de estudo destas mulheres<sup>8</sup>.

O sucesso de uma gravidez depende do desenvolvimento de uma adequada circulação uteroplacentar. As trombofilias podem interferir com este processo, dando origem a trombozes e alterações da implantação e invasão trofoblástica, com consequentes complicações vasculares placentares. Na última década assistiu-se a uma multiplicação de investigações evidenciando uma estreita associação entre a trombofilia e algumas patologias obstétricas como sejam a perda embriofetal, a restrição de crescimento intra-uterino (RCIU), o DPPNI e a pré-eclâmpsia grave. O estado da arte é ainda inicial, apresentando a maior parte das investigações insuficiências metodológicas (estudos geralmente retrospectivos, sem grupo controlo, diferindo no tamanho da amostra, na definição de grupos de risco, incluindo vários tipos de perdas, diferentes idades gestacionais e tipo de polimorfismo). No entanto, a maior parte dos autores são unânimes quanto à existência de uma associação entre trombofilia e insucesso obstétrico.

O estudo NOHA realizado em 32.700 mulheres evidencia a associa-

ção entre as mutações para o FV Leiden e Protrombina e a perda fetal após a 10.<sup>a</sup> semana de gestação, aumentando a trombofilia múltipla o risco de perda recorrente de gravidez<sup>9</sup>. Estes resultados não são contudo consensuais. Um outro estudo multicêntrico, prospectivo, publicado no mesmo ano e englobando 4.885 grávidas norte-americanas, mostrou achados contraditórios, não tendo encontrado uma correlação entre a presença de heterozigotia para o factor V de Leiden e complicações obstétricas<sup>10</sup>. Na Maternidade Dr. Alfredo da Costa (MAC), uma investigação efectuada em 73 mulheres com antecedentes de aborto recorrente ou perda fetal inexplicada, mostrou também uma elevada prevalência (41%) de trombofilia<sup>11</sup>.

A pré-eclâmpsia é uma patologia específica que afecta cerca de 6% das gestações<sup>12</sup>. Vários estudos foram publicados sobre a associação entre trombofilia congénita e pré-eclâmpsia. Infelizmente a maior parte destas investigações incluiu várias formas de pré-eclâmpsia (critérios, graus de gravidade) e diferentes idades gestacionais, sendo difícil estabelecer uma relação consistente entre estas duas entidades<sup>3,4,5,6</sup>. Aparentemente, apenas a mutação para o factor V de Leiden é citada por todos os autores como inequivocamente associada a maior incidência de pré-eclâmpsia<sup>13,14</sup>. Recentemente um estudo multicêntrico desenhado por Mello *et al.*<sup>15</sup>, comparou a frequência de trombofilia entre mulheres com antecedentes de pré-eclâmpsia e mulheres com gravidezes normais de termo. Foi encontrada uma prevalência de trombofilia hereditária significativamente maior nas mulheres com antecedentes de pré-

-eclâmpsia grave (50.7%) do que nas do grupo controle (17.2%). As trombofilias mais frequentes foram o FV Leiden, as mutações para Protrombina G20210A e MTHFR C677T, o síndrome de anticorpos antifosfolípidos e a hiperhomocisteinemia. As mulheres com formas graves de pré-eclâmpsia apresentavam uma probabilidade 17 vezes superior de serem portadoras de trombofilia múltipla.

### TROMBOFILIAS ADQUIRIDAS E GRAVIDEZ

As principais "condições trombofílicas" adquiridas incluem o SAAF, a trombocitemia essencial, a hiperhomocisteinemia, a gravidez, a utilização de ACO e THS, a trombocitopenia induzida pela heparina, as neoplasias, a doença de Behçet e a doença inflamatória intestinal<sup>16</sup>. O Síndrome de Anticorpos Antifosfolípidos é, no entanto, pela sua especificidade, aquele com maior relevância na área da obstetrícia.

### SÍNDROMA DE ANTICORPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

Em 1950 foi pela primeira vez descrita, em doentes com LES, a existência de um inibidor que *in vitro* bloqueava as reacções de coagulação fosfolípido-dependentes, então denominado anticoagulante lúpico (AL). Alguns destes indivíduos apresentavam também testes serológicos falsos positivos para a sífilis<sup>17</sup>. Uma década depois, Bowie *et al* associavam o AL com a existência de trombose venosa<sup>18</sup>. Em 1975 foi pela primeira vez descrita a possível relação entre os

anticorpos antifosfolípidos (AAF) e o insucesso obstétrico<sup>19</sup>. Desde essa altura vários trabalhos confirmaram uma estreita associação entre os AAF, o aborto recorrente e a morte fetal. No entanto, foi apenas em 1987 que o conceito de Síndrome de Anticorpos Antifosfolípidos (SAAF) foi publicado, chamando a atenção para a existência de uma entidade independente de uma doença autoimune (LES ou outra)<sup>20</sup>.

Os AAF encontram-se em 2 a 4 % da população obstétrica geral e em 11 a 22 % de mulheres com perda recorrente de gravidez. Os mais bem caracterizados são o anticoagulante lúpico (AL) e a anticardiolipina (aCL). Cerca de 70% das doentes com AL têm também anticorpos contra a cardiolipina, sendo actualmente consensual que o AL é o AAF associado a maior risco de trombose<sup>21,22</sup>. Recentemente a anti- $\beta$ -2-Glicoproteína I foi também incluída nos critérios laboratoriais de SAAF<sup>22</sup>. Uma miríade de outros anticorpos antifosfolípidos: anti-fosfatidilserina, anti-fosfatidiletanolamina, anti-fosfatidilglicerol, anti-fosfatidilcolina, anti-fosfatidilinositol e anti-anexina V, têm também sido descritos. De acordo com os consensos actuais<sup>22,23</sup>, estes últimos AAF não devem ser considerados com critério para SAAF.

A anticardiolipina, o anticoagulante lúpico e a anti- $\beta$ -2-Glicoproteína estão associados a perda recorrente de gravidez, e a fenómenos tromboembólicos: o chamado Síndrome de Anticorpos Antifosfolípidos (SAAF)<sup>22,23</sup>. No entanto, a presença dos AAF deve ser interpretada dentro de um contexto clínico, pois estão ocasionalmente presentes em mulheres sem doença. Apenas níveis moderados ou elevados de aCL devem ser critério para o

SAAF. Os testes devem ser repetidos (pelo menos duas determinações) com intervalo igual ou superior a 12 semanas.

Deve haver pelo menos um critério clínico e um serológico para o diagnóstico de SAAF. Recentemente, no 11.º Congresso Internacional sobre AAF realizado em 2005 em Sidney<sup>22</sup>, estes critérios foram revistos (Quadro II).

A trombose venosa (TV), particularmente a TV profunda dos membros inferiores, é a manifestação clínica mais frequente do SAAF. Ocorre em

10 a 60 % dos doentes, apresentando cerca de metade destes história de tromboembolismo pulmonar<sup>24</sup>. As trombozes arteriais mais frequentes (AIT e AVC), atingem o SNC contribuindo para 50% das trombozes arteriais associadas ao SAAF. No entanto, qualquer leito vascular (arterial ou venoso) pode ser atingido, podendo a trombose no SAAF ocorrer em localizações pouco frequentes noutros estados protrombóticos<sup>24</sup>.

Em mulheres não tratadas, verificam-se 90% de abortos ou mortes fetais, sendo as taxas de prematu-

#### Quadro II – Critérios para Síndrome de Anticorpos Antifosfolípidos (revisão e actualização)

Deve existir pelo menos um critério clínico e um serológico para o diagnóstico de SAAF.

##### Critérios Clínicos

###### 1. Trombose Vascular

Um ou mais episódios de trombose arterial, venosa ou de pequenos vasos, confirmado por exames de imagem ou por exame histopatológico

###### 2. Patologia Obstétrica

- a) Uma ou mais mortes in utero inexplicadas de fetos morfológicamente normais (> 10 sem gestação)
- b) Um ou mais nascimentos prematuros (< 34 semanas), de fetos morfológicamente normais, associados a eclâmpsia ou pré-eclâmpsia grave ou insuficiência placentar.
- c) Três ou mais abortos espontâneos consecutivos (< 10 sem), excluídas causas anatómicas, hormonais e cromossómicas

##### Critérios Laboratoriais

1. Anticoagulante lúpico (AL) positivo em duas ou mais ocasiões, com pelo menos 12 semanas de intervalo, detectado com as normas da *International Society on Thrombosis and Haemostasis*;
2. Ac anticardiolipinas (IgG ou IgM) valores acima do percentil 99 ou > 40GPL ou MPL em duas ou mais ocasiões, com pelo menos 12 semanas de intervalo, medido através de ELISA standart;
3. Anticorpos anti-Beta2-GP1 (IgG ou IgM) valores acima do percentil 99 medidos em duas ou mais ocasiões, com pelo menos 12 semanas de intervalo, medido através de ELISA standart.

In Miyakis S, Lockshin T, Branch D, *et al.* (2006). International Consensus Statment on an update of the Classification criteria for definite antiphospholipid Syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 4: 297.

ridade e restrição de crescimento intra-uterino de 37 e 30%<sup>21,25</sup>.

A associação entre pré-eclâmpsia e síndrome antifosfolipídica tem também sido descrita em vários estudos<sup>12,13,14</sup>. Desde o 8.º Encontro Internacional sobre Antifosfolípidos realizado em 1998 em Saporó, os critérios clínicos para este síndrome passaram a incluir o parto antes das 34 semanas de gestação associado a pré-eclâmpsia ou a insuficiência placentar<sup>13</sup>. Num estudo efectuado em 300 grávidas com pré-eclâmpsia severa, 16% apresentavam títulos moderados ou elevados de anticorpos anticardiolipina, resultado concordante com as investigações atrás referidas<sup>15</sup>. Na última revisão casuística efectuada na MAC em 51 gestações com SAAF primário foi também encontrada uma taxa de pré-eclâmpsia<sup>26</sup> muito elevada (21,5%), o que contrasta com a taxa geral da instituição (6 %).

A evidência de áreas de enfarte e necrose em placentas destas mulheres apontam para fenómenos de trombose ao nível da circulação utero-placentar como causa das perdas fetais. Os anticorpos antifosfolípidos, por lesão directa do endotélio e interferência com os fosfolípidos endoteliais, poderiam levar à diminuição da relação Prostaciclina/Tromboxano, a alterações da função plaquetar, apoptose, e afectar a actividade das proteínas C e S, entre outros. Para além da trombose, a vasculopatia decidual por imunocomplexos e o efeito directo dos AAF no trofoblasto têm sido implicados na perda fetal<sup>27</sup>. Todos estes mecanismos levariam a tromboses e vasculopatia decidual. Contudo, nenhum deles explica adequadamente a heterogeneidade de complicações obstétricas deste síndrome.

Tendo por base estes pressupostos fisiopatológicos, vários tratamentos têm sido propostos para o SAAF na gravidez. As estratégias iniciais tentaram suprimir o sistema imunitário, tendo os corticoides sido a primeira droga a ser escolhida. A aspirina em doses baixas (60 a 85 mg/dia) é usada, tal como noutras situações obstétricas para suprimir a produção de Tromboxano. A heparina iria actuar no final da cadeia, impedindo o enfarte e a trombose placentar<sup>28</sup>. Na última década surgiram alguns trabalhos propondo unicamente a aspirina no tratamento destas mulheres mas sem bons resultados<sup>29</sup>. Em relação à imunoglobulina endovenosa, existem algumas publicações com resultados controversos<sup>30</sup>. Inicialmente considerada como uma alternativa para a prednisona, a heparina de baixo peso molecular é actualmente, associada à aspirina, o agente com melhores resultados e o recomendado no tratamento deste síndrome na gravidez<sup>30,31</sup>.

## O FUTURO

O futuro reserva-nos de certeza alguns desafios aliciantes.

A avaliação da trombofilia fetal, assunto emergente, é ainda controverso. Um papel para o feto nestas mecanismos trombóticos foi sugerido por alguns estudos que demonstraram uma associação entre a mutação para o FV Leiden fetal em gestações associadas a MFIU e enfartes placentares. O sucesso da profilaxia com heparina, medicamento que não passa a barreira placentar, na prevenção destas perdas fetais e tromboses placentares, deixa, no entanto, por explicar o nexo de causalidade entre estas situações.



Por outro lado, a existência de trombose em placentas de grávidas com antecedentes de insucesso obstétrico, levanta a questão pertinente da eventual existência de trombofilias até agora desconhecidas. Investigações recentes sugerem que novas trombofilias tais como a proteína Z e os polimorfismos para os receptores da proteína C endotelial possam também estar associadas com a perda precoce da gravidez e outras patologias vasculares placentares.

Contudo e depois de toda esta informação, várias questões ainda se levantam:

Qual a prevalência das trombofilias nas diferentes populações?

Que mulheres rastrear? Investigar uma mulher apenas com uma perda fetal e sem outros factores de risco é controverso. Os custos inerentes a um estudo de trombofilia não podem ser menosprezados na política de saúde das populações.

Quem tratar? Será que o nexo de causalidade entre a presença de trombofilia e a complicação obstétrica está bem estabelecido? Justifica os custos e os efeitos secundários de uma terapêutica?

Assim, e até que investigações mais bem desenhadas clarifiquem estes assuntos, os clínicos devem abster-se de efectuar o rastreio indiscriminado de trombofilia, devendo este ser reservado apenas para o estudo de mulheres com antecedentes de trombose arterial ou venosa, e de casos seleccionados de formas graves e precoces de pré-eclâmpsia, DPPNI, RCIU, morte fetal inexplicada e aborto recorrente.

## REFERÊNCIAS

1. Seligsohn & Lubetsky (2001). Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med*; 344: 1222-31.
2. Bremme K. (2002). Haemostasis in normal pregnancy. In Brenner, Marder & Conard (Coords.), *Women's Issues in Thrombosis and Hemostasis* (pp. 151-167). Martin Dunitz Ltd, London.
3. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D (1997). Factor V Leiden and MTHFR polymorphism and genetic susceptibility to preeclampsia. *Thromb Haemost*; 77: 1052-4.
4. Kupferminc M, Eldor A, Steinman N (1999). Increased frequency of thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med*; 340: 9-13.
5. Rigo J, Nagy B, Fintor L (2000). Maternal and neonatal outcome of preeclamptic pregnancies: the potential role of Factor V Leiden mutation and 5,10 MTHFR. *Hypertens Pregnancy*; 19: 163-72.
6. Lindqvist P, Svensson P, Marsaal K Grenner L, Luterkort M, Dahlback B. (1999). Activated protein C resistance and pregnancy. *Thromb Haemost*; 81: 532-7.
7. Gree I (1999). Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet*. 353: 1258-65.
8. Kupferminc M, Yair D, Bornstein N, Lessing J, Eldor A (2000) Transient focal neurological deficits during pregnancy in carriers of inherited thrombophilia. *Stroke*; 31:892-5
9. Lissalde-Lavigne G, Fabbro-Peray P, Cochery-Nouvellon E et al (2005). Factor V Leiden and prothrombin G20210A polymorphisms as risk factors for miscarriage during a first intended pregnancy: the matched case-control 'NOHA first' study. *J Thromb Haemost*. 3(10): 2178-84.
10. Dizon-Townson *et al.* (2005). The Relationship of the Factor V Leiden Mutation and Pregnancy Outcomes for Mother and Fetus. *Obstetrics & Gynecology*. 106:517-524.
11. Serrano F, Lermann R, Lopes C, Cardoso A, Nogueira I. "Trombofilia numa população de mulheres com Insucesso Obstétrico". Poster apresentado no 3.º Congresso da Maternidade Dr. Alfredo da Costa, Ginecologia e Obstetrícia no Século XXI. Lisboa, 2005.
13. Sibai B (2005). Thrombophilia and Severe Preeclampsia. *Hypertension*, (Dec): 46(6):1252-3.
14. Serrano F (2006). Trombofilia e Pré-eclâmpsia. *Arq. da Maternidade Alfredo da Costa*. Julho, 50-54.
15. Mello G, Parretti E, et al (2005). Thrombophilia is significantly Associated with severe Preeclampsia. Results of a large-scale, case-controlled study. *Hypertension*, (Dec): 46 (6):1270-74.
16. Dentali F, Crowther M (2006). Acquired Thrombophilia during Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am*. 33:375-388.
17. Conley C, Hartmann R (1952). A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. *J Clin Invest*. 31: 621-622.
18. Bowie E, Thompson J, Pascuzzi C (1963). Thrombosis in Systemic lupus Erythematosus despite circulating anticoagulants. *J Lab Clin Med*. 62:416-430.
19. Nilsson I, Asted B, Hedner U (1975). Intrauterine Death and circulating anticoagulant. *Acta Med Scand*. 197: 153-159.
20. Harris E (1987). Syndrome of the black swan. *Br J Rheumatol*. 26: 324-326.
21. Geis W, Branch W (2001). Obstetric implications of antiphospholipid antibodies: pregnancy loss

- and other complications. *Clinical Obstetrics and Gynecology*; 44 (1), 2-10.
22. Miyakis S, Lockshin T, Branch D *et al* (2006). International Consensus Statement on an update of the Classification criteria for definite antiphospholipid Syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 4: 297.
  23. Wilson W, Gharavi A *et al.* (1999). International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: Report of an International Workshop. *Arthritis & Rheumatism* (42), 1309-11.
  24. Branch D, Eller A (2006). Antiphospholipid Syndrome and Thrombosis. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 49 (4): 861-74.
  25. Branch D (1990). Antiphospholipid antibodies and pregnancy maternal implications. *Seminars in Perinatology*; 14 (2):139-46.
  26. Júlio C, Serrano F, Amaral N, Lermann R, A Borges A, Nogueira I. "Síndrome de Ac. Antifosfolípidos Primário e Gravidez. Experiência de 10 anos". Poster apresentado no III Congresso Internacional do Colégio Ibero-Americano de Reumatologia, Lisboa, 2005.
  27. Mackworth-Young C (2004). Antiphospholipid syndrome: multiple mechanisms. *Clin Exp Immunol*. 136:393-401.
  28. Esplin, M (2001). Management of antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 44 (1):20-28.
  29. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L (1997). Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies. *British Medical Journal*, 314:253-257.
  30. Branch D, Peacemen A *et al.* (2000). A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Am J Obst and Gynec*, 182:122-127.
  31. Lima J (2006). Trombofilias e gravidez. *Boletim da Sociedade Portuguesa de Hemorreologia e Microcirculação*. 21 (5):6-23.