

RELAÇÃO FISIOPATOLÓGICA DA TROMBOFILIA ADQUIRIDA E PERÍODO GESTACIONAL E PUERPERAL

PATHOPHYSIOLOGICAL RELATIONSHIP OF ACQUIRED THROMBOPHILIA AND GESTATIONAL AND PUERPERAL PERIOD

Karla Jeane Lourenço e Silva

Natália Joseph Gladistone Maciel

1 Aluna do Curso de Biomedicina

2 Professora Mestre do Curso de Biomedicina

Resumo

Introdução: Responsável por um grande número de óbitos maternos e abortos de repetição espontâneos, a trombofilia adquirida traz a incerteza de uma possível complicação gestacional e puerperal. Uma vez que pode causar hemorragias e complicações sendo a sua forma mais grave, levando a óbito a parturiente. **Metodologia:** O presente artigo é classificado como revisão bibliográfica através de bancos de dados eletrônicos, (LILACS, SCIELO, PubMed, Google acadêmico) publicados no período de 2012 a 2023. Observados como critérios de seleção: a relevância científica, similaridade com o tema, período de publicação e idioma de publicação. **Referencial Teórico:**

A trombofilia pode se apresentar em duas formas, sendo elas adquirida e genética, independente da classificação do paciente ambas devem ser tratadas corretamente com uso da medicação e doses corretas, no horário certo em especial a trombofilia adquirida. Quando a mulher está gestante há um risco de agravamento envolvendo mãe e o feto. Durante o pré-natal diversos exames são realizados, onde o médico responsável solicita para avaliar as condições de saúde da mãe e do feto. Dentre os processos investigados, há uma avaliação do histórico da gestante, avaliando: abortos recorrentes, históricos de trombose e perdas fetais recentes. Esses aspectos estão diretamente relacionados com o diagnóstico e tratamento da trombofilia adquirida, **Considerações finais:** As perdas materno-fetal possuem uma relação proporcional com o diagnóstico da trombofilia adquirida e suas complicações trombóticas. Quando a investigação clínica-laboratorial ocorre de forma assertiva garante um tratamento eficiente e com bom prognóstico. A relação de conhecimento da doença pela parte médica e da paciente é diretamente proporcional com o sucesso terapêutico.

Palavras-Chave: trombofilia adquirida; gestação; SAF.

Abstract

Introduction: Responsible for a large number of maternal deaths and spontaneous recurrent miscarriages, acquired thrombophilia brings the uncertainty of a possible gestational and puerperal complication. Since it can cause hemorrhages and complications in its most serious form, leading to death in the parturient woman. **Methodology:** This article is classified as a bibliographic review using electronic databases (LILACS, SCIELO, PubMed, Google Scholar) published in the period from 2012 to 2023. Observed as selection criteria: scientific relevance, similarity with the theme, period of publication and language of publication. **Theoretical Framework:** Thrombophilia can present itself in two forms, acquired and genetic, regardless of the patient's classification, both must be treated correctly with the use of the correct medication and doses, at the right time, especially acquired thrombophilia. When a woman is pregnant there is a risk of worsening involving the mother and the fetus. During prenatal care, several tests are carried out, where the responsible doctor requests to evaluate the health conditions of the mother and fetus. Among the processes investigated, there is an evaluation of the pregnant woman's history, evaluating: recurrent miscarriages, history of thrombosis and recent fetal losses. These aspects are directly related to the diagnosis and treatment of acquired thrombophilia. **Final considerations:** Maternal-fetal losses have a proportional relationship with the diagnosis of acquired thrombophilia and its thrombotic complications. When clinical-laboratory investigation occurs assertively, it guarantees efficient treatment with a good prognosis. The relationship of knowledge of the disease on the part of doctors and patients is directly proportional to therapeutic success.

Keywords: acquired thrombophilia; gestation; SAF.

Contato: karla.lourenco@souicesp.edu.br; natalia.maciell@icesp.edu.br

1. Introdução

Segundo o Ministério da Saúde (2019) a gravidez é definida como todo o período de crescimento do embrião na barriga da mulher. A gestação só ocorre após a fecundação do gameta feminino (ovócito) com o gameta masculino (espermatozoide), para que ocorra a fecundação

leva um tempo em torno de sete horas. A fase puerperal se apresenta como o período pós gestacional, quarentena, resguardo que tem uma duração média entre 45 e 60 dias, nesse período ocorre o processo no corpo da mulher conhecido como pós- gestacional, ou seja, a retomada do corpo antes da gestação (Fiocruz, 2021).

O sistema circulatório ou sistema cardiovascular apresenta atribuições importantes no interior do corpo das quais o coração bombeia e conduz o sangue para todo o corpo através das veias, artérias e capilares, como também é possível transportar os nutrientes e oxigênio para as células auxilia no transporte de efluentes metabólicos do início que é a produção até o descarte, possibilitando assim a realização de toda a sua atividade no organismo (Silva 2023).

O sistema circulatório é composto por sangue, coração, sistema linfático e vasos sanguíneos, as células, plasma sanguíneo, eritrócitos, leucócitos, plaquetas, cada um desses componentes de forma individualizada apresentam a sua importância (Figura 1). Quando o sistema circulatório não funciona corretamente, principalmente após uma cirurgia podem surgir inchaços, gangrenas, trombose e em casos de maior gravidade a necrose (Rodrigues, 2019).

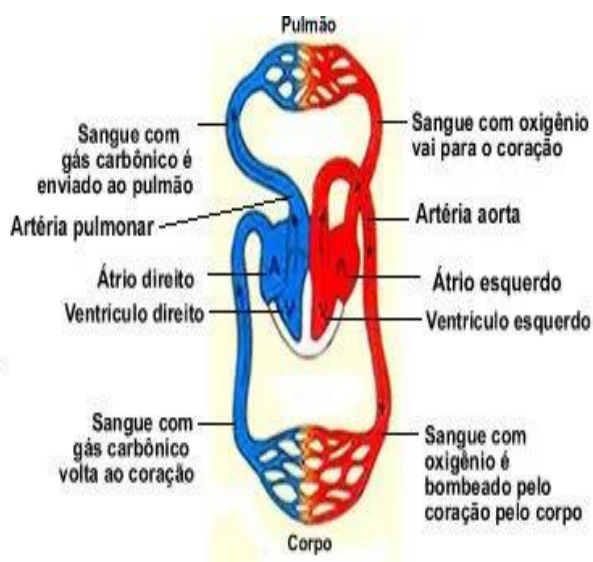


Figura 1: Esquema do Sistema Cardiovascular. Fonte: Adaptado de Magalhães, Lana. Sistema Cardiovascular. Toda Matéria, [s.d.].

Disponível em: <https://www.todamateria.com.br/sistema-cardiovascular/>. Acesso em: 3 dez. 2023.

A palavra trombose do grego onde Thrombos quer dizer coágulo e Ose que por sua vez significa doença, logo, trombose significa doença resultante de coágulos (Schroeder, 2021).

A trombofilia adquirida é a condição na qual altera o processo de coagulação sanguínea. Essa condição traz como principal consequência o aumento dos riscos associados à formação de coágulos. Dentre os grupos atingidos por essa patologia, se encontram: as gestantes e as puérperas, apresentando manifestações como: abortos espontâneos e/ou de repetição, partos prematuros e em casos mais graves morte materno/fetal (Serapião, Do Nascimento, Khriggor, 2021).

A principal característica da trombofilia adquirida é a sua relação com eventos trombóticos. Onde gestantes e puérperas, que possuem um histórico de trombose, apresentam uma predisposição para agravamento clínico caso a trombofilia adquirida se manifeste nesse período (Junqueira et al, 2016).

Os avanços tecnológicos da medicina obstétrica é possível evidenciar a causa de alguns abortos e partos prematuros, garantindo a associação de parte desses eventos com a trombofilia adquirida. Sendo visualizado que o tromboembolismo venoso (TEV) é a manifestação mais comum da trombofilia adquirida (Schroeder, 2021). Segundo dados do Ministério da Saúde publicados em 2018, estima-se que a incidência global de TEV esteja entre 0,76 a 1,72 por 1.000 gravidezes, sendo responsável por 9,3% das mortes maternas nos Estados Unidos. Em 2019, no Brasil, 8,3% dos óbitos maternos por causas obstétricas indiretas foram decorrentes de doenças relacionadas ao aparelho circulatório (Ministério da Saúde, 2019).

A trombofilia nos últimos anos foi a maior causadora de mortalidade gestacional. Apresentou-se em torno de 0,05 - 0,3 % de gestações nos três primeiros meses e no pós parto. Já as gestantes que no passado apresentaram um histórico de tromboembolismo foram identificadas com 12 % dos casos, já o índice da trombose venosa profunda (TVP) nos casos não tratados são em torno de 12 a 15% das mortes maternas, quando identificado o quadro de TVP deve ser de imediato tratado de forma adequada (Simões et al., 2016).

A principal forma diagnóstica da trombofilia é através de exames laboratoriais sanguíneos, uma vez que é de fundamental importância um diagnóstico eficaz e assertivo. Por meio de uma anamnese detalhada durante o pré-natal, incluindo histórico familiar de trombose em membros de primeiro grau da paciente, avalia-se a necessidade de investigação laboratorial. Essa investigação se dá com a avaliação de trombos e mutações genéticas que podem desencadear o aparecimento da doença (Neves; Macedo; Lopes, 2004; Corrêa et al, 2019).

Nota-se que segundo apresentado acima, a grande maioria das pacientes gestante não possuem conhecimento da trombofilia (Simões, Barros, Junior, 2016). Essas mulheres não têm o conhecimento adequado dos riscos que uma trombofilia pode vir a trazer durante a gestação, as complicações gravíssimas podendo ser exposta não só a um aborto como inclusive ao risco de óbito (Engelhorn, 2020).

Sendo assim, o presente estudo teve como objetivo descrever a relação fisiopatológica da trombofilia adquirida com o percentual de gestantes e puérperas atingidas pela doença.

2. Materiais e Métodos

O presente artigo é classificado como revisão bibliográfica integrativa através de bancos de dados eletrônicos, (LILACS, SCIELO, PubMed, Google acadêmico) publicados no período de 2012 a 2023. Observados como critérios de seleção: a relevância científica, similaridade com o tema, período de publicação e idioma de publicação.

3. Referencial Teórico

A trombofilia pode ser classificada de duas formas: as genéticas e adquiridas. Onde os riscos apresentados por ambas trombofilias podem ser relacionados à gestação, parto e pós parto sendo até seis semanas (Brazão *et al.*, 2010, Corrêa *et al.*, 2019).

Torna-se importante ainda a paciente ser informada que mesmo que haja um tratamento em andamento ou já realizado não se descarta as chances de uma possível intercorrência uma vez que estão envolvidos sistema cardiovascular e anticoagulantes a fim de evitar uma nova trombose, hemorragia e até em casos mais graves o óbito (Brazão *et al.*, 2010, Corrêa *et al.*, 2019).

O período gestacional leva o corpo a passar por diversas mudanças, sendo elas hormonais e fisiológicas das quais podem aumentar o risco de trombose. Com isso, pode-se levar a complicações gestacionais como pré-eclâmpsia, crescimento fetal apresentando restrição, aborto espontâneo, morte intrauterina, embolia pulmonar (Serapião, Do Nascimento, Khriggor, 2021).

A trombofilia adquirida, apresenta uma característica como decorrência de outra condição clínica, podendo ser neoplasia, síndrome antifosfolípide, imobilização, ou do uso de medicamentos, como terapia de reposição hormonal, anticoncepcionais orais a qual pode ser tratada para os riscos serem diminuídos, é importante saber que nem sempre a trombofilia adquirida causa problemas durante a gravidez. Mulheres com histórico de trombose, abortos espontâneos de forma recorrente ou outras complicações durante o período gestacional precisam ser avaliadas para a possível presença de trombofilia adquirida (Junqueira *et al.*, 2016).

As síndromes antifosfolípídeo (SAF), a deficiência de proteínas C e S são condições comuns ligadas à trombofilia adquirida e a gravidez. Sendo uma condição autoimune, a SAF aumenta o risco de coágulos sanguíneos e aborto espontâneo. Já a deficiência de proteínas C e S são condições genéticas que afetam a capacidade do corpo de coagular o sangue podendo aumentar o risco de coágulos sanguíneos durante o período gestacional (Rocha, Círcueira, Câmara, 2019).

3.1 Diagnóstico Laboratorial

O diagnóstico laboratorial é de fundamental importância para um tratamento adequado, uma vez que durante o pré-natal o obstetra deve fazer uma anamnese detalhada dessa paciente incluindo histórico familiar de trombo venoso em membros de primeiro grau da mesma, correlacionam-se com os resultados de exames laboratoriais com a finalidade de investigação de trombos, deve-se ainda ser investigado as mutações genéticas que podem levar a uma trombofilia adquirida (Neves; Macedo; Lopes, 2004; Corrêa *et al.*, 2019).

Tríade de Virchow

A gestação apresenta um estado pró-trombótico, onde todos os componentes da Tríade de Virchow são afetados. A elevação nos níveis de estrogênio e progesterona são de extrema importância pois causam alterações fisiológicas sistêmicas na hemostasia, favorecendo assim o aumento para uma incidência de tromboembolismo venoso (Linnemann, 2016).

A hipercoagulabilidade favorecedora da trombose na gravidez, é o resultado de alta dos fatores pró-coagulantes (V, VII, VIII, IX, XII, fibrinogênio e fator de von Willebrand) e também devido a diminuição da atividade anticoagulante onde se apresentam redução da proteína S e aumento da resistência à proteína C ativada. A atividade fibrinolítica tem a característica de ser reduzida em consequência ao aumento nos inibidores do ativador de plasminogênio tipos I e II e diminuição do ativador do plasminogênio tecidual (Bennett, 2016).

As modificações são uma adaptação evolutiva para evitar mortes maternas por hemorragia no parto. No período gestacional, a mulher apresenta uma elevação nos níveis de estrogênio, levando a uma diminuição de tônus vasomotor por consequência aumenta o diâmetro dos vasos de capacitância, sendo assim contribui para uma estase venosa e por consequência formação de trombos (Prehl, 2018).

O fator de maior importância para o favorecimento da estase venosa entre segundo e terceiro trimestre ocorre por compressão das veias pélvicas pelo útero gravídico, principalmente a veia íliaca esquerda, levando a diminuição do retorno venoso, explicando assim o fato do membro inferior esquerdo ser atingido na gravidez (Gray, 2012).

O fluxo sanguíneo na gestação apresenta um distúrbio onde são mais pronunciados nas veias femorais, por se tratar de um local mais comum de acometimento da TVP no período gestacional. Como terceiro componente da tríade temos a lesão endotelial ocorrendo no momento do parto independente da via ser vaginal ou cesariana, devido a compressão realizada pela cabeça do feto, fórceps ou através da lesão cirúrgica o corte

propriamente dito (Prehl, 2018).

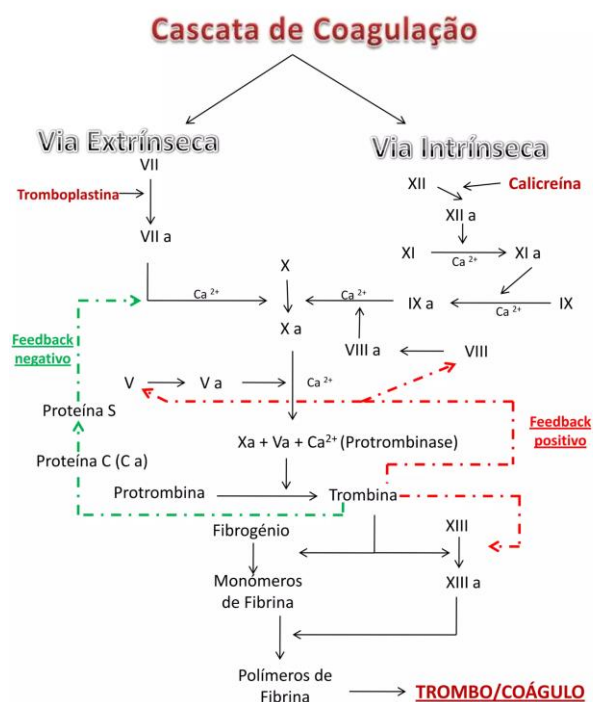


Figura 2: Esquema cascata de coagulação. Fonte: Adaptado de Rut Visita cascata de coagulação. Disponível em: <https://pt.slideshare.net/Rutxizita/cascata-de-coagulao>. Acesso em: 18 dez. 2023.

Proteína S

Dependente da vitamina K, a proteína S é uma glicoproteína cofatora da proteína C quando se trata da inibição dos fatores Va e VIIIa sendo essa a geradora do estado de hipercoagulabilidade (Ribeiro *et al*, 2021).

A proteína S quando deficiente no organismo é tratada como hipercoagulabilidade se apresentando em uma condição de risco agravante quando se refere à gestante. A proteína em questão é considerada autossômica dominante, patologia a qual é ligada a tromboembolismo venoso (TEV) (Cliquet, Sapienza, Pecorari, 2020).

Os primeiros ensaios imunológicos usavam anticorpos que reconhecem ambas as frações da proteína S, a princípio sendo necessário precipitar a proteína ligada à C4bp com polietilenoglicol antes de se determinar a proteína S livre. Está disponível um enzimo-imuno-ensaio que emprega um anticorpo monoclonal onde reconhece somente a proteína S livre, sendo o método de escolha para identificação da deficiência de proteína S. O método imunológico de ELISA avalia a quantificação da Proteína S total e livre enquanto a coagulometria avalia a atividade plasmática da proteína S (Abrante, 2015).

Proteína C

Considerada uma glicoproteína assim como a proteína S, a proteína C também se faz dependente da vitamina K, de forma a ser sintetizada no fígado. Essa proteína tem como característica a inibição da coagulação, ou seja, a produção de trombina é contrariada por inibir fatores Va e VIIIa. No grupo gestacional o risco de uma trombose quando a proteína C é baixa apresenta-se como probabilidade alta (De Andrade *et al*, 2019).

A dosagem de proteína C é realizada através dos métodos imunológicos (atividade antigênica) ou funcionais. A ação da proteína C ativada é medida sobre um substrato cromogênico específico ou sobre a coagulação do plasma, por sua vez ela prolonga o TTPA por inativar os fatores Va e VIIIa. O princípio cromogênico coagulométrico avalia a atividade plasmática da proteína C, enquanto que o princípio imunológico (ELISA) avalia a quantificação da proteína (Abrante, 2015).

Antitrombina

A antitrombina (AT) também é conhecida como antitrombina III, é um coagulante natural, é raro a deficiência dessa glicoproteína que tem a função de inibir os fatores X e XI ativados e a trombina o risco do aumento de trombose venosa profunda está associado a falta antitrombina causando assim a hipercoagulabilidade. O diagnóstico e o efetivo tratamento faz com que a redução dos eventos tromboembólicos ocorra durante o período gestacional (Nicácio *et al*, 2021).

Foram definidos dois tipos de deficiência de AT. A primeira deficiência tipo I, chamada de deficiência de antitrombina (AT) clássica, é a mais comum, consiste em uma deficiência quantitativa com níveis de AT no plasma abaixo da metade do valor normal. Na deficiência tipo II, os níveis plasmáticos de AT estão dentro dos limites da normalidade, mas a atividade da AT se apresenta de forma diminuída onde a produção de uma variante do normal (Aragão, 2018).

Fator V Leiden

A mutação do fator V de Leiden é o fator de risco genético de maior importância para a trombose. Trata-se de uma alteração autossômica dominante herdada, apresenta interferência no desempenho da proteína C em sua forma ativada, é um dos fatores reguladores do sistema de coagulação, se faz presente na inativação proteolítica do fator V e do fator VIII. Essa alteração ocorre devido a uma transição G-> A na posição 1691 do gene, resultando na substituição de Arginina (R) por Glutamina (Q) na posição 506 na

proteína induzindo resistência à proteína C ativada, na qual a clivagem e a inativação do fator V são insatisfatórias, levando ao acúmulo e aumentando o risco de trombose (Godoy, 2015).

A proteína C apresenta-se com a característica de resistência a mutação G1691A do fator V de Leiden, os pacientes heterozigotos têm um aumento de 5 vezes enquanto o homozigoto está em torno de 50 vezes isso em decorrência do aumento do risco tromboembólico provocado pela resistência da proteína C. Em casos de tromboembolismo venoso a mutação do Fator V de Leiden é a mais comum. exames de RFLP-PCR, é muito utilizado para que junto ao seu resultado correlacione também a história clínica do paciente e confirmar a probabilidade do mesmo apresentar a mutação uma vez que as características são hereditárias devido as característica genéticas (Netto. *et al*, 2023).

Fator II – Protrombina

A protrombina ou o fator II da coagulação é uma substância que está bastante presente no plasma, também sendo inativada. A protrombina é ativada pela protrombinase. A trombina é proveniente da transformação da molécula de protrombina agindo de forma que o fibrinogênio separe os fragmentos pequenos da molécula que posteriormente será ativada (Simões, 2015).

Fator Ativador de Plasminogênio Tipo I (PAI)

Conhecido por inibir a proteína ativadora de plasminogênio bem como o ativador do tipo uroquinase (uPA) e ativador do tipo tecidual (tPA) ele trabalha de forma inibitória durante a transformação de plasminogênio em plasmina, essa proteína tem como função a degradação da fibrinólise também chamado coágulo de fibrina. Essa mutação do gene PAI-1 apresenta uma elevação plasmática em sua concentração levando a paciente a apresentar a hipofibrinólise por consequência essa gestante terá um quadro de trombose desenvolvido, principalmente se essas mulheres tiverem a mutação homozigose do gene PAI-1 por apresentar um risco maior de aborto devido a hipofibrinólise (Silva, 2020).

Anticorpo anti β 2 Glicoproteína I

A apolipoproteína H também conhecida como anticorpo anti β 2 Glicoproteína I (β 2GPI), é uma proteína produzida por células endoteliais embora sua produção se dê no fígado, placenta e intestino, é uma proteína com carga negativa ligada ao fosfolipídios. A β 2GPI apresenta como funções a inativação da agregação plaquetária, protrombinase, geração do fator Xa e ativação do fator XII da coagulação (Soares, 2018).

D-Dímero

O produto do qual se trata da degradação da fibrina e seus altos níveis plasmáticos, o d-dímero indica uma formação intensa de fibrina ou aumento da ação de plasmina. Embora a sensibilidade seja alta, a utilização clínica do D-dímero se torna limitada por especificidade ser baixa (Bennett, 2016).

No período gestacional normalmente ocorre a elevação fisiológica dos níveis de d-dímero onde o pico é atingido no primeiro dia pós- parto e sua volta ao normal se dar entre quatro e seis semanas . Usar os valores de corte para diagnóstico de TVP em grávidas acabam associando a altas taxas de resultados falso-positivo, sendo assim não tendo a sua validade clínica (Prehl, 2018).

Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPA)

O exame utilizado para avaliação dos fatores das vias intrínseca e comum da coagulação. Serve para detectar as deficiências de fatores VIII, IX, XI e XII. Quando utilizado reagente mais sensível o TTPA pode detectar com maior facilidade as deficiências de fator VIII e IX e quando menos sensível detectar deficiências dos fatores XI e XII ou de fatores de via comum. Esse exame se torna bastante utilizado para o controle do uso de heparinas não fracionadas. A tromboplastina parcial que é utilizada no TTPA não ativa a via extrínseca, ou seja, requer para ativação o fator tecidual. Quando realizado apenas para controle de uso de anticoagulação não fracionada, o ideal é que o exame seja realizado o mais rápido possível após coleta (Ministério da Saúde, 2016).

Tempo de Protrombina (TP)

O tempo de protrombina é utilizado para avaliação das vias extrínsecas e comum da coagulação dependente dos fatores VII,V,II e X fidedignos, o exame consiste na adição de fator tecidual onde ativa o fator VII por consequência ativa a via extrínseca, formando assim o complexo protrombinase. Quando prolongado o TP pode identificar deficiências que são hereditárias referentes ao fator VII ou adquiridas, como por exemplo a vitamina K deficiente (Ministério da Saúde, 2016).

Tratamento

O tratamento para a trombofilia adquirida é longo e de alto custo tanto para as gestantes quanto para o sistema de saúde. Uma vez que é realizada por meio de uma medicação injetável nas regiões de antebraço, coxa e barriga. A medicação administrada possui em sua formulação heparinas de baixo peso molecular, que deverão ser administradas durante todo o período gestacional e até seis semanas pós parto dependendo do histórico da paciente. A posologia indicada para

administração varia entre 40 mg a 120 mg/ dia (Silva, 2020).

As heparinas de baixo peso molecular (HBPM) ou também chamada de não fracionada (HNF), incluem diversas marcas comerciais apresentando as enoxaparinas, nadroparina, enoxalox, cutenox como as mais conhecidas do mercado. Essas ampolas injetáveis apresentam uma administração em um período sendo de oito em oito horas ou de doze em doze horas, apresentando assim um esquema profilático construído para o período o qual será utilizada a medicação (Wannmacher, 2016).

O uso de HBPM traz como benefícios um cronograma fácil para administração do injetável, um menor risco de sangramento e não apresenta a necessidade de monitoramento laboratorial semanal ou quinzenal (Batista, 2020).

A HNF e a HBPM não atravessam a barreira placentária, sendo assim, não apresentam risco ao feto. Em contrapartida, o uso prolongado dessas medicações podem causar complicações maternas como osteoporose, trombocitopenia, alergia e em casos mais graves a hemorragia (Isik et al., 2016).

Estudos realizados em mulheres não grávidas mostraram efeitos colaterais menores com HBPM quando comparado a HNF. Em contrapartida, HBPM apresentou desvantagem

quando relacionada a HNF inclui custos mais altos e meia-vida mais longa, o que pode aumentar o risco de sangramento durante o parto (Batista, 2020).

Considerações Finais

Após estudos é nítido a existência de um número significativo relacionado a perdas materno-fetal mediante as complicações trombóticas. Apresentam ainda contradições no diagnóstico uma vez que todas as hipóteses são descartadas primeiro para se chegar a uma suspeita de trombofilia, temos também a questão da deficiência de trabalhos atualizados referentes ao assunto em questão.

Os abortos de repetição em mulheres com diagnóstico de trombofilia adquirida continua sendo um desafio aos médicos obstetras devido os altos índices de mortalidade materna, buscar-se a melhor maneira para um rápido resultado onde os tratamentos profiláticos ajudam na perda precoce de materno - fetal, minimizando assim dos possíveis desfechos negativos que podem ocorrer nesse período gestacional.

Agradecimento

Em primeiro lugar a Deus que me proporcionou está concretizando esse sonho, a minha madrinha, tios e meus avós (*in memoriam*) que sempre me apoiaram em tudo na minha vida, ao meu esposo e filho que sempre estão me dando força, me apoiando e ajudando sempre, aos meus pais que sempre se esforçaram mas manter meus estudos. A maravilhosa professora e orientadora Natália Ioseph que com sua luz Divina abraçou meu tema desde o primeiro momento se prontificou a realizarmos um lindo trabalho. Aos familiares que direta ou indiretamente me apoiaram sempre.

Referências

- Abrante, R.S.L. Investigação da presença de trombofilias em pacientes com complicações obstétricas. 2015.
- Aragão, R. B. B. Revisão sistemática sobre trombofilia na gestação: profilaxia, diagnóstico laboratorial e

tratamento. 2018.

Batista, A. B A. Centro Universitário Leão Sampaio; Causas, Consequências e Tratamento da Trombofilia na mulher: Uma Revisão de Literatura. Revista da Faculdade Unileão, 2020.

Bennett A, Chunilal S. Diagnosis and Management of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in Pregnancy. Seminars in Thrombosis and Hemostasis. 2016;42(07):760-773.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Manual de diagnóstico laboratorial das Coagulopatias Hereditárias e Plaquetopatias recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

Brazão, M. L. Silva AS, Gaspar J, Barros C, Pereira H, Araújo JN. **Trombofilias e perdas embriofetais**. Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna, v. 17, n. 4, p. 213-21, 2010

Cliquet, M. G.; Sapienza, G. F.; Pecorari, T. M. **Aborto espontâneo de repetição por deficiência de proteína S**. Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba, [S. l.], v. 22, n. Supl., 2020. Disponível em: <https://revistas.pucsp.br/index.php/RFCMS/article/view/51639>. Acesso em: 1 jun. 2023.

Correa, Laura Schleder; Tiecher, Patrícia Budke; Da Silva, Ivy Reichert Vital. **Trombofilia hereditária e adquirida em gestantes**. In: Congresso Internacional em Saúde. 2019.

De Andrade, Julio Rezende, Camargos, M,V, Reis, M.F.de R, Maciel, R.A.B,Melo T.T, Batalha , S.H, Matos, V.MSalgado, H.C.,RangelL, J.M de C., Zimmermann, J.B **A história obstétrica de gestantes com trombofilias hereditárias**. Clinical and Biomedical Research, v. 39, n. 2, 2019.

Engelhorn, Ana Luiza Valiente et al. **Profilaxia da trombose venosa profunda—estudo epidemiológico em um hospital escola**. Jornal Vascular Brasileiro, v. 1, n. 2, p. 97-102, 2020.

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

Gray G, Nelson-Piercy C. Thromboembolic disorders in obstetrics. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2012;26(1):53-64.

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

Junqueira, M. S. R. Tonani, L. L.Ribeiro, F. S.; L, J Leite. M.; Soares, P. C.; Souza, J. H. K. **Doença tromboembólica na gestação**. Rev. Med Minas Gerais 2016; 16(3): 170-3

Linnemann B, Bauersachs R, Rott H, Halimeh S, Zolt R, Gerhardt A et al.Diagnosis of pregnancy -associated venous thromboembolism -position paper of the Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH). Vasa. 2016;45(2):87-101

Manual de Diagnóstico Laboratorial das Coagulopatias Hereditárias e Plaquetopatias: Ministério da Saúde. Disponível em https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_diagnostico_coagulopatias_hereditarias_plaquetopatias.pdf. Acesso em: 19 dez. 2023.

Netto, Manoel Francisco Rodrigues, Leite, A.R.P., Pinho, F.F., Souza, K.W., Fidelis, K.A.De. O.. **Análise das mutações G20210A do gene da protrombina e G1691A do fator v de Leiden para detecção de trombofilia em mulheres em idade reprodutiva**. Revista Foco, v. 16, n. 02, p. e1090-e1090, 2023.

- Neves, L. B.; Macedo, D. M.; Lopes, A. C. **Homocysteine**. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 40, n. 5, p. 311–320, 2004.
- Nicácio, J. M., E Santana, L.F, Rodrigues, M. de S.Guimarães, M.P, Gomes, O. V. , De Freitas S. G. , Parente, S. N., Lima, M.M.de Souza.. **Deficiência de Antitrombina na Gestação–Uma Revisão de Literatura**. *Revista de Ensino, Ciência e Inovação em Saúde*, v. 2, n. 1, p. 63-68, 2021.
- Portal Ministério da Saúde Gravidez. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/g/gravidez>. Acesso em: 14 nov. 2023.
- Portal Portaria Conjunta Nº 04, de 12 de Fevereiro 2020 PCDT _ Tromboembolismo Venoso Gestantes Trombofilia.pdf Ministério da saúde (www.gov.br) acesso : 01.06. 2023 às 21:24
- Portal Portaria Conjunta nº 23 PCDT Trombofilia Gestantes REPUBLICAÇÃO.pdf — Ministério da Saúde (www.gov.br) acesso : 20 de abril de 2023 às 14 hs
- Prehl, V. B., Moura, G. L. C., Dias, F. C. F., Rosa, R. T. A. da S., & Costa Júnior, A. F. da. (2018). Etiopatogenia e Diagnostico da Trombose Venosa Profunda na gestação: Revisão de Literatura . *Revista De Patologia Do Tocantins*, 5(4), 51–55. <https://doi.org/10.20873/uft.2446-6492.2018v5n4p51>
- Principais Questões sobre a Consulta de Puerpério na Atenção Primária à Saúde: Portal de Boas Práticas em Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente. *In*: Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/g/gravidez>. Acesso em: 14 nov. 2023.
- Principais Questões sobre a Consulta de Puerpério na Atenção Primária à Saúde: Portal de Boas Práticas em Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente. Disponível em: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-mulher/principais-questoes-sobre-a-consulta-de-puerperio-na-atencao-primaria-a-saude> Acesso em: 14 nov. 2023.
- Ribeiro, K. M. M. et al. Trombofilia : Uma Apresentação Incomum. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 43, p. S245-S246, 2021.
- Rocha , A.B.P. da C.; Cirqueira, R.P; Câmara, A.M I **Trombofilia Gestacional; Revisão de Literatura** Id on Line Rev. Mult.Psic. V.13 N. 43, p.398- 406, 2019 ISSN 1981- 1179 Edição eletrônica em <http://idonline.emnuvens.com.br/id>
- Rodrigues, Fabiana Passos. SCH Sim: **Um simulador do sistema circulatório humano utilizando circuitos elétricos equivalentes**. *Revista Científica UMC*, v. 4, n. 3, 2019.
- Schroeder S. S.**Trombofilia e Complicações Obstétricas 2021. Trabalho de Conclusão de Curso**.
- Serapião, Samanta Leal; Do Nascimento, Khriggor Kaick. **A Importância do Diagnóstico De Trombofilia na Gravidez para Prevenção de Complicações Gestacionais**. 2021.
- Silva, B.H.M; Silva, R.N.M, M, F.N.Maior, S. **Educ. Ci. e Saúde**, v. 8, n. 1, p. 93-109, (jan./jun.), 2021.
- Silva, Marcellly Peifer da. **Trombofilias hereditárias no abortamento de repetição: uma revisão narrativa**. 2020.
- SILVA, Thayllanny de Sousa. **A utilização de modelos didáticos como metodologia no ensino de sistema circulatório: uma revisão bibliográfica**. 2023.
- Simões, C. F. S. Barros, A. R. B. Junior, D. M. J. **Conhecimento de gestantes a respeito de fatores de risco e prevenção de complicações vasculares na gestação**. *Iniciação Científica Cesumar* jan./jun. 2016, v. 18, n. 1, p. 55-62.

Simões, M.S. M. B. E.Oliveira, R.P. Principais fatores de risco para trombose venosa profunda. **Revista Atualiza Saúde**, 2014.

Soares, Maria Paula de Lima. **Relação entre a Síndrome do Anticorpo Antifosfolípideo e as complicações gestacionais**. 2018.

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