



FACULDADE DE EDUCAÇÃO E MEIO AMBIENTE

REGIANE CASARIN THOMES

**TROMBOFILIA GESTACIONAL: UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

ARIQUEMES/RO
2020

REGIANE CASARIN THOMES

**TROMBOFILIA GESTACIONAL: UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

Monografia apresentada ao curso de Graduação em Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharelado em Farmácia.

Orientador (a): Prof^a. Ms. Vera Lucia Matias
Gomes Geron

ARIQUEMES/RO
2020

FICHA CATALOGRÁFICA
Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Biblioteca Júlio Bordignon - FAEMA

T465t	THOMES, Regiane Casarin. Trombofilia gestacional: uma revisão de literatura. / por Regiane Casarin Thomes. Ariquemes: FAEMA, 2020. 35 p. TCC (Graduação) - Bacharelado em Farmácia - Faculdade de Educação e Meio Ambiente - FAEMA. Orientador (a): Prof. Me. Vera Lucia Matias Gomes Geron. 1. Tromboembolismo. 2. Diagnóstico. 3. Tratamento. 4. Anticoagulante. 5. Trombofilia gestacional. I Geron, Vera Lucia Matias Gomes . II. Título. III. FAEMA.
	CDD:615.4

Bibliotecária Responsável
Herta Maria de Açucena do N. Soeiro
CRB 1114/11

REGIANE CASARIN THOMES

**TROMBOFILIA GESTACIONAL: UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

Monografia apresentada ao curso de Graduação em Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharelado em Farmácia.

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof^a. Orientadora Ms. Vera Lucia Matias Gomes Geron
FAEMA - Faculdade de educação e meio ambiente

Prof^o. Dr. Paulo Cilas Moraes Lyra Júnior
FAEMA - Faculdade de educação e meio ambiente

Prof^a Esp. Jucélia da Silva Nunes
FAEMA - Faculdade de educação e meio ambiente

Ariquemes, _____ de _____ 2020.

AGRADECIMENTO

Quero primeiramente agradecer a Deus, pelo o dom da vida e por permitir este alcance pessoal.

Agradeço a minha mãe Eloni de Fatima Casarin e ao meu esposo Fabiano Melo por todo incentivo e auxílio contribuindo para que eu pudesse concluir essa etapa.

Aos professores, que sempre estiveram dispostos a ajudar e contribuir com o meu aprendizado em especial a Prof. Ms Vera Lúcia Matias Gomes Geron por toda paciência e orientação na realização desse trabalho.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAF	Anticorpos Antifosfolípides
AB2GPI	Anti-Beta2 Glicoproteína I
ACL	Anticorpos Anticardiolipina
APC	Proteína C Ativada
aPL	Auto Anticorpos Contra Fosfolípidios
AT	Antitrombina
HBPM	Heparinas de Baixo Peso Molecular
HNF	Heparinas Não Fracionadas
LAC	Lúpus Anticoagulante
PC	Proteína C
PE	Embolia Pulmonar
PS	Proteína S
SAF	Síndrome Antifosfolípides
SAAF	Síndrome de Anticorpos Antifosfolípides
TA	Trombofilia Adquirida
TH	Trombofilia Hereditária
TPV	Trombose Venosa Profunda
TV	Trombose Venosa

RESUMO

As trombofilias caracterizam-se por complicações do processo de coagulação sanguínea do indivíduo em que atinge cerca de 15% da população, no qual ocorre a diminuição do fluxo sanguíneo uteroplacentar durante a gestação. Este trabalho tem como objetivo descrever sobre a trombofilia na gestação, diagnóstico e tratamento. A metodologia se trata de uma revisão de literatura entre os anos de 2015 a 2020. Foi possível observar que durante o período gestacional o organismo da mulher passa por uma grande evolução fisiológica, em que ocorre um aumento das atividades pró-coagulante proporcionando na redução dos inibidores naturais da coagulação, resultando no aumento de manifestar condições trombolíticas. Assim a trombofilia pode ter origem adquirida que é proveniente de condições clínicas ou hereditária no qual as condições genéticas elevam o risco da trombofilia. O risco para desenvolver eventos trombolíticos é similar em todos os trimestres da gestação, visto que algumas situações podem aumentar a chance de desenvolver eventos trombóticos como idade superior a 35 anos, alto número de paridade, se for obesa, possuir infecção, doenças autoimunes, e histórico familiar de trombofilia. O diagnóstico clínico torna-se impreciso, visto que os sintomas são parecidos com os sintomas da gravidez, quando há suspeitas de trombofilia o melhor método de diagnóstico é através de análise de amostras de sangue venoso e por exame ultrassonográfico de compressão duplex, pois alguns testes podem sofrer influência hormonal. Quando diagnosticada a trombofilia, a gestante deve realizar uma terapia medicamentosa com antitrombóticos e em casos mais agudos utiliza-se anticoagulante. Contudo, é de extrema importância o rastreamento precoce da trombofilia para o bem estar materno e fetal.

Palavras-chave: Anticoagulante. Diagnóstico. Tratamento. Tromboembolismo. Trombofilia gestacional.

ABSTRACT

Thrombophilia are characterized by complications of the individual's blood clotting process, in which it affects about 15% of the population, in which there is a decrease in uteroplacental blood flow during pregnancy. This paper aims to describe thrombophilia in pregnancy, diagnosis and treatment. The methodology is a literature review between the years 2015 to 2020. It was possible to observe that during the gestational period, the woman's organism undergoes a great physiological evolution, in which there is an increase in pro-coagulant activities, reducing the natural coagulation inhibitors, resulting in increased manifesting thrombolytic conditions. Thus, thrombophilia may have an acquired origin that comes from clinical or hereditary conditions in which genetic conditions increase the risk of thrombophilia. The risk of developing thrombolytic events is similar in all trimesters of pregnancy, as some situations can increase the chance of developing thrombotic events such as being over 35 years old, high parity numbers, if you are obese, have infection, autoimmune diseases, and family history of thrombophilia. The clinical diagnosis becomes inaccurate, since the symptoms are similar to the symptoms of pregnancy, when thrombophilia is suspected, the best diagnostic method is through analysis of venous blood samples and ultrasound examination of duplex compression, as some tests may suffer hormonal influence. When thrombophilia is diagnosed, the pregnant woman should undergo drug therapy with antithrombotics and in more acute cases anticoagulants are used. However, early screening for thrombophilia is extremely important for well-being maternal and fetal.

Key Words: Anticoagulant. Diagnosis. Treatment. Thromboembolism. Gestational Thrombophilia.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	09
2. OBJETIVOS.....	11
2.1. OBJETIVO GERAL.....	11
2.2. OBJETIVO ESPECÍFICO	11
3. METODOLOGIA.....	12
4. REVISÃO DE LITERATURA.....	13
4.1. TROMBOEMBOLISMO VENOSO.....	13
4.2. TROMBOFILIA GESTACIONAL.....	13
4.2.1 Trombofilia hereditária.....	15
4.2.2 Trombofilia adquirida.....	17
4.2.3 Fatores de risco.....	19
4.3 DIAGNÓSTICO.....	20
4.4. RASTREIO DA TROMBOFILIA NO PRÉ-NATAL	23
4.4. TRATAMENTO.....	24
4.4.1 Heparina.....	25
4.4.2 Fondaparinux.....	26
4.4.3 Antagonistas da vitamina K.....	27
CONSIDERAÇÕES FINAIS	28
REFERÊNCIAS.....	30
ANEXO I.....	34
ANEXO II.....	35

INTRODUÇÃO

O ciclo gestacional apresenta uma condição predisponente para o surgimento de doença tromboembólica mediante ao estado de hipercoagulabilidade sanguínea, podendo assim resultar na diminuição do fluxo do sangue nos membros inferiores (ALMEIDA, 2016). A trombofilia, popularmente denominada como “sangue grosso”, é qualificada por acontecimentos trombóticos venosos, em que atinge cerca de 15% da população geral, sendo mais comum em gestantes (DA COSTA; CIRQUEIRA; CÂMARA, 2019).

Trombose, refere-se ao Tromboembolismo Venoso (TEV), assim como diversas outras doenças, a exemplo, câncer, diabetes e doenças cardiovasculares, a etiologia do TEV é multifatorial, e se soma a vários outros eventos desencadeadores capazes de convergir e contribuir para a formação de trombos no sistema venoso. Assim, TEV é classificada em hereditárias, quando o principal componente deriva de fatores genéticos, e/ou adquiridas desenvolvendo-se ao longo da vida do indivíduo (COLUCCI; TSAKIRIS, 2017; MONTAGNANA; LIPPI; DANESE, 2017).

O TEV durante o período gestacional apresenta uns dos principais motivos de morbidade e mortalidade materna. Para que ocorra uma redução de eventos tromboembólicos no ciclo gestacional torna-se essencial a identificação das causas dos fatores riscos, o diagnóstico adequado e a existência de um plano terapêutico (SILVA, 2017).

Trombofilia é caracterizado por um distúrbio hemostático que promove os fenômenos tromboembólicos. São denominadas como Trombofilia Adquiridas (TA) e hereditária. A Trombofilia Hereditária (TH) e geralmente decorrente de alterações envolvidas aos inibidores fisiológicos da coagulação como deficiências de proteína S (glicoproteína plasmática), proteína C (reativa), Fator V de Leiden, antitrombina e mutação do gene da protrombina. Já a adquirida é resultante de um fator de estado clínico, como por neoplasia e/ou síndrome anticorpo antifosfolípídeo (SAF), ainda por utilização de medicamentos como os anticoncepcionais orais (FERREIRA, et al. 2017).

A trombofilia age interferindo na circulação sanguínea do útero placentário originando os eventos trombolíticos e modificações da invasão e implantação trofoblástica, proporcionando as complicações vasculares na placenta. Assim, para que se tenha uma gravidez de sucesso é importante possuir um adequado desenvolvimento da circulação do útero placentário (ABRANTE, 2015).

Sabe-se ainda que os eventos trombóticos contribuem para a ocorrência de eventos obstétricos adversos como pré-eclâmpsia, perda da gravidez, ruptura da placenta e neonatos pequenos para idade gestacional. Não se sabe ao certo os mecanismos patofisiológicos em tais eventos adversos, mas sugerem que estejam relacionados a eventos trombóticos na circulação útero-placentar causando infarto e insuficiência placentária (SINA, 2017).

O risco de trombose em gestantes é de 5 a 6 vezes maior que em mulheres em estado não-gravídico e essa complicação aparece em 0,6 a 1,3 dos episódios para cada 1.000 partos. Vale enfatizar que durante a gravidez pode haver outras causas que elevam os riscos de trombose, como exemplo em casos de antecedentes de trombose como a idade materna, se for parto cesárea, paridade e mulher com sobre peso. Contudo, a trombofilia é uma causa identificada em 20% a 50% das mulheres durante o período gestacional com complicações por trombose (RAMOS, 2018).

Contudo o rastreio precoce de gestantes com alto risco para desenvolvimento de eventos trombóticos e o encaminhamento rápido para que a mesma receba um acompanhamento especializado permitirá que à Atenção Primária seja método essencial para que se obtenha resultados terapêutico adequado e redução dos índices negativos relacionados à trombofilia. O presente trabalho tem como objetivo descrever sobre a trombofilia na gestação, diagnóstico e tratamento.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Descrever sobre a Trombofilia na gestação, diagnóstico e tratamento.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Conceituar sobre tromboembolismo venoso;
- Discorrer sobre a trombofilia gestacional;
- Apresentar os fatores de risco e diagnósticos;
- Relatar sobre o rastreio da trombofilia durante o pré-natal;
- Descrever sobre as principais indicações de tratamento farmacológico.

3. METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura, de natureza descritiva. O levantamento de dados foi desenvolvido através da plataforma do Portal Periódico Capes; Google Acadêmico; PubMed e Scielo.

Foram selecionados no total de 62 artigos dentre esses artigos científicos, monografia, dissertação, resumo e tese nos idiomas inglês, espanhol e português publicados no período entre 2015 e 2020 (incluindo aqueles disponíveis online em 2014 que seriam publicados em 2015). Optou-se pelo termo trombofilia gestacional; tromboembolismo; anticoagulante; diagnóstico; tratamento.

Ao finalizar as pesquisas, os artigos científicos monografia, dissertação, resumo e tese selecionados foram excluídos aqueles que não tratava do tema proposto e trabalhos com ano de publicação inferior a 2015, resultando no total de 29 artigos excluídos, sendo utilizados para compor essa revisão um total de 33 artigos científicos.

4. REVISÃO DE LITERATURA

4.1 TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Trombose Venosa (TV) é caracterizada pela formação de trombos (coágulos) no sistema venoso (SANTOS, 2017). Em que é considerada como sendo uma doença crônica, havendo aproximadamente 30% de recorrência dentro de 10 anos em pacientes que não possuem um regime de anticoagulação adequado (MONTAGNANA; LIPPI; DANESE, 2017). Em 1956, sua fisiopatologia foi apresentada pela primeira vez como a lesão do endotélio e hipercoagulabilidade. Em que sua ocorrência varia de acordo com a idade, em crianças raramente ocorre e tem-se um aumento exponencialmente em idosos (ABRANTE, 2015).

O tromboembolismo venoso é uma das maiores causas de mortalidade e morbidade materna, especialmente no ocidente, o que poderia ser explicado pela menor presença de mutações genéticas, relacionadas ao desenvolvimento da doença, em populações asiáticas (GERHARDT et al., 2016). Em média, estima-se que 1 dentre 1.000 gestante sofrerão algum fenômeno tromboembólico; isso significa que gestantes possuem de 5 a 10 vezes mais chances de desenvolver VTE que mulheres não-gestantes (GERHARDT et al., 2016; TESTA et al., 2015).

4.2 TROMBOFILIA GESTACIONAL

As trombofilias compreendem a um conjunto de desordens de coagulação na circulação sanguínea, no qual elevam a possibilidade de eventos trombóticos (SIMÕES; BARROS; JUNIOR, 2016). As modificações que promovem a constituição do coágulo podem ser oriundas das alterações congênitas em que as modificações genéticas são herdadas ou adquiridas quando ocorre alterações no organismo que promovem um estado de trombofilia (MOTA, 2018).

Historicamente em 1965, foi descrito a primeira condição clínica em que se associavam a deficiência de antitrombina a um alto risco de eventos trombolíticos. Em

1994 foi descoberto que a mutação do gene age codificando a síntese do fator V da coagulação. Em 1996 descobriu o gene que codifica a síntese da protrombina, como também a síndrome Antifosfolípide em 1983. (BAPTISTA, 2017)

A trombofilia ocorre devido a uma desorganização das hemácias, no qual durante o período gestacional estão potencializadas na corrente sanguínea resultando na predisposição de desenvolvimento de pró-coágulos obstruindo a circulação de sangue nas veias uteroplacentária consequentemente diminuindo a oxigenação e nutrientes para a manutenção do feto. Classificam-se como de alto e baixo risco, a primeira é decorrente de mutações por deficiências antitrombina III, enquanto a baixo risco se dá por meio da má formação da proteína S ou C e através da mutação gênica da protrombina (DA COSTA; CIRQUEIRA; CÂMARA, 2019).

Durante a gravidez há uma intensa mudança na produção e secreção de hormônios, no metabolismo, além de mudanças vasculares, a fim de prover nutrientes e energia suficientes para o desenvolvimento fetal. Fisiologicamente, o sistema de coagulação encontra-se ativado durante a gravidez, para prevenir hemorragias durante o pós-parto, mas gera um estado de hipercoagulabilidade, predispondo ao aparecimento de trombose (LOUKIDI et al., 2015).

Além do que, o estado fisiológico durante a gravidez induz a estase devido a compressão dos vasos sanguíneos pelo útero gravídico, além de apresentar probidade de lesão vascular, bem como durante a gravidez como no parto e podendo atingir o período do puerpério. Durante a gestação tem-se o aumento de todos as condições de riscos para a trombofilia descrito na tríade de Virchow como estase, hipercoagulabilidade, e dano vascular, de tal maneira de que a gestante apresenta cinco vezes mais chances de adquirir um episódio tromboembólico, comparando à não-grávida (DOS SANTOS et al., 2015).

A trombofilia são denominadas em adquiridas e hereditária em que proporciona um estado pró-trombótico. A TH é geralmente decorrente de alterações envolvidas aos inibidores fisiológicos da coagulação. Enquanto a TA é resultante de um fator de estado clínico, como por neoplasia e/ou síndrome antifosfolípideo, ainda por utilização de medicamentos como os anticoncepcionais orais (RAMOS et al., 2018).

Quadro 1. Resumo da trombofilia Hereditárias e Adquiridas e os seus principais mutações e efeito

TROMBOFILIA	MUTAÇÃO	EFEITO
HEREDITARIA		
Fator V de Leiden	A691G (FV Q506) (Cromossomo 1)	Fator V ativado resistente à ação da proteína C ativada
Protrombina Mutante	G20210A	Aumento dos níveis séricos e da função pró-coagulante da protrombina
Deficiência de antitrombina	Múltiplas, autossômicas dominantes	Reduz função: Inativa a trombina, fatores X e IX
Deficiência de Proteína C	Múltiplas, autossômicas dominantes	Reduz função: Inibi os fatores V e VII ativados
Deficiência de Proteína S	Múltiplas, autossômicas dominantes	Reduz função: Cofator da atividade anticoagulante da proteína C
ADQUIRIDAS		
Hiper-homocisteinemia	Deficiência de ácido fólico, vitamina B6 e B12	Aumento da concentração sérica de homocisteína
Síndrome Antifosfolípides	Produção de anticorpos trombogênicos	Alteração da função fosfolipídios da membrana, promovendo os eventos trombolíticos

Fonte: BAPTISTA, (2017).

O evento trombótico em si, é o último sinal clínico entre as interações de múltiplos fatores genéticos e/ou adquiridos, que consta com uma lista, sempre crescente de fatores, como por exemplo: idade, imobilidade, trauma, contraceptivos orais, terapia hormonal, câncer/malignidades, idade, gravidez e pós-parto (COLUCCI; TSAKIRIS, 2017).

4.2.1 Trombofilia Hereditária TH

As TH são situações genéticas onde se tem aumento de chance de ocorrência de doença tromboembólica promovidas através da ação da inibição da cascata de coagulação oportuno das mutações com redução da função ou mediante da elevação da atividade coagulante por mutações de ganho de funcionalidade (TORRES, 2017).

Tais como: modificações envolvendo os inibidores fisiológicos PC, OS e antitrombina e mutações heterozigótica do fator V de Leiden e mutações G20210A do gene da protrombina (MOTA, 2018).

O estado de hipercoagulabilidade durante a gravidez é caracterizado pelas alterações hereditárias: (a) altas concentrações de agentes pró-coagulantes (fibrinogênio, protrombina, trombina e do complexo trombina-antitrombina); (b) diminuição de moléculas anticoagulantes como a PS; outros anticoagulantes como a PC e a antitrombina III tendem a ficar relativamente normal; e (c) fibrinólise deficiente devido ao aumento dos inibidores do ativador de plasminogênio 1 e 2 (LOUKIDI et al., 2015).

Estima-se que 50% dos casos de TVP venham a ser em decorrência de uma trombofilia hereditária. A forma hereditária é dividida em perda ou ganho de função: A Perda de função, tem-se a deficiência ou disfunção de anticoagulantes endógenos, sendo as mutações menos comuns, contudo representam um fator de risco mais potente ao desenvolvimento da TVP. Enquanto o ganho de função, o risco é menor, mas pode afetar mais pontos da cascata de coagulação através do fator (F) V Leiden, da variante mutação do gene 20210^a protrombina, e o aumento da concentração de fatores pró-coagulantes (COLUCCI; TSAKIRIS, 2017).

A antitrombina (AT) age como anticoagulante natural, sua ação é inativar a trombina através da ligação entre heparan sulfato e as células endoteliais. As AT são classificadas em dois tipos. O tipo I apresenta a AT com diminuição da função e quantitativa enquanto no tipo II ocorre a produção normal da AT com menor função. Quando a atividade funcional da AT diminui para menor que 80 % tem-se um aumento do risco de trombose (BAPTISTA, 2017).

As proteínas S e C agem como anticoagulantes endógenos, vitamina K-dependentes, em que são sintetizadas no fígado (SANTOS et al, 2017). A PS possui ação como cofator da APC (Proteína C ativada), auxiliando na inibição proteolítica de fatores pro coagulante Va e VIIIa, além do mais agem inibindo a formação de protrombina. O déficit da PS é prevalente em 2 a 6 % dos pacientes com casos de trombose venosa, sendo considerado uma patologia autossômica dominante

(ARAGÃO, 2018; BAPTISTA, 2017).

Por sua vez a PC atua potencializando a fibrinólise desativando o inibidor do ativador plasminogênio. Sua atividade é intensificada através da ação da PS que possui ação como cofator, em homozigose da PC promove uma grave doença trombolítica, com ocorrências ainda na fase neonatal, podem ainda proporcionar manifestações e fatores trombolíticos arteriais e venoso (ARAGÃO, 2018).

Fator V de Leiden, é uma molécula de coagulação que contem três pontos de clivagem para a APC. Em caso que ocorre mutação no gene do fator V advindas de transição do nucleotídeo G para A no ponto 1691, denomina-se essa mutação como fator V Leiden sendo este encarregado pelo fenótipo resistência a APC. O fator V torna-se pro-coagulante ativo por um maior tempo através do fator V Leiden. Mulheres heterozigotas (com apenas uma mutação) apresenta 5 vezes mais chance de desenvolver o TEV comparando-se com os demais indivíduos e em casos de homozigose (duas mutações) cerca de 50 vezes mais risco (ALMEIDA, 2018).

Enquanto nos genes da protrombina, a mutação ativante G20210A eleva as situações de protrombina circulante, pois a protrombina um precursor da trombina, no qual promovera aumento nos níveis de trombina e dessa forma gerando o estado de hipercoagulabilidade (ARAGÃO, 2018).

A deficiência da antitrombina é classificada como a trombofilia de risco mais alto, seguindo em ordem decrescente, as mutações do FVL e G20210A do gene da protrombina em homozigose, e ambas presentes simultaneamente em heterozigose. Contudo, mesmo essas desordens estando presente em 8 a 15 % da população, as mesmas demonstram ser responsáveis por mais da metade das ocorrências de TEV em gestantes (TORRES, 2017).

4.2.2 Trombofilia Adquirida (TA)

A TA, diferentemente da condição hereditária, é desinente de outro perfil clínico, como Síndrome Antifosfolípide (AAFs), neoplasia, uso de medicamentos, tais

como os anticoncepcionais orais, terapia de reposição hormonal e heparinas (RAMOS et al., 2018).

Quadro 2. Fatores Pré-disponentes da Trombofilia Adquirida

Idade > 65 anos	Gravidez/Puerpério
IMC > 30 Kg/m ²	Estados inflamatórios
Imobilização/ voo > 6h	Malignidades
Traumas	Neoplasmas
Cirurgia	Síndrome nefrótica
Fumo	Depressão
Medicamentos estrogênicos Sintéticos	Hemoglobinúria Paroxística Noturna
Quimioterapia	Infecção severa
Anticorpos Antifosfolípidios	Outros
Lupus Eritematoso Sistemico	

Fonte: COLUCCI; TSAKIRIS, (2017)

As TA apresentam-se em qualquer momento da vida, em que se consideram o principal fator a SAAF. Essa síndrome foi descrita pela primeira vez em 1983, sendo uma disfunção de motivo idiopática, representada por ocorrências recorrentes de TEV, abortos contínuos e trombocitopenia, em que se associa a existências laboratorial de AAF. Esses anticorpos autoimunes identificam-se e faz ligação aos complexos de proteínas plasmáticas, coligadas a fosfolípidos de superfície de membrana (TORRES, 2017).

Síndrome do anticorpo antifosfolípide é classificada mediante a presença do Anticorpos Antifosfolípidos (AAF), em que podem proporcionar eventos trombóticos e/ou perdas fetais recorrentes. Os AAF são Imunoglobulinas (Ig), especialmente IgG, IgM e IgA, que se ligam ao complexo formado por fosfolípidos aniônicos, principalmente a cardiolipina e proteínas plasmáticas (BAPTISTA, (2017).

Essa síndrome é causada pela presença de auto Anticorpos Contra Fosfolípidios (aPL), os principais anticorpos são: Anticorpos Anticardiolipina (ACL), Anti-Beta2 Glicoproteína I (AB2GPI), e Lúpus Anticoagulante (LAC). Não se sabe ao certo, mas avalia que 0,5% da população do mundo apresenta no mínimo um desses anticorpos. Entretanto em média de 1 e 5% da população feminina sadia contém aPL.

Contudo, esse número aumenta quando associado à gravidez (EID et al., 2019).

A AB2GPI apresenta uma ação de cofator que age ligando os AAFs aos fosfolípidos inibindo a ativação através da via intrínseca de coagulação. Entretanto os ACL, atuam como anticoagulante paradoxal, durante o tempo em que estão unidos a membrana célula endotelial aos fosfolípidos competem com a ativação da cascata de coagulação, diminuindo o contato que promovem a ligação dos elementos da coagulação que são dependentes de vitamina K. Por sua vez o anticoagulante lúpico promove uma ação prócoagulante no momento em que está unido ao fosfolípidos de membrana endotelial atingindo a síntese de prostaciclina, sendo este um antiagregante plaquetário natural (KOZLOWSKY; TAVARES; BORGES, 2018).

4.2.3 Fatores de risco

O risco de eventos trombotico durante o período gestacional é de 5 a 6 vezes maior que em mulheres em estado não-gravídico e essa complicação aparece em 0,6 a 1,3 dos episódios para cada 1.000 partos (SANTOS, 2017).

O desenvolvimento de trombofilia é similar em todos os trimestres da gestação. No puerpério, período de semanas após o parto, o risco de desenvolver TPV é 10 vezes mais alto que no período gestacional. Além disso, partos cesáreos, são um fator de risco independente durante o puerpério, onde há 3 casos a cada 1.000 cesáreas ou 3 vezes mais chances de ocorrência de VTE quando comparado com parto normal (TESTA et al., 2015).

A trombofilia contribui para a ocorrência de eventos obstétricos adversos como pré-eclâmpsia, perda da gravidez, ruptura da placenta e neonatos pequenos para idade gestacional. Não se sabe ao certo os mecanismos patofisiológicos em tais eventos adversos, mas sugerem que estejam relacionados a eventos tromboticos na circulação útero-placentar causando infarto e insuficiência placentária (SINA, 2017).

O risco de trombose aumenta significativamente se a grávida tiver idade igual ou superior a 35 anos, tiver alto número de paridade (quatro ou mais filhos), se for

obesa; possuir infecção, doenças autoimunes, e história pessoal ou familiar de trombofilia (GERHARDT et al., 2016). Ainda, de acordo com Montagnana, Lippi e Danese, (2017), das mulheres que estão no processo para tentar engravidar aproximadamente 1% dessas passam por pelo menos três perdas intrauterinas espontâneas da gravidez, perda gestacional recorrente.

A TVP na gravidez, é mais frequente nos membros inferiores que superiores; e costuma acometer principalmente a perna esquerda, pois a veia íliaca esquerda é comprimida na coluna vertebral pela artéria íliaca comum direita. A hipercoagulabilidade, dano à parede vascular, estase venosa, estão entre as causas mais frequentes para o aparecimento de TV na gravidez (MONTAGNANA; LIPPI; DANESE, 2017).

Além desse desfecho adverso na gestação, outros como retardo de crescimento intra-uterino, descolamento da placenta e pré-eclâmpsia, que coletivamente afetam 15% das gestações, compartilham e se sobrepõem de forma similar a micro e macro eventos trombóticos. A alta demanda física e psicológica desses efeitos adversos torna o desenvolvimento de alvos e efetivas intervenções preventivas um fator importante no tratamento obstétrico (MUTLU et al., 2015).

O estado gravídico e histórico de trombofilia familiar, que predispõem ao aparecimento de um evento tromboembólico; é comum a co-ocorrência de gravidez com a síndrome antifosfolipídica. Uma doença autoimune, sistêmica, que atualmente, acredita-se ser uma das principais causas de trombofilia adquirida, e a maior causa de perda gestacional recorrente (EID et al., 2019).

Os antifosfolipídeo apresenta capacidade de interferir no funcionamento da coagulação sanguínea e provocar um estado pró-coagulante, resultando na inibição da fibrinólise, originando o aumento de elementos teciduais e inibindo a atividade da proteína C ativada (KOZLOWSKY; TAVARES; BORGES., 2018).

4.3 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de trombose gestacional é difícil, pois muitos dos sinais e sintomas também estão presentes em uma grávida saudável. Podem variar desde assintomáticos, a sintomas inespecíficos, como por exemplo dor lombar unilateral, vômito, sensação de aperto no peito, dor de cabeça, é claro dependendo do local de formação do trombo; mas a manifestação clínica, em geral, é o próprio fenômeno tromboembólico. Além disso, apesar da capacidade do diagnóstico ter melhorado e ficado mais específico, são tantas mutações genéticas envolvidas, que várias não estão disponíveis ainda para screening durante a rotina, deixando a causa primária da trombose não esclarecida em cerca de metade das pacientes, mesmo naquelas que já apresentam algum fenômeno tromboembólico (COLUCCI; TSAKIRIS, 2017; SIK; BADOGLU; KUMBASAR, 2019).

Embora apresente elevada relevância clínica, a triagem de rotina de trombofilia adquirida ou hereditária em mulheres grávidas não é recomendada. Esse distúrbio é investigado apenas na presença de tromboembolismo venoso, com base no histórico familiar de trombose ou no histórico reprodutivo adverso. Em parte, isso deve-se às limitações no conhecimento da contribuição da triagem para a redução das complicações na gravidez e à falta de evidências para uma intervenção eficaz (SIMCOX et al., 2015).

O diagnóstico clínico de trombose venosa não é confiável na gravidez, já que sinais sugestivos da doença como inchaço nas pernas e dispnéia são difíceis de diferenciar as modificações fisiológicas comuns da gestação. A trombose proximal nas veias pélvicas ou a distensão venosa pela circulação colateral podem causar dor abdominal inferior, mas esse sintoma também é bastante inespecífico. Ainda que menos de 10% dos casos com suspeitas clínicas de eventos tromboembólicos na gestação possam ser confirmados, testes objetivos devem ser aplicados imediatamente para reduzir as chances de embolia pulmonar (GREER, 2015).

Alguns dos testes disponíveis são imprecisos, visto que seus resultados podem ser modificados mediante variações hormonais ou através de outras patologias intercorrentes da gestação. Até o momento, nenhum método único de teste foi capaz de detectar todas as alterações observadas em grávidas com trombofilia, e as

complicações clínicas obtidas dos resultados negativos e positivos desses testes, muitas das vezes, são mal compreendidos (SIMCOX et al., 2015).

A suspeita de trombose venosa profunda é melhor avaliada por exame ultrassonográfico de compressão duplex, incluindo o exame da região iliofemoral. Estudos comprovam que este tipo de análise apresenta um grau de confiança superior a 95%. No entanto, em casos de mulheres que apresentaram resultado negativo para esse exame, mas que apresentam suspeita clínica elevada, é recomendado repetir a ultrassonografia após 3 a 7 dias (GERHARDT et al., 2016; GREER, 2015).

Embora a maioria dos pacientes com trombose venosa iliocaval possam ser diagnosticados por ultrassonografia, em casos em que há suspeita de trombose venosa iliocaval, mas a ultrassonografia não detecta o trombo, pode-se considerar a ressonância magnética ou a venografia convencional por raio-x (GERHARDT et al., 2016; GREER, 2015).

Os exames laboratoriais de diagnósticos de confirmação de trombofilia compreende a análise de amostras de sangue venoso para investigação das proteínas protrombina, antitrombina, proteína C, proteína S (PS), proteína S livre (FPS), resistência a proteína C ativada (APC), homocisteína, fibrinogênio, anticoagulante lúpico, anticorpos antifosfolipídios, mutação do fator V de Leiden, mutação da protrombina G20210A. A análise quantitativa das proteínas pode ser realizada por teste de atividade anticoagulante ou ensaio imunoenzimático (ELISA). As mutações do fator V de Leiden e protrombina G20210A são investigadas por Reação da Cadeia da Polimerase em Tempo Real (RT-qPCR) após a extração de DNA de leucócitos presentes em amostras de sangue venoso periférico (GERHARDT et al., 2016; LIATSIKOS et al., 2016; MUTLU et al., 2015).

O diagnóstico para SAF é realizado mediante as manifestações clínicas relacionados aos critério clínicos, como: um ou mais eventos de TV ou arterial, possuir histórico de ao menos três abortos recorrentes com período de até 10 semanas de gestação com nenhuma causa aparente ou ainda com óbito fetal com mais de 10 semanas sem possuir causa aparente e em casos de partos prematuros ocorridos antes de 34 semanas com desenvolvimentos de eclampsia, pré-eclâmpsia grave ou

insuficiência placentária. Sendo nesse caso o tratamento é similar ao da trombofilia hereditária de baixo risco (BRASIL, 2020).

4.4 RASTREIO DA TROMBOFILIA NO PRÉ-NATAL

Durante o período gestacional a literatura recomenda que o rastreio laboratorial durante o pré-natal seja realizado por anamnese e relatos de histórico familiar de trombose, (GREER, 2015). Ainda de acordo com Nascimento, et al. (2019), para que se realize a investigação torna-se necessário que a gestante tenha histórico familiar de primeiro grau ou pessoal de trombose, que tenha históricos de abortos recorrente e precoce.

A investigação da trombofilia em gestantes com alto risco de eventos trombóticos pela Equipe de Atenção primária da Equipe de Saúde da Família, tem por objetivo garantir um acompanhamento adequado do quadro, através do encaminhamento favorável das mulheres grávidas para redução dos resultados negativos relacionados com a trombofilia. (BRASIL, 2019)

De acordo com Silva, (2020), existe algumas divergências acerca dos estudos realizados na literatura, pois mesmo diante da importância de a investigação precoce para trombose não ser indicado, ocorre que o diagnóstico de TEV necessita da realização de exames de alto custo. Diante disso, através da relação custo-efetividade, orienta-se que a triagem de trombofilia durante a gestação seja apenas limitada nos casos citados a cima.

O impacto orçamentário para a implementação dos exames para diagnóstico da trombofilia após cinco anos de incorporação no SUS (Sistema Único de Saúde), foi estimado entre R\$ 5,4 milhões a R\$ 12,2 milhões (BRASIL, 2019). Portanto, o rastreio universal de trombofilia não é recomendado devido à baixa prevalência de trombofilia hereditária na população assintomática, baixa penetrância das trombofilias mais prevalentes, custos dos testes genéticos e falta de métodos profiláticos, a longo prazo, seguros e viáveis economicamente (SIGNOR, 2015)

4.5 TRATAMENTO

Atualmente, a literatura orienta as gestantes que apresentam algum sinal de eventos de trombolíticos a realização de terapia antitrombótica, para que se obtenha a redução da formação da trombina e restauração do balanço homeostático. O uso de anticoagulante atua no tratamento de eventos agudos, na redução do reaparecimento de TEV ou em possíveis complicações ao longo prazo durante o período gestacional. Os fármacos antitrombóticos que atuam prevenindo os eventos tromboembólicos são os antiagregantes plaquetários, como o Ácido Acetilsalicílico (AAS), os hipocoagulantes, como a heparina não fracionada (HNF), heparinas de baixo peso molecular (HBPM), e outros fármacos como fondaparinux e os antagonistas da vitamina K (ARAGÃO, 2018).

Apesar de muito utilizada na clínica como profilaxia e tratamento de trombose em gestantes. A aspirina e o ecosprin (ácido acetilsalicílico) não são anticoagulantes e sim anti-inflamatórios não esteroidais que atuam na inibição não-seletivamente das enzimas pró-inflamatórias denominadas de ciclo-oxigenases. O efeito antitrombótico desses medicamentos deve-se a inibição da produção de um prostanóide, produto da via das ciclo-oxigenases, chamado tromboxano A₂ (TBXA₂) o qual ativa plaquetas sanguíneas e leva a formação de agregados plaquetários (AYNLOGLU et al., 2016). Há também uma hipótese de que a suplementação rotineira com ácido fólico, por reduzir os níveis de homocisteína, pode diminuir o risco de tromboembolismo venoso durante a gestação (AYNLOGLU et al., 2016).

A terapia anticoagulante pode induzir efeitos colaterais como sangramento, trombocitopenia e osteoporose, de modo que seu uso deve ser avaliado e acompanhado por obstetras (DE JONG et al., 2015). Entre os efeitos colaterais mais leves pode-se destacar hematomas e inchaço ou coceira no local da injeção. O uso de antitrombóticos na gravidez deve ser monitorado e avaliado quanto à segurança. A possibilidade desses fármacos causarem mais dano do que bem aos pacientes não pode ser excluído (LIATSIKOS et al., 2016). O uso oral de anticoagulantes durante a gravidez não é recomendado, sendo sua administração realizada via injeção

subcutânea (SANCHES et al., 2020).

4.4.1 Heparinas

Os principais anticoagulantes utilizados na clínica são as heparinas não fracionadas (HNF) que agem aumentando a atividade da antitrombina III, um potente anticoagulante endógeno, acelerando sua atividade, em até 1.000 vezes, a fim de inibir os fatores de coagulação IIa e Xa e, em menor extensão, os fatores IXa, XIa e XIIa. Devido a ocorrência de efeitos colaterais como hemorragia durante ou após o parto, e trombocitopenia. Foram desenvolvida uma nova classe de heparinas chamadas de heparinas de baixo peso molecular (HBPM). Essas últimas, além de possuírem os mesmos benefícios observados com o uso das heparinas não fracionadas, apresentam menos efeitos colaterais, embora a ocorrência de trombocitopenia induzida por heparina, ainda ser possível (SANCHES et al., 2020; VERA-AGUILERA et al., 2016).

A HBPM possui outros efeitos benéficos além da anticoagulação apesar de não serem bem conhecidos ainda exercer efeitos sobre o sistema complemento, inibindo sua atividade; modula a invasão trofoblástica e diminui a resistência vascular através da ativação de proteases específicas, como as metaloproteinases de matriz, ou através da redução da atividade do complexo de adesão de células epiteliais, como a E-caderina. A expressão anormal de E-caderina tem sido relacionada com histórico de perda fetal e aborto recorrentes (FERREIRA et al., 2017).

Segundo Da Costa, Cirqueira e Câmara (2019) eles relatam que a heparina é um anticoagulante que pode ser usado separadamente e/ou associado a outro fármaco na prevenção de futuras complicações obstétricas. Seu consumo separadamente pode diminuir nos micros vasos placentários a trombose. Porém quando consumo associado, a HBPM juntamente com aspirina proporciona benefícios nas gestantes, em são indicados para em casos de gestantes com perdas fetais repetidas.

As HNF e HBPM não apresentam risco para o desenvolvimento fetal já que não

atravessam a placenta (GREER, 2015). A terapia profilática ou o tratamento de tromboembolismo venoso em gestantes com HNF ou HBPM como enoxaparina e nadroparina não reduzem a mortalidade da gestante, retardo de crescimento intra-uterino, abortos espontâneos, descolamento de placenta e trombofilia hereditária (DE JONG et al., 2015; LIATSIKOS et al., 2016;).

Apesar dos efeitos do uso da aspirina e HBPM em contexto de trombofilia hereditária e complicações na gravidez ser menos bem estabelecido, a aspirina em baixa dose com HBPM foram eficazes no aumento das taxas de nascidos vivos em gestantes com trombofilia ou síndrome antifosfolípide. Mas os resultados dos estudos que investigam o papel dos agentes anticoagulantes no tratamento dessas condições são controversos (LIATSIKOS et al., 2016; SIMCOX et al., 2015).

Estudos que avaliaram a eficácia de anticoagulantes do tipo HBPM como: enoxaparina, nadroparina e dalteparina administradas em combinação com aspirina (ácido acetilsalicílico) não mostraram benefício terapêutico adicional em comparação a aspirina sozinha (DE JONG et al., 2015; TESTA et al., 2015). No entanto, as HBPM apresentam menos efeitos colaterais do que a heparina não fracionada, como menos trombocitopenia e osteoporose (MUTLU et al., 2015). Além disso, o tratamento de mulheres grávidas com heparina de baixo peso molecular reduziu o risco de trabalho de parto prolongado (TESTA et al., 2015).

4.4.2 Fondaparinux

O fondaparinux é uma classe de fármaco pentassacarídeo sintético que apresenta o mecanismo de ação que inibe seletivamente o fator X ativado (fator Xa) mediante a atuação da antitrombina III (ATIII). Apesar de seu mecanismo de ação ser semelhante ao das heparinas, o fondaparinux é indicado para pacientes que apresentaram trombocitopenia induzida por heparinas ou alergia. Seu uso é geralmente restrito ao período final da gestação e a fase da amamentação, pois, por atravessar a barreira placentária, a possibilidade do fondaparinux causar dano ao feto não pode ser descartada (SANCHES et al., 2020).

4.4.3 Antagonistas da vitamina K

A terceira classe de anticoagulantes é constituída dos antagonistas da vitamina K, como a varfarina. A varfarina sempre foi usada para profilaxia secundária na população não-grávida. Porém, estudos mostraram que os antagonistas da vitamina K além de atravessar a barreira placentária, causam anormalidades fetais como hipoplasia nasal e dos membros, calcificação condral, escoliose, hemorragia intracraniana do feto e esquizecefalia (fendas no hemisfério cerebral) a partir da 6ª semana de gravidez, o que levou a uma restrição de uso desses inibidores (SANCHES et al., 2020).

O uso de rivaroxabana ou varfarina pode promover risco de malformação, por isso dever ser avaliado seu consumo (GREER, 2015; DE JONG et al., 2015). A administração de varfarina durante a gravidez está associada embriopatia, anormalidades do sistema do sistema nervoso, perda de gravidez e anticoagulação fetal com possível sangramento (GREER, 2015).

A administração oral do anticoagulante varfarina para prevenção da trombose venosa profunda apresenta menos efeito colateral do que a heparina (MUTLU et al., 2015). Já a dalteparina não reduziu a incidência de pré-eclâmpsia grave ou precoce, bebê pequeno para a idade gestacional, perda da gravidez ou tromboembolismo venoso em mulheres grávidas com trombofilia com risco aumentado para tromboembolismo venoso ou com complicações prévias da gravidez mediadas por placenta (DE JONG et al., 2015).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O desenvolvimento do presente estudo possibilitou uma análise sobre a trombofilia durante o período gestacional, no qual durante a gestação o organismo passa por uma intensa modificação na produção e secreção dos hormônios a fim de promover um adequado desenvolvimento fetal. Portanto, tais modificações podem promover a formação do coágulo dificultando o fluxo sanguíneo, pois ocorre que, durante a gestação o sistema de coagulação encontra-se ativado, havendo um estado de hipercoagulabilidade, em que podem proporcionar aos eventos trombolíticos.

Os fatores de riscos proveniente dessa patologia são vários, podendo até provocar a perda da gravidez. No entanto estudos também apontam que, durante o período de semanas após o parto, o risco de desenvolver Trombose Venosa Profunda é 10 vezes mais alto que no período gestacional. Diante disso, é importante destacar a importância da realização de um diagnóstico prévio para evitar possíveis eventos tromboembólicos e complicações, realizando um tratamento eficaz e correto afim de tratar além da trombofilia com também outras possíveis complicações relacionadas a gravidez, como pré-eclâmpsia, natimorto, retardo do desenvolvimento fetal, entre outros.

Dessa maneira, devido as ocorrências da trombofilia ser silenciosas e praticamente assintomáticas, sendo em muitos casos confundidas com os sintomas normal da gestação o diagnóstico clínico não é confiável, assim torna-se necessário a realização de exames mais precisos para investigação da origem de eventos trombolíticos por meio de exames laboratoriais para investigação de eventos trombóticos. Contudo não recomenda realização de triagem de rotina para rastreio da trombofilia, sendo em muitos casos apenas solicitados quando a gestante apresenta abortos recorrentes ou histórico de trombose, isso se justifica devido ao alto custo orçamentário que esses exames provocariam aos SUS.

Contudo, o tratamento da trombofilia e de complicações clínica associada às coagulações pode ser efetuado por diferentes classes de medicamentos. Atualmente, é recomendado a realização de terapia antitrombótica, para que se obtenha a redução da formação da trombina e restauração do balanço homeostático e em eventos

agudos utiliza-se anticoagulante que atua no reaparecimento de TEV ou em possíveis complicações ao longo prazo durante o período gestacional. Entretanto, é fundamental que tenham cuidados com escolha do tratamento ideal, visto que muitos fármacos têm suas limitações, interações e efeitos indesejáveis. Acima de tudo é necessário o desenvolvimento de metodologias que permitam o acesso de forma segura as mudanças fisiológicas das gestantes.

REFERÊNCIAS

ABRANTE, Raynusce Soraya Lima et al. Investigação da presença de trombofilias em pacientes com complicações obstétricas. 2015. Disponível em: <<http://dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/jspui/handle/riufcg/9150>>. Acesso em 02 mai 2020.

ALMEIDA, Dirley Martins de. **Tromboembolismo venoso associado à gestação e puerpério: Fatores de risco e profilaxia uma revisão de literatura.** 2016. Disponível em: < <https://rosario.ufma.br/jspui/handle/123456789/2592>>. Acesso em 22 abr 2020.

ARAGÃO, Rhayanne Batista Berto et al. **Revisão sistemática sobre trombofilia na gestação: profilaxia, diagnóstico laboratorial e tratamento.** 2018. Disponível em <<https://repositorio.ufpb.br/jspui/handle/123456789/17660>>. Acesso em 02 mai 2020.

AYNLOGLU, O. et al. Can Plateletcrit be a Marker for Recurrent Pregnancy Loss. **Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis**, v. 22, n. 5, p. 447–452, 2016. Disponível em: < <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1076029614565882>>. Acesso em 24 abr

BAPTISTA, Fernanda Spadotto. **Associação da presença de trombofilia com resultados maternos e fetais em pacientes com formas graves de pré-eclâmpsia.** Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. Disponível em: < <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5139/tde04012018082306/publico/FernandaSpadottoBaptistaVersaoCorrigida.pdf>>. Acesso em 08 ago 2020.

BRASIL. Ministério da saúde secretaria de atenção especializada à saúde secretaria de ciência, tecnologia, inovação e insumos estratégicos em saúde. **PORTARIA CONJUNTA Nº 04, DE 12 DE FEVEREIRO DE 2020.** Disponível em: <<https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/14/PCDT-Preven----o-de-Tromboembolismo-Venoso-em-Gestantes-com-Trombofilia.pdf>> . acesso em 05 ago 2020.

COLUCCI, G.; TSAKIRIS, D. A. Thrombophilia Screening: Universal, Selected, or Neither. **Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis**, v. 23, n. 8, p. 893–899, 2017. Disponível em: <<https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1076029616683803>>. Acesso em 24 abr 2020.

CORREA, Laura Schleder; TIECHER, Patrícia Budke; DA SILVA, Ivy Reichert Vital. TROMBOFILIA HEREDITÁRIA E ADQUIRIDA EM GESTANTES. In: **6º Congresso Internacional em Saúde**, 2019. Disponível em: <<https://publicacoeseventos.unijui.edu.br/index.php/conintsau/article/view/10745>>. Acesso em 22 abr 2020.

DA COSTA ROCHA, Ângella Beatriz Pereira; CIRQUEIRA, Rosana Porto; CÂMARA, Abimael Martins. Trombofilia Gestacional: Revisão de Literatura. **ID on line REVISTA**

DE PSICOLOGIA, v. 13, n. 43, p. 398-406, 2019. Disponível em: <<https://idonline.emnuvens.com.br/id/article/view/1543>>. Acesso em 22 abr 2020.

DE JONG, P. G. et al. ALIFE2 study: Low-molecular-weight heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia - study protocol for a randomized controlled trial. **Trials**, v. 16, n. 1, p. 1–10, 2015. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1186/s13063-015-0719-9>>. Acesso em 24 abr 2020.

DOS SANTOS, Flávia C. et al. Anticoagulação na gravidez. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 14, n. 2, 2015. Disponível em: <<https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/revistahupe/article/view/18442>>. Acesso em 22 abr 2020

EID, M. I. et al. Timing of initiation of low-molecular-weight heparin administration in pregnant women with antiphospholipid syndrome: A randomized clinical trial of efficacy and safety. **International Journal of Women's Health**, v. 11, p. 41–47, 2019.

FERREIRA, C. M. et al. Thromboprophylaxis and maternal-fetal outcomes of women with serum markers for hereditary thrombophilia and previous obstetric complications. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 17, n. 4, p. 693–698, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S151938292017000400693&script=sci_arttext>. Acesso em 24 abr 2020.

GERHARDT, A. et al. Hereditary risk factors for thrombophilia and probability of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. **Blood**, v. 128, n. 19, p. 2343–2349, 2016. Disponível em: <<https://ashpublications.org/blood/article/128/19/2343/35507/Hereditary-risk-factors-for-thrombophilia-and>>. Acesso em 24 abr 2020.

GREER, I. A. Pregnancy complicated by venous thrombosis. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 6, p. 540–547, 2015. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcp1407434>>. Acesso em 22 abr 2020.

KOZLOWSKY, Hélica Myrna Santos Neves; TAVARES, Iasmin Silva; BORGES, Rodrigo Câmara. CURSO DE BIOMEDICINA **TROMBOFILIA GESTACIONAL: FISIOPATOLOGIA, CAUSAS E MÉTODOS DIAGNÓSTICOS**, 2018. Disponível em: <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:QOkhaRIZ7OEJ:https://www.publicacoeseventos.unijui.edu.br/index.php/conintsau/article/download/10745/9424/+&cd=2&hl=pt-BR&ct=clnk&gl=br>>. Acesso em 22 abr 2020.

LIATSIKOS, S. A. et al. Inherited thrombophilia and reproductive disorders. **Journal of the Turkish German Gynecology Association**, v. 17, n. 1, p. 45–50, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4794292/>>. Acesso em 22 abr 2020.

LOUKIDI, B. et al. Thrombosis factors and oxidant/antioxidant markers in obese and hypertensive women during pregnancy. **Blood Pressure**, v. 24, n. 4, p. 242–249,

2015. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/08037051.2015.1032517>>. Acesso em 22 abr 2020.

MONTAGNANA, M.; LIPPI, G.; DANESE, E. An Overview of Thrombophilia and Associated Laboratory Testing. In: FAVALORO, E. J.; LIPPI, G. (Eds.). **Hemostasis and Thrombosis: Methods and Protocols**. 1ª ed. [s.l.] Humana Press, 2017. v. 1p. 113–135. Disponível em: < https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-4939-7196-1_9>. Acesso 24 abr 2020.

MOTA, EUZIANY VIEIRA. ALTERAÇÕES MOLECULARES DA TROMBOFILIA ASSOCIADA A GESTAÇÃO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA. 2018. Disponível em: < <https://repositorio.pgsskroton.com.br/handle/123456789/27047>>. Acesso em 22 abr 2020.

MUTLU, I. et al. Effects of anticoagulant therapy on pregnancy outcomes in patients with thrombophilia and previous poor obstetric history. **Blood Coagulation and Fibrinolysis**, v. 26, n. 3, p. 267–273, 2015. Disponível em: <https://journals.lww.com/bloodcoagulation/Abstract/2015/04000/Effects_of_anticoagulant_therapy_on_pregnancy.6.aspx>. Acesso em 17 abr 2020.

NASCIMENTO, Claudia Mac Donald Bley et al. Consenso sobre a investigação de trombofilia em mulheres e manejo clínico. **Einstein (São Paulo)**, v. 17, n. 3, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/eins/v17n3/pt_2317-6385-eins-17-03-eAE4510.pdf >. Acesso em 15 nov 2020.

RAMOS, Weslaine Thalita Silva et al. Trombofilia e gestação: uma revisão integrativa da literatura. **Anais III Conbracis**. Campina Grande: Realize Editora, 2018. Disponível em: <<https://www.editorarealize.com.br/index.php/artigo/visualizar/41444>>. Acesso em 22 abr 2020.

SANCHES, S. M. V. et al. Thromboprophylaxis during the Pregnancy-Puerperal Cycle - Literature Review. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia**, v. 42, n. 4, p. 218–227, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-72032020000400218&script=sci_abstract&lng=pt>. Acesso em 28 abr 2020.

SANTOS, Vanessa Barbosa dos. Revisão de literatura sobre Trombose venosa profunda relacionada ao uso de anticoncepcional oral. 2017. Disponível em <<http://131.0.244.66:8082/jspui/handle/123456789/420>>. Acesso em 02 mai 2020.

SIGNOR, Aline Bianchessi. Trombofilias na gestação. 2015. Disponível em: <<https://bibliodigital.unijui.edu.br:8443/xmlui/bitstream/handle/123456789/1660/Artigo%20TCC%20POS%20Aline%20FINAL.pdf?sequence=1>>. Acesso em 15 nov 2020.

SIK, B. A.; BADOGLU, B.; KUMBASAR, S. the Relationship Between Bad Obstetric History and Thrombophili. **International Journal of Health Services Research and Policy**, v. 3, n. 1, p. 1–9, 2016. Disponível em: <<http://www.acarindex.com/dosyalar/6088-4237.pdf>>. Acesso em 23 abr 2020.

SILVA, Joana Cristina Costa. Tromboembolismo na Grávida-Fatores de Risco, Diagnóstico a Tratamento. 2017. Disponível em: <<https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/109380/2/234721.pdf>>. Acesso em 22 abr 2020.

SILVA, Marcelly Peifer da et al. Trombofilias hereditárias no abortamento de repetição: uma revisão narrativa. 2020. Disponível em: <<https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/212988>>. Acesso em 15 nov 2020.

SIMCOX, L. E. et al. Thrombophilia and pregnancy complications. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 16, n. 12, p. 28418–28428, 2015.

SINA, B. J. Pregnancy and the global disease burden. **Reproductive Health**, v. 14, n. Suppl 3, p. 1–4, 2017. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1422-0067/16/12/26104/htm>>. Acesso em 10 abr 2020.

TESTA, S. et al. The “Pregnancy Health-care Program” for the prevention of venous thromboembolism in pregnancy. **Internal and Emergency Medicine**, v. 10, n. 2, p. 129–134, 2015. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11739-014-1111-6>>. Acesso em 10 abr 2020.

TORRES, Cibele de Oliveira. A relação entre o Tromboembolismo Venoso (TEV) e o ciclo gravídico. 2018. Disponível em: <<https://repositorio.uniceub.br/jspui/handle/235/11626>>. Acesso em 22 abr 2020

VERA-AGUILERA, J. et al. Clinical Scenarios for Discordant Anti-Xa. **Advances in Hematology**, v. 2016, 2016. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/ah/2016/4054806/>>. Acesso em 10 abr 2020.



RELATÓRIO DE VERIFICAÇÃO DE PLÁGIO

DISCENTES: Regiane Casarin Thomes


CURSO: Farmácia

DATA DE ANÁLISE: 18.11.2020


RESULTADO DA ANÁLISE

Estatísticas

Suspeitas na Internet: **3,66%**

Percentual do texto com expressões localizadas na internet 

Suspeitas confirmadas: **2,53%**

Confirmada existência dos trechos suspeitos nos endereços encontrados 

Texto analisado: **90,13%**

Percentual do texto efetivamente analisado (frases curtas, caracteres especiais, texto quebrado não são analisados).

Sucesso da análise: **100%**

Percentual das pesquisas com sucesso, indica a qualidade da análise, quanto maior, melhor.

Analisado por Plagius - Detector de Plágio 2.4.11
quarta-feira, 18 de novembro de 2020 08:23

PARECER FINAL

Declaro para devidos fins, que o trabalho da discente **REGIANE CASARIN THOMES**, n. de matrícula **18649**, do curso de Farmácia, foi **APROVADO** na verificação de plágio, com porcentagem conferida em 3,66%. Devendo a aluna fazer as correções que se fizerem necessárias.

(assinado eletronicamente)
HERTA MARIA DE AÇUCENA DO N. SOEIRO
Bibliotecária CRB 1114/11
Biblioteca Júlio Bordignon
Faculdade de Educação e Meio Ambiente

Assinado digitalmente por: Herta Maria de A?ucena
do Nascimento Soeiro
Razão: Faculdade de Educação e Meio Ambiente
Localização: Ariquemes RO
O tempo: 23-11-2020 13:32:04



Regiane Casarin Thomes



Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/4895476479309131>

ID Lattes: **4895476479309131**

Última atualização do currículo em 27/08/2020

Possui ensino-medio-segundo-graupela escola estadual de ensino fundamental e médio laurindo rabelo(2009). (Texto gerado automaticamente pela aplicação CVLattes)

Identificação

Nome	Regiane Casarin Thomes 
Nome em citações bibliográficas	THOMES, R. C.
Lattes ID	 http://lattes.cnpq.br/4895476479309131

Endereço

Formação acadêmica/titulação

2016	Graduação em andamento em Farmácia. Faculdade de Educação e Meio Ambiente, FAEMA, Brasil.
2006 - 2009	Ensino Médio (2º grau). escola estadual de ensino fundamental e médio laurindo rabelo, EEEFM, Brasil.

Idiomas

Português	Compreende Bem, Fala Bem, Lê Bem, Escreve Bem.
------------------	------------------------------------------------

Produções

Produção bibliográfica