

TROMBOFILIAS E SEUS EFEITOS NA GESTAÇÃO E NA CONTRACEPÇÃO: REVISÃO DE LITERATURA

CORRÊA, Amanda Sarmiento.¹
ARAÚJO, Lucas Estephany de.²
SHIMABUKURO, Juliana Emi.³
RAUBER, Rafael.⁴

RESUMO

Este estudo tem por objetivo promover uma reflexão sobre a trombofilia hereditária e adquirida trazendo suas causas e seus efeitos, demonstrando os multigenes que podem estar envolvidos a essa condição e os multifatores que influenciam diretamente no desencadeamento de um tromboembolismo venoso. Além disso, o artigo também trata da associação das alterações fisiológicas presentes durante a gestação, as quais, afetam diretamente o sistema circulatório materno e predispõem a um maior risco de trombose. Outrossim, o estudo mostra a relação do método contraceptivo por meio do uso de anticoncepcionais hormonais combinados e a trombofilia, a qual evidencia os riscos para se desenvolver um episódio trombótico.

PALAVRAS-CHAVE: Trombofilia, Gestação, Contracepção.

1. INTRODUÇÃO

O presente artigo tem por objetivo promover uma reflexão a partir dos artigos escolhidos cujo tema principal é a trombofilia e seus efeitos. Nesse sentido, os autores discorrem sobre as principais alterações genéticas e adquiridas que elevam significativamente os riscos para o desenvolvimento da trombose venosa. Dessa forma, é possível perceber que dentre as diversas irregularidades genéticas evidenciadas que se relacionam com a trombofilia, cada uma delas apresentam chances diferentes para que um episódio trombótico possa ocorrer. Não existem fatores genéticos isolados nesse caso, ela é uma comorbidade multifatorial. Além disso, muitas vezes fatores hereditários agindo de maneira isolada podem ou não levar a uma trombose. Existem relatos que indivíduos portadores de algum gene para trombofilia que nunca desenvolveram trombose. É necessário a interação de fatores genéticos e adquiridos, para que se acarrete em um episódio trombótico. Dentre os fatores genéticos mais recorrentes e que historicamente estão relacionados com maior número de casos de trombose estão a antitrombina, a proteína C, a proteína S, o fator V Leiden, mutação G20210A do fator II e a

¹Acadêmica do Curso de Medicina no Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz. E-mail: amandascorreaa@gmail.com

²Acadêmico do Curso de Medicina no Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz. E-mail: learaujo@minha.fag.edu.br

³Acadêmica do Curso de Medicina no Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz. E-mail: juliana.shimabukuro@outlook.com

⁴Professor Titular do curso de Medicina do Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz. E-mail: rafaelr@fag.edu.br

hiper-homocisteinemia. Entre os fatores adquiridos ou de risco pode-se citar imobilização, grandes cirurgias, traumatismo, gravidez, puerpério, síndrome antifosfolípídeo, neoplasia e estrogoterapia, entre outros. A análise evidenciará que os principais casos clínicos usuais incluem a trombose venosa profunda (TVP) de membros inferiores e embolia pulmonar (EP), e menos comum, as complicações hemorrágicas do tratamento anticoagulante.

Ainda nessa ótica, o presente artigo relaciona a trombofilia à gestação e a contracepção, evidenciando que no período gestacional, as apropriações fisiológicas que ocorrem nas mulheres que possuem trombofilia como, por exemplo, o desenvolvimento de uma circulação placentar e, também, outras alterações como forma de proteção contra hemorragia no momento do parto, elevam significativamente o risco de trombose materna. Ademais, a trombofilia pode promover dificuldades na nidação e ocupação trofoblástica, com subseqüentes complicações vasculares placentares. Há ainda, estudos que demonstram a relação entre a trombofilia e a perda fetal recorrente ou perda fetal tardia e, também, outras adversidades, como a pré-eclâmpsia, restrição de crescimento placentário e hematoma retroplacentário. Além disso, esse texto também traz que a utilização de anticoncepcionais hormonais combinados, largamente utilizados pelas mulheres, desde a década de 60, para evitar a concepção ocasionam alterações na homeostase corporal, as quais podem ocasionar um risco elevado de um episódio trombótico. A pesquisa dar-se-á a partir de uma revisão bibliográfica, com recorte de pesquisa retrospectiva a partir de 2001 e as contribuições de autores como Franco (2001), Brazão et al (2010), Fonseca (2012), Mota, Gonçalves e Mansilha (2011), Machado e Lima (2008).

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2. 1. TROMBOFILIA: FATORES ADQUIRIDOS E GENÉTICOS

Multigênicas e multifatoriais. Assim se configura a etiopatogenia da trombofilia hereditária. Nesse sentido, de acordo com Franco (2001, p. 256), a trombofilia é um distúrbio que depende de diferentes mutações em genes distintos, sendo que, a presença concomitante de mutações em genes diversos culmina na sua ocorrência. Além disso, é frequentemente, decorrente da interação entre fatores genéticos e adquiridos ou ambientais, podendo assim, ser caracterizada por ser dependente de múltiplos fatores. A predisposição aumentada geneticamente e a influência dos fatores ambientais desencadeiam o tromboembolismo venoso (TEV).

Segundo Mota, Gonçalves e Mansilha (2011, p. 128), o grupo de circunstâncias genéticas que aumentam o risco de tromboembolismo venoso podem ser originadas por insuficiente inibição da cascata de coagulação, na qual há mutações que resultam em deficiência dos inibidores naturais da coagulação, principalmente a antitrombina (AT), a proteína C (PC) e a proteína S (PS).

Além disso, mutações que levam ao aumento do nível/função dos fatores de coagulação, também pode ser uma das origens, uma vez que, afetando o fator V (FV), por exemplo, tem por consequência o FV mutante, conhecido como Fator V Leiden (FVL), com acréscimo da resistência à inativação feita pela proteína C.

Ainda nesse contexto, Mota, Gonçalves e Mansilha (2011, p. 128) afirmam que, os fatores de risco para a trombose venosa podem se configurar imobilização, grandes cirurgias, traumatismo, gravidez, puerpério, síndrome antifosfolípídeo, neoplasia e estrogénoterapia, entre outros. Uma vez que, todos esses fatores, induzem a uma hiperatividade do sistema de coagulação sanguínea e, assim, induzem a um maior risco de se desenvolver a trombose venosa.

Não obstante, Franco (2001, p. 253) atesta que a “herança combinada de fatores genéticos, associados à trombofilia, resulta em amplificação do risco para a ocorrência do episódio trombótico. Posto isso, a interação de fatores de risco determina um maior risco para o desenvolvimento de um tromboembolismo venoso.

2.2. FATORES GENÉTICOS MAIS RECORRENTES

2.2.1 Antitrombina (AT), proteína C e proteína S

Franco (2001, p. 249) atesta que, enzimas proteolíticas com alta capacidade pró-coagulante são consecutivamente fabricadas, resultando na criação de um coágulo estável de fibrina. A atividade dessas proteases é sistematizada por um conjunto de proteínas genericamente conhecidas como anticoagulantes naturais ou inibidores fisiológicos da coagulação, cujos principais representantes são a antitrombina (AT), proteína C (PC) e proteína S (PS).

Nesse paradigma, ainda de acordo com Franco (2001, p. 249), a AT aumenta a velocidade de desagregação do complexo fator VIIa-fator tecidual e bloqueia seu rearranjo. “O padrão de herança da deficiência familiar de AT é, usualmente, autossômico dominante, homens e mulheres sendo igualmente afetados. A deficiência heterozigótica de AT é associada a risco aumentado para TEV de aproximadamente 10 vezes”. (FRANCO, 2001, p. 250).

As deficiências de PC e PS envolvem defeitos em uma das vias de anticoagulação do sangue: o sistema da PC ativada. A PC é ativada após a ligação da trombina ao receptor endotelial trombomodulina, e inibe a coagulação, clivando e inativando os fatores Va e VIIIa. Tais reações são potencializadas pela PS, que atua como um cofator não enzimático. (FRANCO, 2001, p. 250).

Franco (2001), demonstra também que anticoagulantes naturais PC e PS estão relacionados a uma circunstância de um processo de coagulação em excesso e a risco ampliado para TEV.

Deficiências heterozigóticas de PC e OS são associadas a risco estimado para ocorrência de TEV aproximadamente 10 vezes maior em comparação a indivíduos normais. Homozigose para deficiência de PC ou PS é associada ao quadro clínico grave de purpura fulminans neonatal, caracterizado por trombose de microcirculação, que se manifesta logo após o nascimento. (FRANCO, 2001, p. 250).

2.2.2. Fator V Leiden

O fator V Leiden (FVL) é citado por Franco (2001, p. 251) como a mais importante anormalidade genética relacionada a procedência das predisposições para a trombose venosa, sendo uma anomalia que acomete grande número de indivíduos portadores de trombofilia hereditária. Ademais, o FVL é relacionado a um estado de um processo de coagulação exagerado e sensibilidade aumentada para a ocorrência de TEV. O FVL amplia o risco para a ocorrência de tromboembolismo venoso em até 8 (oito) vezes quando em heterozigose e pode chegar a 100 vezes se estiver em homozigose.

Além disso, Franco (2001, p. 251) afirma que, o FVL é a anormalidade genética mais recorrente, sendo observado em 10 a 60% dos casos de tromboembolismo venoso.

2.2.3. Mutação G20210A do fator II

De acordo com Franco (2001, p. 251), a mutação G20210A do fator II é “a segunda anormalidade genética mais frequentemente associada às trombofilias”. A qual, leva a uma superprodução de trombina e um risco elevado para o desencadeamento de um tromboembolismo venoso.

2.2.4. Hiper-homocisteinemia

Conforme Franco (2001, p. 251), Irregularidades genéticas, abrangendo as enzimas, metileno tetraidrofolato redutase (MTHFR) e cistationina beta – sintase (CBS), as quais participam do metabolismo intracelular do aminoácido homocisteína, pode acarretar em deficiência enzimática e hiper-homocisteinemia.

Dessa forma, MTHFR refere-se à atividade enzimática reduzida, termolabilidade e hiper-homocisteinemia leve a moderada.

3. RASTREIO DE TROMBOFILIA

Franco (2001, p. 249) atesta que “as alterações genéticas que resultam em hipercoagulabilidade são identificadas em grande número de pacientes com doença trombótica venosa”, portanto, se comprova cientificamente a relação entre a presença de trombofilia com episódios de trombose venosa. Entretanto, Mota, Gonçalves e Mansilha (2011, p. 128) afirmam que “apesar dos avanços no conhecimento sobre os fatores de risco hereditários que predispõem à tromboembolismo venoso, ainda não existe consenso sobre quem deve ser estudado para a presença dessas anomalias.” Por outro lado, esses autores, ainda declaram que:

[...] dadas as suas implicações clínicas, o rastreio de trombofilia hereditária deveria ser realizado com o intuito de detectar deficiência de AT, PC ou OS em doentes jovens com um primeiro episódio de tromboembolismo venoso e/ou uma história familiar positiva para trombose venosa.

Assim como, Franco afirma que:

“Pacientes com trombofilia de base genética exibem ainda predisposição aumentada para a ocorrência da TEV que tende a ser recorrente e acometer predominantemente indivíduos relativamente jovens, e em até 1/3 dos casos uma história familiar para TEV pode ser detectada”.

Mota, Gonçalves e Mansilha (2011, p. 127) ressaltam ainda que, a ligação entre trombofilia hereditária e o risco de trombose venosa ser uma evidência, esse fato não se relaciona ao risco de recorrência. Investigar trombofilia hereditária não possui valor dedutivo quanto ao reaparecimento de um evento trombótico em doentes não selecionados com trombose venosa sintomática, assim como não reduz o ressurgimento de trombose venosa. Contudo, os portadores que possuem história familiar de trombofilia e trombose venosa são considerados como tendo um risco de recorrência superior.

De acordo com Franco (2001, p. 249) “as apresentações clínicas usuais incluem a trombose venosa profunda (TVP) de membros inferiores e embolia pulmonar (EP).” Além disso, Mota, Gonçalves e Mansilha (2011, p. 127) trazem que “as principais complicações da trombose venosa são uma síndrome pós-trombótica incapacitante (20% dos indivíduos com trombose venosa) e morte súbita devido a tromboembolismo pulmonar (1 a 2% dos indivíduos com trombose venosa)”.

3. METODOLOGIA

Esse estudo se baseou em uma revisão de literatura. Os artigos utilizados foram selecionados, a partir de uma leitura inicial do resumo do texto, para analisar a compatibilidade com o assunto. Os trabalhos utilizados foram selecionados de acordo com as produções científicas disponíveis utilizando os descritores “trombofilia”, “gestação” e “contracepção”. Como critérios de inclusão, optou-se por artigos ou publicações publicados no período de 2008 a 2012. Utilizou-se como critério de exclusão artigos não disponíveis na íntegra.

4. ANÁLISES E DISCUSSÃO

Observa-se, como parte da regulação corporal, grandes alterações para manter as condições relativamente constantes do meio interno do corpo humano durante o período gestacional. Nesse sentido, em consonância com Serrano (2008, p.10), a gravidez promove aumento na concentração de fatores pró-coagulantes, reduz a presença de anticoagulantes naturais e eleva a resistência adquirida à proteína C ativada. Dessa maneira, tais apropriações fisiológicas se correlatam com o desenvolvimento natural da circulação placentar e estabelecem um mecanismo de proteção contra a hemorragia no parto. Entretanto, elevam o risco de trombose materna.

Os estados trombofílicos que predisõem à trombose, dividem-se em dois grupos: Trombofilias primárias, hereditárias ou congênitas (deficiência de Anti-trombina III, deficiência de Proteína C, deficiência de Proteína S, Desfibrinogenemia, Resistência à proteína C ativada / Fator V de Leiden, hiperhomocisteinemia, mutação G20210A do gene da protrombina etc) e Trombofilias secundárias

ou adquiridas dentro das quais se destaca a síndrome dos anticorpos antifosfolipídicos (SAAF). (BRAZÃO et al. 2010, p.214).

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. (SERRANO, 2008, p.10).

Há também um consenso entre quais trombofilias oferecem maiores riscos a gestante, de acordo com Fonseca (2012, p. 434), a antitrombina irregular é apontada como a trombofilia de mais alta ameaça para o desenvolvimento de uma trombose venosa. Seguidamente, fator V de Leiden e G20210A do gene da protrombina em homozigose, e as duas existentes concomitantemente em heterozigose.

Ainda nessa ótica, segundo Fonseca (2012, p. 434), “O risco está também significativamente aumentado na reprodução medicamente assistida [...]. A avaliação do risco individual é complexa. É subjetiva e é necessário considerar fatores clínicos, biológicos e genéticos”.

Além disso, segundo Brazão et al. (2010, p. 213), “o risco de trombose na gravidez é considerado maior durante o terceiro trimestre de gestação e, especialmente, no puerpério (período de seis semanas após o parto)”.

Ainda conforme Serrano (2008, p. 11), o êxito de uma gestação consiste do desenvolvimento de uma correta circulação uteroplacentar. Dessa forma, as trombofilias podem intervir nesse andamento natural, dando o surgimento à trombose e dificuldades na nidação e ocupação trofoblástica, com subseqüentes complicações vasculares placentares.

Os fatores de risco relacionados com a trombose venosa, de acordo com Brazão et al. (2010, p. 213) são “TVP na gravidez, antecedentes de TEV ou de flebite superficial, idade superior a 30 anos, obesidade, permanência prolongada no leito, trombofilia hereditária, multiparidade e cesariana entre outros”.

Ademais, é possível constatar que metade das gestantes, as quais apresentaram um caso de trombose venosa profunda (TVP) das extremidades inferiores, relacionadas a um relato pessoal ou familiar de trombose, é portadora de alguma trombofilia.

De acordo com Fonseca (2012, p. 437), “os estudos realizados sugerem uma associação de risco entre trombofilia hereditária e perda fetal recorrente ou perda fetal tardia”. Além disso, é possível observar outras complicações obstétricas associadas a trombofilia como a pré-eclâmpsia, restrição de crescimento placentário e hematoma retroplacentário.

O rastreio de trombofilia faz-se fundamental a partir de alguns critérios:

- Todas as doentes com TEV independentemente da idade de início (antes ou após os 45 anos), das circunstâncias da trombose (com ou sem fator predisponente) ou da gravidade das manifestações clínicas;
- A presença de neoplasia maligna, é um critério de exclusão, exceção feita para as neoplasias hematológicas;
- Todas as mulheres com complicações na gravidez, além do TEV:
 - Três ou mais episódios de perda fetal precoce (1o trimestre).
 - Duas ou mais perdas no 2o trimestre.
 - Uma perda no 3o trimestre.
- Mulheres com pré-eclâmpsia e RCIU graves ou DPPNI;
- História familiar ou pessoal de TEV;
 - Mulheres assintomáticas, familiares em primeiro grau de portadores de trombofilias;
 - Mulheres assintomáticas com história familiar de TEV, devem ser pesquisadas antes de iniciarem anticoncepcionais orais, terapêutica hormonal de substituição ou pensarem numa gestação.
 - Mulheres com TEV prévio devem ser submetidas a rastreio para pesquisa de trombofilias adquiridas ou hereditárias idealmente antes de engravidarem.

É importante salientar que se o rastreio for feito durante a gravidez ou em episódio agudo de TEV deve ser feita a confirmação do diagnóstico 6 meses após o parto, e que na deficiência de Vitamina B6, B12 e ácido fólico existem falsos doseamentos da homocisteinemia (hiperhomocisteinemia adquirida)". (BRAZÃO et al., 2010, p. 215).

Sob outro prisma, de acordo com Machado e Lima (2008, p. 89), "a contracepção hormonal combinada (ChC) utilizada desde 1960 por mais de 100 milhões de mulheres em todo o mundo, tem alguns efeitos adversos, nomeadamente a nível cardiovascular, sendo o tromboembolismo venoso (TEV)". Além disso, afirmam que "a trombose venosa é rara na mulher jovem tornando-se progressivamente mais frequente com a idade".

Dessa forma, ainda conforme Machado e Lima (2008, p. 91), a utilização de anticoncepcionais orais eleva a concentração de diversos elementos da coagulação sanguínea (VII, VIII, X, fibrinogênio) e, também, de um relevante marcador da constituição da trombina, a fração 1+2 da protrombina. Sendo assim, o emprego de anticoncepcionais hormonais combinados possui consequências evidentes na homeostase, as quais podem ocasionar um risco elevado de trombose, uma vez que o tromboembolismo venoso é a manifestação mais frequente, ameaçando de 3 (três) a 5

(cinco) vezes mais quando comparado com mulheres não usuárias desse recurso. Ademais, a expressão mais recorrente é a trombose venosa profunda dos membros inferiores que pode ter uma grave taxa de incidência da doença (síndrome pós-trombótica, insuficiência respiratória, devido a embolia pulmonar, complicações hemorrágicas do tratamento anticoagulante) ou igualmente, eventualmente, ocasionar o óbito devido ao embolismo pulmonar.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O artigo de Franco, bem como o texto de Mota, Gonçalves e Mansilha trazem as perspectivas da trombofilia como uma predisposição aumentada para o desenvolvimento de um tromboembolismo venoso, demonstrando os fatores desencadeantes que podem ser hereditários ou adquiridos. Nesse sentido, as condições hereditárias se referem a genes alterados que podem se apresentar de forma homozigótica, trazendo uma predisposição mais severa, ou de forma heterozigótica. Dessa maneira, tal propensão se trata de uma condição que se faz de forma multigênica e multifatorial. Além disso, os autores discorrem acerca das principais manifestações clínicas, as quais, promovem riscos e podem acarretar complicações.

Outrossim, Serrano, Brazão et al. e Fonseca, discorrem sobre a associação entre a trombofilia e gestação, na qual as alterações fisiológicas normais e necessárias à gestação podem afetar negativamente as mulheres que possuem trombofilia. Nesse sentido, a presença dos genes irregulares, bem como os fatores adquiridos podem levar a muitas complicações obstétricas. Além disso, podem haver manifestações clínicas que afetam diretamente a saúde física e mental das pacientes.

Machado e Lima, apresentam os efeitos de uma das trombofilias adquiridas específica que é o uso dos anticoncepcionais orais combinados, os quais, maleficiam de forma significativa trazendo grandes riscos às mulheres que possuem a predisposição aumentada para a trombose, elevando ainda mais essa condição e podendo promover graves consequências, principalmente quando não se é feito o rastreio desses indivíduos para se investigar a presença de trombofilia.

A partir desse contexto, a trombofilia é uma condição que precisa ser investigada e rastreada, principalmente quando já há relatos de casos na família, afim de prevenir episódios trombóticos, a partir de um acompanhamento médico que realize o necessário tratamento e cuidado, principalmente afim de se evitar que esses indivíduos sejam expostos à fatores de risco.

REFERÊNCIAS

BRAZÃO, M.L.; SILVA, A.S.; GASPAR, J.; BARROS, C; PEREIRA, H.; ARAÚJO, J.N. **Trombofilia e perdas embriofetais**. Portugal. n. 4, p. 213-221, out/dez 2010. Disponível em: <https://www.spmi.pt/revista/vol17/vol17_2010_n4_213_221.pdf>. Acesso em: 7 out. 2019.

FONSECA, A. G. **As Trombofilias Hereditárias na Grávida: do Risco Trombótico ao Sucesso da Gravidez**. Portugal. n. 25(6), nov/dez 2012, p. 433-441. Disponível em: <<https://run.unl.pt/bitstream/10362/21668/1/1362-2015-1-PB.pdf>>. Acesso em: 7 out. 2019.

FRANCO, R. F. **Trombofilias hereditárias**. São Paulo. n. 34, p. 248-257, jul/dez2001. Disponível em: <http://revista.fmrp.usp.br/2001/vol34n3e4/trombofilias_hereditaria.pdf>. Acesso em: 7 out. 2019.

MACHADO, A. I.; LIMA, J. **Trombofilias e Contracepção**. Lisboa. n. 2, p. 84-95, 2008. Disponível em: <http://www.fspog.com/fotos/editor2/1_ficheiro_305.pdf> Acesso em: 15 out 2019.

MOTA, F.; GONÇALVES, L. R.; MANSILHA, A. **Rastreio de trombofilia hereditária no contexto de trombose venosa profunda**. Portugal. n. 3, p. 126-137, set 2011. Disponível em:<<http://www.scielo.mec.pt/pdf/ang/v7n3/v7n3a02.pdf>>. Acesso em: 15 out, 2019.

SERRANO, F. **Trombofilias hereditárias e adquiridas**. Portugal n. 3, p. 9-16, set 2008. Disponível em: <<http://repositorio.chlc.min-saude.pt/bitstream/10400.17/1556/1/Trombofilias%20Hereditária%20e%20Adquiridas%20e%20Gravidez%5b1%5d.pdf>> Acesso em: 15 out. 2019.