



**Tipo de trabalho:** TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

## **TROMBOFILIA HEREDITÁRIA E ADQUIRIDA EM GESTANTES<sup>1</sup>**

**Laura Schleder Correa<sup>2</sup>, Patrícia Budke Tiecher<sup>3</sup>, Ivy Reichert Vital Da Silva<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Trabalho de Conclusão do Curso

<sup>2</sup> Graduanda do Curso de Biomedicina, CNEC

<sup>3</sup> Graduanda do Curso de Biomedicina, CNEC

<sup>4</sup> Docente do Curso de Biomedicina, CNEC

### **RESUMO**

As trombofilias se caracterizam por um conjunto de condições genéticas que pré-dispõem o indivíduo a aumentar o risco de desenvolver a doença tromboembólica. Quando hereditárias podem ser causadas pela inibição insuficiente da cascata de coagulação, ou adquiridas principalmente pela presença de anticorpos antifosfolípidos. A gravidez é um estado fisiológico que aumenta todos os fatores de risco para tromboembolismo, através do aumento da atividade pró-coagulante e diminuição dos inibidores naturais da coagulação. A doença tromboembólica na gestação resulta em complicações obstétricas relacionadas com isquemia da placenta sendo uma das principais causas de perdas recorrentes e até morte fetal. O objetivo do presente estudo foi de realizar uma revisão da literatura sobre a trombofilia hereditária e adquirida em gestantes elucidando os mecanismos envolvidos no desenvolvimento, principais implicações, diagnóstico e tratamento da trombofilia hereditária e adquirida durante período gestacional.

**PALAVRAS-CHAVE:** Gestação; coagulação; tromboembolismo venoso; trombofilia.

### **INTRODUÇÃO**

Atualmente, as trombofilias venosas são caracterizadas como um conjunto de condições genéticas que pré-dispõem o indivíduo a aumentar o risco de desenvolver a doença tromboembólica. Podem ser causadas pela inibição insuficiente da cascata de coagulação, seja essa inibição decorrente de mutações que resultaram na deficiência dos inibidores naturais da coagulação ou, por mutações que levam ao aumento da concentração e da função dos fatores de coagulação (GONÇALVES; MANSILHA, 2011).

A trombose é uma doença multicausal, e o conhecimento sobre sua etiologia têm avançado nos últimos anos, com a descoberta de vários fatores que contribuem para sua incidência, principalmente nas anormalidades da coagulação. Sabe-se que herança combinada de fatores genéticos, associados à trombofilia, resulta em amplificação do risco para ocorrência de episódio trombótico (CRUZ MARTÍNEZ et al., 2015).

Os mecanismos de trombose foram descritos, inicialmente no século XIX, por Virchow, que relatou



**Tipo de trabalho:** TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

um estado de “*alteração na composição do sangue*”, hoje conhecido como estado de hipercoagulabilidade. A trombofilia é uma desordem multigênica decorrente da existência de alterações da hemostasia que determinam uma predisposição aumentada (genética ou adquirida) da coagulação ou da fibrinólise para a ocorrência de um tromboembolismo (USME; YUNIS, 2014).

Durante o período gestacional a placenta atua como um órgão endócrino onde, produz grandes quantidades hormonais. Estes são essenciais para as alterações corporais da mulher e o efetivo desenvolvimento do feto (LOCKWOOD; WENDEL; SILVERMAN, 2013).

A presença de trombofilias aumenta o estado de hipercoagulabilidade da gestante, causando trombose no leito de vascularização placentária, levando a complicações obstétricas. Simultaneamente, com a compressão da veia cava inferior pelo peso do feto no útero, contribui para a estagnação do sangue venoso, favorecendo dessa forma, os fenômenos trombóticos podendo ocorrer episódios frequentes de morte fetal, abortos de repetição e parto prematuro explicado pela trombose excessiva da placenta, infarto placentário e secundário e insuficiência uteroplacentária (KALIL et al., 2008).

Desta forma, o objetivo do presente estudo foi de realizar uma revisão sobre a trombofilia hereditária e adquirida em gestantes elucidando os mecanismos envolvidos no desenvolvimento, principais implicações, diagnóstico e tratamento da trombofilia hereditária e adquirida durante período gestacional.

## **METODOLOGIA**

O presente estudo consiste em uma revisão bibliográfica descritiva exploratória de abordagem qualitativa, pois se trata de uma pesquisa descritiva onde as informações não são quantificáveis (GUERRA, 2006).

A pesquisa dos artigos foi realizada nas bases de dados SCIELO (Scientific Eletronic Library Online) e PubMed (Web of Science). Foram selecionados artigos em português e inglês, artigos originais e artigos de revisão publicados entre 2008 e 2018, através de palavras-chaves selecionadas segundo a classificação dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Gestação, coagulação, tromboembolismo venoso, trombofilia.

Ao finalizar as buscas, foi realizada uma leitura rápida para seleção do material e foram excluídas: referências duplicadas, publicações inferiores ao pré-estabelecido, artigos científicos que não se enquadrassem nos descritores utilizados e/ou que não abordassem o assunto procurado. Posteriormente, foi realizada uma leitura aprofundada para interpretação, análise e comparação dos artigos para o desenvolvimento do presente estudo.

## **REVISÃO DA LITERATURA**



**Tipo de trabalho:** TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

### *Desenvolvimento da Trombofilia*

O sangue é um tecido conjuntivo líquido que circula pelo sistema vascular e é formado por diferentes tipos de células além de possuir os fatores necessários para ativar a cascata da coagulação e formar o coágulo (trombo). O sistema hemostático é responsável por manter esse processo de coagulação em constante equilíbrio, e é constituído por três elementos fundamentais: vasos sanguíneos, fatores de coagulação e plaquetas (MATTOS; SILVEIRA, 2002). Em caso de injúria tecidual, processo de coagulação é automaticamente ativado. Existem alguns distúrbios patológicos que levam a uma maior coagulabilidade resultando em trombose ou ainda, casos em que existe falha nesses mecanismos ocasionando uma insuficiência na coagulação e, conseqüentemente maior tendência hemorrágica (MATTOS; SILVEIRA, 2002).

Os defeitos trombóticos podem também causar complicações obstétricas, como dificuldade na concepção, gestações conturbadas, retardo no crescimento fetal, abortamentos e perdas fetais. A investigação laboratorial deve ser realizada em todas as situações mencionadas, incluindo a quantificação funcional dos inibidores da coagulação, quantificação da homocisteína plasmática, pesquisas das mutações da protrombina, e a presença dos anticorpos antifosfolípides: anticoagulante lúpico e anticardiolipina. Importante mencionar que, a investigação da trombofilia não é relevante em eventos agudos, pois os episódios tromboembólicos agudos influenciam e dificultam na interpretação dos resultados. O ideal é que sejam realizados os exames seis meses após o evento trombótico agudo (KEARON; CROWTHER; HIRSH, 2000).

### *Trombofilia venosa*

O tromboembolismo venoso (TEV) é uma patologia grave de alta incidência mundial. Quando não diagnosticada precocemente e tratada pode evoluir trazendo sérias complicações, como trombose venosa profunda (TVP) e tromboembolismo pulmonar (TEP). Ainda não se sabe no meio científico a etiologia exata da trombose venosa. A TVP é frequentemente associada a uma TEP sintomática ou assintomática, podendo ser diagnosticada na maioria dos casos de TVP. A TEV é o termo comumente utilizado para designar ambas as situações: TVP e TEP (OHKI; VAN BELLEN, 2017; RIZZATTI; FRANCO, 2001).

Segundo dados da Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular, o risco de trombose durante a gestação é maior no decorrer do terceiro trimestre e, seis semanas após o parto. No entanto, estudos prospectivos utilizando testes diagnósticos, mostraram que o tromboembolismo venoso pode ocorrer já antes do primeiro trimestre gestacional. Análises recentes, realizadas com os mesmos métodos, identificaram resultados semelhantes, ou seja, a TVP pode ocorrer antes e durante o período gestacional, mas também, no período pós-parto (KALIL et al., 2008; LUIZ MALAVASI LONGO DE OLIVEIRA; ARÊAS MARQUES, 2016).

Conforme a teoria centenária postulada por Virchow, diz que todo trombo formado se origina a partir de um agregado plaquetário em locais de lesão endotelial e estase, mantendo-o, através da atuação de moléculas específicas como as selectinas. Essas caracterizaram o avanço no



**Tipo de trabalho:** TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

conhecimento do TEV (MATTOS; SILVEIRA, 2002). Os avanços nos campos da: fisiologia da circulação venosa, dos sistemas da coagulação e fibrinolítico, do equilíbrio entre estes e dos processos de regulação endotelial, abriram novos horizontes quanto ao entendimento do tromboembolismo venoso. Novas moléculas têm sido identificadas na fisiopatologia do TEV, sendo alvo de estudos que poderão trazer novas ferramentas e diretrizes na prevenção (PEREIRA ALVES; COSTA ALMEIDA; PRATAS BALHAU, 2015).

#### *Trombofilia hereditária*

A trombofilia hereditária é diagnosticada a partir da presença de uma anormalidade hereditária que predispõe à oclusão vascular, mas que requer a interação com outro componente, hereditário ou adquirido, para desencadear o episódio trombótico. Clinicamente, as trombofilias hereditárias geralmente manifestam-se com tromboembolismo venoso (TV). Porém, existem algumas particularidades associadas, como por exemplo: maior ocorrência em indivíduos jovens com recorrência frequente, histórico familiar de eventos trombóticos, trombose migratória ou difusa ou em local pouco comum e episódio trombótico desproporcionalmente grave em relação ao estímulo desencadeante (DE STEFANO et al., 2002).

As trombofilias hereditárias são autossômicas dominantes e, na grande maioria dos casos, decorrentes de alterações ligadas aos inibidores fisiológicos da coagulação e distinguem-se pela presença de: deficiência de uma proteína inibidora fisiológica da coagulação (antitrombina, proteína C e proteína S); mutação Q506 do gene do fator V de Leiden (FV G1691A) responsável pelo fenômeno de resistência à proteína C ativada; mutação G20210A do gene da protrombina que favorece a síntese da protrombina (NEVES; MACEDO; LOPES, 2004).

#### *Trombofilia adquirida*

Os fatores adquiridos são consequência de condições clínicas que contribuem para a trombose venosa como: idade, anticoncepcionais orais, terapia de reposição hormonal, uso de heparina, gravidez e puerpério, imobilização de membros, traumas locais, neoplasias, presença de anticorpos antifosfolípide (anticorpo que estimula a coagulação), cirurgias de grande porte, infecções e síndrome nefrótica (D'AMICO, 2003).

Nos casos de trombofilia adquirida, 60% destes, são representados pela síndrome antifosfolípide, fazendo com que seja mais agressiva do que a trombofilia hereditária (FERNANDO; DUQUE; MELLO, 2003).



**Tipo de trabalho:** TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

### *Trombofilia durante o período gestacional*

A gravidez constitui um estado de hipercoagulabilidade preparatório para o parto alterando os fatores de coagulação, ou seja, diminui a atividade fibrinolítica e aumenta a agregação plaquetária. Ocorrem também, uma redução dos níveis de proteína S, elevação dos fatores I, VII, VIII e X e resistência progressiva à atividade da proteína C. Além disso, ocorre a compressão da veia cava inferior pelo útero contribuindo para a estase venosa, o que favorece os fenômenos trombóticos (KALIL et al., 2008; LANIR; AHARON; BRENNER, 2003). A TVP na gravidez e no período pós-parto eleva substancialmente a morbimortalidade materno fetal, colocando em risco duas vidas.

O risco de TEV na gravidez é seis vezes maior do que nas mulheres não grávidas. Durante o período gestacional o potencial trombogênico destas anomalias é potencializado devido às alterações na homeostase associadas a este estado fisiológico aumentando o risco de TVP. Neste período, podem ocorrer eventos trombóticos nos sistemas venosos materno, fetal, ou placentário (NELSON; GREER, 2006).

A circulação uteroplacentária é semelhante à circulação venosa por possuir baixa pressão e baixa velocidade além de ser suscetível a complicações trombóticas. As células trofoblásticas da placenta possuem mecanismos pró-coagulantes através da expressão de fator tecidual e presença de fosfatidilserina. Esse processo é contrabalanceado pela inibição da formação de fibrina, incluindo: inibidor da via do fator tecidual 1e 2, trombomodulina, anexina V e inibidores fibrinolíticos. A placenta expressa e produz componentes de coagulação, que participam no desenvolvimento vascular placentário e na diferenciação (LANIR; AHARON; BRENNER, 2003).

### *Diagnóstico laboratorial*

A investigação laboratorial deve ser realizada em todas as situações que possam levar a suspeita de trombofilia, utilizando-se, para isso, a quantificação funcional dos inibidores da coagulação (AT, PC, PS), a quantificação da homocisteína plasmática, as pesquisas das mutações (FVL e FII G20210A) e a determinação da presença de anticorpos antifosfolípidios (anticoagulante lúpico, anticardiolipina IgM e IgG) (MALAGON; LARSEN, 2015). A seleção dos indivíduos para o rastreamento de trombofilia é fundamentada numa anamnese cuidadosa centrada no tipo e no contexto dos eventos tromboembólicos ocorridos e na avaliação da história familiar de TV, dado que as trombofilias hereditárias são de transmissão autossômica dominante (NEVES; MACEDO; LOPES, 2004).

O diagnóstico de deficiência de AT, PC e PS é estabelecido mediante determinação das concentrações plasmáticas de cada proteína, utilizando métodos funcionais e imunológicos. A resistência à proteína C ativada pode ser diagnosticada pelo método do TTPA modificado ou pela identificação da mutação do FVL por técnicas de análise molecular assim como a mutação FII G20210A. A hiper-homocisteinemia é diagnosticada por meio da determinação dos níveis plasmáticos de homocisteína, usualmente empregando a técnica de espectrofotometria de massa



**Tipo de trabalho:** TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

ou de HPLC (MARQUES et al., 2009).

#### *Tratamento indicado para Trombofilias*

O tratamento do tromboembolismo venoso na gravidez centra-se na utilização do ácido acetilsalicílico (AAS), além do uso das heparinas não fracionadas (HNF) e de baixo peso molecular (HBPM), sendo a primeira recomendada apenas quando não houver a possibilidade de uso da de baixo peso molecular. As heparinas agem ligando-se à antitrombina III e ao co-fator II e possuem ação imediata. A HNF é controlada pelo tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA) e a HBPM pelo fator antiXa (IŞIK et al., 2016).

A HNF e HBPM não acometem o feto, pois, não ultrapassam a barreira placentária. Entretanto, podem ocasionar algumas complicações maternas. O uso prolongado de HNF pode desencadear osteoporose, trombocitopenia, hemorragia e alergia. Embora a experiência com HBPM na área da obstetrícia ainda permaneça limitada, estudos têm evidenciado taxas mais baixas quanto aos efeitos adversos esperados (IŞIK et al., 2016).

Gestantes com trombofilia devem receber profilaxia já na segunda fase do ciclo menstrual de possível concepção e esta, deve ser mantida caso a gestação aconteça de fato. Se a concepção ocorrer sem profilaxia, a mesma deve ser iniciada o mais precoce possível. Além da anticoagulação profilática, a anticoagulação terapêutica deve ser utilizada em gestantes que apresentarem episódios tromboembólicos até trinta dias antes da última menstruação ou a qualquer momento durante o período gestacional (GIANCOTTI et al., 2012).

Gestantes em uso de heparina devem ser submetidas à contagem semanal de plaquetas nos três primeiros meses de anticoagulação, objetivando detectar possíveis quadros de trombocitopenia (ELIAS FARRES PIMENTA et al., 2016).

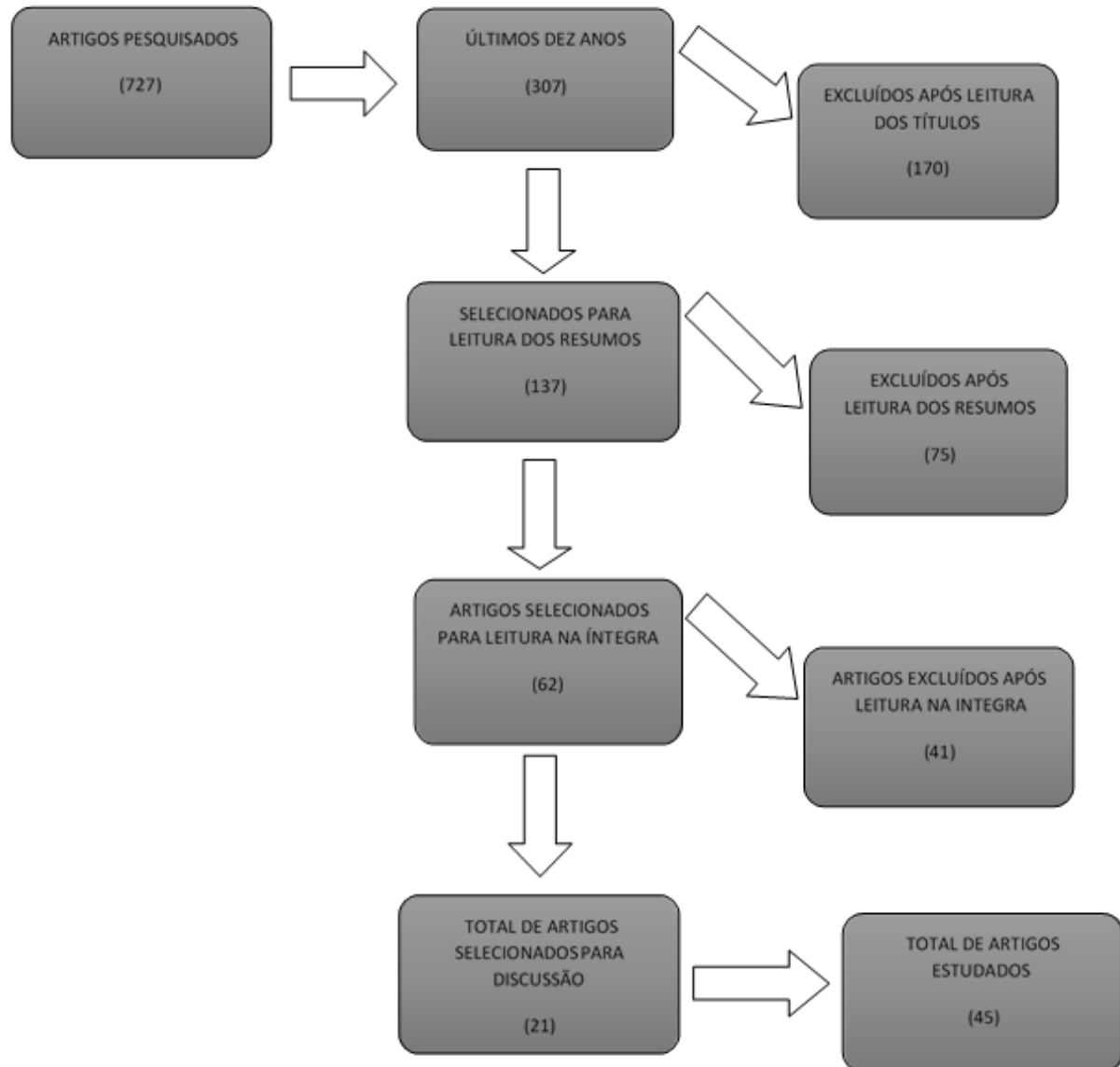
## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Tendo em vista a metodologia aplicada no presente estudo, procedeu-se à leitura, análise e classificação dos artigos selecionados junto às bases de dados anteriormente identificadas, tornando possível a elaboração de um fluxograma, no qual, se atribuem o processo de seleção





**Tipo de trabalho:** TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)



**Figura 1.** Fluxograma do processo de seleção dos artigos pesquisados, confeccionado pelo autor. O número de artigos em cada etapa está indicado entre parênteses.

No presente estudo observamos a partir do fluxograma, que a produção acadêmica recente aborda objetivamente particularidades quanto à disposição genética e adquirida de pacientes com



**Tipo de trabalho:** TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

trombofilia, juntamente com o avanço de terapias anticoagulantes, propondo alternativas viáveis como nos trabalhos de Dluski et al., (2018), Simeone et al., (2017), Hotoleanu, (2016), sugerindo abordagens eficientes para o tratamento e manutenção da gestação.

Segundo os autores, Fogerty, (2017), Schreiber; Radin; Sciascia, (2017), Chudej; Plamenova; Hudecek, (2015) a gravidez é caracterizada por um aumento da atividade pró-coagulante, a qual é fisiológica, onde, se tem um aumento dos níveis de fatores pró-coagulantes e diminuição de inibidores naturais da coagulação. O estado de hipercoagulabilidade no decorrer do período gestacional evoluiu de forma a proteger a mulher. Além disso, a gravidez é um estado que predispõe a estase devido à compressão vascular pelo útero.

Rodger et al., (2008), após dois anos de análise e acompanhamento das gestantes no Hospital e Maternidade São Luiz, verificou que a trombose venosa profunda, apesar de sua baixa frequência, aumenta consideravelmente a morbidade materno fetal. Indicando a pesquisa de trombofilia em casos selecionados, tais como antecedentes pessoais ou familiares de fenômenos trombóticos e/ou trombofilia.

Já no estudo de Rhéaume et al., (2016), Parent; Jovan; Colas des Francs, (2015), Akinshina et al., (2018), também elucidam que a gestação aumenta os fatores de risco para tromboembolismo de forma que, a mulher grávida tem cinco vezes maior risco de sofrer um evento tromboembólico, comparativamente a não grávida.

Mulheres com marcadores séricos para trombofilias hereditárias ou adquiridas demonstram risco relativamente elevado para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia grave, segundo estudo de caso-controle realizado por Hollenhorst; Battinelli, (2016), onde verificou-se a presença de trombofilias em 60% das pacientes com história de pré-eclâmpsia e em 6% das pacientes do grupo controle. Kamimoto; Wada, (2015), verificou em um estudo, que das 144 pacientes inférteis selecionadas, 105 mulheres, ou seja, 72,9% apresentavam pelo menos um fator trombofílico presente. Isto reforça ainda mais a importância e justifica a necessidade de investigação destes fatores neste grupo de mulheres.

Em contrapartida, segundo autores como Scheres; Bistervels; MiddeldorpI, (2018), afirmam que testes para trombofilias em parentes assintomáticos podem ser úteis em famílias com antitrombina, proteína C, ou deficiência de proteína S ou homozigose para fator V de Leiden, mas é limitada a mulheres que pretendem engravidar ou que gostariam de usar contraceptivos orais.

Eventos tromboembólicos não é, por si só, critério para rastreio de trombofilias na gravidez. Estudos mostram que o rastreio universal de trombofilia na gravidez gera casos positivos em mulheres sem qualquer complicação durante a gravidez, o que levanta uma incógnita sobre a forma de as acompanhar e, eventualmente, intervir Lenz et al., (2016).

Portanto, Malagon; Larsen, (2015), Bigdeli et al., (2018), Karadag et al., (2017), Nahas et al., (2018), descrevem que os defeitos trombóticos como fatores de risco nas gestantes podem causar complicações obstétricas, como dificuldade na concepção, gestações conturbadas, retardo no crescimento fetal, abortamentos recorrentes e perdas fetais prematuras. Wang et al., (2015),





**Tipo de trabalho:** TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

Dargaud et al., (2017) acreditam que 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.

### **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Ao concluir-se o presente estudo é necessário enfatizar a relevância do mesmo para a aquisição de conhecimentos específicos acerca da trombofilia hereditária e adquirida em gestantes, as quais estão sendo cada vez mais estudadas, buscando-o diagnóstico precoce e auxiliando no tratamento adequado para cada mecanismo da doença.

A trombofilia é compreendida como uma predisposição aumentada, usualmente genética, para a ocorrência do tromboembolismo venoso. Há evidências crescentes de que numerosas anormalidades hereditárias, por inibidores fisiológicos da coagulação ou mutações em genes codificadores de fatores de coagulação, são estreitamente associadas à trombofilia. As trombofilias hereditárias estão implicadas na trombose relacionada com a gravidez e possivelmente nas complicações obstétricas por patologia vascular placentária.

O tromboembolismo venoso é uma doença multigênica, na qual múltiplos fatores genéticos podem determinar o risco de trombose, e uma doença multifatorial, visto que fatores de risco genéticos interagem dinamicamente com fatores adquiridos, através da idade, uso de anticoncepcional, reposição hormonal, contribuindo para a ocorrência do evento trombótico. Os estudos apontam complicações na gestação, dificuldades de concepção, retardo crescimento fetal e abortos recorrentes.

A interação entre os diversos fatores de risco para trombofilia constitui campo de especial relevância, e investigações futuras são necessárias para a melhor compreensão do seu efeito na gestação, determinando o risco de tromboembolismo venoso. A abordagem diagnóstica detalhada dos casos é necessária para melhor compreensão do seu efeito, e assim fornecer uma definição de critérios diagnósticos individualizados. O rastreio da trombofilia pode permitir elaborar uma estratégia tendo em vista à preservação primária de trombose venosa, e contribuir para reduzir a incidência nas gestantes com casos hereditários ou adquiridos, devido à baixa penetrância de trombofilia hereditária na população assintomática e baixa penetrância nas trombofilias mais prevalentes.

### **REFERÊNCIAS**

AKINSHINA, S. et al. Thromboprophylaxis in pregnant women with thrombophilia and a history of



**Tipo de trabalho:** TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

thrombosis. **Journal of Perinatal Medicine**, v. 0, n. 0, p. 893-899, 27 jun. 2018.

BIGDELI, R. et al. Association between thrombophilia gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss risk in the Iranian population. **Systems Biology in Reproductive Medicine**, v. 64, n. 4, p. 274-282, 4 jul. 2018.

CHUDEJ, J.; PLAMENŇOVÁ, I.; HUDEČEK, J. [Thrombophilia in pregnancy]. **Ceska gynekologie**, v. 80, n. 6, p. 421-5, dez. 2015.

CROLES, F. N. et al. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis. **BMJ**, v. 359, 26 out. 2017.

CRUZ MARTÍNEZ, M. et al. Manejo obstétrico de la deficiencia hereditaria de antitrombina durante el embarazo y puerperio. Dos casos clínicos Obstetric management of hereditary antithrombin deficiency in pregnancy and postpartum. Two case studies. **Rev. Bras. Saúde Matern. Infant., Recife**, v. 15, n. 4, p. 441-446, 2015.

DARGAUD, Y. et al. Personalized thromboprophylaxis using a risk score for the management of pregnancies with high risk of thrombosis: a prospective clinical study. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 15, n. 5, p. 897-906, maio 2017.

DŁUSKI, D. et al. Adverse pregnancy outcomes and inherited thrombophilia. **Journal of Perinatal Medicine**, v. 46, n. 4, p. 411-417, 24 maio 2018.

ELIAS FARRES PIMENTA, R. et al. DESAFIO TERAPÊUTICO Trombocitopenia induzida por heparina em paciente com oclusão arterial aguda Heparin induced thrombocytopenia in a patient with acute arterial occlusion. **Abr.-Jun**, v. 15, n. 2, p. 138-141, 2016.

FOGERTY, A. E. Challenges of Anticoagulation Therapy in Pregnancy. **Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine**, v. 19, n. 10, p. 76, 14 out. 2017.

GIANCOTTI, A. et al. Efficacy of three different antithrombotic regimens on pregnancy outcome in pregnant women affected by recurrent pregnancy loss. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 25, n. 7, p. 1191-1194, 11 jul. 2012.

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD (COLOMBIA), H.; USME, S.; YUNIS, J. J. **Biomédica : revista del Instituto Nacional de Salud**. [s.l: s.n.]. v. 34

IŞIK, 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 www.jceionline.org**, v. 7, n. 1, p. 29-34, 2016.

KAMIMOTO, Y.; WADA, H. [Pregnancy-Related Venous Thromboembolism]. **Rinsho byori. The Japanese journal of clinical pathology**, v. 63, n. 12, p. 1419-26, dez. 2015.

KARADAĞ, C. et al. Obstetric outcomes of recurrent pregnancy loss patients diagnosed with



**Tipo de trabalho:** TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

inherited thrombophilia. **Irish Journal of Medical Science (1971 -)**, v. 186, n. 3, p. 707-713, 7 ago.

2017.

LENZ, B. et al. The investigation of hereditary and acquired thrombophilia risk factors in the development of complications in pregnancy in Croatian women. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 29, n. 2, p. 264-269, 17 jan. 2016.

LOCKWOOD, C.; WENDEL, G.; SILVERMAN, N. Inherited Thrombophilias in Pregnancy. v. 122, n. 3, 2013.

LUIZ MALAVASI LONGO DE OLIVEIRA, A.; ARÊAS MARQUES, M. Profilaxia de tromboembolismo venoso na gestação Venous thromboembolism prophylaxis in pregnancy. **Out.-Dez**, v. 15, n. 4, p.

293-301, 2016.

MALAGON, N.; LARSEN, E. Heredity and self-organization: partners in the generation and evolution of phenotypes. **International review of cell and molecular biology**, v. 315, p. 153-81, 2015.

MARQUES, M. A. et al. Pesquisa de marcadores de trombofilia em eventos trombóticos arteriais e venosos: registro de 6 anos de investigação. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 8, n. 3, p. 225-231, set. 2009.

NAHAS, R. et al. The Prevalence of Thrombophilia in Women With Recurrent Fetal Loss and Outcome of Anticoagulation Therapy for the Prevention of Miscarriages. **Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis**, v. 24, n. 1, p. 122-128, 30 jan. 2018.

NELSON, S. M.; GREER, I. A. Thrombophilia and the Risk for Venous Thromboembolism during Pregnancy, Delivery, and Puerperium. **Obstetrics and Gynecology Clinics of North America**, v. 33, n. 3, p. 413-427, set. 2006.

OHKI, A. V.; VAN BELLEN, B. A incidência regional do tromboembolismo venoso no Brasil Regional incidence of venous thromboembolism in Brazil. **Jul-Set**, v. 16, n. 3, p. 227-231, 2017.

PARENT, F.; JOVAN, R.; COLAS DES FRANCS, V. [Venous thromboembolism during pregnancy]. **La Revue du praticien**, v. 65, n. 2, p. 188-92, fev. 2015.

PEREIRA ALVES, E. C.; COSTA ALMEIDA, C.; PRATAS BALHAU, A. Tromboembolismo Venoso Diagnóstico e Tratamento. 2015.

RHÉAUME, M. et al. Pregnancy-Related Venous Thromboembolism Risk in Asymptomatic Women With Antithrombin Deficiency. **Obstetrics & Gynecology**, v. 127, n. 4, p. 649-656, abr. 2016.

RODGER, M. A. et al. Inherited Thrombophilia and Pregnancy Complications Revisited. **Obstetrics & Gynecology**, v. 112, n. 2, Part 1, p. 320-324, ago. 2008.

SCHERES, L. J. J.; BISTERVELS, I. M.; MIDDELDORP, S. Everything the clinician needs to know about evidence-based anticoagulation in pregnancy. **Blood Reviews**, 6 ago. 2018.



**Tipo de trabalho:** TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

SCHREIBER, K.; RADIN, M.; SCIASCIA, S. Current insights in obstetric antiphospholipid syndrome.

**Current Opinion in Obstetrics and Gynecology**, v. 29, n. 6, p. 1, set. 2017.

SIMEONE, R. et al. Thrombogenesis in Thrombophilic Pregnancy: Evaluation of Low-MolecularWeight Heparin Prophylaxis. **Acta Haematologica**, v. 137, n. 4, p. 201-206, 2017.

SOCIEDADE PORTUGUESA DE ANGIOLOGIA E CIRURGIA VASCULAR, F.; GONÇALVES, L. R.; MANSILHA, A. **Angiologia e cirurgia vascular**. [s.l: s.n.]. v. 7

SOCIEDADE PORTUGUESA DE ANGIOLOGIA E CIRURGIA VASCULAR, F.; GONÇALVES, L. R.;

MANSILHA, A. **Angiologia e cirurgia vascular**. [s.l.] Sociedade Portuguesa de Angiologia e Cirurgia Vascular, 2011b. v. 7

WANG, Y. et al. Thrombophilia Markers in Patients with Recurrent Early Miscarriage. **Clinical laboratory**, v. 61, n. 11, p. 1787-94, 2015.