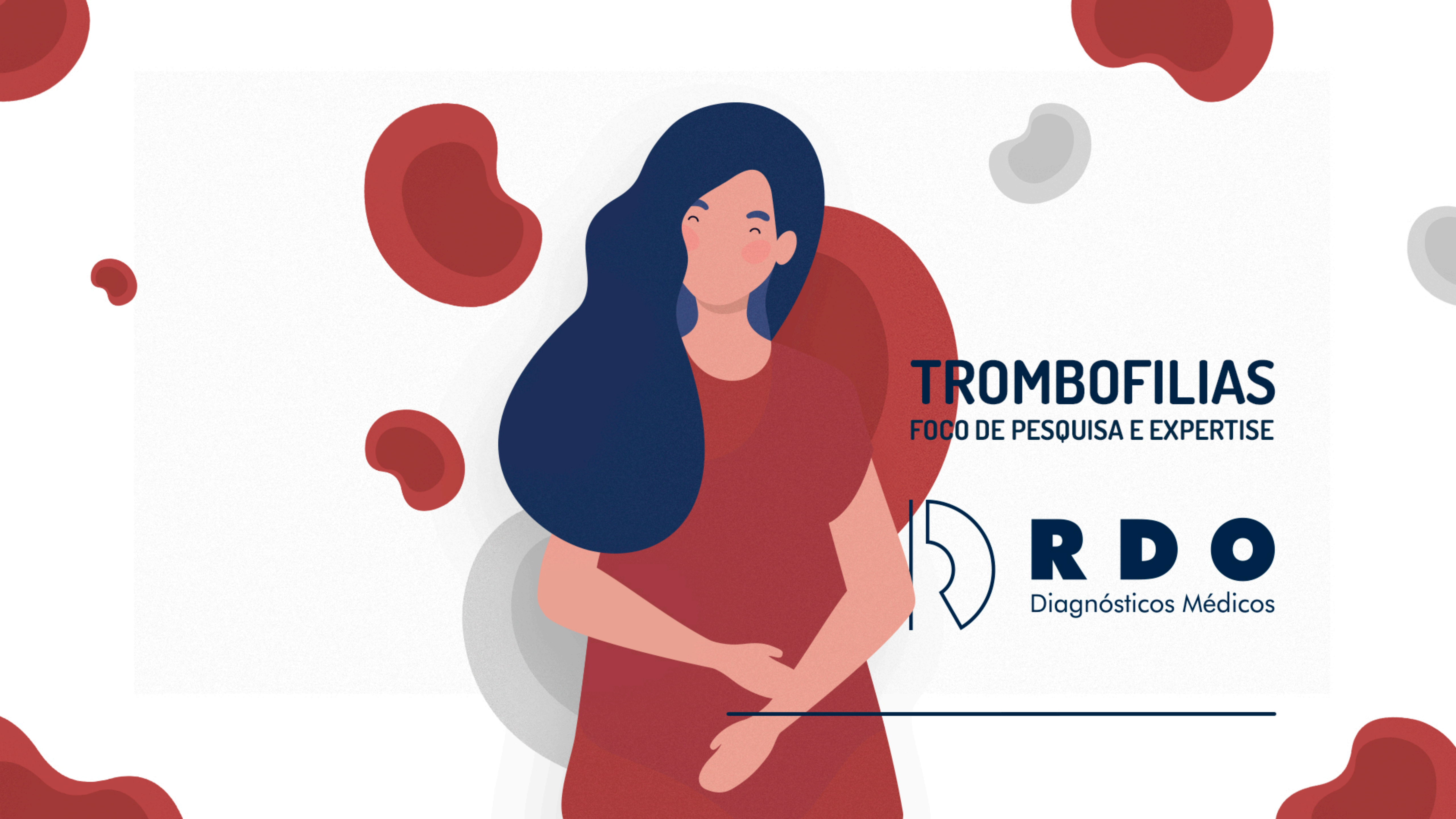




TROMBOFILIAS

FOCO DE PESQUISA E EXPERTISE



R D O

Diagnósticos Médicos

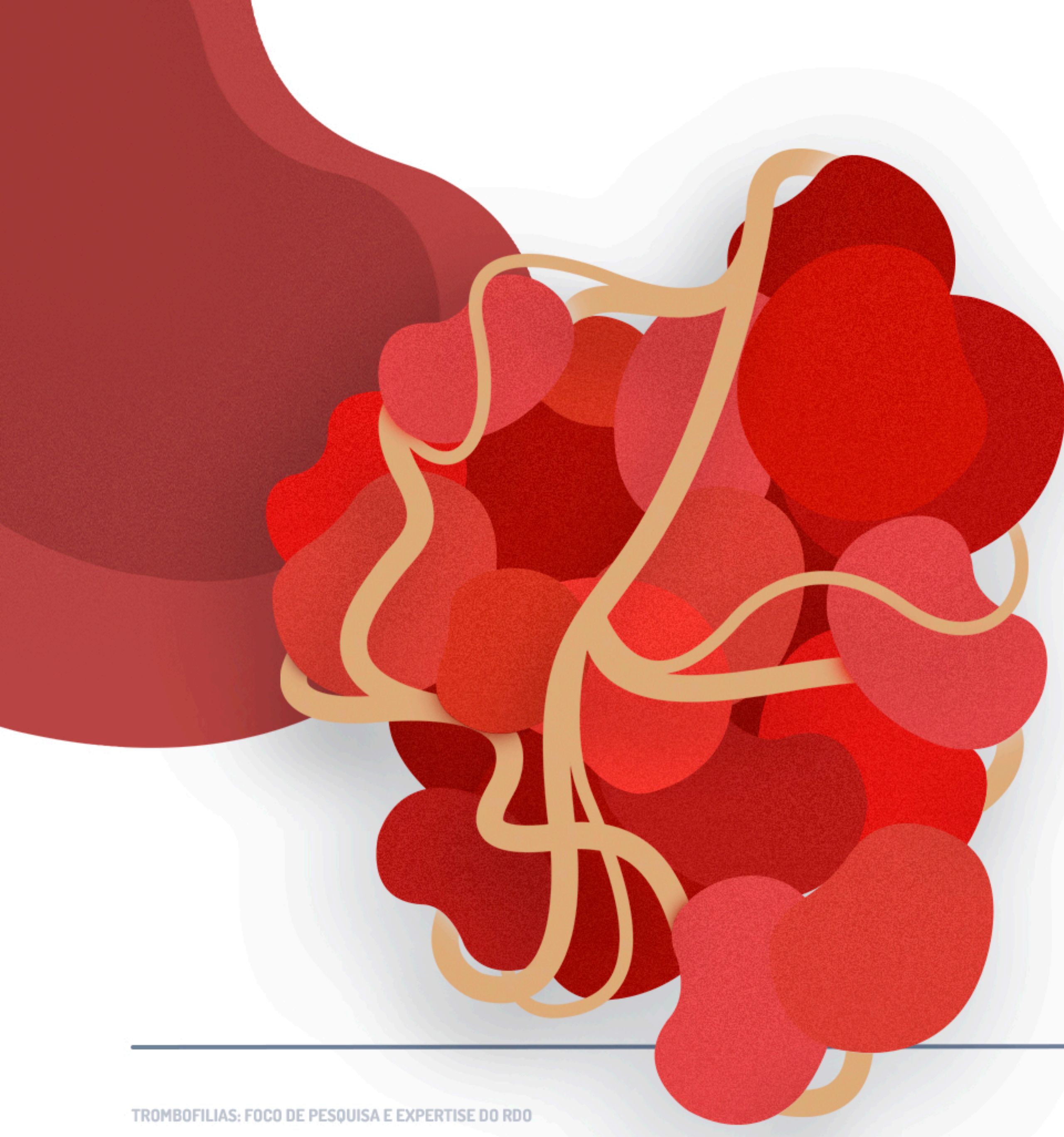


O que significa **Trombofilia?**

A Trombofilia refere-se à predisposição aumentada para formar coágulos e doenças tromboembólicas. Essa predisposição pode ser decorrente de alterações hereditárias ou adquiridas.

Essa tendência é reforçada em condições especiais, como a imobilidade prolongada, longas viagens aéreas, uso contínuo de anticoncepcional, Terapia de Reposição Hormonal (TRH), estresse cirúrgico e gravidez, além de uma série de doenças de base que também podem ser um gatilho à trombose, neste grupo de pacientes.

Al Jameil N, Tyagi P, Al Shenefy A. Incidence of anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant factor among women experiencing unexplained recurrent abortion and intrauterine fetal death. *Int J Clin Exp Pathol.* 8 (3): 3204-9, 2005.



Trombofilias herdadas e adquiridas: o que são?

A trombofilia é classificada como **hereditária** quando se demonstra a 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. As trombofilias hereditárias são, na maior parte dos casos, decorrentes de alterações ligadas aos inibidores fisiológicos da coagulação (antitrombina, proteína C e proteína S) ou de mutações de fatores de coagulação (FV G1691A ou Fator V Leiden e mutação G20210A da protrombina).

A trombofilia é **adquirida** quando é decorrência de outra condição clínica, como neoplasias, síndrome antifosfolípide (SAF), imobilização pós-cirúrgica ou não, ou do uso de medicamentos, como terapia de reposição hormonal e anticoncepcionais orais. Níveis plasmáticos moderadamente elevados de homocisteína também podem ser responsáveis por episódios vaso-oclusivos. Importante consideração a ser feita é o território vascular (venoso ou / e arterial) de ocorrência do(s) evento(s) trombótico(s), já que isto implica em mecanismos fisiopatológicos diversos, com investigação laboratorial e tratamento também diferentes, incluindo a presença dos anticorpos antifosfolípides (anticoagulante lúpico, anticorpo anticardiolipina, anticorpo antifosfatidilserina, anticorpo antifosfatidiletanolamina e anticorpo anti- β 2-Glicoproteína I).

Lissalde-Lavigne G, Fabbro-Peray P, Cochery-Nouvellon E, Mercier E, Ripart-Neveu S, Balducchi JP, Daurès JP, Perneger T, Quéré I, Dautat M, Marès P, Gris JC. Factor V Leiden and prothrombin G20210A polymorphisms as risk factors for miscarriage during a first intended pregnancy: the matched case-control 'NOHA first' study. J Thromb Haemost. 3 (10): 2178-84, 2005.



Em quais situações a investigação **diagnóstica** pode ser considerada?

- ✓ Abortos espontâneos ou recorrentes (2 ou +)
- ✓ Acidente Vascular Cerebral inexplicado (AVC)
- ✓ Alteração da placenta (microtrombos, etc)
- ✓ Amaurose fugaz
- ✓ Anemia Hemolítica Autoimune
- ✓ Ataque Isquêmico Transitório inexplicado (TIA)
- ✓ Cirurgias plásticas e/ou de grande porte
- ✓ Coréia gravídica
- ✓ Doenças do tecido conjuntivo
- ✓ Enxaqueca sem aura
- ✓ Falha de implantação fetal em FIV (fertilização in vitro)
- ✓ Fraturas por traumas
- ✓ Gestação
- ✓ Imobilizações prolongadas pós-cirúrgicas, traumáticas ou clínicas
- ✓ Indicação de contraceptivos hormonais
- ✓ Indicação de Terapia de Reposição Hormonal (TRH) no climatério e menopausa
- ✓ Indução da ovulação hormonal em ciclos de reprodução assistida
- ✓ Livedo reticular
- ✓ Lupus Eritematoso Sistêmico (LES)
- ✓ Morte fetal inexplicada no 2º ou 3º trimestre
- ✓ Obesidade
- ✓ Oligoidrâmnio
- ✓ Parto prematuro
- ✓ Pré-Eclâmpsia ou Eclâmpsia
- ✓ Restrição de crescimento fetal intrauterino (RCIU)
- ✓ Rotura Prematura das Membranas Ovulares (RPMO)
- ✓ Síndrome HELLP
- ✓ Tabagismo
- ✓ Teste falso-positivo para sífilis
- ✓ Trabalho de parto prematuro
- ✓ Trombocitopenia autoimune
- ✓ Trombose arterial e/ou venosa inexplicada



Qual a influência das trombofilias nos casos de aborto de repetição?

Vamos entender quais as porcentagens relatadas pela literatura e o que isso representa dentre as causas de aborto.

Mary et al (1996) relataram que em 197 casos de aborto avaliados, 40% eram de causa desconhecida. Yang e colaboradores (2006), relataram 1214 casos e constataram que 77,2% dos abortos eram de causa desconhecida.

Podemos dizer então que a maioria dos casos de aborto é “sem causa aparente”?

Mas o que isso significa?

Em um momento de alta tecnologia e conhecimento, mais da metade dos casos de aborto simplesmente não têm explicação?

Têm sim, e é sobre isso que vamos falar a partir de agora.

Mary D. Stephenson, M.D. Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples. *Fertility and Sterility*. 66 (1): 24 – 29, 1996.

Yang CJ, Stone P, Stewart AW. The epidemiology of recurrent miscarriage: a descriptive study of 1214 prepregnant women with recurrent miscarriage. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 46(4): 316-22, 2006.



Perdas gestacionais: **por que investigar trombofilias?**

As perdas gestacionais podem estar associadas à presença dos anticorpos antifosfolípides, que trabalham para excluir do organismo tudo aquilo que não for “próprio” (self).

Como um embrião tem seu sistema próprio, tanto imunológico quanto de tipagem sanguínea ABO-Rh, estes anticorpos entendem que o feto é algo lesivo ao organismo da mãe e através de mecanismos inflamatórios e trombóticos, vão criando situações de obstrução e obliteração vascular, causando uma diminuição da circulação e da oxigenação ao feto, levando a abortos de repetição.

Assim, diagnosticando estes anticorpos no organismo materno, o tratamento poderá ser instituído e a gestação chegar à termo, ou seja, até o nascimento normal da criança.

Christiansen OB, Nybo Andersen AM, Bosch E, Daya S, Delves PJ, Hviid TV, Kuttah WH, Laird SM, Li TC, van der Ven K. Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss. Fertil Steril. 83 (4): 821-39, 2005.

An illustration on the left side of the page shows a large red blood vessel. Inside the vessel, there is a smaller, lighter-colored circle representing a clot or a site of inflammation. Numerous blue, Y-shaped antibodies are shown attacking the vessel wall and the internal clot. Some antibodies are long and thin, while others are thicker and more complex in shape, all pointing towards the central area of the vessel.

SAF: Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide

A síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF) caracteriza-se pela produção de anticorpos que interferem na coagulação sanguínea. Também conhecida como *Síndrome de Hughes*, é uma doença crônica em que o organismo passa a produzir anticorpos que afetam a coagulação sanguínea, levando à formação de coágulos que acabam obstruindo a passagem de sangue nas veias e artérias.

É uma causa importante para a ocorrência de trombofilia adquirida e abortos repetidos.

Como a SAF é diagnosticada?

É muito importante a persistência da positividade destes anticorpos antifosfolípides na linha do tempo, especificamente, com intervalo mínimo de doze semanas, atrelados a eventos clínicos trombóticos ou de perdas fetais recorrentes. Existe uma longa lista de diagnósticos clínicos (como exemplificado anteriormente) que servem de alerta para que esta síndrome seja considerada e estes exames laboratoriais específicos sejam solicitados pelo médico do (a) paciente.

Vinatier,D, Dufour,P, Cosson,M, Houpeau,JL. Antiphospholipid Syndrome and recurrent miscarriages. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 96:37-50, 2001.



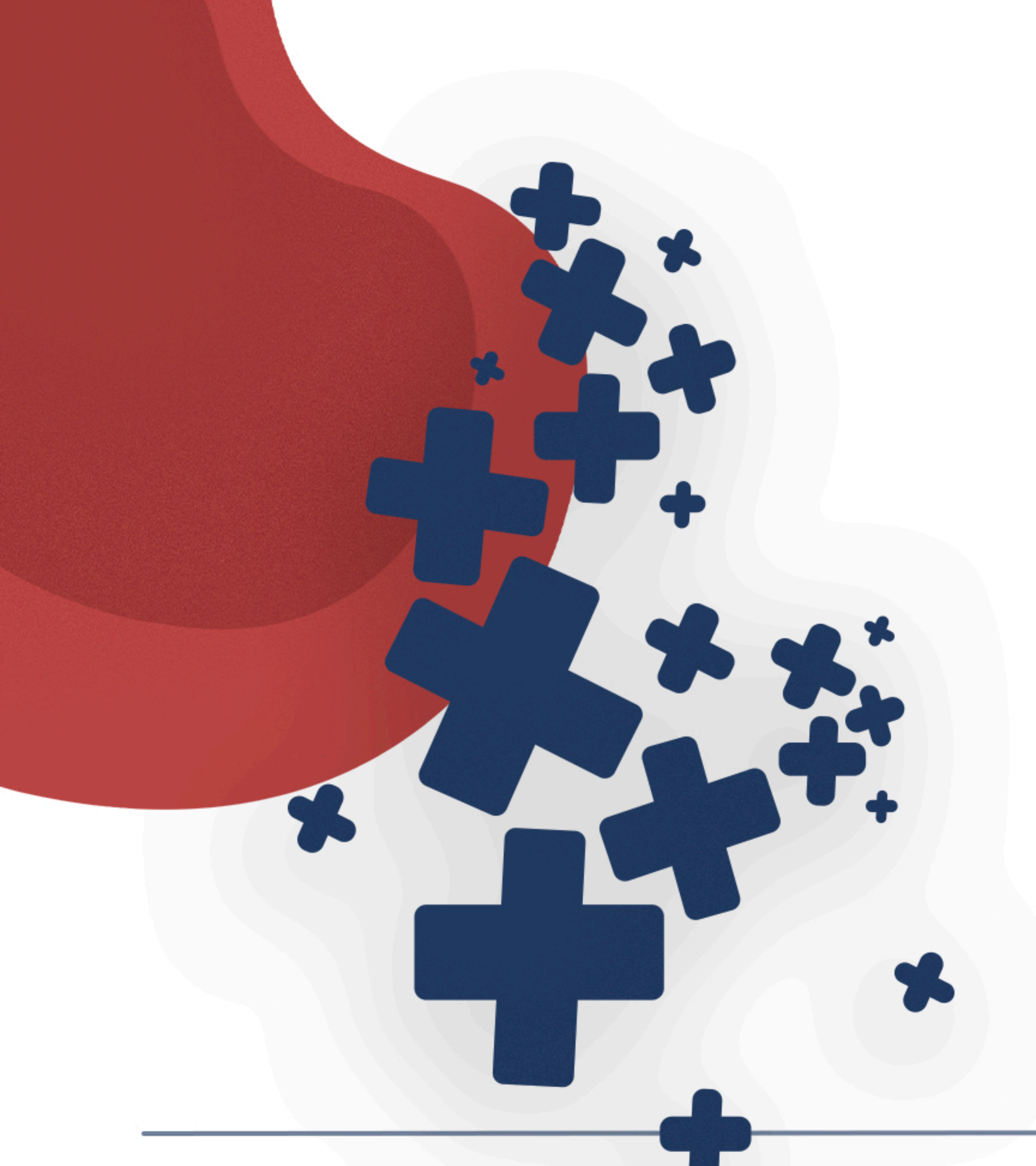
Como é o tratamento?

A SAF não tem cura mas tem prevenção. O paciente pode minimizar o risco de eventos trombóticos, adotando condutas que vão desde profilaxias simples, como uso de meias elásticas por exemplo, até uma terapia com anticoagulante para o resto da vida.

Quais os riscos de uma gestação em pacientes com positividade persistente dos Anticorpos Antifosfolípides positivos (APLs)?

Em pacientes com aPLs positivos que já tiveram aborto prévio, o risco de aborto em uma próxima gestação não tratada é de cerca de 80%. Além de abortamentos no início da gestação e perdas fetais (no segundo e terceiro trimestre de gestação), os aPLs estão relacionados a crescimento intrauterino retardado, Oligoidrâmnio (diminuição do volume do líquido amniótico), baixo peso fetal e insuficiência placentária.

Matzner W, Chong P, Xu G, Ching W. Characterization of antiphospholipid antibodies in women with recurrent spontaneous abortions. J Reprod Med. 39(1): 27-30, 1994.



Como é o tratamento das gestantes com SAF?

Como tratar gestantes com anticorpos antifosfatidilserina e antifosfatidiletanolamina persistentemente positivas?

O tratamento destas pacientes é a base de anticoagulantes injetáveis (subcutâneos), especificamente, a enoxaparina sódica, que é capaz de neutralizar os efeitos destes anticorpos.

Este é o único anticoagulante indicado nestes casos até o momento, porque ele não passa a barreira materno-fetal, não causando problemas ao feto. Este tratamento é realizado durante todo o período gestacional e até seis a dez semanas do pós-parto. Mesmo após o nascimento, o organismo materno ainda tem muitas substâncias hormonais e inflamatórias que podem levar a trombose materna. Dai a necessidade de manter o tratamento depois do parto.

de Carvalho JF, de Oliveira RM, Rodrigues CE, Glezer A, Bonfá E, Pereira RM. Heparin increases HLA-G levels in primary antiphospholipid syndrome. Clin Dev Immunol. 2012: 232390, 2012.

Mcintyre JA. Antiphospholipid antibodies in implantation failures Am J Reprod Immunol 49 (4): 221-9, 2003.

Rodriguez-Garcia JL, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, Sanna G, Ateka-Barrutia O, Khamashta MA. Clinical manifestations of antiphospholipid syndrome (APS) with and without antiphospholipid antibodies (the so-called 'seronegative APS'). Ann Rheum Dis. 71(2): 242-4, 2012.



Qual a importância do tratamento?

A SAF é reconhecida atualmente como a trombofilia adquirida mais comum. Deve ser considerada no diagnóstico diferencial de trombozes arteriais e venosas recorrentes bem como nas perdas fetais de repetição e pré-eclâmpsia.

Para pacientes que já apresentaram evento trombótico arterial ou venoso, a chance de recorrência é alta.

Essas pessoas devem ser anticoaguladas, indefinidamente. A SAF é uma doença crônica e para evitar suas consequências (que podem ser graves ou até mesmo fatais), é necessária uma boa adesão ao tratamento. Os pacientes devem ser esclarecidos sobre a conduta geral e o regime terapêutico adotado para prevenir perdas fetais e a morbidade por eventos trombóticos.

Lefkou E, Mamopoulos A, Dagklis T, Vosnakis C, Rousso D, Girardi G. Pravastatin improves pregnancy outcomes in obstetric antiphospholipid syndrome refractory to antithrombotic therapy. *J Clin Invest.* 126(8): 2933-40, 2016.

Rote, NS. Antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 35: 394-401, 1996.



Anticorpos antifosfolípides: **por que investigar os anticorpos antifosfatidilserina e antifosfatidiletanolamina?**

Apesar dos critérios diagnósticos de SAF englobarem o Anticoagulante Lúpico, o Anticorpo Anticardiolipina e o Anticorpo Anti- β 2-Glicoproteína I, vários trabalhos científicos mostram que mulheres que apresentaram ou apresentam desfechos com problemas ou morbidades obstétricas, mostram importante positividade destes dois anticorpos, que não fazem parte dos critérios diagnósticos.

Um ponto muito relevante é que os exames destes anticorpos devem ser realizados em laboratório especializado, devido ao alto índice de falsos-negativos.

Canoso, RT and de Oliveira, RM. Lack of thrombotic diathesis in patients with chlorpromazine induced lúpus anticoagulant and antiphospholipid antibodies. Blood 66 (55): 348a, 1985.

Painéis de investigação diagnóstica do RDO: um facilitador para o médico.

- Os painéis incluem, além dos exames tradicionais, testes diferenciados, como o painel ampliado de antifosfolípides e equipe altamente especializada na avaliação das mutações genéticas.
- O diagnóstico da trombofilia, deve ser preciso e confiável, pois, ele serve de base para a estratégia terapêutica a ser implementada mediante o risco trombótico do paciente.

→ Painéis de investigação diagnóstica do RDO: um facilitador para o médico.				
EXAMES	PRÉ GESTACIONAL	ADQUIRIDA E HERDADA	TROMBÓTICO PRÉ CIRÚRGICO	PRÉ CIRÚRGICO HISTÓRICO DE RISCO
Anticorpo anti β2 glicoproteína I - IgM, IgG (*)	x	x	x	x
Anticorpo antifosfatidiletanolamina - IgM, IgG, IgA	x	x	x	x
Anticorpo antifosfatidilserina - IgM, IgG, IgA	x	x	x	x
Anticorpo anticardiolipina - IgM, IgG, IgA	x	x	x	x
Anticorpo anticoagulante lúpico			x	
Antitrombina III				x
Homocisteinemia	x	x	x	x
Mutação do gene do Fator II (protrombina)	x	x	x	x
Mutação do gene do Fator V (Leiden)	x	x	x	x
Proteína C funcional				x
Proteína S funcional	x	x	x	x
Vitamina D total (25OH) - D3	x	x		x
EXAMES OPCIONAIS:				
Anticorpo anti β2 glicoproteína I - IgA (*)	x	x	x	x
Anticorpo antiácido fosfatídico - IgM, IgG, IgA	x			
Anticorpo antifosfatidilglicerol - IgM, IgG, IgA	x			
Anticorpo antifosfatidilinositol - IgM, IgG, IgA	x			
Mutação do gene da protrombina (Pádua 2) - Arg596Trp	x			
Mutação do Gene - MTHFR (Metileno-Tetra-Hidro-Folato-Redutase) - C677T e A1298C	x	x		

(*) Quando realizada em placas com ligação covalente, pois a β2, isoladamente, não é aderida em plástico.

Avaliação dos fatores de risco para Tromboembolismo Venoso

→ Fatores de risco pré-existentes (adaptado do protocolo RDCG)	
FATORES	PONTOS
Tromboembolismo venoso anterior - (exceto um único evento relativo a cirurgia de grande porte)	○ 4
Tromboembolismo venoso prévio - (provocado por cirurgia de grande porte)	○ 3
Trombofilia de alto risco - (conhecida/diagnosticada)	○ 3
Comorbidades médicas - (câncer, diabetes mellitus tipo 1 com nefropatia, doença falciforme, doença intestinal inflamatória, insuficiência cardíaca, lúpus eritematoso sistêmico em atividade, nefrose, poliartrópia inflamatória, uso atual de medicação intravenosa)	○ 3
Obesidade - (com IMC ≥ 40)	○ 2
Obesidade - (com IMC ≥ 30)	○ 1
Trombofilia de baixo risco - (conhecida/diagnosticada sem episódio de tromboembolismo venoso)	○ 1
Tromboembolismo venoso com histórico na família - (não provocado e/ou relacionado ao uso de hormônios/estrogênio em parentes de primeiro grau).	○ 1
Hábito de fumar - (tabagismo)	○ 1
Idade (>35 anos)	○ 1
Paridade (≥ 3)	○ 1
Veias varicosas - (calibre grosso)	○ 1

→ Fatores de risco obstétricos (adaptado do protocolo RCOG)

FATORES	PONTOS
Cesária - (em trabalho de parto)	☐ 2
Cesária - (eletiva)	☐ 1
Diagnóstico de pré-eclâmpsia - (gravidez atual)	☐ 1
Gravidez - (somente pré-natal resultante de técnicas de reprodução assistida - FIV/ICSI)	☐ 1
Gravidez - (múltipla)	☐ 1
Nascimento - (pré-termo < 37 + 0 semanas na gravidez atual)	☐ 1
Natimorto - (gravidez atual)	☐ 1
Procedimentos - (fórcipe médio ou de rotação)	☐ 1
Trabalho de parto - (prolongado > 24 horas)	☐ 1

→ Fatores de riscos transitórios (adaptado do protocolo RCOG)

FATORES	PONTOS
Síndrome de hiperestimulação ovariana - (apenas no primeiro trimestre - em decorrência de ciclos de FIV/ICSI)	☐ 4
Hiperêmese	☐ 3
Procedimento cirúrgico qualquer - (durante a gravidez ou o puerpério, exceto a reparação imediata do perineo, esterilização pós-parto ou apendicectomia)	☐ 3
Desidratação	☐ 1
Imobilidade	☐ 1
Infecção sistêmica - (gravidez atual)	☐ 1

TOTALIZAÇÃO DA PONTUAÇÃO

! Importante!

- ✓ A totalização da pontuação é meramente didática e deve ser considerada como um subsídio para que você converse com o seu médico.
- ✓ A estratégia terapêutica a ser adotada é de exclusividade e do critério do médico que acompanha o caso.

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists – RCoOG. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. Green-top, guideline No. 37 a, April 2015 [acesso em 10 out 2018]. Disponível em: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf>.



R D O
Diagnósticos Médicos

ENTRE EM CONTATO PARA
AGENDAR E SABER MAIS INFORMAÇÕES:



55 11 3065-0800



atendimento@rdo.med.br



www.rdo.med.br



Av. Brasil, N° 1150 - Jd. América | CEP: 01430-001 | São Paulo - SP
Tel: 55 11 3065-0803
cremesp 38156 - cnes 5094437
cnpj 07.052.374/0001-08
ricardo M. oliveira - crm 26218