



ISSN: 2230-9926

Available online at <http://www.journalijdr.com>

# IJDR

*International Journal of Development Research*

Vol. 12, Issue, 06, pp. 56751-56754, June, 2022

<https://doi.org/10.37118/ijdr.24673.06.2022>



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

## TROMBOFILIA GESTACIONAL: IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO LABORATORIAL PARA O TRATAMENTO

\*Lilian Banhato, Thallysson José Dourado de Sousa, Monick Nielly Miranda Pinto, Wemilly Morgana Coelho Uchôa, Pedro Paulo de Sousa Silveira, Osvaldo Gomes Pereira Junior, Paulo Bruno Moraes Rocha, Kevilli Andrade dos Santos, Davi Xavier Nascimento e Caroline Amélia Gonçalves

Departamento de Biomedicina, Universidade CEUMA

### ARTICLE INFO

#### Article History:

Received 17<sup>th</sup> March, 2022

Received in revised form

19<sup>th</sup> April, 2022

Accepted 03<sup>rd</sup> May, 2022

Published online 28<sup>th</sup> June, 2022

#### Key Words:

Fatores genéticos,

Trombofilia e diagnóstico laboratorial.

\*Corresponding author: *Lilian Banhato*

### ABSTRACT

Este trabalho tem o intuito de estudar a principal importância do diagnóstico laboratorial e correlacionar com o tratamento. A trombofilia se define pelo fator de hipercoagulabilidade sanguínea, que obstrui os vasos sanguíneos impedindo a passagem de sangue. Ela pode ser de origem hereditária, que é condições herdadas desde o nascimento, deficiência da proteína S, proteína C, mutação do gene fator V de Leiden, mutação no gene de protrombina, ou adquirida que se define pela Síndrome do anticorpo antifosfolípide. Este estudo trata-se de uma revisão de literatura de caráter, descritivo e qualitativo sobre trombofilia e seus aspectos genético, diagnóstico e tratamento. Para tanto foram realizadas buscas nas bases de dados Scielo, Google Acadêmico, MEDLINE e Lilacs. A trombofilia é uma condição que necessita de atenção e de diagnóstico preciso para que as pacientes recebam um tratamento eficaz, evitando diversas complicações como abortos de repetição, perdas fetais e pré-eclâmpsia, impactando significativamente na saúde reprodutiva, psicológica e financeira das pacientes, tornando-se problema de saúde pública. Os estudos sobre trombofilia ainda são muito controversos com o que se tem na literatura e com a realidade do dia a dia de pacientes, por isso o diagnóstico precoce e correto ainda é a melhor alternativa.

Copyright © 2022, *Lilian Banhato et al.* This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: *Lilian Banhato, Thallysson José Dourado de Sousa, Monick Nielly Miranda Pinto, Wemilly Morgana Coelho Uchôa, Pedro Paulo de Sousa Silveira et al.* "Trombofilia gestacional: importância do diagnóstico laboratorial para o tratamento", *International Journal of Development Research*, 12, (06), 56751-56754.

## INTRODUCTION

A gestação é uma fase de intensas alterações hormonais, principalmente do estrogênio e progesterona, além de alterações fisiológicas e anatômicas como a dilatação uterina e alterações cardiovasculares. No puerpério este risco também acontece. Além dessas mudanças biológicas significativas, também existe o impacto no fator psicológico refletindo significativamente na fertilidade e na imunidade (Da Costa Rocha et., 2019). Além das mudanças fisiológicas esperadas para esse período, algumas condições e comorbidades podem influenciar significativamente na manutenção da gestação e no desenvolvimento embrionário e fetal, potencializando possíveis prejuízos reprodutivos para a gestante. Dentre essas alterações, podemos citar a trombofilia gestacional, que vem ganhando destaque atualmente por impactar na saúde reprodutiva, relacionando-se com perda fetal e abortos de repetição. Muitas vezes, as gestantes desconhecem essa condição e não imaginam que podem ser portadoras dessa doença, sendo investigada somente após sucessivos casos de abortos e muitas vezes somente em clínicas especializadas de reprodução assistida, sendo negligenciada na rotina dos exames pré-natais (Lima e Borges, 2012). Segundo a OMS (2020), a infertilidade está associada a dificuldade em engravidar ou, prosseguir com a gestação, em pelo menos um ano de

tentativas mantendo relações sexuais regulares sem o uso de métodos contraceptivos. A infertilidade pode acometer homens e/ou mulheres, atinge cerca de 20% dos casais. Diversos fatores podem estar associados com a infertilidade, como hormonais, anatômicos, fisiológicos, imunológicos, metabólicos e psicológicos, sendo a trombofilia uma dessas causas, interferindo inclusive no sucesso reprodutivo, até mesmo em clínicas de reprodução assistida (Chaquiriand, 2021). No geral a trombofilia gravídica se define pelo fator de hipercoagulabilidade sanguínea, que obstrui os vasos sanguíneos impedindo a passagem de sangue. Ela pode ser de origem hereditária, como a deficiência da proteína S, proteína C, mutação do gene fator V de Leiden e mutação no gene de protrombina ou de origem adquirida, que está associada a Síndrome do anticorpo antifosfolípide – SAAF (Fonseca, 2012). O pré-diagnóstico destas trombofilias é feito por um rastreamento de uma série de fatores que leva ao médico a fechar este diagnóstico definitivamente. O diagnóstico laboratorial é feito por exames de sangue que detectam a falha na coagulação sanguínea e exames de estudos genéticos. A importância de realizar estes exames laboratoriais é que com eles é possível identificar qual o tipo de trombofilia aquela paciente pode ter para assim realizar o tratamento específico, evitando qualquer alteração no funcionamento da placenta, abortos espontâneos ou má formação fetal (Junior et al., 2022; Silva et al., 2021; Fonseca, 2012).

Além do acompanhamento médico, é importante que o casal busque apoio em um serviço de aconselhamento genético além de suporte psicológico para que ambos se sintam mais seguros e acolhidos, impactando no sucesso reprodutivo (Bertollo *et al.*, 2013; Freitas *et al.*, 2017). Desse modo, o objetivo deste trabalho, é realizar uma revisão de literatura, a fim de correlacionar o diagnóstico laboratorial, seus fatores genéticos e o prognóstico da trombofilia, levando em consideração os tratamentos disponíveis e sucesso reprodutivo.

## METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão de literatura de caráter descritivo e qualitativo. Foi realizada uma pesquisa com a intenção de compilar artigos já publicados nos últimos 15 anos sobre trombofilia e seus aspectos genético, diagnóstico e tratamento. Para tanto foram realizadas buscas nas bases de dados Scielo, Google Acadêmico, MEDLINE (via Pubmed) e Lilacs, utilizando as palavras-chave: diagnóstico, aconselhamento genético, genética, trombofilia e tratamento assim como gestacional trombofilia, hereditária e adquirida e suas respectivas traduções gestational thrombophilia, hereditary and acquired thrombophilia, a fim de se cumprir os objetivos específicos propostos.

## RESULTADOS

Sabe-se que a trombofilia gestacional tem origem pelo fator de hipercoagulabilidade sanguínea que obstrui os vasos sanguíneos impedindo a passagem de sangue, e que ela pode ser de origem hereditária ou adquirida. A pesquisa destas trombofilias deve ser feita em pacientes com histórico como: episódios trombóticos, parentes portadores de trombofilias, abortamento no primeiro trimestre de gestação, óbito fetal com 10 semana ou mais sem explicação, perda gestacional no terceiro trimestre, parto prematuro com menos de 34 semana, restrição de crescimento fetal, pré-eclâmpsia grave, descolamento prematuro de placenta, insuficiência placentária (Dias *et al.*, 2021).

**Trombofilia hereditária:** A trombofilia hereditária é definida pela deficiência da proteína S, proteína C, mutação do gene fator V de Leiden, mutação no gene de protrombina, antitrombina, e a hiper-homocisteinemia. A proteína S e a proteína C fazem parte de um sistema anticoagulante plasmático natural. É uma proteína dependente da vitamina K, que se faz síntese no fígado. A deficiência em pacientes heterozigota, faz com que eles tenham mais predisposição para trombofilias (De Andrade *et al.*, 2019). Um estudo feito com 133 pacientes mostrou que 50 deles teve deficiência pela proteína C, 66 pela proteína S e 17 por ambas as proteínas e que também teve como foco dosar as proteínas em gestantes. Os resultados foram muito controversos com o que se tem na literatura, porém conclui-se que se há esta deficiência das proteínas S e C a gestante está mais propensa a ter eventos trombóticos (González *et al.*, 2020). Também existem estudos que mostra que a presença da deficiência da proteína S e C e antitrombina está associado a pacientes com perda gestacional recorrente (Figueiró-Filho *et al.*, 2012a).

A mutação genética hereditária do fator V de Leiden faz com que a atividade da proteína C seja dificultada. Quando o fator V é encontrado em uma quantidade elevada na circulação o risco para trombose é alto (Godoy, 2005). Há vários anos vem sendo estudado a associação de trombofilias hereditária e pré-eclâmpsia grave, mas estes estudos têm sido muito contraditórios e a única coisa que se sabe é que a mutação no fator V de Leiden tem associação a casos de pré-eclâmpsia grave. Um estudo recente feito com 32.217 mulheres mostraram que a administração da aspirina em baixa dose tem tido efeitos benéficos (Santos *et al.*, 2021). O estudo de Santos *et al.* (2021), ainda mostra que outra análise feita com 15.730 mulheres mostrou uma redução na pré-eclâmpsia grave com a suplementação de cálcio. A deficiência de ácido fólico, vitamina B6, vitamina B12 e o defeito genético na enzima metileno tetraidrofolato redutase (MTHFR) causa uma hiper-homocisteinemia que também é associado com os casos de pré-eclâmpsia (França Vianna, 2012). A deficiência

da antitrombina é uma forma rara tendo uma porcentagem de 0,02-0,2% e 1% em pacientes com histórico de trombose. Pacientes portadoras desta deficiência faz com que a forma mais grave das trombofilias seja desenvolvida. A antitrombina é uma glicoproteína que inibe as enzimas na cascata de coagulação e que também se faz síntese no fígado (Tercero e Vázquez, 2021). Durante a gestação a deficiência da antitrombina faz com que as mulheres sejam propensas a desenvolver pré-eclâmpsia grave, morte fetal, restrição de crescimento fetal e até mesmo risco de morte para mãe. Qualquer associação entre as trombofilias pode levar a mulher a ter uma trombofilia grave. Deve-se suspeitar da deficiência da antitrombina quando a paciente tem algum histórico familiar, resistência ao tratamento com heparina e os níveis de antitrombina baixo (Nicacio *et al.*, 2021).

A mutação genética no gene da protrombina foi descrita em 1996 e seu gene contém 21.000 pb (pares de bases) contendo 14 éxons e 13 íntrons localizado no cromossomo 11. Através da técnica de reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR) é possível identificar a mutação do gene na posição 20210 no sentido 3' não traduzido. Nos alelos G e A, o indivíduo pode ser homozigoto para um dos alelos ou heterozigoto, contendo um alelo de cada (Herkenhoff *et al.*, 2012). Herkenhoff *et al.* (2012), também diz que o alelo G é identificado como não mutante e o alelo A é o alelo mutante. Sendo assim é feita a troca de uma guanina por uma adenina no nucleotídeo 20210 no gene da protrombina formando assim a mutação. Esta mutação faz com que altos níveis de protrombina é encontrado em circulação no sangue levando a um estado de hipercoagulabilidade. Alguns estudos mostram que a perda fetal recorrente até 10 semanas de gestação e óbito fetal no terceiro trimestre está totalmente associado a trombofilia hereditária (Figueiró-Filho e Oliveira, 2007).

Também outros estudos concluíram que a mutação do gene C667T MTHFR não tem associação a trombofilias (Fonseca, 2012). Para pacientes com história de óbito fetal recorrente foi feito um estudo incluído 20 pacientes que apresentava óbito fetal de repetição. Em 11 pacientes foram diagnosticadas com trombofilias, sendo 7 diagnosticada pela SAAF, 3 apresentou deficiência da proteína S e 1 com a mutação genética do gene da protrombina. O tratamento foi feito com heparina não fracionada ou enoxaparina em todas as pacientes, mas 14 delas foram tratadas com ácido acetilsalicílico (AAS) por toda a gestação. As complicações obstétricas ocorreram em 15 pacientes. Por fim o estudo concluiu que para todas as gestantes que tiveram ocorrência de óbito fetal após 20 semanas deve-se fazer o rastreio de trombofilia (Barros *et al.*, 2014). Para Oliveira *et al.* (2020), o estudo sobre aborto recorrente foi muito controverso, não tendo um protocolo de investigação definido. Para cada paciente é recomendado alinhar um plano de tratamento para melhor atender.

**Trombofilia adquirida:** A forma mais comum das trombofilias é a trombofilia adquirida, que está associada a 60% dos casos e é definida pela SAAF que é uma doença autoimune, derivado da presença dos anticorpos IgG e IgM (De França e Lins, 2020). O anticorpo antifosfolípide atua sobre a membrana do endotélio que é a camada que reveste os vasos sanguíneos ativando uma agregação plaquetária. A positividade para os anticorpos anticoagulante lúpico, anticardiolipina, anti-β2 glicoproteína I no plasma de pacientes, faz com que isso seja sugestivo para SAAF. A presença do anticorpo antifosfolípide na placenta bloqueia a função do hormônio HCG (Gonadotrofina Coriônica humana) causando uma inflamação e gerando uma trombose placentária (De França e Lins, 2020). A restrição de crescimento fetal também está associada ao anticorpo antifosfolípide porque ele atua diretamente na membrana celular da placenta fazendo com que ela não desenvolva a sua importante função. Cerca de 35,4% das gestantes apresentam partos prematuros devido ao defeito placentário (Da Silva *et al.*, 2021). Um estudo de caso mostrou que em 42 pacientes portadoras de trombose venosa profunda, 32 eram a primeira gestação, 8 eram a segunda gestação e 2 eram a terceira gestação.

Tabela 1. A tabela explica doistrês para o uso da enoxaparina sodica e a sua associação com o AAS

|   |  |
|---|--|
| <p><b>USO DE ANTICOAGULANTE DURANTE O PRÉNATAL</b></p> <p>Enoxaparina sódica injetável em dose única diária de 40mg. A dose diária não pode ultrapassar de 80mg</p>   | <p><b>PROFILAXIA</b></p> <p>A) história pessoal de Trombo embolismo venoso (TEV) e moderado a alto risco de recorrência (único episódio não provocado; TEV relacionado a gravidez ou anticoncepção hormonal contendo estrogênio; ou múltiplos TEV prévios não provocados);<br/> <b>ou</b><br/> b) diagnóstico de SAF comprovado clínico e laboratorialmente;<br/> <b>ou</b><br/> c) trombofilia de alto risco e história de TEV em parente de primeiro grau.</p> |
| <p><b>USO DE ANTICOAGULANTE POR ATÉ SEIS SEMANAS NO PUERPÉRIO</b></p> <p>Enoxaparina sódica injetável em dose única diária de 40mg. A dose diária não pode ultrapassar a 80mg</p>   | <p>a) trombofilia de alto risco e sem história pessoal ou familiar de TEV;<br/> <b>ou</b><br/> b) trombofilia de baixo risco e com TEV em parente de primeiro grau;<br/> <b>ou</b><br/> c) histórico pessoal de TEV com baixo risco de recorrência (trauma, imobilização, cirurgia de longa duração, sem relação com anticoncepcional hormonal ou gravidez</p>   |
| <p><b>USO DE ANTICOAGULANTE COM AASASSOCIADO A ENOXAPARINA</b></p> <p>AAS: 100 ou 150 mg, uma vez ao dia, por via oral, associado à enoxaparina sódica 40 mg. O AAS pode ser suspenso, a critério médico, a partir da 36.<sup>a</sup> semana de gestação.</p> | <p>Nos casos de gestante com diagnóstico de SAAF</p>   |

O estudo também mostrou que teve uma paciente com tromboembolismo pulmonar que foi diagnosticada após o parto. Das 42 pacientes, 4 pacientes, ocorreu trombose no primeiro trimestre da gestação (9,5%); em 11, no segundo trimestre (26,2%); em 27, no terceiro trimestre (64,3%). Dezesesseis pacientes (38,1%), tiveram causa definida e mostraram que a trombose teve prevalência para mutação heterozigótica do fator V de Leiden em seis pacientes (14,2%), posteriormente pela síndrome antifosfolípide e outras. A maior parte das pacientes obteve o tratadas com heparina de baixo peso molecular (Kalilet *et al.*, 2008). O aconselhamento genético para mulheres com predisposição a trombofilia também pode ser muito importante, pois o profissional irá esclarecer e orientar sobre todos os riscos das anormalidades genéticas. Um estudo feito em seu DNA irá dizer se existe algum gene da trombofilia em mutação e anormalidades cromossômicas. Esta pesquisa pode ser feita por um ou mais profissional que segue as seguintes etapas: diagnóstico, estimativa de risco, comunicação clara e tomada de decisão (Bertollo *et al.*, 2013). Outro fator que entra em questão é o fator psicológico que estas mulheres sofrem. Quando se tem aborto gestacional recorrente, ou um óbito fetal ou qualquer outro acontecimento marcante na gestação, essa mulher fica traumatizada e abalada, com inúmeras misturas de emoções. Como forma de tratamento, um acompanhamento psicológico deve ser feito a estas mulheres pois elas desencadeiam sentimento de culpa, tristeza, vazio e revolta (Freitas *et al.*, 2017).

**Diagnóstico laboratorial e tratamento:** Levando em consideração a todos os achados clínicos como eventos trombóticos, histórico familiar, perda gestacional recorrente, abortamento no terceiro trimestre, parto prematuro, pré-eclâmpsia grave, sugere-se um rastreamento laboratorial das trombofilias, sendo assim formando uma lista de exames protocolares (Almeida e Errante, 2018). Os exames são baseados em ensaios genéticos e controle de coagulação. Para a trombofilia hereditária é feito pesquisa para os fatores: mutação do fator V de Leiden; mutação no gene da protrombina; deficiência da proteína S e C; deficiência da antitrombina; hiper-homocisteinemia. Para a trombofilia adquirida os exames reconhecidos são: a pesquisa para anticardiolipina IgG e IgM; anticorpo anti-β2 glicoproteína I IgG e IgM; anticoagulante lúpico (Dusse *et al.*, 2014). O tratamento para trombofilias é feito com uso de anticoagulante desde o início da gestação até na fase de puerpério (Danowski *et al.*, 2013). A Portaria N° 10, de 24 de janeiro de 2018 incorporou ao Sistema único de saúde (SUS) o uso de enoxaparina para tratamento da trombofilia. Estudos feitos pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) constatou que este medicamento reduz as chances de aborto por trombofilia trazendo sucesso para o tratamento. A enoxaparina sódica é fornecida pelo SUS, mas para isso é preciso fazer um cadastro com

as documentações necessária, como o preenchimento de um formulário solicitando o medicamento, prescrição médica, cópia de documentos pessoais e cópia dos exames laboratoriais e de imagem (Ferreira *et al.*, 2017). Um estudo feito com 84 mulheres comparou a eficácia da intervenção da enoxaparina para o tratamento de mulheres grávidas com histórico de abortamento, pré-eclâmpsia ou eclâmpsia, morte fetal. A conclusão foi que a enoxaparina se mostrou eficaz para o tratamento (Figueiró-Filho *et al.*, 2012b). Para trombofilias hereditária é feito o uso de enoxaparina 40 mg em dose estabelecidas para cada paciente. Para trombofilias adquiridas, SAAF, o tratamento é feito com AAS em dose de 100 ou 150 mg/dia combinado com enoxaparina (Tabela 1). A enoxaparina age na cascata de coagulação e o AAS vai proteger o endotélio que é a camada que reveste os vasos sanguíneos. O AAS é um vaso dilatador fazendo a diminuição da agregação plaquetária. A dose enoxaparina a ser administrada depende do critério clínico (Figueiró-Filho *et al.*, 2012b). O anticoagulante varfarina deve ser evitado nos três primeiros meses de gestação e terceiro trimestre, pois existe estudos que fala que o uso desse anticoagulante durante este período pode aumentar o risco de aborto, malformação fetal, hemorragia, mas que pode ser seguro no pós-parto (Da Silveira, 2020). A suplementação de ácido fólico, vitamina B6, vitamina B12 é necessária para aquelas pacientes que estão com seus níveis baixos. É de extrema importância a dosagem do homocisteína, porque seus níveis elevados fazem com que tenham indícios de doenças trombóticas. Também não é recomendado a dosagem da proteína S durante a gravidez porque seus níveis são normalmente diminuídos neste período (França Vianna, 2012). Exames de imagem também pode ajudar no rastreio e suspeita de trombofilias. O mais utilizado é a ultrassonografia (USG) que permite avaliar o fluxo sanguíneo local (Mendonça *et al.*, 2021). Sendo assim, o tratamento com anticoagulante é oferecido pelo SUS que é um direito de todas as mulheres diagnosticadas com trombofilias e que também o acompanhamento pré-natal é de fundamental importância para o desenvolvimento do bebê e para a saúde da mãe.

## CONCLUSÃO

Desta forma, pode-se afirmar que na gestação os riscos para trombose são aumentados devido as intensas alterações hormonais, alterações fisiológicas e anatômicas do útero da mulher. Também contribui para esses aspectos os fatores genéticos, estilo de vida, obesidade etc. As complicações obstétricas relacionadas aos eventos trombóticos podem colocar em risco a vida da mãe e do feto. Essas complicações são de intensa gravidade que leva a ter restrição de crescimento fetal, parto prematuro, pré-eclâmpsia grave, óbito fetal. Cada paciente deve ser avaliada pelo seu médico obstetra, de preferência aquele que faz tratamento para gestação de alto risco e deve ser avaliada pelo

hematologista. Também deve-se levar em consideração que cada paciente é diferente uma da outra levando a ter um tratamento específico para cada. Os estudos sobre trombofilia ainda são muitos controversos levando a uma vasta discussão com tudo que se acha na literatura com o que é encontrado em cada caso de pacientes. Por isso é de fundamental importância o diagnóstico precoce das trombofilias. Ainda não se tem uma lista de exames laboratoriais específico para o diagnóstico definitivo de trombofilia, mas testes genéticos e testes sanguíneos que detectam falha na cascata de coagulação podem ajudar a fechar o diagnóstico. O tratamento feito por uso de anticoagulante é ainda a melhor forma para a prevenção e tratamento da doença. A medicação anticoagulante é fornecida pelo SUS, mas é fornecida de maneira lenta levando a paciente fazer o tratamento particular. Sendo assim, pode-se concluir que o diagnóstico precoce e correto, fazendo todos os exames laboratoriais necessários, fazendo uso de anticoagulantes que hoje são chamados de picadinhas do amor a mulher pode sim ter sua gestação de alto risco tranquila.

## REFERÊNCIAS

- Almeida P, Errante PR. 2018. Síndrome Antifosfolípido. UNILUS Ensino e Pesquisa, v. 14, n. 37, p. 231-243.
- Barros VIPVL, Igai AMK, Andres MP, Francisco RPV, Zugaib M 2014. Resultados gestacionais e trombofilias em mulheres com história de óbito fetal de repetição. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, v. 36, p. 50-55.
- Bertollo EMG, Castro R, Cintra MTR, Pavarino ER 2013. O processo de Aconselhamento Genético. Arq Cienc Saúde, v. 20, n. 1, p. 30-6.
- Chaquiriand V 2021. Trombofilias, esterilidad, infertilidad y tratamiento de reproducción asistida. Revista Uruguaya de Medicina Interna, v. 6, n. 2, p. 61-66.
- Da Costa Rocha ABP, Cirqueira RP, Câmara AM 2019. Trombofilia Gestacional: Revisão de Literatura. ID on line Revista de Psicologia, v. 13, n. 43, p. 398-406.
- Danowski A, Rego J, Kakehasi AM, Funke A, Carvalho JF, Lima IVS, Souza AWS, Levy RA, 2013. Guidelines for the treatment of antiphospholipid syndrome. Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition); 53: 184-92.
- Da Silva AS, Vieira BLA, Gurgel BL, Souza MT, Fernandes GD, Rezente SO, Candioto ALB 2021b. Síndrome do anticorpo antifosfolípido catastrófica: relato de caso Catastrophic antiphospholipid syndrome: case report. Brazilian Journal of Health Review, v. 4, n. 5, p. 19039-19047.
- DaSilveira PRM 2020. Trombose venosa profunda e gestação: aspectos etiopatogênicos e terapêuticos. Jornal Vascular Brasileiro, v. 1, n. 1, p. 65-70.
- De Andrade JR, Camargos MV, Reis MFR, Maciel RAB, Melo TT, Batalha SH, Matos VM, Salgado HC, Rangel JMC, Zimmermann JB 2019. A história obstétrica de gestantes com trombofilias hereditárias. Clinical & Biomedical Research, v. 39, n. 2, p. 144-151.
- De França MF, Lins SRO 2020. Complicações obstétricas em mulheres trombofílicas com presença do anticorpo antifosfolípido. Brazilian Journal of Development, v. 6, n. 12, p. 94682-94694.
- Dias YHF, Moreira MV, Muffato BG, Abreu GVT, Fonseca ALS, Carvalho ALC, Cintranguo GL, Rezende MCL, Andrade DC, Tavares RL 2021. Aborto recorrente e trombofilia gestacional: de aspectos epidemiológicos à profilaxia Recurrent abortion and gestational thrombophilia: from epidemiological aspects to prophylaxis. Brazilian Journal of Health Review, v. 4, n. 3, p. 12550-12563
- Dusse LMS, Silva FD, Freitas LG, Rios DRA, Armond SC, Marcolino MS 2014. Antiphospholipid syndrome: a clinical and laboratorial challenge. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 60, p. 181-186.
- Ferreira CM, Figueiró-Filho EA, Oliveira VM, Pereira EF 2017. Tromboprofilaxia e desfechos materno-fetais de mulheres com marcadores séricos para trombofilias hereditárias e antecedentes de complicações obstétricas. Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil, v. 17, p. 693-698.
- Figueiró-Filho EA, Oliveira VM 2007. Associação entre abortamentos recorrentes, perdas fetais, pré-eclâmpsia grave e trombofilias hereditárias e anticorpos antifosfolípidos em mulheres do Brasil Central. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, v. 29, n. 11, p. 561-567.
- Figueiró-Filho EA, Oliveira VM, Coelho LR, Breda I 2012<sup>a</sup>. Marcadores séricos de trombofilias hereditárias e anticorpos antifosfolípidos em gestantes com antecedentes de pré-eclâmpsia grave. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, v. 34, p. 40-46.
- Figueiró-Filho EA, Oliveira VM, Breda I, Coelho LR, Ferreira, CM 2012b. Eficácia de intervenção com enoxaparina baseada em sistema de pontuação nos desfechos perinatais de gestantes com trombofilias. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, v. 34, p. 459-465.
- Fonseca AGRS 2012. As trombofilias hereditárias na grávida: do risco trombótico ao sucesso da gravidez. Acta Med. Port. v. 25, n. 6, p. 433-441.
- França CF, Vianna LM 2012. Vitaminas do complexo B, cognição e hiper-homocisteinemia: Uma revisão. Revista Neurociências, v. 20, n. 1, p. 88-93.
- Freitas APB, Abreu ACO, Côelho MB, Peres TC, Alves IDOL 2017. Abortamento espontâneo: vivência e significado em psicologia hospitalar. Rev Científica Semana Acadêmica, v. 1, n. 105, p. 1-11.
- Godoy JMP 2005. Fator V de Leiden. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. v. 27, n. 2, p. 79.
- González YZ, Febles YU, Barrios MF 2020. Trombosis y su relación con la deficiencia de proteínas C y S. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia, v. 36, n. 4, e1175.
- Herkenhoff ME, Gaulke R, Souza JG, Thomé NS, Pitlovanciv AK, Remualdo VR 2012. Análise da mutação G20210A no gene da protrombina (fator II) em pacientes com suspeita de trombofilia no sul do Brasil. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, v. 48, n. 2, p. 85-89.
- Junior OGP, Lima ES, Silva BS, Rocha PBM, Tigre ECG, Santos KA, Sousa TJD, Sá MB, Silveira PPS, Oliveira KS, Sousa JVO, Galvão LAP, Pereira DMS, Figueredo CSSS 2022. "The Study of the pharmacokinetic predisposition and insilico metabolism of geraniol", International Journal of Development Research, 12, (03), 54647-54651.
- Kalil JA, Jovino MAC, Lima MA, Kalil R, Magliari MER, Santo MK 2008. Investigação da trombose venosa na gravidez. Jornal Vascular Brasileiro, v. 7, n. 1, p. 28-37.
- LimaJ, BorgesA 2012. Rastreamento de trombofilias. Bol SPHM, v. 27, n. 4, p. 5-11.
- Mendonça MMV, Santos ACF, Mendes ACR, Guimarães BA, Ribeiro GA, Andrade IA, Potsch LS, Jesus LS, Nicolau LFM, Parreira MLBQC 2021. A incidência de tromboembolismo venoso em gestantes e no puerpério e seus fatores de risco. Revista Eletrônica Acervo Científico, v. 30, p. e8125-e8125.
- Nicacio JM, Santana LF, Rodrigues MS, Guimarães MP, Gomes OV, Freitas SG, Parente SN, Lima MMS 2021. Deficiência de Antitrombina na Gestação—Uma Revisão de Literatura. Revista de Ensino, Ciência e Inovação em Saúde, v. 2, n. 1, p. 63-68.
- Oliveira ECF, Lemos CNCD, Cavallo IKD 2020. Atualidades em perda gestacional de repetição: definição, diagnóstico e propedêutica. Femina, 48(11):699-704.
- Santos CL, Larraburu S; González V 2021. Pre-eclâmpsia y Trombofilia hereditaria. Revista Uruguaya de Medicina Interna, v. 6, n. 2, p. 31-35.
- Silva BHM, Silva RNM, Maior FNS 2021. Influência da Trombofilia em pacientes gestantes. Educação, Ciência e Saúde, v. 8, n. 1, p. 93-109.
- Souza MO, Capannacci J, Agostinho MAB, Rodini ESO 2004. Estudos citogenéticos em casais com abortamentos espontâneos recorrentes. Arq. Cienc. Saúde, 11(1):17-19.
- Tercero TE, Vázquez EAG 2021. Trombofilias hereditarias: Deficiencia de antitrombina. Revista Evidentia, v. 2, n. 4, p. 26-29.