Fernanda Spadotto Baptista

**Associação da presença de trombofilias com
resultados maternos e fetais em pacientes com
formas graves de pré-eclâmpsia**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências

Programa de Obstetrícia e Ginecologia
Orientador: Profa. Dra. Rossana Pulcineli Vieira Franscisco

Versão corrigida e definitiva de acordo com a Resolução
CoPGr 6018 de 13/10/2011

SÃO PAULO
2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Baptista, Fernanda Spadotto

Associação da presença de trombofilias com resultados maternos e fetais em
pacientes com formas graves de pré-eclâmpsia / Fernanda Spadotto Baptista. -- São
Paulo, 2017.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Obstetrícia e Ginecologia.

Orientadora: Rossana Pulcineli Vieira Francisco.

Descritores: 1.Pré-eclâmpsia 2.Trombofilia 3.Complicações na gravidez
4.Mortalidade perinatal 5.Resultado da gravidez 6.Feto/complicações

USP/FM/DBD-323/17

DEDICATÓRIA

Ao meu filho Arthur e ao meu marido Maurício, que me fizeram acreditar que sonhos se concretizam e, todos os dias, me remetem à sensação de plenitude.

Aos meus pais Gisleine e Arthur, que me ensinaram a ousar e a buscar o conhecimento incansavelmente se eu quisesse ser grande.

AGRADECIMENTOS

À Clínica Obstétrica do HCFMUSP e ao Prof. Marcelo Zugaib que me acolheram e proporcionam a oportunidade de aprender e estudar a todos aqueles que tenham essa aspiração.

À querida Maria Rita Figueiredo Lemos Bortolotto que me inspirou, ainda aluna do quarto ano, a ser obstetra de alto risco e continua me inspirando todos os dias a prosseguir e aprender.

À Profa. Rossana Pulcineli Vieira Francisco que transcendeu o papel de orientadora e tornou-se um modelo a ser seguido, mostrando que é possível sermos mais e melhores sempre.

À Dra. Fabíola Roberta Marim Bianchini que foi fundamental para a obtenção dos dados neonatais, bem como à Profa. Vera Lúcia Jornada Krebs por ter endossado o trabalho e consentido pelo uso dos dados coletados no Centro Neonatal.

Aos residentes Edson Santos Ferreira Filho e Tiago José O. Gomes que desempenharam papel importante na coleta dos dados maternos, bem como à residente Priscilla Lopes Caldeira que auxiliou na coleta de dados neonatais.

À querida Maria Ribeiro Soares que realizou a revisão ortográfica do texto, engrandecendo o trabalho.

A todos os funcionários da Clínica Obstétrica do HCFMUSP que não medem esforços em auxiliar os pesquisadores que a eles recorrem.

Aos assistentes e docentes da Clínica Obstétrica do HCFMUSP que se tornaram, ao longo dos anos, mais que colegas de trabalho, um grupo de amigos queridos sempre dispostos a ajudar nas dificuldades, seja na vida acadêmica ou pessoal.

À família em que tive o privilégio de nascer e à que tive a sorte de ganhar ao me casar. Vocês são o suporte para todas as dificuldades que enfrentei e venci.

Aos amigos, que são as pessoas que escolhemos tornar nossos irmãos nesta jornada, em especial, à irmã de uma vida inteira: Érika Midori Ussami.

Às pacientes, razão primeira e motivo para continuarmos a buscar conhecimento.

“Só sabemos com exatidão quando sabemos pouco; à medida que vamos adquirindo conhecimentos, instala-se a dúvida”.

Johann Wolfgang von Goethe
(1749 – 1832)

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Resumo

Summary

Lista de Siglas

Lista de Figuras, Quadros e Tabelas

1. Introdução.....	Pág. 1
2. Objetivos.....	Pág. 4
3. Revisão de Literatura.....	Pág. 5
3.1. Trombofilias: o que são e sua prevalência na população geral	Pág. 5
3.2. Trombofilias e Pré-Eclâmpsia.....	Pág. 8
3.2.1. Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide.....	Pág. 9
3.2.2. Trombofilias Hereditárias.....	Pág. 14
3.3. Trombofilias, Pré-Eclâmpsia e Resultados Maternos e Fetais	Pág. 17
4. Método.....	Pág. 21
4.1. Critérios de Inclusão (seleção inicial).....	Pág. 21
4.2. Critérios de não Inclusão (amostra final).....	Pág. 21
4.3. Cálculo da Amostra.....	Pág. 22
4.4. Ética.....	Pág. 23
4.5. Pesquisa de Trombofilia.....	Pág. 23
4.6. Dados Analisados.....	Pág. 24
4.6.1. Caracterização dos Grupos.....	Pág. 25
4.6.2. Repercussões Maternas.....	Pág. 25

4.6.3. Repercussões para o Concepto.....	Pág. 26
A. Antenatais.....	Pág. 26
B. Parto.....	Pág. 26
C. Pós-Natais.....	Pág. 27
D. Mortalidade Perinatal.....	Pág. 28
4.7. Análise Estatística dos Dados.....	Pág. 28
4.7.1. Análise Descritiva.....	Pág. 28
4.7.2. Análise Comparativa.....	Pág. 28
5. Resultados.....	Pág. 29
5.1. Caracterização dos Grupos.....	Pág. 30
5.2. Repercussões Maternas.....	Pág. 32
5.3. Repercussões para o Concepto.....	Pág. 33
5.3.1. Antenatais.....	Pág. 33
5.3.2. Parto.....	Pág. 34
5.3.3. Pós-Natais.....	Pág. 34
5.3.4. Mortalidade Perinatal.....	Pág. 35
6. Discussão.....	Pág. 36
7. Conclusões.....	Pág. 42
Anexos.....	Pág. 43
Referências	Pág. 46

RESUMO

Baptista F S, *Associação da presença de trombofilias com resultados maternos e fetais em pacientes com formas graves de pré-eclâmpsia* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2017

OBJETIVO: Avaliar se as trombofilias pioram os desfechos maternos e fetais entre pacientes com formas graves de pré-eclâmpsia (PE). **MÉTODO:** De outubro/2009 a outubro/2014, foi realizada uma coorte retrospectiva de gestantes com PE grave diagnosticada antes de 34 semanas e seus recém-nascidos (RNs), internados no Hospital das Clínicas da FMUSP. Foram incluídas pacientes que tinham ausência de cardiopatias, nefropatias, diabetes pré-gestacional, moléstia trofoblástica gestacional, malformação fetal, gemelidade e que realizaram pesquisa de trombofilias no período pós-natal. Foram excluídas gestações subsequentes de uma mesma paciente no período de estudo, confirmação de alteração morfológica, genética ou cromossômica fetal, após o nascimento, e ainda as que realizaram uso de heparina ou ácido acetil salicílico durante a gestação. Foram pesquisados: fator V de Leiden, a mutação G20210A da protrombina, antitrombina, proteína C, proteína S, homocisteína, anticoagulante lúpico e anticorpos anticardiolipina IgG e IgM. Compararam-se os grupos com e sem trombofilia em relação a parâmetros clínicos e laboratoriais maternos e desfechos perinatais. Esta pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa da FMUSP. **RESULTADOS:** Entre as 127 pacientes selecionadas, 30 (23,6%) apresentaram diagnóstico de pelo menos uma trombofilia, hereditária ou adquirida. Entre as pacientes com trombofilia, tivemos mais pacientes da raça branca ($p=0,036$). A análise de parâmetros maternos mostrou uma tendência das trombofílicas terem mais plaquetopenia ($p=0,056$) e evidenciou piora de parâmetros laboratoriais quando analisados em conjunto (aspartato aminotransferase ≥ 70 mg/dL, alanina aminotransferase ≥ 70 mg/dL, plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$, creatinina sérica $\geq 1,1$ mg/dL); $p=0,017$. Não houve diferença quanto aos achados perinatais fetais. **CONCLUSÃO:** A presença de trombofilia associa-se à piora em parâmetros laboratoriais maternos, em pacientes com formas graves de PE, sem, contudo, piorar os desfechos perinatais, ao menos na amostra estudada.

Descritores: pré-eclâmpsia; trombofilia; complicações na gravidez; mortalidade perinatal; resultado da gravidez; feto/complicações

SUMMARY

Baptista F S, *Association of the presence of thrombophilia with maternal and fetal outcomes in patients with severe preeclampsia* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo", 2017

OBJECTIVE: To evaluate whether thrombophilia worsens maternal and foetal outcomes among patients with severe preeclampsia (PE). **METHOD:** From October 2009 to October 2014, a retrospective cohort study was performed on pregnant women with severe PE diagnosed before 34 weeks of gestation and their newborns hospitalized at the Clinics Hospital, FMUSP. Patients who had no heart disease, nephropathies, pre-gestational diabetes, gestational trophoblastic disease, foetal malformation, or twin pregnancy and who underwent thrombophilia screening during the postnatal period were included. Subsequent pregnancies of the same patient during the study period; cases of foetal morphological, genetic, or chromosomal abnormalities after birth; and women who used heparin or acetylsalicylic acid during pregnancy were excluded. Factor V Leiden, G20210A prothrombin mutation, antithrombin, protein C, protein S, homocysteine, lupus anticoagulant, and anticardiolipin IgG and IgM antibodies were analysed. The groups with and without thrombophilia were compared regarding their maternal clinical and laboratory parameters and perinatal outcomes. This research was approved by the Ethics Committee for the Analysis of Research Projects of FMUSP. **RESULTS:** Of the 127 patients selected, 30 (23.6%) had a diagnosis of at least one thrombophilia, either hereditary or acquired. Among the patients with thrombophilia, we observed more white patients ($p = 0.036$). Analysis of maternal parameters showed a tendency of thrombophilic women to have more thrombocytopenia ($p = 0.056$) and showed worsening of laboratory parameters when analysed jointly (aspartate aminotransferase ≥ 70 mg/dL, alanine aminotransferase ≥ 70 mg/dL, platelets $< 100,000/\text{mm}^3$, serum creatinine ≥ 1.1 mg/dL; $p = 0.017$). There were no differences in foetal perinatal findings. **CONCLUSION:** The presence of thrombophilia is associated with worsening of maternal laboratory parameters in patients with severe forms of PE but not with the worsening of perinatal outcomes, at least in the sample studied.

Descriptors: preeclampsia; thrombophilia; pregnancy complications; perinatal mortality; pregnancy outcome; fetus/complications

Lista de Siglas	
ACOG	“American College of Obstetricians and Gynecologists”
AC	Anticorpo
Acl	Anticorpo Anticardiolipina
AFL	Antifosfolípide
anti β2-GPI	Anticorpo anti β 2glicoproteína-II
AL	Anticoagulante Lúpico
ALT	Alanino Aminotransferase
AST	Aspartato Aminotransferase
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CIVD	Coagulação Intravascular Disseminada
DHL	Desidrogenase láctica
DPP	Descolamento Prematuro da Placenta
DR	Diástole Reversa
DZ	Diástole Zero
ELISA	“Enzyme-linked Imunosorbent Assay” (Ensaio de Imunoabsorção Enzimática)
ECN	Enterocolite Neonatal Necrotizante
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
FV	Fator V de Leiden
Gc	Grupo Controle
Ge	Grupo Estudo
HAC	Hipertensão Arterial Crônica
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HELLP SINDROME	Síndrome HELLP (“Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets counts”)
HIG	Hipertensão Induzida pela Gestação
IC	Intervalo de Confiança
ILA	Índice de Líquido Amniótico
IMC	Índice de Massa Corpórea
ISTH	International Society of Thrombosis and Haemostasis
MTHFR	Metilenotetrahidrofolatoredutase
ODM-WHO	Objetivos Desenvolvidos do Milênio-WHO
OF	Óbito Fetal
OR	“Odds Ratio”
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PCR	“Polymerase Chain Reaction” (Reação em Cadeia da Polimerase)
PE	Pré-eclâmpsia
PIG	Pequeno para Idade Gestacional
PM	Protrombina Mutante
PTU	Proteinúria
RCF	Restrição de Crescimento Fetal

RN(s)	Recém-Nascidos
RR	Risco Relativo
SAF	Síndrome Antifosfolípide
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TxA2	Tromboxano A2
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
WHO	World Health Organization

Lista de Figuras, Quadros e Tabelas		
Figura 1	População estudada	Pág. 29
Quadro 1	Frequência de trombofilias na população geral	Pág. 6
Quadro 2	Trombofilias Hereditárias e Adquiridas	Pág. 7
Quadro 3	Critérios diagnósticos da SAF	Pág. 11
Quadro 4	SAF e associação com PE	Pág. 12
Quadro 5	SAF e associação com PE grave	Pág. 13
Quadro 6	Trombofilias hereditárias e associação com PE	Pág. 15
Quadro 7	Trombofilias hereditárias e associação negativa com PE	Pág. 16
Quadro 8	Formas Graves de Pré-eclâmpsia	Pág. 22
Tabela 1	Risco de PE em mulheres com trombofilia	Pág. 9
Tabela 2	Resumo dos achados de Mello <i>et al.</i>	Pág. 20
Tabela 3	Frequência de trombofilia em pacientes com pré-eclâmpsia grave, no grupo geral e no grupo estudo– HCFMUSP - 2009 a 2014.	Pág. 30
Tabela 4	Caracterização inicial dos grupos conforme a presença de trombofilia em pacientes com pré-eclâmpsia grave – HCFMUSP -2009 a 2014	Pág 31
Tabela 5	Repercussões maternas nos grupos conforme a presença de trombofilia em pacientes com pré-eclâmpsia grave – HCFMUSP - 2009 a 2014	Pág 33
Tabela 6	Repercussões para o conceito nos grupos conforme a presença de trombofilia em pacientes com pré-eclâmpsia grave – HCFMUSP - 2009 a 2014	Pág 34

1. INTRODUÇÃO

A pré-eclâmpsia (PE), doença caracterizada por surgimento de hipertensão arterial associada a edema de generalizado e proteinúria durante a gestação, é uma das doenças mais prevalentes no ciclo gravídico-puerperal. Sua morbimortalidade tanto materna quanto fetal, principalmente nas suas formas graves e de instalação precoce, a torna um dos grandes desafios a serem enfrentados nos programas de promoção de saúde mundiais (1-4).

A morte associada às síndromes hipertensivas na gestação é a quarta causa de morte materna em nível mundial, chegando a 50 a 60/100.000 nascidos vivos (14%). Relatórios da WHO (World Health Organization) revelam que, em lugares desenvolvidos, onde os sistemas de saúde são mais organizados, essa taxa cai para 12,2%, mas pode chegar a números alarmantes, como é o caso da América Latina (22,1%) (1). Um agravante apontado por alguns especialistas é que, embora nem todas as pacientes que apresentam uma forma grave de PE tenham um desfecho fatal, grande parte delas acabam sofrendo experiência de “near miss” (experiência de quase morte)(3).

No Brasil, o índice de mortalidade materna caiu, nos últimos 20 anos, de 141 para 64/100.000 nascidos vivos, porém, ainda não conseguimos atingir os “Objetivos de Desenvolvimento do Milênio” (ODM-WHO), acordo firmado na Organização Mundial de Saúde, em 2001, que havia colocado uma meta de redução desse índice para aproximadamente 35/100.000 até 2015. Desses óbitos, a hipertensão é a principal causa, representando 20% de todas as mortes maternas no território nacional (12,3/100.000 nascidos vivos), sendo uma das principais fragilidades na assistência à saúde da mulher(2).

Especialistas também salientam que a ocorrência da forma grave de PE torna essa mulher mais susceptível a doenças metabólicas e cardiovasculares na vida futura(3).

As síndromes hipertensivas na gestação são a principal causa de prematuridade, com grande impacto na sobrevida fetal e neonatal, sendo responsáveis por altos custos gerados em saúde pública pela assistência dispensada a esses recém-nascidos (3, 4). Nesse aspecto, outra meta definida

pelo ODM-WHO diz respeito à mortalidade infantil, e estabelece a redução de 75% da observada em 1990 (47,1/1000 nascidos vivos). Em 2011, diferentemente do que aconteceu com a mortalidade materna, houve redução significativa da mortalidade infantil no Brasil (15,3/1000 nascidos vivos), porém, um dos seus componentes, que é a mortalidade perinatal, continua elevado, sendo a prematuridade a segunda maior causa de óbito desse grupo, necessitando de atenção e ações para sua redução(2).

A etiologia da PE ainda não foi completamente esclarecida. Existem atualmente três hipóteses que poderiam explicar tal evento: deficiência de invasão trofoblástica, fatores imunológicos levando ao aumento das citocinas inflamatórias e desequilíbrio entre os linfócitos T (T helper2 > T helper1) e, por fim, lesão endotelial associada a alterações inflamatórias (com menor produção de prostaciclina e óxido nítrico em vasos, tanto maternos quanto fetais de gestantes com pré-eclâmpsia(4, 5). Porém, trabalhos atuais ressaltam a necessidade de se investir em pesquisas para elucidar outros mecanismos fisiopatológicos e, assim, nortear os clínicos para a melhor assistência(3).

Sendo uma doença grave, com alto risco de morte materna e complicações fetais, se torna indispensável identificar as pacientes com maior risco de desenvolvê-la, porém, não é uma tarefa fácil. Apesar de recentes estudos indicarem a possibilidade do uso da dosagem de fatores angiogênicos no sangue materno como preditores, a estratificação da paciente com maior risco por meio da sua história clínica ainda é imprescindível (3, 4).

Estudos de quantificação de risco para PE, baseados em história clínica das pacientes, sugerem um risco relativo sete vezes maior, associado à pré-eclâmpsia prévia e um aumento de aproximadamente duas vezes no risco relativo, associado a um IMC maior ou igual a 35 kg/ m², diabetes pré-existente, gravidez gemelar, e história familiar de pré-eclâmpsia (6). Outros fatores de risco mais comumente associados são: nuliparidade, episódio de PE anterior, gestação molar, aloimunização Rh, nível socioeconômico desfavorável, extremos de idade (abaixo de 18 anos e acima de 45 anos) e trombofilias (4).

Ao longo dos últimos 25 anos, os autores associam as trombofilias (condições hereditárias ou adquiridas que predis põem ao risco de trombose venosa) ao risco de desenvolver PE. Porém, embora estudos retrospectivos

tenham largamente afirmado essa hipótese, a mesma não se confirmou em investigações prospectivas permanecendo, assim, uma lacuna ainda não solucionada (6, 7). Mesmo que haja maior prevalência de PE entre as pacientes com trombofilia, a real implicação da trombofilia na história natural da doença permanece incerta. Assim, um ponto relevante é investigar se a presença de trombofilia piora, de alguma maneira, o quadro clínico materno ou aumenta desfechos perinatais adversos em pacientes com PE grave, o que é objetivo deste estudo.

2. OBJETIVOS

Este estudo, que avaliou pacientes com formas graves e precoces de pré-eclâmpsia, teve por objetivo analisar a relação entre a presença de trombofilias e os resultados maternos e perinatais adversos.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Trombofilias: o que são e sua prevalência na população geral

Trombofilias são condições clínicas herdadas ou adquiridas, que predis põem o paciente ao risco de trombose. Historicamente a primeira dessas condições clínicas estudada, que associava a um maior risco trombótico, foi a deficiência de antitrombina, descrita em 1965, por Egeberg O, na Noruega. Cinquenta anos nos separam desse marco. Muito se estudou, muito se desvendou e tivemos grandes descobertas como, por exemplo, a da mutação do gene que codifica a síntese do fator V da coagulação (1994), do gene que codifica a síntese da protrombina (1996), assim como a descrição da Síndrome Antifosfolípide (1983). Porém, até hoje persistem dúvidas sobre o real papel dessas doenças e suas implicações no ciclo gestacional (7-9).

Todas essas condições podem estar presentes em pacientes normais, que nunca terão nem evento obstétrico adverso nem tromboembolismo venoso. O quadro 1, mostra a frequência dessas condições na população geral, obtida por meio de estudo multicêntrico internacional (Europa) (10, 11) e nacional (12, 13).

QUADRO 1. Frequência de trombofilias na população geral

Trombofilia	Frequência % (população Européia)(10, 11)	Frequência % (população brasileira)(12, 13)
Fator V de Leiden (heterozigoto)	2 – 7	2,4
Mutação da protrombina (heterozigoto)	2	1,2
Deficiência antitrombina	0,25 – 0,55	-
Deficiência proteína C	0,20 - 0,33	-
Deficiência proteína S	0,03 - 0,13	-
Mutação da MTHFR C677T (homozigoto)	10	37,3
Mutação da MTHFR C677T (heterozigoto)	-	49,1
Anticorpo anticardiolipina	1,0 – 5,6	-
Anticoagulante lúpico	1,0 – 3,6	-

O quadro 2 resume as principais trombofilias conhecidas e seus efeitos(4, 14).

QUADRO 2. Trombofilias Hereditárias e Adquiridas(4, 14)

TROMBOFILIA	MUTAÇÃO/DEFEITO	EFEITO
HEREDITÁRIAS		
Fator V de Leiden	A691G (FV Q506) (Cromossomo 1)	Fator V ativado resistente à ação da proteína C ativada
Protrombina Mutante	G20210A	Aumento dos níveis séricos e da função pró-coagulante da protrombina
Deficiência de antitrombina (antitrombina III)	Múltiplas, autossômicas dominantes	Diminui função: inativar a trombina (fator IIa), fatores X e IX
Deficiência de Proteína C	Múltiplas, autossômicas dominantes	Diminui função: inibir os fatores V e VII ativados
Deficiência de Proteína S	Múltiplas, autossômicas dominantes	Diminui função: cofator da atividade anticoagulante da proteína C
Hiper-homocisteinemia	C677T e A1298C do gene que codifica a MTHFR	MTHFR termolábil com aumento da concentração sérica de homocisteína (aumento de lesão endotelial e de agregação plaquetária)
ADQUIRIDAS		
Hiper-homocisteinemia	Deficiência de ácido fólico, vitamina B6 ou vitamina B12	Aumento da concentração sérica de homocisteína
SAF	Produção anômala de auto anticorpos trombogênicos	Alteração da função de fosfolípedes de membrana, desencadeando os eventos da coagulação

MTHFR: enzima metilenotetrahidrofolato redutase

SAF: Síndrome Antifosfolípide

É importante salientar que, fisiologicamente, existem mecanismos adaptativos do sistema de coagulação por ocasião da gestação. Tais mecanismos acontecem para prevenir eventos hemorrágicos potenciais, durante o parto e o pós-parto. Os mais evidentes são a diminuição da atividade da proteína S e consequente diminuição de função da proteína C, levando à menor trombo modulação e inibição do fator V ativado. Outros achados indiretos são:

aumento em até duas vezes do fibrinogênio, diminuição da fibrinólise, aumento do complexo trombina-antitrombina e aumento de D-dímero. Tais alterações transformam a gestação, por si só, num estado pró-trombótico que, em associação com trombofilias, torna a gestante mais exposta aos eventos gestacionais adversos decorrentes de alterações na formação da placenta, o que alguns autores, em publicações recentes, costumam chamar de complicações gestacionais mediadas pela placenta(9, 11, 15-18).

3.2. Trombofilias e Pré-Eclâmpsia

Alguns autores chamam atenção para o fato de que a PE é uma doença que também pode agravar a alteração no sistema de coagulação. Demir e Dilek, em 2010, mostraram que, nas gestantes com PE, quando comparadas com as normais, existe uma tendência à diminuição dos níveis séricos de proteína C e S, e uma diminuição comprovada de níveis séricos de antitrombina(19). Em nosso meio, Bittar, em 1990, já havia demonstrado que a diminuição de antitrombina era um achado laboratorial comum entre as pacientes com PE, bem como constatou um aumento na ativação do fator V dessas pacientes, aumento da adesividade plaquetária e também diminuição do número de plaquetas(20).

Pelo já exposto, ao longo dos últimos 25 anos, as trombofilias vêm sendo associadas ao aumento do risco de PE. A tabela 1 resume vários estudos de meta-análise, em que se pode calcular o risco relativo de pré-eclâmpsia em pacientes portadoras de trombofilias.

TABELA 1. Risco de PE em mulheres com trombofilia (6, 8)

Tipo de trombofilia	OR	95%IC
Fator V Leiden (homozigoto)	1,87	0,4 - 7,9
Fator V Leiden (heterozigoto)	2,19	1,5 - 3,3
Mutação do gene da protrombina (heterozigoto)	2,54	1,5 - 4,2
Deficiência de antitrombina	3,89	0,2 - 97,2
Deficiência de proteína C	5,15	0,3 - 102,2
Deficiência de proteína S	2,83	0,8 - 10,6
Anticorpos anticardiolipina	2,73	1,7 - 4,5
Anticoagulante lúpico (inibidor não específico)	1,45	0,8 - 2,8
Hiper-Homocisteinemia	3,49	1,2 - 10,1

OR: *Odds ratio* IC: intervalo de confiança

Adaptado de Middeldorp, S (2007) & Bates SM (2012)

3.2.1. Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide

A Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide (SAF) caracteriza-se por estado de hipercoagulabilidade mediada por auto anticorpos que desencadeiam eventos tromboembólicos venosos, arteriais e perdas fetais recorrentes. Gestantes com SAF apresentam maior incidência de abortamento, óbito fetal, restrição do crescimento fetal, formas graves e precoces da pré-eclâmpsia (PE), prematuridade e descolamento prematuro de placenta (7, 21).

Descrita por Hughes, em 1983(22), ao longo desses anos a SAF vem sendo fortemente associada ao risco de formas graves de hipertensão na gestação, sendo que alguns autores a consideram, isoladamente, como responsável por 30 % dos casos descritos(21). Os primeiros autores a associarem a SAF com PE foram Branch *et al.*, em 1992, que, ao estudarem uma série de 82 gestações em 54 pacientes com SAF, perceberam que 50% delas evoluíram com alguma forma de PE(23).

A fisiopatologia da SAF permanece em muitos aspectos ainda por ser elucidada. A produção anômala de anticorpos antifosfolípidos de membranas provoca a ativação de células endoteliais, monócitos e plaquetas que, por sua vez, podem aumentar a produção de fator tissular e tromboxano A2 (TxA2). Esses promovem alterações no sistema hemostático que, associadas às

alterações próprias da gestação na coagulação, aumentam drasticamente o risco trombótico no ciclo gravídico-puerperal até o final do puerpério. A terapêutica antitrombótica com uso de heparina é um tratamento já consagrado para essas pacientes(11). Porém, na gestação, além de eventos trombóticos sistêmicos e também na placenta, os anticorpos antifosfolípidos interferem na camada de anexina A5, anticoagulante natural que recobre a exposição de fosfatidilserina durante a formação do sinciciotrofoblasto, prejudicando, desse modo, a invasão trofoblástica e explicando eventos adversos na gestação tanto precoces quanto tardios(11, 24, 25). Ainda, recentemente, outros dois mecanismos que interferem no trofoblasto vêm sendo descritos. O primeiro seria uma resposta inflamatória e aumento de apoptose no trofoblasto, mediada pela via TLR4/MyD88 (“Toll-like receptor 4/myeloid differentiation factor 88”, sistema modulador de resposta imune, com função prejudicada pelos anticorpos anti- β_2 glicoproteína-I)(11, 26). O segundo seria a ativação do sistema complemento no trofoblasto, aumentando o estado pró-inflamatório, pró-trombótico e de adesão plaquetária durante a invasão trofoblástica(27). Recentemente, Yu *et al.* realizaram estudo “in vitro” de células trofoblásticas, tratadas com soro de pacientes com PE grave, pacientes com HELLP síndrome, pacientes com SAF e controles, e, na cultura trofoblástica tratada com soro de controles, incluíram ácidos graxos oxidados. Observaram os mesmos efeitos em todas as culturas celulares, incluindo alteração de morfologia, depósito lipídico e de ultraestrutura mitocondrial. Concluíram, assim, que o mecanismo de dano trofoblástico que ocorre na SAF, PE grave e HELLP síndrome tem correlação entre si e parece estar diretamente relacionado à oxidação de ácidos graxos de cadeias longas (28).

Em 1998, ocorreu a primeira classificação da SAF no “8th International Congress On Antiphospholipid Antibodies”, em Sapporo, no Japão. Desde essa primeira classificação, a presença de PE, PE grave ou insuficiência placentária levando a parto prematuro antes de 34 semanas de gestação, foi considerada um dos critérios clínicos para o diagnóstico da doença. Em 2006, durante o “11th International Congress On Antiphospholipid Antibodies”, em Sidney, apenas modificaram-se os critérios no sentido de incluir um novo marcador laboratorial, o Anticorpo anti- β_2 glicoproteína-I, e se instituiu que o intervalo entre as

pesquisas laboratoriais passaria a ser de 12 semanas, quando inicialmente havia sido descrito como de 6 semanas(11, 21, 29).

Os critérios estabelecidos em Sidney prevalecem até hoje e estão resumidos no quadro 3 (normatização da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia - ISTH)(21).

QUADRO 3. Critérios Diagnósticos da SAF

Presença de pelo menos 1 critério clínico e um critério laboratorial:	
<u>Critérios Clínicos:</u>	
Trombose Vascular:	Um ou mais episódios de trombose arterial, venosa ou de pequenos vasos em qualquer tecido ou órgão, com exceção de trombose venosa superficial, confirmado por estudo de imagem ou histopatologia (trombose presente sem evidência de inflamação na parede do vaso).
Morbidade Obstétrica:	<ul style="list-style-type: none"> -Um ou mais óbitos de fetos morfolologicamente normais, documentado por ultrassonografia ou exame macroscópico direto, com 10 ou mais semanas de gestação. -Um ou mais partos prematuros com neonato morfolologicamente normal até 34 semanas de gestação, consequente à pré-eclâmpsia grave, eclâmpsia ou insuficiência placentária. - Três ou mais abortamentos espontâneos inexplicados antes de 10 semanas de gestação, excluídas causas anatômicas ou hormonais maternas e alterações genéticas no casal.
<u>Critérios laboratoriais:</u>	
Anticoagulante lúpico (AL)	Presente no plasma em duas ou mais ocasiões com intervalo mínimo de 12 semanas, detectado segundo as normas da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia.
Anticorpo anticardiolipina (aCL)	Isotipo IgG e/ou IgM presente no soro ou plasma em títulos moderados ou altos (>40GPL ou MPL, ou > percentil 99), em duas ou mais ocasiões, com intervalo mínimo de 12 semanas, medidos por ELISA padronizado.
Anticorpo anti-β_2 glicoproteína-I	Isotipo IgG e/ou IgM presente no soro ou plasma (em títulos > percentil 99), em duas ou mais ocasiões, com intervalo mínimo de 12 semanas, medidos por ELISA padronizado.

Adaptado de Miyakis S. *et al* (2005)(21)

O intervalo entre o evento clínico (trombose vascular ou morbidade obstétrica) e o marcador laboratorial (AL, aCL, anti- β_2 -GPI) não pode ser inferior a 12 semanas nem superior a cinco anos.

Porém, já há alguns anos, alguns autores chamam a atenção para o fato de que os mecanismos que explicam os eventos adversos na gestação nas

pacientes com SAF não são totalmente esclarecidos, e que riscos e benefícios do uso de anticoagulantes devem ser ponderados, em especial, nas pacientes que fizeram o diagnóstico sem ter tido um evento tromboembólico prévio(6, 29, 30). Em relação à PE e eventos placentários tardios, as dúvidas se avolumam, ao ponto do American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) emitir uma opinião, em 2012, em que a associação recomenda não se considerar, nos critérios clínicos obstétricos para a pesquisa de SAF, o item “um ou mais partos prematuros com neonato morfologicamente normal até 34 semanas de gestação consequente à pré-eclâmpsia grave, eclâmpsia ou insuficiência placentária”, e tão somente considerar óbito fetal ou aborto de repetição para a pesquisa(29). Entretanto, outros estudiosos do tema ressalvam que, se por um lado não se pode estabelecer uma forte correlação entre qualquer PE e SAF, também não se pode desconsiderar as evidências entre PE grave e essa trombofilia (31).

Os quadros 4 e 5 mostram um resumo dos autores que pesquisaram a associação de SAF com PE nos últimos 15 anos.

QUADRO 4. SAF e associação com PE

AUTOR, ANO	TIPO DE ESTUDO/MÉTODO	RESULTADOS
Não encontraram associação ou baixa associação		
Robertson L, et al., 2006(32)	Metanálise incluindo 79 estudos	Sem associação de PE com SAF
Chauleur C, et al., 2010(33)	Coorte prospectiva 284 mulheres com perda fetal anterior (sem trombose prévia ou doença metabólica), 142 com algum AC AFL positivo comparadas com 142 negativas para a pesquisa	Associação com PE: aCL (IgG) OR 3,09 (IC 95% 1,13- 8,48) anti β 2-GPI (IgG) OR 4,61 (IC 95% 1,53- 13,88)
Abou-Nassar K et al., 2011(34)	Metanálise incluindo 28 estudos que fizeram duas dosagens de aCL, AL, anti β 2-GPI	Aumento de risco de perda fetal tardia, RCF, DPP, porém baixa associação com PE

aCL: Anticorpo anticardiolipina, AL: anticoagulante lúpico, AC: anticorpo, anti β 2-GPI: anti- β 2 glicoproteína-I, AFL: antifosfolípide, PE: pré-eclâmpsia, HIG: hipertensão induzida pela gestação, DPP: descolamento prematuro de placenta, RCF: restrição de crescimento fetal, OR: *odds ratio*, RR: risco relativo, IC: intervalo de confiança

QUADRO 5. SAF e associação com PE grave

AUTOR/ ANO	TIPO DE ESTUDO/MÉTODO	RESULTADOS
Encontraram associação com PE grave		
Branch D W et al., 2001(35)	Coorte prospectiva 317 mulheres com PE anterior; dosou aCL (IgG e IgM) e acompanhou na gestação seguinte	20% nova PE, 6% PE grave e 5,8% RCF IgM sem associação IgG: PE grave RR 2,2 (IC 95% 0,3 – 14,2) RCF RR 7,5 (IC 95% 2,7 – 21)
Mello G. et al., 2005(36)	Caso Controle Pesquisou SAF 406 PE grave X 406 controles 402 PE moderada X 402 controles	Associação positiva com PE severa (p 0,000044) Sem associação com PE moderada
Yamada H et al., 2009/2010(37, 38)	Coorte prospectiva 1155 pacientes testadas para aCL, AL e anti β 2-GPI no início do pré-natal (Dificuldade: HIG é uma classificação própria da Sociedade Japonesa de Hipertensão)	Associação com aCL/AL: HIG grave: RR 8,1 (IC 95% 2,2 – 29,4) HIG: RR 5,5 (IC 95% 2,3 – 13,5) Sem associação com anti β 2-GPI
do Prado A D et al., 2010(39)	Metanálise incluindo 12 estudos: PE X ACLP (IgG/IgM) $\geq$ 20	PE grave: OR 11,15 (IC 95% 2,66 – 46,75)
Heilmann L et al., 2011(40)	Caso controle onde se dosou apenas 1 vez ACLP, AL, A β 2: 56 PE grave (dosadas 1 mês pós-parto) x 33 controles (dosados com 12 semanas)	PE grave: 20% positivas para ACLP, AL ou A β 2 OR 2,45 (IC 95% 1,01 – 4,03)
Marchetti T et al., 2016(41)	Caso controle com 537 pacientes que dosaram aCL, AL e anti β 2-GPI 1 e 6 meses após o parto: 143 PE grave X 199 PE X 195 controles	PE grave X A β 2: OR 16,91 (IC 95% 3,71 – 77,06) Sem associação com PE

aCL: Anticorpo anticardiolipina, AL: anticoagulante lúpico, AC: anticorpo, anti β 2-GPI: anti- β 2 glicoproteína-I, AF: antifosfolípide, PE: pré-eclâmpsia, HIG: hipertensão induzida pela gestação, DPP: descolamento prematuro de placenta, RCF: restrição de crescimento fetal, OR: *odds ratio*, RR: risco relativo, IC: intervalo de confiança

Em especial, com relação ao risco de PE, os trabalhos em literatura são inconclusivos, pois envolvem pequeno número de casos, com diferentes

definições de PE, com diferentes valores de corte para valorização dos títulos de anticorpos antifosfolípides e, nem sempre com a repetição dos exames para se adequar aos critérios laboratoriais do diagnóstico de SAF, que prevê duas dosagens com intervalo de 12 semanas(6, 27, 29). Assim, o “14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies -Task Force” deixa como recomendação que, para elucidarmos essa dúvida, é necessário um estudo prospectivo, com grande número de pacientes, em que os três testes sejam feitos, padronizados e repetidos. As gestantes devem ser acompanhadas, os desfechos PE, PE grave, RCF, e insuficiência placentária devem ser avaliados, assim como os itens para seu diagnóstico, criteriosamente padronizados(27).

3.2.2. Trombofilias Hereditárias

Trombofilias herdadas estão associadas a aumento do risco de tromboembolismo venoso bem como a resultados adversos da gravidez, incluindo PE.

Dekker *et al.*, foram os primeiros a associar trombofilias hereditárias com risco de PE em 1995. Os autores seguiram 101 pacientes que tiveram quadro de PE grave e as avaliaram 10 semanas pós-parto, surpreendendo-se com 24,7% de pacientes com deficiência de proteína S, 16% de resistência à proteína C ativada, 17,7% de hiper-homocisteinemia e 29,4% de anticorpos anticardiolipina circulantes(42).

Alguns autores começaram a descrever que, embora existisse clara associação entre o maior número de casos de trombofilias entre as pacientes com história de PE, eles não tinham certeza se realmente essa condição seria a responsável pela gravidade da PE(43). A esse ponto, surgem pesquisadores que não obtiveram resultados de associação positiva entre trombofilias e PE, principalmente quando os estudos eram prospectivos(44-46).

Um resumo dos principais autores que pesquisaram trombofilias hereditárias e sua associação com PE, nos últimos 18 anos, encontra-se nos quadros 6 e 7.

QUADRO 6. Trombofilias hereditárias e associação com PE

AUTOR/ ANO	TIPO DE ESTUDO/MÉTODO	RESULTADOS
Encontraram associação		
Van Pampus M G et al., 1999(47)	Caso controle Pesquisou trombofilias 10 semanas pós-parto: 345 casos PE grave x 67 controles	Pacientes com PE grave são mais propensos a ter mutação em heterozigose do fator V de Leiden, da protrombina e da MTHFR, bem como deficiência de proteína C e S (sem descrição de como esses últimos foram pesquisados)
Alfirevic Z, et al., 2002(48)	Metanálise de 18 estudos (dosou FV, homocisteína e aCL 10 semanas pós-parto) 1362 casos de PE grave x 1616 controles	Associação de PE grave com: FV (p 0,025) aCL (p 0,016)
Mello G. et al., 2005(36)	Caso Controle Pesquisou trombofilias 406 PE grave x 406 controles 402 PE moderada x 402 controles	Associação positiva: PE moderada/PM (p 0,027) PE severa/qualquer trombofilia (p 0,000001)
Said J. M. et al., 2010(49)	Coorte prospectiva 1707 nulíparas Pesquisou FV, PM e mutação da MTHFR	PM aumenta o risco de eventos adversos (PE severa, RCF, DPP, óbito fetal ou neonatal) (p 0,02) OR 3,58 (IC 95% 1,20 – 10,61)
Encontraram associação baixa com PE		
Figueiro- Filho E A et al., 2012(50)	Caso controle: 81 tiveram PE X 32 não tiveram Pesquisou: todas as trombofilias (hereditárias e SAF)	Associação de alguma trombofilia com PE: OR 1,86 (IC 95% 1,45 – 2,38)
Wang X et al., 2014(51)	Metanálise: 5048 casos PE x 6796 controles	Associação para PE grave FV: OR 3,02 (IC 95% 2,06 – 4,45) MP: OR 2,45 (IC 95% 1,63-2,69)
Fong F M et al., 2014(52)	Metanálise: 75049 casos PE x 16989 controles	FV: OR 1,90 (IC 95% 1,42 – 2,54) MP: OR 2,01 (IC 95% 1,14-3,55)

aCL: Anticorpo anticardiolipina, PE: pré-eclâmpsia, DPP: descolamento prematuro de placenta, RCF: restrição de crescimento fetal, MTHFR: metilenotetrahidrofolato redutase, SAF: Síndrome Antifosfolípide, OR: *odds ratio*, RR: risco relativo, IC: intervalo de confiança, FV: Fator V de Leiden, MP: Mutação da Protrombina

QUADRO 7. Trombofilias hereditárias e associação negativa com PE

AUTOR/ ANO	TIPO DE ESTUDO/MÉTODO	RESULTADOS
Não encontraram associação		
Gerhardt A et al., 2005(44)	Caso -controle 97 PE prévia x 277 controles Pesquisou: FV, mutação G20120A da protrombina e a mutação C677T da MTHFR	Sem associação de PE com trombofilias hereditárias
Dizon-Townson D et al., 2005(45)	Corte multicêntrica (13 centros) 4885 gestações: 134 FV; 339 outras trombofilias hereditárias e SAF	Sem associação de PE com trombofilias hereditárias, exceto prevalência de PE era maior entre as pacientes portadoras da mutação do fator V de Leiden afro-descendentes e hispânicas
Robertson L et al., 2006(32)	Metanálise incluindo 79 estudos	Sem associação de PE com trombofilias hereditárias
Muetze S et al., 2008(46)	Caso-controle 79 pacientes com HELLP síndrome x 79 controles Pesquisou: FV, mutação G20120A da protrombina e a mutação C677T da MTHFR	Sem associação de HELLP com trombofilias hereditárias
Kahn S R et al., 2009(53)	Corte prospectiva 113 tiveram PE X 443 controles Pesquisou: FV, mutação G20120A da protrombina e a mutação C677T da MTHFR	Sem associação de trombofilias com PE: OR 0,6 (IC 95% 0,3 – 1,6)
Rodger M A et al., 2010(54)	Metanálise de cortes prospectivas FV: 1060 casos X 20773 controles MP: 549 casos X 13705 controles	FV: OR 1,23 (IC 95% 0,89 – 1,70) MP: OR 1,25 (IC 95% 0,79-1,99)
Lykke J A et al., 2012(55)	Corte prospectiva: 2032 PE X 1851 controles Pesquisou: FV, mutação G20120A da protrombina e a mutação C677T da MTHFR	Sem associação com PE para protrombina mutante. FV X PE: OR 1,6 (IC 95% 1,1 – 2,4) MTHFR X PE: OR 1,3 (IC 95% 1,1 – 1,16)

ACLP: Anticorpo anticardiolipina, PE: pré-eclâmpsia, OR: *odds ratio*, RR: risco relativo, IC: intervalo de confiança, MTHFR: metilenotetraidrofolato redutase, SAF: Síndrome Antifosfolípide, FV: fator V de Leiden, MP: Mutação da Protrombina

Outro aspecto importante é a associação de fatores de risco em pacientes com pré-eclâmpsia estudadas para as trombofilias. Sabidamente, obesidade, doenças metabólicas e história de pré-eclâmpsia prévia são fatores de risco importantes para a doença. Ao estudarmos PE e trombofilias, muitas vezes, nos deparamos com essa interface. Assim, Koual *et al.*, ao analisarem 155 pacientes com pré-eclâmpsia grave, identificaram os seguintes fatores de risco: 46% de obesidade, 15% de diabetes, 3% de trombofilias genéticas e 1% de associação de trombofilias genéticas com condições autoimunes (56). Interessante constatar que esses mesmos autores demonstraram que, 3 meses pós-parto, 16% dessas pacientes permaneceram hipertensas, necessitando de drogas hipotensoras. Nessa mesma linha, Dehkordi *et al.*, ao estudarem 142 pacientes com PE e compará-las a 142 controles, observaram associação com maior risco de PE apenas entre as pacientes com mutação para o fator V de Leiden ($p=0,03$). Não identificaram associação entre a PE e nas outras trombofilias testadas: mutação da protrombina e C677T, deficiências de proteína S, C, antitrombina. Entretanto, os fatores de risco com mais forte associação com a PE, nesse estudo, foram obesidade ($p=0,000$) e história prévia de PE ($p=0,001$) (57).

Importante lembrar que muitos estudos correlacionam, ou tentam correlacionar a mutação C677T forma homozigota com resultados obstétricos desfavoráveis, porém, é importante lembrar que o fenótipo dessa mutação, ou seja a hiper-homocisteinemia, é facilmente corrigida com reposição de folato, conduta rotineira na gestação (9, 13).

Não há evidência suficiente, até o momento, para concluir que trombofilias herdadas estão associadas ao aumento na ocorrência de pré-eclâmpsia(6, 15).

3.3. Trombofilias, Pré-Eclâmpsia e Resultados Maternos e Fetais

Muitos autores, como vimos até aqui, estudaram a associação de trombofilias com eventos obstétricos adversos, incluindo pré-eclâmpsia, porém, poucos estudaram, o real impacto da presença das trombofilias no quadro clínico

materno ou resultados perinatais, e quando o fizeram, esse não era o objetivo principal do trabalho.

Gerhardt *et al.*, já citados anteriormente, avaliaram 97 pacientes com história de PE e as compararam com 277 controles, sendo que, no grupo de casos, as pacientes com SAF, hipertensão arterial crônica, diabetes ou outra doença cardiovascular foram excluídas. Os autores concluíram que não havia diferença estatisticamente significativa entre os grupos, quanto à frequência de Fator V de Leiden, mutação G20120A da protrombina ou a mutação C677T da MTHFR, porém entre as pacientes com PE, as que eram positivas para a mutação da protrombina tiveram parto mais precoce (24,5 semanas x 30,5; $p=0,046$)(44).

Kahn *et al.*, também já citados anteriormente, conduziram uma coorte prospectiva (113 tiveram PE x 443 controles) e pesquisaram FV de Leiden, mutação G20120A da protrombina e a mutação C677T da MTHFR. Os autores mostraram que a prevalência de resultados adversos, bem como complicações gestacionais tais como: restrição de crescimento fetal, Apgar de primeiro minuto menor que 4, parto prematuro antes de 32 semanas e diabetes gestacional foram maiores entre as pacientes que desenvolveram pré-eclâmpsia ($p<0.001$), mas, nenhuma associação entre ter ou não trombofilia (53).

Tuffano A. *et al.* ressaltam a piora da evolução de casos de HELLP síndrome em associação com persistência de anticorpos antifosfolípidos, ressaltando que, se não existem evidências suficientes para que a PE grave seja um critério *major* de SAF, ao menos que ela seja incluída como critério *minor*(58). Corroborando essa ideia, um grupo de pesquisadores brasileiros publicaram, em 2011, uma revisão de 29 estudos de 51 relatos de caso, de pacientes com HELLP síndrome e anticorpos antifosfolípidos positivos. Tais autores discutem que os eventos microangiopáticos na SAF são bastante prevalentes, o que poderia explicar a alta incidência de HELLP síndrome nessas pacientes(59).

Rodger e colaboradores propuseram uma coorte prospectiva para estudar a relação: se a mutação do fator V de Leiden ou a mutação da protrombina têm associação com eventos adversos na gestação. O estudo foi realizado em três centros canadenses e 7.343 mulheres foram recrutadas. Após assinarem termo de consentimento, foram testadas para as duas mutações a

serem estudadas. As gestações foram seguidas e os seguintes eventos foram observados: perda fetal, recém-nascido com restrição de crescimento abaixo do percentil 10, pré-eclâmpsia e descolamento prematuro de placenta. Encontraram 6,9% de pacientes positivas para mutação do fator V ou da protrombina e 11,23% de complicações nas gestações, porém, a comparação entre ter as mutações e apresentar complicações na gestação não teve significância estatística (RR=1,04 IC 95% 0,81-1,33) (60).

Talvez o melhor trabalho da literatura quanto à avaliação do impacto da presença de trombofilia no desfecho materno e fetal de pacientes com PE grave, foi o estudo multicêntrico italiano (36). Os autores avaliaram 406 pacientes com gestações que terminaram em PE grave e as testaram para mutação do fator V de Leiden, mutação da protrombina, mutação C677T da MTHFR, hiperhomocistemia (homocisteína acima de $15\mu\text{Mol/l}$), deficiência de proteína S, deficiência de proteína C, deficiência de protrombina, presença de anticorpos anticardiolipina (considerado positivo de títulos $\geq$ a 21 GPL) e presença de anticoagulante lúpico. As dosagens foram realizadas 4 a 12 meses após o término da gestação e repetidas 6 semanas depois. Os autores encontraram 206 (50,7%) pacientes que apresentaram algum dos defeitos (adquiridos ou hereditários) e as compararam com 200 sem trombofilia que, após testadas, foram negativas. Foram avaliados os desfechos fetais e a gravidade do quadro clínico materno. Os grupos foram estatisticamente diferentes quanto à precocidade da PE, ocorrência de descolamento prematuro de placenta, coagulação intravascular disseminada e falência renal materna, parto mais prematuro, restrição de crescimento fetal, maior baixo peso ao nascer e aumento de mortalidade perinatal (óbito fetal e/ou óbito neonatal), mostrando piores resultados entre as pacientes com trombofilia. Os grupos não foram diferentes quanto à ocorrência de HELLP síndrome, edema pulmonar materno ou eclâmpsia. Tais resultados estão demonstrados na tabela 2.

TABELA 2: Resumo dos achados de Mello *et al.*(36)

REPERCUSSÕES ANALISADAS	Com trombofilia	Sem Trombofilia	OR (IC 95%)	p (valor)
MATERNAS - num/total (%)				
PE precoce (<28 semanas)	118/206 (57,3%)	38/200 (19%)	5,7 (3,6 – 9,2)	0,000001
HELLP síndrome	43/206 (20,9%)	49/200 (24,5%)	0,8 (0,5 – 1,3)	0,45
DPP	25/206 (12,1%)	10/200 (5%)	2,6 (1,2 – 6,0)	0,017
CIVD	23/206 (11,2%)	9/200 (4,5%)	2,7 (1,1 – 6,4)	0,021
Falência Renal	19/206 (9,2%)	3/200 (1,5%)	1,8 (1,5 – 2,2)	0,00064
Edema pulmonar	8/206 (3,9%)	4/200 (2%)	1,3 (0,8 – 2,0)	0,38
Eclâmpsia	7/206 (3,4%)	6/200 (3%)	1,1 (0,3 – 2,9)	0,95
FETAIS - num/total (%)				
IG parto (semanas)	31,8 (±7,1)	35,9 (±6,3)	-	0,002
Parto <28 semanas	117/206 (56,8%)	35/200 (17,5%)	6,2 (3,8 -10,1)	0,000001
RCF	125/206 (60,6%)	61/200 (30,5%)	3,5 ((2,3 – 5,4)	0,000001
Peso ao Nascer (gramas)	1.107 (±547)	1.893 (±811)	-	0,000044
Mortalidade Perinatal	19/206 (9,2%)	3/200 (1,5%)	1,7 (1,5 – 2,2)	0,00064

Adaptado de Mello *et al.*, 2005(36)

PE: pré-eclâmpsia / DPP: descolamento prematuro de placenta/ CIVD: coagulação intravascular disseminada / IG: idade gestacional / RCF: restrição de crescimento fetal, OR: *odds ratio*, IC: intervalo de confiança

4. MÉTODOS

No período de outubro de 2009 a outubro de 2014, foi realizada uma coorte retrospectiva, de gestantes com pré-eclâmpsia grave e diagnosticadas antes de 34 semanas e seus Recém-Nascidos (RNs).

4.1. Critérios de Inclusão (seleção inicial)

Foram inicialmente selecionadas gestantes que apresentaram:

- Diagnóstico de formas graves de pré-eclâmpsia (quadro 8) anterior a 34 semanas;
- Ausência de cardiopatias, nefropatias, diabetes pré-gestacional, moléstia trofoblástica gestacional, malformação fetal, gemelidade;
- Realização de pesquisa de trombofilias no período pós-natal.

4.2. Critérios de não inclusão (amostra final)

Considerando-se as pacientes inicialmente selecionadas, aquelas que apresentaram as características abaixo não foram incluídas na amostra final:

- Gestações subsequentes de uma mesma paciente no período de estudo;
- Confirmação de alteração morfológica, genética ou cromossômica fetal após o nascimento;
- Uso de Heparina ou Ácido Acetil salicílico durante a gestação.

QUADRO 8. Formas Graves de Pré-eclâmpsia

Surgimento de hipertensão (PAS $\geq$ 140 e/ou PAD $\geq$ 90 mmHg medidas em pelo menos duas ocasiões diferentes, com intervalo de mais de 4 horas) ou aumento dos níveis pressóricos para pacientes previamente hipertensas, após 20 semanas de gestação, associado a edema e proteinúria acima de 0,3mg/24 hs ou positiva ++ ou mais em amostra isolada de urina com a presença de, pelo menos, um dos critérios abaixo:
PAS $\geq$ 160 e/ou PAD $\geq$ 110 mmHg
Proteinúria $\geq$ 5,0 g/24 horas
Oligúria (diurese <400 ml em 24 horas)
Cianose e/ou edema pulmonar
Repercussões neurológicas: <ul style="list-style-type: none"> • Iminência de eclâmpsia (cefaleia, dor epigástrica e alterações visuais) • Eclâmpsia
Síndrome HELLP (presença das três alterações laboratoriais em conjunto): <ul style="list-style-type: none"> • Aspartato aminotransferase (AST) acima de 70 mg/dL, ou Alanina aminotransferase (ALT) acima de 70 mg/dL • Plaquetas abaixo de 100.000/mm³ • Bilirrubinas Totais $\geq$ 1,2 mg% ou Desidrogenase Lática (DHL) acima de 600 mg/dl

Adaptado de Kahhale & Zugaib, 1995(14, 61)

PAD: Pressão Arterial Diastólica, PAS: Pressão Arterial Sistólica

4.3. Cálculo da Amostra

Foram incluídas todas as gestações com formas graves e precoces de pré-eclâmpsia, no período e que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão deste estudo, ou seja, amostra por conveniência.

4.4. Ética

O projeto de pesquisa foi encaminhado para a Comissão de Ética e Pesquisa do HCFMUSP sob o número 372/13 e aprovado pelo parecer número 1.037.589 (anexo 1). Foi solicitada a dispensa do uso do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), por se tratar de um estudo retrospectivo, com a coleta de dados efetuada por meio da consulta aos prontuários das pacientes, sem contato direto com elas. Não houve divulgação de nomes, garantindo, assim, o sigilo e a confidencialidade dos dados obtidos dos prontuários.

4.5. Pesquisa de Trombofilia

Uma vez que todas essas gestantes, pelo Protocolo Assistencial da Clínica Obstétrica, são investigadas para trombofilias genéticas e adquiridas no seguimento pós-natal(14), os seguintes exames foram realizados após o fim do período puerperal (em média 60 dias após o parto) (4, 14):

- Pesquisa da mutação do fator V ou Fator V de Leiden: pesquisa da mutação gênica FV Q506 do cromossomo 1 por PCR (reação em cadeia da polimerase);
- Pesquisa da mutação da Protrombina: pesquisa da mutação gênica G20210A do gene que codifica a protrombina por PCR;
- Atividade funcional da antitrombina: método cromogênico, considerado deficiência de antitrombina, quando dosagem funcional abaixo de 70%, confirmada em mais de uma dosagem;
- Atividade funcional da proteína S: método cromométrico, considerado deficiência de proteína S na presença de dosagem funcional abaixo de 55%, confirmada em mais de uma dosagem;
- Atividade funcional da proteína C: método cromogênico, considerado deficiência de proteína C na presença de dosagem funcional abaixo de 64%, confirmada em mais de uma dosagem;

- Homocisteína: método quimioluminescência considerado hiper-homocisteinemia valores acima de 12 $\mu\text{Mol/l}$.

Para o diagnóstico de SAF, uma vez que a paciente apresentou Pré-eclâmpsia grave antes de 34 semanas com comprometimento fetal, cumprindo assim o critério clínico, foram consideradas pacientes positivas, aquelas que tiveram duas pesquisas laboratoriais positivas com intervalo de 12 semanas de pelo menos um dos seguintes exames (segundo padronização do ISTH-2006)(21):

- Anticorpo Anticardiolipina: IgG ou IgM acima de 40 GP;
- Anticoagulante lúpico positivo;
- Anticorpo anti $\beta 2$ glicoproteína-I positivo acima do percentil 99.

4.6. Dados Analisados

Foram revisados os prontuários e registros eletrônicos (SILOG, HCMED, SI3, Sistema Informático da Enfermaria) dessas gestantes, internadas na Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da FMUSP e que deram à luz no HC-FMUSP, e de seus RNs. Para avaliação dos dados dos RNs, foi ainda realizada consulta ao Livro de Registro de Nascimentos do Centro Obstétrico.

Dividimos a população em dois grupos:

- As pacientes que apresentaram diagnóstico de pelo menos uma trombofilia, hereditária ou adquirida: Grupo estudo (Ge);
- As pacientes, que tiveram pesquisa negativa para as trombofilias: Grupo controle (Gc).

4.6.1. Caracterização dos Grupos

Os dois grupos Ge (com trombofilia) e Gc (sem trombofilia) foram comparados quanto a:

- Idade;
- Raça: branca e outras raças;
- Escolaridade: fundamental incompleto, ensino médio incompleto, superior incompleto e superior completo;
- Doenças maternas prévias;
- Antecedente familiar de doença cardiovascular;
- Paridade (primípara ou não) e número de abortos prévios (<2 ou ≥ 2);
- Tipo de parto: cesárea ou vaginal;
- Indicação do parto: piora materna, piora fetal ou outras (óbito fetal ou termo);
- Diagnóstico do tipo de hipertensão: Pré-eclâmpsia grave ou HAC associada à Pré-eclâmpsia grave (Pré-eclâmpsia grave superajuntada).

4.6.2. Repercussões Maternas

Para avaliarmos a repercussão da presença de trombofilias no quadro clínico materno, foram avaliados:

- Idade gestacional da internação (média em semanas);
- Internação em UTI (sim ou não);
- Média de dias de internação até o parto;
- Média de dias de internação até a alta;
- Quadro clínico materno:
 - ✓ PA sistólica ≥ 160 mmHg, ou PA diastólica ≥ 110 mmHg;
 - ✓ Análise da proteinúria de 24 horas:
 - Proteinúria acima de 5,0 gramas em 24 horas;
 - Média de proteinúria em gramas/24 horas.
 - ✓ Alterações neurológicas (iminência de eclâmpsia ou eclâmpsia);
 - ✓ Presença de alterações laboratoriais:

- Aspartato aminotransferase (AST) acima de 70 mg/dl;
- Alanina aminotransferase (ALT) acima de 70 mg/dl;
- Plaquetas abaixo de 100.000/mm³;
- Desidrogenase láctica (DHL) acima de 600 mg/dl;
- Creatinina sérica acima de 1,1 mg/dl;
- Bilirrubinas Totais $\geq$ 1,2 mg%;
- Ácido úrico $\geq$ 6,0 mg/dl;
- Alterações laboratoriais conjuntas (aumento de AST/ALT acima de 70 mg/dL, ou plaquetas abaixo de 100.000/mm³ ou creatinina sérica acima de 1,1 mg/dL).

4.6.3. Repercussões para o Concepto

A) Antenatais

Foi analisada a ocorrência dos seguintes eventos durante a gestação, nos dois grupos:

- Oligoâmnio(4): ILA (Índice de Líquido Amniótico) menor que 5,0;
- Alteração de Doppler(4): aumento da resistência da artéria umbilical, DR (Diástole Reversa), DZ (Diástole Zero), índice de pulsatilidade do ducto venoso acima de 1,0;
- Restrição de crescimento fetal (abaixo do percentil 10 de Hadlock(62));
- Óbito fetal.

B) Parto

Avaliou-se a ocorrência dos seguintes eventos para os fetos que nasceram vivos, nos dois grupos:

- Idade gestacional média do parto;
- Peso médio do RN;
- Classificação do RN como pequeno para a idade gestacional segundo curva de Fenton(63)(PIG);
- Apgar de primeiro e quinto minutos abaixo de 7;
- Gasometria da artéria umbilical fetal (pH cordão) abaixo de 7,20.

C) Pós-Natais

Foi comparado, entre os dois grupos, a ocorrência dos seguintes eventos pós-natais, ainda entre os nativos:

- Necessidade de internação em UTI neonatal;
- Síndrome de Desconforto Respiratório de Membranas Hialinas: distúrbio respiratório em recém-nascido pré-termo, provocado pela produção insuficiente de surfactante(64);
- Necessidade de Intubação Orotraqueal;
- Necessidade de Oxigenioterapia;
- Uso de Surfactante;
- Seps Neonatal Precoce (até 3 dias de vida) ou Tardia (após 3 dias de vida): síndrome clínica caracterizada por sinais sistêmicos de infecção e pela presença de hemocultura positiva(65);
- Hipoglicemia: glicemia plasmática < 40 mg/dl(66);
- Icterícia: coloração amarelada da pele e conjuntivas sendo resultado da impregnação da bilirrubina circulante no plasma, decorrente do excesso de formação, dificuldade de captação, conjugação ou excreção, que se torna visível quando bilirrubina total (BT) > 5 mg/dl(67);
- Ocorrência de Anemia da Prematuridade: queda progressiva da concentração de hemoglobina, associada à baixa contagem de reticulócitos e à presença de hipoplasia eritróide da medula óssea(68);
- Ocorrência de Hemorragia Intracraniana: presença de sangramento intra ou periventricular caracterizado radiologicamente(69);
- Ocorrência de Enterocolite Necrosante Neonatal (ECN): síndrome clínico-patológica caracterizada por sinais e sintomas gastrointestinais e sistêmicos, de intensidade variável e progressiva, consequente à necrose de coagulação do trato gastrointestinal de recém-nascidos prematuros, principalmente os que nascem com peso inferior a 1.500 g(70)
- Óbito Neonatal:
 - ✓ Precoce: até 7 dias de vida;
 - ✓ Tardio: de 8 a 28 dias de vida.

D) Mortalidade Perinatal

Como última análise, foi selecionada a ocorrência de óbito fetal ou óbito neonatal (precoce ou tardio) e a esse evento chamamos de mortalidade perinatal. Comparamos a ocorrência de mortalidade perinatal nos dois grupos, com e sem trombofilia.

4.7. Análise Estatística dos Dados

Para a análise estatística dos dados, foram usados os programas Excel versão 2007 para a construção do banco de dados e SPSS versão 20 para cálculos estatísticos.

4.7.1. Análise Descritiva

Para a caracterização da população do estudo e para a descrição dos resultados encontrados nos exames realizados, as variáveis quantitativas foram expressas em valores médios, mediana, desvio padrão, valores máximos e mínimos. As variáveis categóricas foram avaliadas em frequências absolutas e relativas.

4.7.2. Análise Comparativa

Para avaliar a associação entre as variáveis qualitativas, foi utilizado o teste de qui-quadrado (X^2) ou o teste exato de Fischer, quando apropriado. Na comparação dos grupos, em relação às variáveis quantitativas, foi utilizado o teste T de Student ou o teste não paramétrico de Mann-Whitney U. Foi adotado como nível de significância o valor 0,05. Com isso, níveis descritivos (p) inferiores a esse valor foram considerados significantes.

5. RESULTADOS

Foram selecionados, inicialmente, 142 registros de pacientes internadas no período de outubro de 2009 a outubro de 2014, sendo que 5 desses registros foram excluídos, por se tratar de segunda gestação da mesma paciente no período. Dos 137 casos restantes, houve a exclusão de mais 2 pacientes, pois, os fetos apresentaram alterações cromossômica ou genética, diagnosticadas no período pós-natal e ainda de 8 pacientes que fizeram uso de heparina de baixo peso molecular, durante a gestação, devido a episódio de tromboembolismo venoso prévio ou atual. (Figura 1)

FIGURA 1. População estudada

Entre as 127 pacientes, 30 (23,6%) apresentaram diagnóstico de pelo menos uma trombofilia, hereditária ou adquirida, constituindo o grupo estudo (Ge).

As outras 97 (76,4%) pacientes tiveram pesquisa negativa para as trombofilias formando o grupo controle (Gc).

A frequência de cada uma das trombofilias no grupo estudo e no grupo geral está representada na Tabela 3.

TABELA 3. Frequência de trombofilia em pacientes com pré-eclâmpsia grave, no grupo geral e no grupo estudo – HCFMUSP - 2009 a 2014.

	Frequência - % (Grupo Geral)	Frequência - % (Grupo Estudo)
Deficiência de Antitrombina	1/127 (0,8%)	1/30 (3,3%)
Associação de Trombofilia*	2/127 (1,6%)	2/30 (6,6%)
Deficiência de Proteína S	5/127 (3,9%)	5/30 (16,7%)
Fator V de Leiden Heterozigoto	5/127 (3,9%)	5/30 (16,7%)
Hiperhomocisteinemia	5/127 (3,9%)	5/30 (16,7%)
SAF	6/127 (4,7%)	6/30 (20%)
Protrombina Mutante Heterozigota	6/127 (4,7%)	6/30 (20%)
Sem Trombofilia	97/127 (76,4%)	

*1 Def. antitrombina + hiperhomocisteinemia/ 1 SAF + protombina mutante heterozigota

5.1. Caracterização dos Grupos

Quando comparamos os dois grupos Ge (com trombofilia) e Gc (sem trombofilia), percebemos que eles foram semelhantes em relação à sua caracterização, exceto pela maior prevalência de pacientes brancas no grupo de pacientes com diagnóstico de trombofilias ($p= 0,036$). Esses dados estão demonstrados na tabela 4.

TABELA 4. Caracterização inicial dos grupos conforme presença de trombofilia em pacientes com pré-eclâmpsia grave – HCFMUSP - 2009 a 2014

CARACTERIZAÇÃO DOS GRUPOS	Grupo Estudo	Grupo Controle	p (valor)
Idade (média anos + DP)	27,37 ($\pm 2,26$)	29,21 ($\pm 1,41$)	0,197(t)
Raça - n/total (%)			0,036 (x²)
Brancas	21/30 (70%)	47/97 (48,5%)	
Outras Raças	9/30 (30%)	50/97 (51,5%)	
Escolaridade - n/total (%)			0,292 (F)
Fundamental Incompleto	0/28 (0%)	9/90 (10%)	
Ensino Médio Incompleto	11/28 (39,3%)	32/90 (35,6%)	
Ensino Superior Incompleto	15/28 (53,6%)	38/90 (42,2%)	
Superior Completo	2/28 (7,1%)	11/90 (12,2%)	
Antecedente familiar doença cardiovascular - n/total (%)	20/30 (66,7%)	74/97 (76,3%)	0,302 (x ²)
Doenças Maternas Associadas - n/total (%)	16/30 (53,3%)	58/97 (59,8%)	0,532 (x ²)
HAC	10/30 (33,3%)	46/97 (47,4%)	0,170 (x ²)
Diabetes Mellitus	2/30 (6,7%)	6/97 (6,2%)	0,999 (F)
Tireoidopatias			0,748 (F)
Hipotireoidismo	2/30 (6,7%)	5/97 (5,2%)	
Hipertireoidismo	0/30 (0%)	1/97 (1%)	
Outras			
Epilepsia	1/30 (3,3%)	2/97 (2,1%)	0,558 (F)
AVC prévio	1/30 (3,3%)	1/97 (1%)	0,418 (F)
Depressão/S. Pânico	1/30 (3,3%)	5/97 (5,2%)	0,999 (F)
Colagenose	1/30 (3,3%)	2/97 (2,1%)	0,558 (F)
Bronquite/Asma	2/30 (6,7%)	5/97 (5,2%)	0,668 (F)
Anemia	0/30 (0%)	2/97 (2,1%)	0,999 (F)
Paridade - n/total (%)			0,656 (x ²)
Nulípara	15/30 (50%)	44/97 (45,4%)	
Não Nulípara	15/30 (50%)	53/97 (54,6%)	
Aborto anterior - n/total (%)			0,214 (F)
≥ 2	4/30 (13,3%)	5/97 (5,2%)	
< 2	26/30 (86,7%)	92/97 (94,8%)	
Tipo de Parto- n/total (%)			0,999 (F)
Cesárea	26/30 (86,7%)	85/97 (87,6%)	
Vaginal	4/30 (13,3%)	12/97 (12,4%)	
Indicação do parto - n/total (%)			0,894 (x ²)
Materna	7/30 (23,3%)	20/97 (20,6%)	
Fetal	17/30 (56,7%)	54/97 (55,7%)	
Outros	6/30 (20%)	23/97 (23,7%)	
Diagnóstico - n/total (%)			0,170 (x ²)
Pré-eclâmpsia Grave	20/30 (66,7%)	51/97 (52,6%)	
Pré-eclâmpsia Grave + HAC	10/30 (33,3%)	46/97 (47,4%)	

(t) Teste T de Student/ (x²) Teste Qui-quadrado/ (F) Teste Exato de Fisher.

HAC Hipertensão Arterial Crônica/AVC Acidente Vascular Cerebral/ DP Desvio Padrão

5.2. Repercussões Maternas

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, no que diz respeito à idade gestacional na internação: internação em UTI, média de dias de internação até o parto e média de dias de internação até a alta, embora haja uma tendência de a internação da paciente com trombofilia ser mais precoce ($p=0,084$); tabela 5.

Quando estudamos a frequência de PA sistólica ≥ 160 mmHg e/ou PA diastólica ≥ 110 mmHg, bem como a incidência de manifestações neurológicas (eclâmpsia ou iminência de eclâmpsia), não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (tabela 5).

Quando analisamos proteinúria grave, acima de 5,0 gr/vol em 24 hs e média das proteinúrias nos dois grupos em gramas, percebemos não haver diferença estatisticamente significativa, apesar de uma frequência maior de pacientes com proteinúria acima de 5,0 gramas naquelas com trombofilia. Em relação à AST e ALT acima de 70 mg/dL, DHL acima de 600 mg/dL, creatinina sérica acima de 1,1 mg/dL, bilirrubinas totais $\geq 1,2$ mg% e ácido úrico $\geq 6,0$ mg/dL, não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, mas com frequência maior de alteração de creatinina e de DHL entre as pacientes com trombofilia. Quando analisamos as plaquetas abaixo de $100.000/\text{mm}^3$, observamos uma tendência a aumento de ocorrência de plaquetopenia entre as pacientes com trombofilia ($p 0,056$). A presença de alterações laboratoriais, em conjunto, traduzindo, assim, um maior comprometimento sistêmico da doença, foi mais prevalente entre as pacientes com trombofilia, com resultados estatisticamente significativos ($p=0,017$) e com um poder de teste de 76,22%(71). Esses resultados estão demonstrados na tabela 5.

TABELA 5. Repercussões maternas nos grupos conforme presença de trombofilia em pacientes com pré-eclâmpsia grave – HCFMUSP - 2009 a 2014

REPERCUSSÕES MATERNAS	Grupo Estudo	Grupo Controle	p (valor)
Idade Gestacional na Internação (média semanas + DP)	27,55 (±1,24)	28,74 (±0,65)	0,084(t)
Internação em UTI - n/total (%)	3/30 (10%)	7/97 (7,2%)	0,699(F)
Dias de Internação até o parto (média + DP)	10,83 (±3,94)	14,52 (±2,8)	0,183(t)
Dias de Internação até a alta (média + DP)	15,23 (±3,87)	18,99 (±2,95)	0,194(t)
Quadro Clínico Materno			
PA sistólica ≥160 e/ou PA diastólica ≥110 mmHg - n/total (%)	30/30 (100%)	97/97 (100%)	0,999(F)
Alterações Neurológicas*- n/total (%)	1/ 30 (3,3%)	4/97 (4,2%)	0,999(F)
PTU em 24 hs			
PTU ≥ 5,0 gramas/24 hs - n/total (%)	7/18(39,9%)	22/83(26,5%)	0,226(F)
PTU (média em gramas/24 hs + DP)	4,04(± 2,79)	3,54 (± 0,89)	0,968(MW)
Alterações laboratoriais - n/total (%)			
AST >70 mg/dL	8/30 (26,7%)	23/97 (23,7%)	0,744(F)
ALT > 70 mg/dL	10/30 (33,3%)	27/97 (27,8%)	0,566(F)
Plaquetas < 100 mil/mm ³	13/30 (43,3%)	24/97 (24,7%)	0,056 (x ²)
DHL > 600 mg/dL	17/30 (56,7%)	39/97 (40,2%)	0,113(x ²)
Creatinina ≥ 1,1 mg/dL	9/30 (30%)	18/97 (18,6%)	0,193(x ²)
Bilirrubinas Totais ≥ 1,2 mg%	2/30 (6,7%)	5/97 (5,2%)	0,668(F)
Ácido úrico ≥ 6,0 mg/dL	23/30 (76,7%)	69/97 (71,1%)	0,549(x ²)
Alterações Laboratoriais conjuntas**	23/30 (76,6%)	46/97 (47,4%)	0,017 (x ²)

(t)Teste T de Student/ (x²)Teste Qui-quadrado/ (F)Teste Exato de Fisher/ (MW)Teste de Mann-Whitney U

PE pré-eclâmpsia/ PA pressão arterial/PTU proteinúria/ AST aspartato aminotransferase/ ALT alanina aminotransferase/ DHL desidrogenase láctica/ DP Desvio Padrão

* Alterações neurológicas eclâmpsia ou iminência de eclâmpsia

**Alterações Laboratoriais conjuntas: plaquetas abaixo de 100.000/mm³, ou AST/ALT acima de 70 mg/dL, ou Creatinina acima de 1,10 mg/dL

5.3. Repercussões para o Concepto

5.3.1 Antenatais

Quanto às repercussões antenatais para o conceito, também não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Esses achados estão demonstrados na tabela 6.

5.3.2. Parto

Em todos os casos, não se observou diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Esses resultados estão descritos na tabela 6.

5.3.3. Pós-Natais

Para todas as variáveis estudadas, embora a frequência de alguns desses eventos tenha sido maior no Grupo Estudo, essa diferença não foi estatisticamente significativa (tabela 6).

TABELA 6. Repercussões para o conceito nos grupos conforme presença de trombofilia em pacientes com pré-eclâmpsia grave – HCFMUSP - 2009 a 2014

REPERCUSSÕES PARA O CONCEITO	Grupo Estudo	Grupo Controle	p (valor)
ANTENATAIS - n/total (%)			
Alteração de Doppler Fetal	22/29 (75,0%)	71/95 (74,7%)	0,902(x ²)
Oligoâmnio	7/30 (23,3%)	16/96 (16,7%)	0,412(x ²)
Restrição de Crescimento Fetal	23/30 (76,7%)	77/93 (82,8%)	0,463(x ²)
Óbito Fetal	5/30 (16,7%)	12/97 (12,4%)	0,548(F)
PARTO			
Idade Gestacional Parto (média/semanas + DP)	30,27 (±1,29)	31,51 (±0,76)	0,115(t)
Peso ao nascer (média/gramas + DP)	1.150,08 (±227,04)	1.262,35 (±115,27)	0,361(t)
PIG - n/total (%)	12/25 (48%)	46/85 (54,1%)	0,590(x ²)
Apgar < 7 - n/total (%)			
Primeiro Minuto	14/25 (56%)	33/85 (38,8%)	0,129(x ²)
Quinto Minuto	2/25 (8%)	7/85 (8,2%)	0,999(F)
ph cordão < 7,2 - n/total (%)	8/14 (57,1%)	30/51 (58,8%)	0,999(F)
PÓS-NATAIS - n/total (%)			
Internação em UTI	19/22 (86,4%)	52/71 (73,2%)	0,260(F)
Síndrome de Desconforto Respiratório	13/22 (59,1%)	41/71 (57,7%)	0,911(x ²)
Intubação Orotraqueal	13/21 (61,9%)	26/72 (50%)	0,334(x ²)
Oxigenioterapia	14/21 (66,7%)	52/72 (72,2%)	0,625(x ²)
Uso de Surfactante	5/22 (22,7%)	12/71 (16,9%)	0,539(F)
Sepse	12/20 (60%)	40/70 (57,1%)	0,819(x ²)
Hipoglicemia	9/22 (40,9%)	25/68 (36,8%)	0,728(x ²)
Icterícia	20/22 (90,9%)	59/72 (81,9%)	0,508(F)
Anemia	10/21 (47,6%)	30/70 (42,9%)	0,700(x ²)
Hemorragia Intracraniana	6/21 (28,6%)	14/71 (19,7%)	0,383(F)
Enterocolite	0/22 (0%)	3/70 (4,3%)	0,999(F)
Óbito Neonatal			
Precoce	4/23 (17,4%)	8/72 (11,1%)	0,476(F)
Tardio	3/23 (13%)	4/72 (5,6%)	0,354(F)
Mortalidade Perinatal* - n/total (%)	12/28 (42,9%)	25/84 (29,4%)	0,195(x ²)

(t)Teste T de Student/ (x²)Teste Qui-quadrado/ (F)Teste Exato de Fisher

PIG pequeno para Idade Gestacional segundo Fenton/ DP Desvio Padrão

*presença de pelo menos um dos eventos: óbito fetal intraútero ou óbito neonatal (precoce ou tardio)

5.3.4. Mortalidade Perinatal

Embora a mortalidade perinatal tenha sido mais frequente entre os fetos e recém-nascidos das pacientes do Grupo Estudo, essa diferença não foi estatisticamente significativa (tabela 6). Importante notarmos que, baseado em nossos resultados e estabelecendo um nível de significância de 0,05, esse achado para mortalidade perinatal teve um poder de teste de 36,8%. Caso quiséssemos aumentar o poder de teste para 80%, o tamanho amostral necessário seria de 423 pacientes (71).

6. DISCUSSÃO

A população de pacientes com pré-eclâmpsia grave é de extremo risco, tanto materno quanto fetal. Muitos autores nos reportam que essas pacientes apresentam grandes chances de doença cardiovascular futura, bem como experimentam situações de *near miss*. Do ponto de vista fetal, é uma das maiores causas de prematuridade e de altos custos hospitalares na assistência desses RNs(3, 4). Há muito se associam as desordens trombofílicas como fator de risco para a pré-eclâmpsia grave, mas, poucos trabalhos estudaram se a presença das trombofilias nessas pacientes pioram resultados maternos e perinatais. Em nosso trabalho, ao incluirmos as pacientes com o desfecho de pré-eclâmpsia grave antes de 34 semanas, acompanhadas segundo protocolo assistencial da Clínica Obstétrica do HCFMUSP, pudemos ter realmente uma mostra da história natural da doença, uma vez que só obtivemos o resultado de pesquisa positiva para trombofilias nessas pacientes, após o período gestacional, não havendo mudança de conduta durante a gravidez com base nessa informação.

Sabemos que doenças crônicas como nefropatias e cardiopatias podem afetar o quadro clínico materno, piorando a evolução de uma paciente que venha a desenvolver pré-eclâmpsia, e por esse motivo, as pacientes nessas condições não foram incluídas neste estudo. Da mesma forma, sabemos que as condições gestacionais que determinam aumento da massa placentária, ou ainda as patologias que determinem má invasão trofoblástica podem aumentar a incidência de formas graves de pré-eclâmpsia. Tais condições podem ainda ocasionar pior resultado perinatal e para que não houvesse confusão em relação a isso, não incluímos as pacientes com gestações gemelares, gestações que cursaram com moléstia trofoblástica gestacional, e as que comprovadamente cursaram com alterações genéticas fetais(4, 61).

É notório que HAC e Diabetes Mellitus Gestacional são fatores de risco para o aparecimento da pré-eclâmpsia, bem como podem piorar os resultados perinatais (3, 4), assim vale um parêntesis para explicarmos o porquê de não excluirmos esses casos. Se observarmos os resultados veremos que não houve diferença estatisticamente significativa para a frequência de HAC no Grupo

Estudo e Grupo Controle (33,3% X 47,4%, $p=0,170$), bem como de Diabetes Mellitus Gestacional (6,7% X 6,2%, $p=0,999$).

Nos últimos anos, tem sido consenso que o uso do ácido acetil salicílico (AAS) promove prevenção de um novo quadro de pré-eclâmpsia ou início mais tardio da doença (3, 6), e por esse motivo, as pacientes que usaram AAS não foram incluídas neste trabalho. Da mesma maneira, a literatura sugere que o uso de heparina de baixo peso molecular associada a AAS pode prevenir um novo quadro de pré-eclâmpsia grave de maneira mais eficaz que o uso de AAS isoladamente (72-75), embora estudos baseados em coortes prospectivas ainda estejam em andamento (76). Baseado nisso, as pacientes que usaram heparina também não foram incluídas neste trabalho.

A pesquisa de trombofilias foi realizada no mínimo 45 dias pós-parto. As dosagens funcionais como proteína S, proteína C e antitrombina, quando alteradas, eram repetidas para que não houvesse dúvida se era apenas uma alteração transitória, uma vez que essas dosagens podem estar diminuídas logo após o parto, ou durante todo o ciclo gestacional, como é o caso da proteína S(15).

Interessante notar que observamos, entre as pacientes do nosso estudo, um total de 3,9% de portadoras de fator V de Leiden e 5,5% de portadoras da mutação da protrombina. Se compararmos com dados mundiais de 2 a 7 % de pacientes com mutação do fator V de Leiden e 2% de pacientes com mutação da protrombina em população geral (10), chegamos à conclusão que existe, em nossa amostra, uma maior prevalência de mutação da protrombina, quando comparada a dados mundiais. Por outro lado, quando analisamos a frequência de mutação do fator V de Leiden, em população brasileira geral, de 2,4% e de mutação da protrombina de 1,2% (12, 13), encontramos quase o dobro de prevalência dessas duas mutações na amostra estudada. Assim é imperioso dizer que, talvez devido a diferenças constitucionais entre as amostras mundiais e brasileiras, estudos mais consistentes e de amplitude populacional devam ser considerados em nosso meio.

A maior frequência de pacientes brancas trombofílicas que observamos (70% brancas trombofílicas x 48,5% brancas não trombofílicas, $p=0,036$), corrobora os achados mundiais(32). Porém, essa pode ser também a explicação

para que a frequência de trombofilia entre as pacientes com pré-eclâmpsia grave da nossa amostra fosse apenas de 23,6%, enquanto estudos mundiais relatam uma prevalência de 30 a 50% (6, 7, 36). Esses estudos descrevem uma população de etnia diferente da nossa, chegando a um total de 98% de pacientes brancas, como nos relatam Mello e colaboradores(36), contra 53,5% de brancas no total das pacientes por nós estudadas.

Quando analisamos nossos dados, encontramos uma frequência grande de fetos restritos nos dois grupos, um total de 81,3% de fetos abaixo do percentil 10, segundo a curva de Hadlock(62). Porém, quando observamos o número de recém-nascidos pequenos para idade gestacional (PIG), segundo Fenton(63), o total não ultrapassa 52,7% nos dois grupos. Essa discrepância é reportada na nossa população há longa data, mesmo quando usamos outras curvas intra-útero de crescimento como a de Alexander(77). Essa diferença entre fetos restritos intraútero e PIGs é mais evidente em idades gestacionais abaixo de 34 semanas, conforme publicação de nosso serviço que estudou esses casos (78). Para resolvermos essas diferenças seriam necessárias curvas de crescimento intraútero e pós-natais baseadas em características próprias populacionais. Isso vem sendo tentado com a publicação de uma nova curva de crescimento intra-útero da Organização Mundial de Saúde (79), estudo do qual o Brasil foi um dos países participantes. Outro esforço nesse sentido, foi o trabalho realizado no Brasil, que propôs uma nova curva de normalidade de avaliação de pequenos para idade gestacional publicada em 2011(80). Por ocasião da realização do nosso estudo, 2009 a 2014, as curvas utilizadas para avaliar restrição de crescimento fetal era a de Hadlock, e a utilizada para avaliar pequenos para a idade gestacional era a de Fenton, sendo toda a nossa população classificada dessa maneira.

Importante ainda salientarmos que a conduta assistencial na Clínica Obstétrica é a de postergar a resolução da gestação desde que não haja piora clínica materna nem alteração da vitalidade fetal, com alvo de 37 semanas caso as condições maternas e fetais permitam. Uma vez que adotamos uma conduta expectante, na medida em que não resolvemos precocemente a gestação, a doença PE instalada aumenta a cada semana a chance de restrição de crescimento fetal (RCF). Porém, a presença de trombofilia não implicou na piora

desse resultado sendo que, inclusive, tivemos uma maior frequência de restritos e pequenos para a idade gestacional, entre as pacientes não trombofílicas (resultado sem diferença estatisticamente significativa). Não foi o que encontraram Mello e colaboradores(36) no que tange à RCF e peso ao nascer. Os autores, ao estudarem 406 pacientes com pré-eclâmpsia grave, encontraram 206 (50%) com trombofilia e, entre essas, houve uma frequência maior de RCF (60,6% X 30,5%, $p=0.000001$) e menor peso ao nascer (1.107 g X 1.893 g, $p=0.000044$).

Quando analisamos a idade gestacional na internação, ou seja, que corresponde ao início do quadro de pré-eclâmpsia grave, entre as pacientes trombofílicas, a internação se deu em média nove dias antes, com uma tendência à maior precocidade da doença nessas pacientes. Porém, essa diferença não foi estatisticamente significativa (27,55 semanas X 28,74 semanas, $p=0.084$). Da mesma forma, a idade gestacional do parto foi, em média, nove dias mais precoce, porém, sem diferença estatisticamente significativa (30,27 semanas X 31,51 semanas, $p=0.115$). Se observamos os resultados de Gerhardt e colaboradores (44) que, em uma população de apenas 97 pacientes com história de pré-eclâmpsia grave, identificaram quatro pacientes positivas para mutação da protrombina (4,1%) e a presença dessa mutação determinou uma maior precocidade na idade gestacional do parto (24,5 semanas x 30,1 semanas, $p=0.006$), de modo algum conseguimos comparar aos nossos resultados. Vale lembrar que todas essas mutações têm penetrâncias diferentes, determinando fenótipos diferentes. Isso é largamente discutido na literatura no que tange ao risco de eventos tromboembólicos (6), e provavelmente tem sua representação também nos eventos adversos placenta mediados. Aqui mais uma vez, devemos lembrar que as populações do nosso estudo e do trabalho alemão são diferentes, com etnias diferentes e penetrâncias gênicas diferentes.

Da mesma maneira, Mello e colaboradores(36) demonstram uma maior precocidade do início do quadro de PE (antes de 28 semanas), entre as pacientes com trombofilia (57,3% x 19%, $p=0.000001$), e parto mais precoce (31,8 semanas X 35,9 semanas, $p=0.002$), resultados que também não se assemelham aos nossos. Como já dissemos, nessa coorte italiana, os autores encontraram frequência duas vezes maior que a nossa de pacientes

trombofílicas (50% x 23,6%) entre as que tiveram PE grave, com uma população 98% branca e provavelmente com expressões das mutações gênicas diferentes.

Ao analisarmos os nossos dados de repercussões clínicas maternas, não constatamos diferença quanto às manifestações neurológicas (eclâmpsia e iminência de eclâmpsia), sendo que o resultado se igualou ao trabalho italiano(36), que embora tenha apresentado resultados diferentes do nosso, se assemelha muito no que se refere ao método utilizado. Porém, quando observamos as alterações laboratoriais das pacientes do nosso trabalho, vemos entre aquelas com trombofilia maior frequência de proteinúria maciça ($>5,0\text{gr}/24$ horas) (39,9% X 26,5%, $p=0,226$) e creatinina acima de 1,1 mg/dL (30% X 18,6%, $p=0,193$), resultados que não foram estatisticamente significativos, mas que talvez poderiam ter sido, se aumentássemos o tamanho da amostra. Ao analisarmos plaquetopenia abaixo de 100 mil/ mm^3 , observamos uma clara tendência desse evento ser mais frequente entre as trombofílicas (43,3% X 24,7%, $p=0,056$). E, por fim, as alterações laboratoriais em conjunto (plaquetas abaixo de 100 mil/ mm^3 , ou AST/ALT acima de 70mg/dL, ou creatinina acima de 1,1 mg/dL) foram muito mais frequentes entre as pacientes com trombofilias (76,6% X 47,4%, $p=0,017$), resultados estatisticamente significativos. Todas essas alterações sugerem uma pior evolução clínica materna para as pacientes com trombofilia. Mello e colaboradores(36), por terem uma amostra maior de pacientes e com uma frequência maior de trombofílicas, demonstram isso claramente ao indicarem uma maior incidência de coagulação intravascular disseminada(11,2% X 4,5%, $p=0,021$) e de falência renal (9,2% X 1,2%, $p=0,00064$) entre as pacientes com trombofilias estudadas por eles.

Ao estudarmos eventos pós-natais, não encontramos rigorosamente diferença entre os recém-nascidos do Grupo estudo e do Grupo controle, ou seja, não existe uma pior evolução dos fetos de mães trombofílicas após o parto no que tange à internação em UTI, síndrome de desconforto respiratório, intubação orotraqueal, oxigenioterapia, uso de surfactante, sepse neonatal, hipoglicemia, icterícia, anemia, hemorragia intracraniana, enterocolite. Porém, ao analisarmos conjuntamente óbito fetal e óbito neonatal (precoce e tardio), o que chamamos de mortalidade perinatal, percebemos uma frequência maior de eventos entre as gestantes com trombofilia (42,9% X 29,4%, $p=0,195$). Embora essa diferença

não tenha sido estatisticamente significativa, o risco relativo de mortalidade perinatal das pacientes trombofílicas em relação às não trombofílicas é de 1,459 (IC 95% 0,85 – 2,50). Se compararmos os nossos resultados com os de Mello e colaboradores(36), vemos que para esse mesmo dado estudado, os autores encontram 9,2% de morte perinatal entre as pacientes com trombofilia contra 1,5% entre as sem trombofilia ($p=0,00064$), ou seja, uma diferença muito maior, com risco relativo de 6,1 (IC 95% 1,84 – 20,45) de morte perinatal entre as pacientes com trombofilia. Conforme citado anteriormente, nosso resultado mostrou-se com um poder de teste de 36,8% e para que o aumentássemos para 80% deveríamos acrescentar o número de pacientes estudadas de 127 para 423, um número final parecido com o da coorte italiana ($n=406$). Por outro lado, a necessidade de tamanho amostral maior nos leva ao questionamento sobre a real relevância clínica do evento.

Por fim, é importante salientarmos que a população brasileira tem características étnicas e genéticas diferentes da população europeia ou da América do Norte. Não existe nenhum estudo populacional que nos responda qual é a prevalência de trombofilias entre a população brasileira e, muito menos, entre as pacientes com formas graves de pré-eclâmpsia em nosso meio. Os nossos resultados mostraram uma frequência menor de pacientes com trombofilias entre aquelas com pré-eclâmpsia grave, quando comparados a estudos internacionais. Ainda assim, a presença de trombofilias não determinou piora significativa dos resultados perinatais. Quanto aos resultados maternos, parece haver uma piora dos parâmetros laboratoriais sem repercussões clínicas maternas. O aumento do número de pacientes estudadas se faz necessário em nosso meio, para determinar o real impacto da presença de trombofilias para desfechos maternos e perinatais, uma vez que nossa população tem características étnicas diferentes daquelas dos trabalhos já publicados.

7. CONCLUSÕES

Este estudo que avaliou mulheres portadoras de pré-eclâmpsia grave investigadas para trombofilias, permitiu concluir que:

- a) a presença de trombofilia se associa a uma piora nos parâmetros laboratoriais maternos sem, contudo, implicar na piora de parâmetros clínicos maternos;
- b) a trombofilia não piora os desfechos perinatais, ao menos na amostra estudada.

ANEXOS

ANEXO1: carta de aprovação da CAPPESP

Hospital das Clínicas da FMUSP Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq
---	---

PROJETO DE PESQUISA

Título: ESTUDO RETROSPECTIVO DOS RESULTADOS PERINATAIS DAS FORMAS GRAVES DE SÍNDROMES HIPERTENSIVAS NA GESTAÇÃO ASSOCIADAS ÀS TROMBOFILIAS
Pesquisador Responsável: Rossana Pulcineli Vieira Francisco **Versão:** 3
Pesquisador Executante: Fernanda Spadotto Baptista **CAAE:** 19179913.4.0000.0068
Coautores: Vera Lúcia Jornada Krebs, Maria Rita de Figueiredo Lemos Bortolotto, Rossana Pulcineli Vieira Francisco
Finalidade acadêmica: Mestrado
Orientador: Rossana Pulcineli Vieira Francisco
Instituição: HCFMUSP
Departamento: OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 11057

Número do Parecer: 1.037.589

Data da Relatoria: 22/04/2015

Apresentação do Projeto: Os pesquisadores apresentam para a apreciação da CAPPesq emenda ao projeto de pesquisa para ampliar o período de estudo e o número de participantes. Mostram também que o número de participantes até o momento, com o intervalo de tempo estipulado anteriormente, é de 36, o que impossibilita a análise. Desse modo, sugerem o aumento do período analisado para outubro de 2009 a outubro de 2014, o que propiciaria a inclusão de mais 50 participantes.

Objetivo da Pesquisa: A emenda apresentada visa adequar o número de participantes, estendendo o período de estudo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: Não há alteração dos riscos e benefícios.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: A emenda visa viabilizar a análise dos dados, o que é essencial para que se obtenha respostas para as hipóteses levantadas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Não há necessidade de alterações.

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar
CEP 05403-010 - São Paulo - SP.
55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Recomendações: Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Os pesquisadores apresentam para a apreciação da CAPPesq emenda ao projeto de pesquisa para ampliar o período de estudo e o número de participantes, visando a viabilização da análise estatística dos dados. Também solicitam a mudança da pesquisadora executante para a Dra. Fernanda Spadotto Baptista no lugar da Dra. Fernanda Peres Mastrocola. A emenda proposta não altera o risco mínimo dos participantes (estudo retrospectivo a partir de prontuários das participantes e seus recém-nascidos) e não há empecilhos para a sua aprovação.

Situação do Parecer: Aprovado.

Necessita Apreciação da CONEP: Não.

São Paulo, 22 de Abril de 2015

Prof. Dr. Alfredo José Mansur
Coordenador
Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

REFERÊNCIAS

1. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp O, Moller AB, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *The Lancet Global Health*. 2014;2(6):e323-33.
2. IPEA. Objetivos de Desenvolvimento do Milênio: Relatório Nacional de Acompanhamento. In: (SPI/MP) SdPeDE, editor. Brasília, Brasil: Governo Federal - Brasil; 2014.
3. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. 2013;122(5):1122-31.
4. Zugaib M. Zugaib Obstetrícia. Terceira Edição ed. Barueri, São Paulo: Manole; 2016.
5. De Wolf F, De Wolf-Peeters C, Brosens I, Robertson WB. The human placental bed: electron microscopic study of trophoblastic invasion of spiral arteries. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1980;137(1):58-70.
6. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e691S-736S.
7. Stella CL, Sibai BM. Thrombophilia and adverse maternal-perinatal outcome. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2006;49(4):850-60.
8. Middeldorp S. Thrombophilia and pregnancy complications: cause or association? *Journal of Thrombosis and Haemostasis : JTH*. 2007;5 Suppl 1:276-82.
9. Simcox LE, Ormsher L, Tower C, Greer IA. Thrombophilia and Pregnancy Complications. *International Journal of Molecular Sciences*. 2015;16(12):28418-28.
10. Nelson SM, Greer IA. Thrombophilia and the risk for venous thromboembolism during pregnancy, delivery, and puerperium. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2006;33(3):413-27.
11. Di Prima FA, Valenti O, Hyseni E, Giorgio E, Faraci M, Renda E, et al. Antiphospholipid Syndrome during pregnancy: the state of the art. *Journal of Prenatal Medicine*. 2011;5(2):41-53.
12. Pieroni F, Lourenco DM, Morelli VM, Maffei FH, Zago MA, Franco RF. Cytokine gene variants and venous thrombotic risk in the BRATROS (BRAZILIAN THROMBOSIS STUDY). *Thrombosis Research*. 2007;120(2):221-9.
13. Pereira AC, Lourenco DM, Maffei FH, Morelli VM, Rollo HA, Zago MA, et al. A transcobalamin gene polymorphism and the risk of venous thrombosis. The BRATROS (Brazilian Thrombosis Study). *Thrombosis Research*. 2007;119(2):183-8.
14. Zugaib M. Protocolos Assistenciais da Clínica Obstétrica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. 4 th ed. São Paulo: Atheneu; 2011.
15. ACOG Practice Bulletin No. 138: Inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. 2013;122(3):706-17.

16. Greer IA, Aharon A, Brenner B, Gris JC. Coagulation and placenta-mediated complications. *Rambam Maimonides Medical Journal*. 2014;5(4):e0034.
17. Battinelli EM, Marshall A, Connors JM. The role of thrombophilia in pregnancy. *Thrombosis*. 2013;2013:516420.
18. Kawaguchi S, Yamada T, Takeda M, Nishida R, Yamada T, Morikawa M, et al. Changes in d-dimer levels in pregnant women according to gestational week. *Pregnancy Hypertension*. 2013;3(3):172-7.
19. Demir C, Dilek I. Natural coagulation inhibitors and active protein c resistance in preeclampsia. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*. 2010;65(11):1119-22.
20. Bittar RE. Estudo sequencial da coagulação sanguínea na doença hipertensiva específica da gestação [Doutorado]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 1990.
21. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Journal of Thrombosis and Haemostasis : JTH*. 2006;4(2):295-306.
22. Hughes GR. Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant. *British Medical Journal (Clinical Research ed)*. 1983;287(6399):1088-9.
23. Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, Reading JC, Scott JR. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. *Obstetrics and Gynecology*. 1992;80(4):614-20.
24. Tincani A, Balestrieri G, Danieli E, Faden D, Lojacono A, Acaia B, et al. Pregnancy complications of the antiphospholipid syndrome. *Autoimmunity*. 2003;36(1):27-32.
25. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 2002;346(10):752-63.
26. Mulla MJ, Brosens JJ, Chamley LW, Giles I, Pericleous C, Rahman A, et al. Antiphospholipid antibodies induce a pro-inflammatory response in first trimester trophoblast via the TLR4/MyD88 pathway. *American Journal of Reproductive Immunology (New York, NY : 1989)*. 2009;62(2):96-111.
27. de Jesus GR, Agmon-Levin N, Andrade CA, Andreoli L, Chighizola CB, Porter TF, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force report on obstetric antiphospholipid syndrome. *Autoimmunity Reviews*. 2014;13(8):795-813.
28. Yu H, Yang Z, Ding X, Wang Y, Han Y. Effects of serum from patients with early-onset pre-eclampsia, HELLP syndrome, and antiphospholipid syndrome on fatty acid oxidation in trophoblast cells. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2015;292(3):559-67.
29. Practice Bulletin No. 132: Antiphospholipid syndrome. *Obstetrics and Gynecology*. 2012;120(6):1514-21.
30. Shehata HA, Nelson-Piercy C, Khamashta MA. Management of pregnancy in antiphospholipid syndrome. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*. 2001;27(3):643-59.
31. Clark EA, Silver RM, Branch DW. Do antiphospholipid antibodies cause preeclampsia and HELLP syndrome? *Current Rheumatology Reports*. 2007;9(3):219-25.

32. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *British Journal of Haematology*. 2006;132(2):171-96.
33. Chauleur C, Galanaud JP, Alonso S, Cochery-Nouvellon E, Balducchi JP, Mares P, et al. Observational study of pregnant women with a previous spontaneous abortion before the 10th gestation week with and without antiphospholipid antibodies. *Journal of Thrombosis and Haemostasis : JTH*. 2010;8(4):699-706.
34. Abou-Nassar K, Carrier M, Ramsay T, Rodger MA. The association between antiphospholipid antibodies and placenta mediated complications: a systematic review and meta-analysis. *Thrombosis Research*. 2011;128(1):77-85.
35. Branch DW, Porter TF, Rittenhouse L, Caritis S, Sibai B, Hogg B, et al. Antiphospholipid antibodies in women at risk for preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2001;184(5):825-32; discussion 32-4.
36. Mello G, Parretti E, Marozio L, Pizzi C, Lojacono A, Frusca T, et al. Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia: results of a large-scale, case-controlled study. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2005;46(6):1270-4.
37. Yamada H, Atsumi T, Kobashi G, Ota C, Kato EH, Tsuruga N, et al. Antiphospholipid antibodies increase the risk of pregnancy-induced hypertension and adverse pregnancy outcomes. *Journal of Reproductive Immunology*. 2009;79(2):188-95.
38. Yamada H, Atsumi T, Amengual O, Koike T, Furuta I, Ohta K, et al. Anti-beta2 glycoprotein-I antibody increases the risk of pregnancy-induced hypertension: a case-controlled study. *Journal of Reproductive Immunology*. 2010;84(1):95-9.
39. do Prado AD, Piovesan DM, Staub HL, Horta BL. Association of anticardiolipin antibodies with preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics and Gynecology*. 2010;116(6):1433-43.
40. Heilmann L, Schorsch M, Hahn T, Fareed J. Antiphospholipid syndrome and pre-eclampsia. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2011;37(2):141-5.
41. Marchetti T, de Moerloose P, Gris JC. Antiphospholipid antibodies and the risk of severe and non-severe pre-eclampsia: the NOHA case-control study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis : JTH*. 2016;14(4):675-84.
42. Dekker GA, de Vries JI, Doelitzsch PM, Huijgens PC, von Blomberg BM, Jakobs C, et al. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1995;173(4):1042-8.
43. Kupfermanc MJ. Thrombophilia and pregnancy. *Reproductive Biology and Endocrinology : RB&E*. 2003;1:111.
44. Gerhardt A, Goecke TW, Beckmann MW, Wagner KJ, Tutschek B, Willers R, et al. The G20210A prothrombin-gene mutation and the plasminogen activator inhibitor (PAI-1) 5G/5G genotype are associated with early onset of severe preeclampsia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis : JTH*. 2005;3(4):686-91.
45. Dizon-Townson D, Miller C, Sibai B, Spong CY, Thom E, Wendel G, Jr., et al. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. *Obstetrics and Gynecology*. 2005;106(3):517-24.
46. Muetze S, Leeners B, Orllepp JR, Kuse S, Tag CG, Weiskirchen R, et al. Maternal factor V Leiden mutation is associated with HELLP syndrome in

Caucasian women. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. 2008;87(6):635-42.

47. van Pampus MG, Dekker GA, Wolf H, Huijgens PC, Koopman MM, von Blomberg BM, et al. High prevalence of hemostatic abnormalities in women with a history of severe preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1999;180(5):1146-50.

48. Alfircvic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*. 2002;101(1):6-14.

49. Said JM, Higgins JR, Moses EK, Walker SP, Borg AJ, Monagle PT, et al. Inherited thrombophilia polymorphisms and pregnancy outcomes in nulliparous women. *Obstetrics and Gynecology*. 2010;115(1):5-13.

50. Figueiro-Filho EA, Oliveira VM, Coelho LR, Breda I. [Serum markers of inherited thrombophilia and antiphospholipid antibodies in pregnant women with previous history of severe pre-eclampsia]. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia : Revista da Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia*. 2012;34(1):40-6.

51. Wang X, Bai T, Liu S, Pan H, Wang B. Association between thrombophilia gene polymorphisms and preeclampsia: a meta-analysis. *PloS One*. 2014;9(6):e100789.

52. Fong FM, Sahemey MK, Hamed G, Eyitayo R, Yates D, Kuan V, et al. Maternal genotype and severe preeclampsia: a HuGE review. *American Journal of Epidemiology*. 2014;180(4):335-45.

53. Kahn SR, Platt R, McNamara H, Rozen R, Chen MF, Genest J, Jr., et al. Inherited thrombophilia and preeclampsia within a multicenter cohort: the Montreal Preeclampsia Study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2009;200(2):151.e1-9; discussion e1-5.

54. Rodger MA, Betancourt MT, Clark P, Lindqvist PG, Dizon-Townson D, Said J, et al. The association of factor V leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS Medicine*. 2010;7(6):e1000292.

55. Lykke JA, Bare LA, Olsen J, Lagier R, Arellano AR, Tong C, et al. Thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: results from the Danish National Birth Cohort. *Journal of Thrombosis and Haemostasis : JTH*. 2012;10(7):1320-5.

56. Koual M, Abbou H, Carbonnel M, Picone O, Ayoubi JM. Short-term outcome of patients with preeclampsia. *Vascular Health and Risk Management*. 2013;9:143-8.

57. Dehkordi MA, Soleimani A, Haji-Gholami A, Vardanjani AK, Dehkordi SA. Association of Deficiency of Coagulation Factors (Prs, Prc, ATIII) and FVL Positivity with Preeclampsia and/or Eclampsia in Pregnant Women. *International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research*. 2014;8(4):5-11.

58. Tufano A, Coppola A, Maruotti GM, Martinelli P, Cerbone AM, Di Minno G. HELLP syndrome and its relation with the antiphospholipid syndrome. *Blood transfusion = Trasfusione del Sangue*. 2014;12(1):114-8.

59. Appenzeller S, Souza FH, Wagner Silva de Souza A, Shoenfeld Y, de Carvalho JF. HELLP syndrome and its relationship with antiphospholipid

syndrome and antiphospholipid antibodies. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2011;41(3):517-23.

60. Rodger MA, Walker MC, Smith GN, Wells PS, Ramsay T, Langlois NJ, et al. Is thrombophilia associated with placenta-mediated pregnancy complications? A prospective cohort study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis : JTH*. 2014;12(4):469-78.

61. Kahhale S, Zugaib M. *Síndromes Hipertensivas na Gravidez*. São Paulo: Atheneu; 1995.

62. Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. *Radiology*. 1991;181(1):129-33.

63. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatrics*. 2013;13:59.

64. Avery ME. Hyaline Membrane. In: D FB, G WR, editors. *The Lung and its Disorders in The Newborn Infant*. 4 ed. Philadelphia: WB Sanders; 1981.

65. Polin RA. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2012;129(5):1006-15.

66. Adamkin DH. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics*. 2011;127(3):575-9.

67. *Fisiopatologia e tratamento do recém-nascido*. 4 ed. Rio de Janeiro: Medsi; 1999. p. 630-726.

68. Schulman I. The anemia of prematurity. *The Journal of Pediatrics*. 1959;54(5):663-72.

69. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *The Journal of Pediatrics*. 1978;92(4):529-34.

70. Neu J, Mihatsch W. Recent developments in necrotizing enterocolitis. *JPEN Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2012;36(1 Suppl):30s-5s.

71. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*. 2007;39(2):175-91.

72. Gris JC, Chauleur C, Molinari N, Mares P, Fabbro-Peray P, Quere I, et al. Addition of enoxaparin to aspirin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with severe pre-eclampsia. The pilot randomised controlled NOH-PE trial. *Thrombosis and Haemostasis*. 2011;106(6):1053-61.

73. de Vries JI, van Pampus MG, Hague WM, Bezemer PD, Joosten JH. Low-molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with inheritable thrombophilia: the FRUIT-RCT. *Journal of Thrombosis and Haemostasis : JTH*. 2012;10(1):64-72.

74. Roberge S, Demers S, Nicolaides KH, Bureau M, Cote S, Bujold E. Prevention of pre-eclampsia by low-molecular-weight heparin in addition to aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2016;47(5):548-53.

75. Rodger MA, Carrier M, Le Gal G, Martinelli I, Perna A, Rey E, et al. Meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications. *Blood*. 2014;123(6):822-8.

76. Rodger MA, Langlois NJ, de Vries JI, Rey E, Gris JC, Martinelli I, et al. Low-molecular-weight heparin for prevention of placenta-mediated pregnancy

complications: protocol for a systematic review and individual patient data meta-analysis (AFFIRM). *Systematic Reviews*. 2014;3:69.

77. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstetrics and Gynecology*. 1996;87(2):163-8.

78. Rodrigues FP, Martinelli S, Bittar RE, Francisco RP, Zugaib M. [Comparison between two growth curves for small for gestational age diagnosis]. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia : Revista da Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia*. 2015;37(2):59-63.

79. Kiserud T, Piaggio G, Carroli G, Widmer M, Carvalho J, Neerup Jensen L, et al. The World Health Organization Fetal Growth Charts: A Multinational Longitudinal Study of Ultrasound Biometric Measurements and Estimated Fetal Weight. *PLoS Medicine*. 2017;14(1):e1002220.

80. Pedreira CE, Pinto FA, Pereira SP, Costa ES. Birth weight patterns by gestational age in Brazil. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*. 2011;83(2):619-25.