ANDRÉ LUIZ MALAVASI LONGO DE OLIVEIRA

Trombofilias maternas hereditárias com e sem tromboembolismo venoso: resultados maternos e neonatais



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

São Paulo 2010

ANDRÉ LUIZ MALAVASI LONGO DE OLIVEIRA

Trombofilias maternas hereditárias com e sem tromboembolismo venoso: resultados maternos e neonatais

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: Prof. Dr. Roberto Eduardo Bittar

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Oliveira, André Luiz Malavasi Longo de

Trombofilias maternas hereditárias com e sem tromboembolismo venoso : resultados maternos e neonatais / André Luiz Malavasi Longo de Oliveira. -- São Paulo, 2010.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Obstetrícia e Ginecologia.

Orientador: Roberto Eduardo Bittar.

Descritores: 1.Trombofilia/genética 2.Tromboembolia venosa 3.Protrombina/genética 4.Proteína S 5.Proteína C 6.Deficiência de antitrombina III 7.Pré-eclampsia 8.Descolamento prematuro da placenta 9.Trabalho de parto prematuro 10.Hemorragia/complicações

USP/FM/DBD-190/10

Dedico esta dissertação aos meus pais, Vânia e Rivaldo, aos quais tudo devo;

Aos meus amados filhos, Rafael e Vitor, razão de toda minha vida;

À minha amada esposa, agradeço a Deus por tê-la conhecido, o Sol que irradia minha vida;

Às minhas avós, Maria e Vicência, às quais nunca poderei retribuir tudo que por mim fizeram;

Ao meu saudoso avô Raul, que tantas vezes me incentivou a abraçar a Medicina;

À minha querida irma Caterina e ao meu querido tio Ângelo, pelo amor que sempre me deram.

AGRADECIMENTOS

Este árduo e singelo trabalho foi fruto da ajuda de muitas pessoas que, incondicionalmente, acreditaram em meus esforços e, sem as quais, eu não teria chegado até aqui.

A intenção dos agradecimentos era de objetividade e síntese mas, são tantas as pessoas caras a mim, que não pude me furtar de agradecê-las em sua plenitude.

Ao Professor Marcelo Zugaib, agradeço pelo seu exemplo de retidão, disciplina e bondade.

Ao Professor Bittar, a quem agradeço com minha mais distinta admiração, muito mais que um amigo.

À Rossana, agradeço pelo seu exemplo de dedicação e zelo à Clínica Obstétrica e pelos incontáveis ensinamentos, tão importantes à minha formação.

À Professora Roseli Nomura, Nilton Takiuti, Mário Macoto Kondo, Silvio Martinelli, Rodrigo Ruano e Vitor Bunduki, pelos valorosos conselhos sobre este trabalho e, principalmente, pela amizade.

Ao Leonardo Ceccon, pelos valiosos conselhos e exemplos de integridade e, principalmente, por sua amizade.

À Soraia Cristina, pelo exemple de dedicação e empenho.

À Elenir, pelo exemplo de perseverança e dedicação.

Às amigas do Setor de Trombofilias, Ana Kondo, Maria Rita Bortolotto, Fernanda Spadotto e Venina Isabel Viana de Barros.

Aos amigos da Clínica Obstétrica,

Prof. Dr. Bussâmara Neme, Prof. Dr. Soubhi Kahhale, Marco Antonio B. Lopes, Maria de Lourdes Brizot, Adolfo Wenjaw Liao, Andreia Sapienza, Adriana Lippi Waissman, Alan Garcia da Silva, Alexandre Emmanoel, Alexandre Massao Nozaki, Amadeu Ferreira dos Santos, Cristiane Ortigosa, Eduardo Emmanoel, Eliane Aparecida Alves, Fabio Roberto Cabar, Evangelina Neta de Freitas Gomes, Fatima Abdul F. Magalhães, Felipe Silva Fittipaldi, Inêz Muras Fuentes, Joelma Queiroz de Andrade, Jorge Demetrio B. Neto, Koji Fushida, Lisandra Stein Bernardes, Marcelo Graziano Custódio, Marco Aurelio K. Galletta, Maria Okumura, Mário Henrique B. de Carvalho, Marina Martins Da Silva, Mirian Regina Souto, Osvaldo Tsuguyoshi Toma, Pedro Paulo Pereira, Renata Lopes Ribeiro, Rosa Maria S. Ruocco, Seizo Miyadahira, Thatianne Coutheux Trindade, Wagner Rodrigues Hernandez, Edécio A. de Moraes, Lilian Maria Lopes, Teresinha Hideko Tase, William Vieira S. Torres e Silvana Aparecida Candido de Andrade.

À Laura Penteado Aguiar, Maurício Graziano Custódio, Igor Delmutte, e Fábio Cardoso, pelo zelo com que me ajudaram a finalizar este trabalho.

Às gestantes trombofílicas, motivo príncipal de meu trabalho.

Doutor,

Só no teu coração pode haver medicina Porque toda a bondade é criação divina, E divino serás se, momento a momento, Buscares aplacar a dor e o sofrimento. O Pai da Medicina este aforismo escreve: "É longa a tua arte e tua vida é breve; Para vires a luz que a verdade irradia, Terás que tropeçar na vã filosofia". Mas não será em vão! Exausto, vai em frente! O que importa é lançar na terra uma semente, Que outros hão de vir e lhe darão cultivo Mantendo teu ideal eternamente vivo. - A Sagrada Missão de fazer medicina Com todo aquele amor que só Deus nos ensina! Se com isto és feliz, sem a glória falaz, És um bom sacerdote e podes ir em paz!

Vicente Felix de Queiroz Faculdade de Medicina da USP

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas e Siglas

Resumo

Summary

1. Introdução	01
2. Revisão de Literatura	
3. Objetivos	19
4. Casuística e Métodos	21
5. Resultados	31
6. Discussão	38
7. Conclusão	43
8. Anexos	45
9. Referências Bibliográficas	49

ABREVIATURAS E SIGLAS

A1298C - mutação pontual com troca da adenina pela citosina na posição 1298 do gene da enzima metilenotetraidrofolatoredutase (MTHFR)

AP1-Apgar 1º minuto

AP5-Apgar 5° minuto

AT- antitrombina

AVC- acidente vascular cerebral

CI - intervalo de confiança

CIVD - coagulação intravascular disseminada

DPP - descolamento prematuro de placenta

FVL - fator V de Leiden

g - grama

G20210A - substituição de guanina por adenina no nucleotídeo 20210

ILA -índice de líquido amniótico

IOT- intubação orotraqueal

IRA - insuficiência renal aguda

mL - mililitros

MMII - membros inferiores

MTHFR - metilenotetraidrofolato-redutase

MTHFR C677T - mutação pontual com troca da citosina pela timina na posição 677 do gene da enzima metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR)

OR - odds ratio

PAD - pressão arterial diastólica

PAS - pressão arterial sistólica

PC - proteína C

PS - proteína S

PT - protrombina

RCF - restrição de crescimento fetal

RN - recém-nascido

RPC - resistência à proteína C ativada

RR -risco relativo

SDR - síndrome do desconforto respiratório

TC - tomografia computadorizada

TEP - tromboembolismo pulmonar

TEV - tromboembolismo venoso

TVP - trombose venosa profunda

USG - ultrassonografia

UTI - unidade de terapia intensiva

RESUMO

OLIVEIRA, A.L.M.L. **Trombofilias maternas hereditárias com e sem tromboembolismo venoso: resultados maternos e neonatais** [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010. 59p.

O objetivo do presente estudo foi avaliar a diferença de resultados maternos e neonatais em gestações complicadas por trombofilias hereditárias em pacientes com e sem tromboembolismo venoso. Apesar do aumento de evidências, na literatura, sobre a associação de trombofilias congênitas e resultados obstétricos adversos, há ainda dúvida se pacientes trombofilicas com tromboembolismo venoso apresentam resultados maternos e neonatais piores que as pacientes trombofilicas sem tromboembolismo venoso. O estudo analisou 66 gestantes com trombofilias hereditárias, de forma retrospectiva observacional e comparativa, das quais 33 apresentavam tromboembolismo venoso e 36 o não apresentavam. Os principais desfechos relacionados a resultados maternos e neonatais adversos foram: pré-eclâmpsia grave, descolamento prematuro de placenta, restrição de crescimento fetal, natimortalidade, prematuridade e complicações hemorrágicas maternas. As trombofilias congênitas incluídas no estudo foram o fator V de Leiden (FVL), mutação da protrombina G20210A, mutação C677T do gene da 5,10-metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR), deficiência de proteína S, deficiência de proteína C e deficiência de antitrombina. Ambos os grupos apresentaram características populacionais similares. A ocorrência de complicações maternas e fetais/ neonatais foi similar nos dois grupos: pré-eclâmpsia grave (P=0.097), descolamento prematuro de placenta (P=0,478), restrição de crescimento fetal (P=0,868), natimortalidade (P=0,359), prematuridade (P=0,441) e complicações hemorrágicas maternas (P=0,478). Este estudo concluiu que a presença de tromboembolismo venoso em gestantes com trombofilia hereditária apresenta resultados maternos e neonatais semelhantes àquelas com trombofilias hereditárias sem tromboembolismo venoso.

Descritores: trombofilia, tromboembolia venosa, protrombina/genética, proteína S, proteína C, deficiência de antitrombina III, pré-eclâmpsia, descolamento prematuro da placenta, mortalidade fetal, trabalho de parto prematuro, hemorragia/complicações.

SUMMARY

OLIVEIRA, A.L.M.L. **Maternal inherited thrombophilias with or without venous thromboembolism: maternal and neonatal outcomes** [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2010. 59p.

The aim of this study was to evaluate differences in maternal and neonatal outcomes in pregnancies complicated by inherited thrombophilias between patients with and without venous thromboembolism. Despite increasing evidence in the literature indicating an association between inherited thrombophilias and adverse obstetric outcomes, doubts remain whether thrombophilic patients with venous thromboembolism present poorer maternal and neonatal outcomes than thrombophilic patients without venous thromboembolism. In this retrospective, observational and comparative study, 66 pregnant women with inherited thrombophilias, including 33 with venous thromboembolism and 36 without thromboembolism, were investigated. The main end-points analyzed were severe pre-eclampsia, placental abruption, fetal growth restriction, stillbirth, preterm delivery, and maternal hemorrhagic complications. The congenital thrombophilias included in this study were factor V Leiden (FVL), prothrombin G20210A mutation, C677T mutation in the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene, protein S deficiency, protein C deficiency, and antithrombin deficiency. The two groups were similar in terms of population characteristics. The frequency of maternal and fetal/neonatal complications was similar in the two groups: severe pre-eclampsia (P=0.097), placental abruption (P=0.478), fetal growth restriction (P=0.868), stillbirth (P=0.359), preterm delivery (P=0.441), and maternal hemorrhagic complications (P=0.478). This study concluded that venous thromboembolism in thrombophilic patients does not worsen maternal or neonatal outcomes when compared to thrombophilic patients without venous thromboembolism.

Keywords: thrombophilia, venous thromboembolism, prothrombin/genetics, protein S, protein C, antithrombin III deficiency, pre-eclampsia, placental abruption, fetal mortality, preterm labor, hemorrhage/complications.



1 INTRODUÇÃO

Conceitua-se trombofilia como o estado de hipercoagulabilidade com tendência à trombose decorrente de anomalias que alteram o equilíbrio hemostático em direção à formação ou persistência de fibrina^(1,2).

As trombofilias têm sido associadas a: pré-eclâmpsia, restrição de crescimento fetal (RCF), descolamento prematuro de placenta (DPP) e perdas fetais⁽³⁾. Predispõem ainda ao tromboembolismo venoso, que é uma das principais causas de mortalidade materna no mundo⁽⁴⁾, respondendo por 15% em países desenvolvidos⁽⁵⁾.

Os defeitos trombofilicos são eventos frequentes, encontrados em 15% da população ocidental, e responsáveis por 50% das tromboses venosas profundas (TVP) na gestação ^(6,7), sendo que a TVP ocorre em 0,1% das gestações ⁽⁸⁾.

As trombofilias são classificadas em hereditárias e adquiridas. As hereditárias, que predispõem à trombose por promover excessiva coagulação ou prejuízo da anticoagulação, incluem: o fator V de Leiden (FVL), a mutação do gene da protrombina G20210A, a mutação do gene da metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR), deficiência de antitrombina (AT), deficiência de proteína C (PC) e deficiência de proteína S (PS).

O tromboembolismo venoso (TEV) é a formação de coágulo sanguíneo no interior de um vaso contendo sangue venoso, que tanto pode permanecer no local de sua origem como migrar para território vascular adiante. Pode manifestar-se clinicamente em trombose venosa profunda (TVP) ou tromboembolismo pulmonar (TEP), com a presença de coágulo no interior de veias profundas dos membros inferiores e na circulação pulmonar arterial. É considerado a terceira vasculopatia mais comum, após coronariopatia e acidente vascular cerebral⁽⁹⁾.

Os defeitos trombofilicos avaliados no presente estudo (FVL, deficiências de antitrombina, proteína C, proteína S, mutações da MTHFR e protrombina) são responsáveis por 50% das tromboses em gestantes e puérperas, apesar de encontrados coletivamente em 15% da população ocidental⁽¹⁰⁾.

Desde que Conard *et al*.⁽¹¹⁾, em 1990, e De Stefano *et al*.⁽¹²⁾, em 1994, identificaram aumento de risco para tromboembolismo venoso em gestantes com trombofilia, muitos outros pesquisadores voltaram-se para esse tema, como Walker⁽¹³⁾ e McColl *et al*.⁽¹⁴⁾, em 1997, Gerhardt *et al*.⁽¹⁵⁾, em 2000, Martinelli *et al*.⁽¹⁶⁾, em 2002, Ellison *et al*.⁽¹⁷⁾, em 2004, Nelson & Greer ⁽¹⁸⁾ e Robertson *et al*.⁽¹⁹⁾, em 2006. Os primeiros estudos que associaram a pré-eclâmpsia às trombofilias foram conduzidos, em 1995, pelo grupo do pesquisador Dekker ^(20, 21), que, naquele mesmo ano, identificou frequência maior de alterações trombofilicas em casos com pré-eclâmpsia, particularmente naqueles cujo nascimento se deu antes da 28ª semana de gestação.

A ligação entre trombofilias e pré-eclâmpsia foi observada nas análises subsequentes de Dizon-Townson *et al.*⁽²²⁾, em 1996, Grandone *et al.*⁽²³⁾, em 1997, Nagy *et al.*⁽²⁴⁾, em 1998, e Kupferminc *et al.*⁽²⁵⁾, em 2000.

Estudos caso-controle como os de Kupferminc *et al.*⁽²⁵⁾, em 2000, e de Alfirevic *et al.*⁽²⁶⁾, em 2001, e estudos prospectivos como o de Lindqvistet *et al.*⁽²⁷⁾, em 1999, confirmaram a associação entre pré-eclâmpsia e trombofilias. A revisão sistemática realizada por Alfirevic *et al.*⁽²⁸⁾, em 2002, relacionando trombofilias com resultados obstétricos desfavoráveis, encontrou maior prevalência de trombofilias em mulheres com pré-eclâmpsia comparadas com controles. No entanto, Livingston *et al.*, em 2001⁽²⁹⁾, Morrison *et al.*⁽³⁰⁾, em 2002, e Kaiser *et al.*⁽³¹⁾, em 2000, foram incapazes de reproduzir esses achados.

O descolamento prematuro de placenta (DPP) parece ter incidência aumentada em pacientes com trombofilia, segundo conclusão dos estudos conduzidos por Mousa e Alfirevic⁽³²⁾, em 2000, Many *et al*.⁽³³⁾, em 2001, e Robertson *et al*.⁽¹⁹⁾, em 2006. Entretanto, Infante-Rivard *et al*.⁽³⁴⁾ e Verspyck *et al*.⁽³⁵⁾, em 2002, e McCowan *et al*.⁽³⁶⁾, em 2003, não encontraram tal associação.

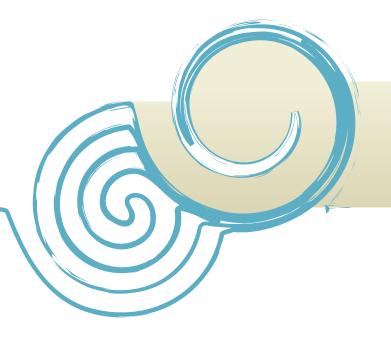
Grandone *et al.*⁽³⁷⁾, em 2002, demonstraram associação entre restrição de crescimento fetal (RCF) e trombofilias maternas, o que foi confirmado por Verspyck *et al.*(38), em 2004, Howley *et al.*⁽³⁹⁾, em 2005, ⁽³⁹⁾ e Robertson *et al.*⁽¹⁹⁾, em 2006.

As perdas fetais são relacionadas com trombofilias desde o estudo conduzido por Sanson *et al.* (40), em 1996. Meinardi *et al.* (41), em 1999, encontraram resultados semelhantes confirmados em estudo posterior de Wramsby *et al.* (42), em 2000. Santoro *et al.* (43), em 2005, encontraram prevalência maior de perdas fetais em pacientes com trombofilias. Sugiura *et al.* (44), em 2005, verificaram associação entre perdas fetais precoces e trombofilias. Robertson *et al.* (19), em 2006, identificaram a correlação existente entre abortamento e trombofilias. Entretanto, Lindqvist *et al.* (27), em 1999, e Murphy *et al.* (45), em 2000, não encontraram diferença estatística em abortamentos tardios com relação às trombofilias, assim como Buckling *et al.* (46), em 2000.

Apesar das complicações acima descritas, o manejo ideal das trombofilias, durante a gestação, ainda é motivo de controvérsia. Parte da população de mulheres carreadoras de trombofilias hereditárias nunca terá eventos clínicos⁽⁴⁷⁾, sendo difícil a estratificação do risco individual de complicações, havendo dúvida por parte do clínico em instituir ou não a terapêutica anticoagulante, como bem delineado pela oitava edição do "Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines" ⁽⁴⁸⁾, de 2008, adotado pelo ACOG⁽⁴⁹⁾, que considera na alínea 8.2.2 que "...para todas as gestantes com trombofilia e sem tromboembolismo venoso prévio, sugerimos observação clínica anteparto **OU** dose profilática de heparina de baixo peso molecular, com anticoagulação no puerpério (nível de evidência 2C)". Essa

decisão é particularmente importante no manejo da gestante carreadora de trombofilia hereditária, na qual as complicações clínicas podem ser potencialmente graves, até fatais, além do custo e desconforto da utilização da medicação.

As dúvidas quanto ao tratamento desses casos e a ausência de estudos, na literatura, que demonstrem possíveis diferenças de resultados das trombofilias hereditárias em gestantes com e sem trombose venosa nos motivou ao estudo proposto.



REVISÃO DE LITERATURA

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Trombofilias hereditárias e risco de tromboembolismo na gravidez

Conard *et al.* (11), em 1990, e De Stefano *et al.* (12), em 1994, estimam o risco para tromboembolismo venoso em gestantes com deficiência de antitrombina em 32 a 60%. Walker (13), em 1997, avalia o risco de TEV para gestantes com deficiência de antitrombina, na ausência de terapia anticoagulante, em aproximadamente 60%. Outros estudos de coorte, como o de Van der Meer *et al.* (50), e caso controle, como o de Murphy at al. (45), apresentaram estimativas de risco para trombose, na gestação, mais acuradas para as trombofilias hereditárias mais comuns e que suportam os estudos observacionais iniciais.

Robertson *et al.* ⁽¹⁹⁾, em 2006, realizam uma revisão sistemática que inclui nove estudos, num total de 2.526 gestações, que tem o propósito de estimar o risco de TVP em gestantes com trombofilia. Nesse estudo, com exceção da heterozigose para metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) C677T, todas as trombofilias hereditárias associam-se com risco aumentado para TVP. No estudo feito pelos autores acima, o risco de TVP para o fator V de Leiden heterozigoto é de 9,32 (IC 95% de 5,44–12,70); para a forma homozigota, de 34,40 (IC 95% de 9,86–120,05); para a deficiência de antitrombina, de 4,69 (IC de 1,30–16,96); para a deficiência de proteína C, de 4,76 (IC de 2,15–10,57); para a deficiência de proteína S, de 3,19 (IC de 1,48–6,86); para a mutação da protrombina G20210A forma heterozigota, de 6,80 (IC 95% de 2,46–19,77), e forma homozigota, de 26,36 (IC 95% de 1,24–559,29) e para a mutação da metilenotetrahidrofolato redutase forma heterozigota, de 0,74 (IC 95% de 0,22–2,49).

Nessa revisão sistemática, os dados de homozigo tos para metileno tetra hidrofolato redutase variam. Isso pode ter sido causado por mulheres que, no estudo, utilizaram suplementação com folato, já que este tem o potencial de modificar os níveis de

homocisteína e os efeitos sobre a TVP. A conclusão do estudo, entretanto, falha em identificar risco significativo para homozigose da MTHFR com risco de 1,83 (95% IC, 0,95-3,51).

Gerhardt et al. (15), em 2000, estudam 119 mulheres que apresentaram TVP, durante a gestação e o puerpério, e 233 controles pareadas por idade. Calculou-se o risco para um primeiro episódio de TVP em associação com trombofilia hereditária, utilizando um modelo multivariado com correção para índice de massa corpórea maior que 30 e o uso de contraceptivos orais. A presença de FVL associou-se a um risco de 9,0 (95% CI, 4,7-117,4), a mutação da protrombina G20210A a um risco de 10,8 (95% CI, 2,9–40,3), deficiência de antitrombina a um risco de 6,2 (2,2–17,3) e a deficiência de proteína S a um risco de 3,2 (95% CI, 1,3-8,0). A deficiência de proteína C não se associou a aumento significativo do risco de apresentar TVP pela primeira vez. A combinação de FVL e mutação da protrombina G20210A mostrou um risco para o primeiro episódio de TVP de 69, apesar de, no estudo, apenas uma mulher ter apresentado esse defeito combinado e pertencer ao grupo de recorrência de tromboembolismo. As mulheres com tromboembolismo recorrente tiveram aumento na prevalência de trombofilias, com duas vezes mais risco de deficiência de antitrombina e três vezes mais risco de deficiência de proteína C. A combinação de FVL e mutação da protrombina G20210A foi observada em 12,8% das pacientes com trombose recorrente. Assumindo-se um risco basal de TVP de 0,66/1.000 gestações em populações ocidentais, como citado por Greer et al. (6), o risco atual de trombose para o FVL é 1:500, 1:200 para mutação da protrombina G20210A, e 4,6:100 para a combinação desses defeitos. Suportando essas estimativas teóricas, o risco para trombose associada à trombofilia foi calculado utilizando-se um estudo retrospectivo de 72.000 gestações com 62 casos de TVP confirmadas objetivamente. O cálculo de risco foi baseado na prevalência de populações ocidentais e observou-se que o risco para trombose foi de 1:437 para FVL, 1:113 para deficiência de proteína C, 1:2,8 para deficiência de antitrombina do tipo I (quantitativo) e 1:42 para tipo II (qualitativo).

Martinelli *et al.* (16), em 2002, reportam um estudo caso controle com primeiro episódio de TVP durante a gravidez e puerpério, com estimativas similares de risco para FVL de 10,6 (95% CI, 5,6–20,4), mas consideravelmente menor para mutação da protrombina G20210A, de apenas 2,9 (95% CI, 1,0–8,6). É incerto qual a razão dessas diferenças em dois estudos com populações similares europeias.

2.2 Trombofilias hereditárias e pré-eclâmpsia

Os primeiros estudos correlacionando pré-eclâmpsia com as trombofilias foram conduzidos, em 1995, pelo grupo do pesquisador Dekker (20,21), que, nesse mesmo ano, identificou frequência maior de alterações trombofilicas em casos com pré-eclâmpsia, particularmente nos que tiveram parto antes da 28ª semana de gestação. A ligação entre FVL e pré-eclâmpsia é observada nas análises subsequentes de Dizon-Townson *et al.*(22), em 1996, Grandone *et al.*(23), em 1997, Nagy *et al.*(24), em 1998, e Kupferminc *et al.*(25), em 2000.

Dekker *et al.* ⁽²⁰⁾, em 1995, realizam estudo envolvendo 101 pacientes com pré-eclâmpsia de início precoce. Os autores comparam a prevalência das diferentes trombofilias com a incidência de trombofilias na população holandesa no estudo "*The Leiden Thrombophilia Study Group*" ⁽⁵⁰⁾. Verificaram que 24,7% das pacientes com pré-eclâmpsia apresentaram deficiência de proteína S; 16%, resistência à proteína C ativada (RPC) e 17,7%, hiper-homocisteinemia. Todas as trombofilias foram mais prevalentes nas pacientes com pré-eclâmpsia do que na população geral da Holanda. Um estudo posterior que marcou a história dessa associação foi publicado, em 1999, por Kupferminc *et al.* ⁽⁵¹⁾, que conduziram um estudo caso controle de forma a determinar se as complicações obstétricas estão associadas a mutações genéticas para trombofilias. Cerca de 110 mulheres assintomáticas, com história de resultados obstétricos adversos, que incluíam pré-eclâmpsia grave, peso ao nascimento inferior

ao percentil 5 para a idade gestacional, DPP e óbito fetal após 23ª semana de gestação, foram arroladas. O grupo controle compreendeu 110 mulheres com uma ou duas gestações normais. Das pacientes com resultados obstétricos adversos, 52% tinham mutações trombofílicas, comparadas a 17% das mulheres com gestações normais do grupo controle. Adicionalmente, identificou-se que 13% das pacientes do primeiro grupo tinham deficiência de proteína S, proteína C, antitrombina ou anticorpos anticardiolipina. Constatou-se que a prevalência de trombofilia em pacientes com préeclâmpsia foi de 65% versus 18% do grupo controle. O maior grupo de pacientes com pré-eclâmpsia foi estudado por Van Pampus et al. (52), em 1999. Esses autores descreveram 345 mulheres com história de pré-eclâmpsia grave diagnosticada antes da 34ª semana de gestação. Elas foram investigadas, no puerpério, para as diversas trombofilias, divididas em dois grupos com mais e com menos de 28 semanas, no momento do parto. Em ambos os subgrupos e no total, uma prevalência maior de resistência à proteína C ativada (RPC) foi encontrada em comparação com o grupo controle de 65 mulheres. A RPC, a mutação para FVL e a hiper-homocisteinemia foram significativamente mais prevalentes no grupo de mulheres que necessitaram resolução da gestação antes da 28ª semana, enquanto que, no outro grupo, com resolução após a 28^a semana, apenas a RPC foi mais prevalente. Esse estudo mostrou claramente que há diferença na incidência de trombofilias em mulheres com início precoce de pré-eclâmpsia (antes de 28 semanas de idade gestacional) em relação àquelas com pré-eclâmpsia de início no terceiro trimestre (após 28 semanas de idade gestacional), apesar de muitas do segundo grupo terem tido parto antes de 36 semanas.

O mesmo estudo avaliou a presença de RPC, FVL e hiper-homocisteinemia nas 345 pacientes com história de pré-eclâmpsia grave em comparação com 67 controles. No grupo de estudo, a anomalia foi encontrada em 40% dos casos, em 11,3% *versus* 1,5% dos controles para RPC (P=0,025), 12,1% *versus* 4,5% para hiper-homocisteinemia (P=0,115), 20,9% *versus* 7,5% para anticorpos anticardiolipina (P=0,16). A prevalência dessas anomalias foi 1,5 a 2 vezes maior em pacientes com prematuridade (nascimentos

abaixo de 28 semanas de idade gestacional), em comparação com aquelas que tiveram o parto após 28 semanas de idade gestacional.

Desde que surgiram os primeiros estudos, muitos outros relatos oriundos de estudos caso-controle como os de Kupferminc *et al.*⁽²⁵⁾, em 2000, Alfirevic *et al.*⁽²⁶⁾, em 2001, e trabalhos prospectivos como o de Lindqvistet *et al.*⁽²⁷⁾, em 1999, firmam a associação entre pré-eclâmpsia e trombofilias. Alfirevic *et al.*⁽²⁸⁾, em 2002, realizam revisão sistemática, relacionando trombofilias com resultados obstétricos desfavoráveis e encontram maior prevalência de trombofilias em mulheres com pré-eclâmpsia comparadas com controles.

Kaiser *et al.*, em 2000⁽³¹⁾, Livingston *et al.*⁽²⁹⁾, em 2001 e Morrison *et al.*⁽³⁰⁾, em 2002, são incapazes de encontrar associação entre trombofilias e pré-eclâmpsia.

Van Pampus *et al.* (53), em 2001, encontram associação entre a mutação da protrombina 20210GA e FVL com pré-eclâmpsia.

Kosmas *et al.* ⁽⁵⁴⁾, em 2003, realizam metanálise com 19 estudos, que incluíram 2.742 mulheres afetadas com hipertensão arterial e 2.403 controles, avaliando-se a presença de FVL. Os resultados foram estatisticamente significativos, mostrando aumento de risco de problemas hipertensivos que foram 2,25 vezes maiores quando o FVL estava presente.

Robertson *et al.* ⁽¹⁹⁾, em 2006, fazem revisão sistemática de 25 estudos com um total de 11.183 pacientes, identificando que o risco de desenvolver pré-eclâmpsia grave em pacientes com trombofilias foi significativamente maior. A associação foi evidente com FVL forma heterozigota (*OR* 2,19; 95% CI 1,46–3,27), mas com notável heterogeneidade, mutação da protrombina (*OR* 2,54; 95% CI 1,52–4,23), homozigose para MTHFR (*OR* 1,37; 95% CI 1,07–1,76) e hiper-homocisteinemia (*OR* 3,49; 95% CI 1,21–10,11).

Em metanálise publicada em 2004, Kosmas *et al.* (55) avaliam o polimorfismo C677T no gene da MTHFR no desenvolvimento de pré-eclâmpsia. Os autores encontram

moderado risco (*OR* 1,3; 95% CI: 1,0–1,4) nos carreadores homozigotos da mutação MTHFR C667T na comparação com carreadores heterozigotos. Entretanto, os dados incluídos nessa análise foram contraditórios e nenhum estudo foi feito, entre 2001 e 2003, que mostrasse associação significativa. Com relação aos níveis plasmáticos de homocisteína, 1.874 pacientes foram avaliados, e nenhuma diferença foi observada nas fases iniciais da segunda metade da gestação, entre casos com pré-eclâmpsia e restrição de crescimento fetal (RCF) comparados com controles.

Mello *et al.* ⁽⁵⁶⁾, em 2005, avaliam a presença de FVL, mutação da protrombina G20210A, MTHFR C677T, proteína S, proteína C, deficiência de AT e hiper-homocisteinemia, em um estudo caso controle, conduzido com 808 casos que desenvolveram pré-eclâmpsia e um número igual de controles. Os resultados mostraram que 406 casos de pré-eclâmpsia grave revelaram *odds ratio* de 4,9 (95% CI 3,5–6,9) e que eram carreadores de trombofilias, excluindo proteína C, S e deficiência de antitrombina. Nos restantes 402 afetados por pré-eclâmpsia, a única associação significativa foi com mutação da protrombina e homozigose para MTHFR. Em 2005, Sibai *et al.* ⁽⁵⁷⁾ identificam que as pacientes afetadas por pré-eclâmpsia grave e com trombofilias mostraram um risco elevado em comparação com as não trombofilicas que apresentaram complicações maternas graves como: insuficiência renal aguda (IRA), coagulação intravascular disseminada (CIVD), descolamento prematuro de placenta (DPP) e mortalidade perinatal.

2.3 Trombofilias hereditárias e DPP

Há poucos relatos de associação entre lesão placentária e trombofilias em geral ou trombofilias fetais. A associação entre lesões vasculares no compartimento fetal da placenta e a existência de distúrbios trombofilicos são conflitantes.

Arias *et al.* (58), em 1998, reportam trombofilias maternas em uma série de pacientes com resultados obstétricos adversos associados com lesão placentária. Eles encontraram lesão trombótica na circulação fetal em 8 de 13 casos, entretanto não era um estudo caso controle.

Mousa e Alfirevic ⁽³²⁾, em 2000, Many *et al*.⁽³³⁾, em 2001, e Sikkema *et al*. ⁽⁵⁹⁾, em 2002, realizam estudos que não identificam maior prevalência de vasculopatia trombótica fetal em placentas de mulheres com distúrbios de coagulação em relação àquelas sem tais distúrbios.

Entretanto, Many *et al.* (33), em 2001, observam maior incidência de infartos combinados com diminuição da espessura placentária em mulheres com trombofilia e resultados maternos adversos, apesar de ser um estudo pequeno e a metodologia de rastreio de trombofilias ter sido incompleta.

Wiener-Megnagi *et al.* ⁽⁶⁰⁾, em 1998, avaliam a correlação entre DPP e hiper-homocisteinemia, RPC, mutação da proteína C, polimorfismo da MTHFR e a combinação desses fatores, identificando maior risco de DPP na presença dessas trombofilias. Por outro lado, Prochazka *et al.* ⁽⁶¹⁾, em 2003, não encontram nenhuma diferença estatística significativa relacionada ao FVL e Robertson *et al.* ⁽¹⁹⁾, em 2006, estudam a associação entre DPP e trombofilias com análise de 922 casos alocados de sete estudos. Verificam aumento de risco, particularmente, para FVL forma heterozigota, com aumento no risco de DPP de 4,70 vezes (95% CI 1,13–19,59) e para mutação da protrombina forma heterozigota, com aumento no risco de DPP de 7,71 vezes (95% CI 3,01–19,76).

2.4 Trombofilias hereditárias e RCF

Kupferminc *et al.*⁽⁵¹⁾, em 1999, Martinelli *et al.*⁽⁶²⁾, em 2001, e Alfirevic *et al.*⁽²⁸⁾, em 2002, descrevem a associação entre RCF e trombofilias.

Infante-Rivard *et al.* (34), Verspyck *et al.* (35), em 2002, e McCowan *et al.* (36), em 2003, não encontram associação entre trombofilia e RCF.

Infante-Rivard *et al.* (34), em 2002, comparam 472 controles com 493 casos de recém-nascidos com RCF, tendo avaliado, nos dois grupos, a presença, nas mães, de mutação da MTHFR nas formas C677T e A1298C, FVL e mutação G20210A da protrombina. Encontraram *odds ratio* de 1,55 para MTHFR C677T (95% CI: 0,83–2,90), 1,18 para heterozigose FVL (95% IC: 0,54–2,55) e 0,92 para heterozigose da mutação da protrombina G20210A (95% IC: 0,36–2,35).

Grandone *et al.* ⁽⁶³⁾, em 2002, relatam aumento na frequência de FVL e mutação G20210A da protrombina em mães com recém-nascidos de baixo peso (inferior a 2500 g) (*odds ratio*: 2,4, 95% CI: 1,5–3,7).

Verspyck *et al*. ⁽³⁸⁾, em 2004, realizam estudo na população francesa, pesquisando em 203 puérperas com recém-nascidos com RCF e 203 puérperas sem RCF para FVL e mutação da protrombina G20210A. Os achados foram a prevalência maior do FVL e mutação da protrombina G20210A nas gestantes com RCF (*odds ratio*: 2,58; 95% IC: 0,83-8,04) mutação da protrombina G20210A (*odds ratio*: 2,03; 95% IC: 0,51-8,01).

Martinelli *et al*. ⁽⁶²⁾, em 2001, verificam a associação entre RCF e FVL, mutação da protrombina e MTHFR, examinando 61 mulheres com história de restrição de crescimento fetal e 93 controles da mesma etnia. Em todos os pacientes, pesquisou-se deficiência de antitrombina, PC e PS. Os resultados evidenciaram associação entre RCF e FVL (*OR* 6,9) com mutação da protrombina (*OR* 5,9) e com mutação da MTHFR

com homozigose (*OR* 1,5). O FVL e a mutação da protrombina mostraram-se fatores de risco independentes para os parâmetros analisados.

Infante-Rivard *et al.* ⁽³⁴⁾, em 2002, realizam estudo caso controle com 493 recém-nascidos com RCF e 472 controles, não encontrando nenhuma correlação com trombofilia materna. Infante-Rivard *et al.*, em 2003, em outro estudo caso controle, inesperadamente destacam associação entre os níveis plasmáticos de homocisteína e RCF⁽⁶⁴⁾.

Infante-Rivard *et al.*⁽⁶⁵⁾, em 2005, conduzem um estudo caso controle de 493 casos de RCF e 472 controles, nos quais os parâmetros analisados foram o inibidor do ativador do plasminogênio e o fator XIII variante, adicionando um estudo familiar de 250 casos. Em todos os casos, foram avaliadas as interações entre polimorfismos, além do FVL e mutação da protrombina G20210A. Não surgiram associações consistentes com RCF.

Howley *et al.*⁽³⁹⁾, em 2005, fazem metanálise sobre o tema, buscando a associação entre RCF e FVL ou mutação da protrombina. A análise de 10 estudos caso controle mostrou *odds ratio* igual a 2,7 (95% CI 1,3–5,5) para o FVL e 2,5 (95% CI 1,3–5,0) para mutação da protrombina. Entretanto, limitações devem ser atribuídas à validade dos resultados pelos desenhos dos estudos.

Robertson *et al.*⁽¹⁹⁾, em 2006, revisam 5 estudos com 195 casos, observando associação entre RCF e trombofilias.

2.5 Trombofilias hereditárias e perdas fetais

Triplett e Harris⁽⁶⁶⁾, em 1989, identificam a correlação entre abortamentos recorrentes e anticorpos antifosfolípides e, em 1996, Sanson *et al*.⁽⁴⁰⁾ correlacionam perdas fetais com deficiência de PC, PS e de AT.

Meinardi *et al*.⁽⁴¹⁾, em 1999, realizam estudo de coorte retrospectivo, no qual avaliaram carreadores do FVL e 121 controles, identificando as perdas fetais antes e após a 20ª semana. As perdas fetais foram 31,6% *versus* 22,3% nos controles, com particular ocorrência abaixo de 20 semanas (29,4% *versus* 17,4%), e com maior risco nos homozigotos para FVL, o que foi confirmado no estudo conduzido por Wramsby *et al*.⁽⁴²⁾, em 2000.

Entretanto, Hashimoto *et al.*⁽⁶⁷⁾, em 1999, avaliam a presença da mutação do FVL, em 52 mulheres japonesas com abortamentos recorrentes, e não encontram diferença na comparação com 55 controles. Murphy *et al.*⁽⁴⁵⁾, em 2000, avaliam a prevalência de FVL e MTHFR em 584 pacientes, na Irlanda, encontrando maior prevalência do primeiro em pacientes que tiveram abortamento espontâneo tardio, mas sem diferença entre os casos e os controles para RCF e pré-eclâmpsia.

Lindqvist *et al.*⁽²⁷⁾, em 1999, e Murphy *et al.*⁽⁴⁵⁾, em 2000, avaliam um total de 3.000 pacientes, em dois diferentes estudos, sem diferença estatística em abortamentos tardios com relação ao FVL.

Buckling *et al.*⁽⁴⁶⁾, em 2000, não encontram nenhuma associação entre abortamentos recorrentes e FVL em um estudo conduzido com 1.111 pacientes caucasianas, sendo 904 com perdas precoces e 207 com perdas tardias, comparadas com 150 controles.

Entretanto, os mesmos autores encontraram correlação entre resistência à proteína C e abortamentos recorrentes.

Santoro *et al.*⁽⁴³⁾, em 2005, identificam prevalência maior do FVL e da mutação da protrombina G20210A em 150 pacientes com resultados obstétricos adversos, sendo 99 com história positiva para abortos recorrentes, entre 13 e 20 semanas de gestação, e 51 com perdas fetais após 20 semanas. Glueck *et al.*⁽⁶⁸⁾, em 2005, encontram maior risco de abortamento em carreadoras da mutação do fator VIII, com *odds ratio* de

3,28 (95% CI 1,34–8,04; P = 0,01), com 92 casos de abortamento comparados com 380 controles, com uma associação clara entre pacientes caucasianas, mas não entre não caucasianas, entre as quais a mutação é rara. Lissalde-Lavigne *et al.*⁽⁶⁹⁾, em 2005, encontram associação entre abortamento e trombofilias em um estudo caso controle com 3.496 pacientes examinadas para o FVL e a protrombina G20210A. Sugiura *et al.*⁽⁴⁴⁾, em 2005, conduzem estudo que examinou a associação entre mutação da PC e complicações da gestação como abortamento e perda fetal, RCF, DPP e pré-eclâmpsia, encontrando aumento de risco trombótico após a 10^a semana de gestação. Behjati *et al.*⁽⁷⁰⁾, em 2006, encontram associação entre abortamento recorrente, morte intrauterina, DPP, pré-eclâmpsia e trombofilia hereditária.

Robertson *et al.* (19), em 2006, avaliam a correlação existente entre abortamento e trombofilias, sendo 35 estudos selecionados, compreendendo 7.167 pacientes com abortamentos precoces e 15 estudos com 4.038 pacientes com abortamentos tardios. A análise mostrou que o FVL apresenta associação com abortamento precoce, tanto em homozigose como heterozigose, com *odds ratio* respectivamente de 2,71 (95% CI 1,32–5,58) e 1,68 (95% CI 1,09–2,58), e com abortamento tardio em heterozigose com *odds ratio* igual a 2,06 (95% CI 1,10–3,86). Mostrou também que a heterozigoticidade para protrombina apresenta associação com abortamento precoce com *odds ratio* de 2,49 (95% CI 1,24–5,00) e abortamento tardio de 2,66 (95% CI 1,28–5,53). Evidenciou ainda que os anticorpos anticardiolipina apresentam associação com abortamento precoce com *odds ratio* de 3,40 (95% CI 1,33–8,68) e abortamento tardio de 3,30 (95% CI 1,62–6,70).

Robertson *et al.* ⁽¹⁹⁾, em 2006, comparam a incidência de abortamento precoce recorrente e perda fetal única no 2º trimestre, e identificam que o FVL (homozigose e heterozigose) e a heterozigoticidade da protrombina apresentam risco estatisticamente maior para perda fetal não recorrente do 2º trimestre quando comparado com abortamento precoce recorrente; ainda, a resistência à proteína C ativada parece ser

um risco maior de abortamento recorrente. O abortamento precoce foi associado à hiper-homocisteinemia (*OR*: 6,25; 95% CI 1,37–28,42), ao anticoagulante lúpico (*OR*: 2,97; 95% CI 1,03–8,56), à RPC (*OR*: 4,04; 95% CI 1,67–9,76), com notável heterogeneidade na avaliação metanalítica, particularmente para anticoagulante lúpico. Encontrou-se significância estatística na deficiência de proteína S e abortamento tardio com *odds ratio* de 20,09 (95% CI 3,70–109,15).

2.6 Trombofilias hereditárias com e sem tromboembolismo venoso

Não há estudos na literatura que tenham avaliado os resultados maternos e perinatais, em gestantes com trombofilias hereditárias, subdivididas em grupos com e sem trombose venosa.

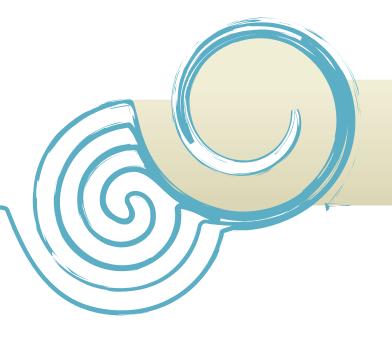


OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

O presente estudo, que avaliou gestantes com trombofilias hereditárias com e sem tromboembolismo venoso, teve por objetivos analisar os seguintes dados:

- 1. As intercorrências clínicas e obstétricas maternas
- 2. Os resultados neonatais



CASUÍSTICA E MÉTODOS

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 População

Foram analisados os dados referentes às gestações em mulheres com trombofilias hereditárias, portadoras ou não de tromboembolismo venoso, internadas na Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) e que tiveram o parto, nessa Instituição, no período de março de 2002 a julho de 2009.

4.2 Método

Trata-se de estudo retrospectivo observacional comparativo.

4.3 Seleção dos casos

Foram incluídas, neste estudo, todas as gestantes com trombofilias hereditárias portadoras ou não de tromboembolismo venoso e que foram submetidas ao Protocolo Assistencial da Clínica Obstétrica da FMUSP para trombofilia na gestação.

De acordo com o nosso protocolo, todas as gestantes trombofílicas sem trombose atual receberam dose profilática de heparina de baixo peso molecular (enoxaparina 40mg/dia), do início do pré-natal até a 6ª semana pós-parto, sendo, portanto, medicadas durante toda a gestação e o puerpério. A medicação foi suspensa 24 horas antes do parto e reintroduzida após 8 horas.

Todas as gestantes com trombofilia e trombose venosa atual foram encaminhadas de outros serviços por apresentar trombose venosa e, nessa ocasião, receberam dose

plena de heparina de baixo peso molecular (enoxaparina 1mg/kg a cada 12h), pelo mesmo período que o grupo anterior.

4.4 Coleta de dados

A coleta de dados foi feita com revisão de prontuários das pacientes e os dados foram analisados, retrospectivamente, de acordo com os critérios de inclusão propostos. Foram também analisados os prontuários dos produtos conceptuais dessas gestantes para a obtenção dos resultados neonatais.

4.4.1 Critérios de inclusão

- Presença de pelo menos uma trombofilia hereditária, confirmada pelos critérios da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia^(2,71), com ou sem trombose;
- Ter realizado o pré-natal e o parto na Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), no período de 2002 a 2009;
- Ter sido submetida ao Protocolo Assistencial da Clínica Obstétrica da FMUSP para tratamento de trombofilia na gestação (Anexo A).

4.4.2 Critérios de exclusão

- 1-Perda de seguimento
- 2-Extravio de dados do prontuário
- 3-Aplicação irregular do Protocolo Assistencial

4-Uso irregular de medicação anticoagulante

4.4.3 Avaliação materna

- 1- Idade (expressa em anos)
- 2- Grupo racial (brancas ou não brancas)
- 3- Idade gestacional no início do pré-natal (expressa em <u>semanas</u>)
- 4- Tromboembolismo venoso prévio à gestação atual (sim ou não)
- 5- Tromboembolismo venoso na gestação atual (sim ou não)
- 6- Mau passado obstétrico (<u>sim</u> ou <u>não</u>)
- 7- Antecedente de AVC (sim ou não)
- 8- Hipertensão arterial crônica na gestação atual (sim ou não)
- 9- Pré-eclâmpsia grave na gestação atual (sim ou não)
- 10- Descolamento prematuro de placenta na gestação atual (sim ou não)
- 11- Fenômenos hemorrágicos na gestação atual (sim ou não)
- 12- Dias de internação antes e após o parto (expresso em dias)

4.4.4 Avaliação neonatal

1- Plaquetopenia neonatal (sim ou não)

- 2- Hipoglicemia neonatal (sim ou não)
- 3- Enterocolite necrosante neonatal (sim ou não)
- 4- Sepse neonatal (sim ou não)
- 5- Hemorragia intracraniana neonatal (sim ou não)
- 6- Síndrome do desconforto respiratório neonatal (sim ou não)
- 7- Asfixia neonatal (<u>sim</u> ou <u>não</u>)
- 8- Restrição do crescimento fetal na gestação atual (sim ou não)
- 9- Prematuridade na gestação atual (sim ou não)

4.4.5 Exames complementares

Além dos exames de rotina, foram realizadas, em todas as gestantes, as seguintes pesquisas:

- Pesquisa de fator V de Leiden [Detecção da mutação Q506 do gene do Fator V, por meio da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), segundo a enzima de restrição Mn1i], de acordo com o Comite Britânico de Investigação em Hematologia^(2, 71). O resultado de normalidade é a ausência do fator V de Leiden, e o resultado alterado é a presença do fator V de Leiden.
- Pesquisa da mutação G22210A [Detecção da mutação G20210A do gene da protrombina, por meio da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) segundo a enzima de restrição Hind III], de acordo com o Comite Britânico de Investigação em Hematologia^(2,71). O resultado de normalidade é a ausência da mutação G22210A, e o resultado alterado é a presença da mutação G22210A.

- Pesquisa de mutação do gene da MTHFR, de acordo com o Comitê Britânico de Investigação em Hematologia^(2, 71). O resultado de normalidade é a ausência da mutação do gene da MTHFR, e o resultado alterado é a presença da mutação do gene da MTHFR.
- Pesquisa de deficiência de antitrombina [Detecção por substrato cromógeno sintético automatizado], de acordo com o Comitê Britânico de Investigação em Hematologia^(2, 71). O resultado de normalidade é o encontro de antitrombina sérica superior ou igual a 60% do padrão internacional, e o resultado alterado é o encontro de antitrombina sérica inferior a 60% do padrão internacional.
- Pesquisa de deficiência de proteína S [*Detecção por substrato cromógeno sintético automatizado*], de acordo com o Comitê Britânico de Investigação em Hematologia^(2,71). O resultado de normalidade é o encontro de proteína S sérica superior ou igual a 55% do padrão internacional, e o resultado alterado é o encontro de proteína S sérica inferior a 55% do padrão internacional.
- Pesquisa de deficiência de proteína C [Detecção por substrato cromógeno sintético automatizado], de acordo com o Comitê Britânico de Investigação em Hematologia^(2, 71). O resultado de normalidade é o encontro de proteína C sérica superior ou igual a 65% do padrão internacional, e o resultado alterado é o encontro de proteína C sérica inferior a 65% do padrão internacional.

As pacientes com diagnóstico de deficiência de proteína S apresentavam pesquisa anterior à gestação ou confirmação após o puerpério.

As pacientes com diagnóstico de tromboembolismo venoso tiveram confirmação com exame ultrassonográfico com dopplervelocimetria de membros inferiores.

4.4.6 Via de parto

- 1- Vaginal
- 2- Abdominal e indicação

4.5 VARIÁVEIS E CONCEITOS

As variáveis analisadas no presente estudo atenderam aos seguintes conceitos:

- 1- Grupo racial- declarado pela gestante.
- 2- Tromboembolismo venoso sinais e sintomas de trombose venosa profunda (TVP) confirmada com ultrassonografia com Doppler e/ou sinais e sintomas de tromboembolismo pulmonar confirmado com tomografia de tórax.
- 3- Mau passado obstétrico (MPO) ocorrência anterior de duas perdas fetais consecutivas de até 10 semanas de idade gestacional ou de uma perda fetal acima de 10 semanas de idade gestacional ou de descolamento prematuro de placenta (DPP).
- 4- Acidente vascular cerebral (AVC) sinais e sintomas de acidente vascular cerebral confirmado com tomografia de crânio.
- 5- Hipertensão arterial crônica (HAC) pressão sistólica maior ou igual a 140 mmHg ou distólica maior ou igual a 90 mmHg confirmada em duas medidas e excluída a pré-eclâmpsia.
- 6- Pré-eclâmpsia grave paciente com presença de pelo menos um dos seguintes critérios: 1) PAS ≥ 160 e/ou PAD ≥ 110 mmHg, confirmada em duas medidas com intervalo de duas horas, estando a paciente em repouso; 2) proteinúria ≥ 5g / 24 horas; 3) oligúria (diurese < 400 mL / dia); 4) cefaléia, epigastralgia e transtornos visuais (iminência de eclâmpsia); 5) cianose e/ou edema pulmonar.

- 7- Descolamento prematuro de placenta (DPP) separação de placenta normoinserida da decídua, antes do delivramento fetal após 20 semanas de idade gestacional.
- 8- Fenômenos hemorrágicos epistaxe, sufusões hemorrágicas, equimoses, hematoma de episiorrafia ou hematoma de incisão abdominal.
- 9- Restrição de crescimento fetal (RCF) peso do recém-nascido abaixo do 10º percentil da curva de Alexander *et al*. (72).
 - 10- Asfixia neonatal índice de Apgar de 5º minuto menor de 7.
 - 11- Prematuridade –parto antes de 37 semanas de idade gestacional.
- 12- Morte neonatal precoce morte do recém-nascido antes de 7 dias completos de vida.
- 13- Morte neonatal tardia morte do recém-nascido depois de sete e antes de28 dias completos de vida.
- 14- Síndrome do desconforto respiratório (SDR) insuficiência respiratória de instalação precoce, com necessidade de suplementação de oxigênio devido à presença de doença de membrana hialina ou da taquipneia transitória do recém-nascido.
- 15- Apneia períodos de ausência de movimentação respiratória com duração maior ou igual a 20 segundos, acompanhada de cianose generalizada e bradicardia.
- 16- Hemorragia pulmonar sangramento vivo ou saída de líquido róseo por cânula traqueal ou pelas vias aéreas.
- 17- Enterocolite necrosante (EN) presença de distensão abdominal, aumento do resíduo gástrico, letargia e instabilidade térmica, distensão abdominal ou enterorragia, segundo critérios da Sociedade Brasileira de Pediatria.

- 18- Plaquetopenia neonatal- número de plaquetas inferior a 100.000/mm³.
- 19- Hipoglicemia neonatal (HN)- ocorrência de glicemia plasmática inferior a 40mg/dl, nas primeiras 24 horas de vida.
- 20- Sepse neonatal diagnóstico diante de hemocultura positiva ou evidência clínica de foco infeccioso com, pelo menos, dois dos seguintes achados: hipertermia, hipotermia, taquicardia, taquipneia, anormalidades na contagem de leucócitos e da coagulação.
- 21- Hemorragia intracraniana (HIC): presença de sangue em encéfalo, diagnosticado por exame ultrassonográfico transfontanelar.

4.6 Considerações éticas

Por se tratar de estudo retrospectivo, que não trará riscos à população de estudo e no qual não haverá menção a dados pessoais ou de identificação, foi dispensada a assinatura do termo de consentimento pelas gestantes.

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HC-FMUSP. (Anexo B)

4.7 Análise Estatística

A análise estatística fundamentou-se em informações de gestantes com trombofilias hereditárias com e sem TVP (trombose venosa profunda), em relação aos dados de intercorrências maternas e perinatais. Tais informações foram extraídas do prontuário médico e do sistema computadorizado da Clínica Obstétrica da FMUSP.

Foram feitas as análises descritivas gerais dos dados por meio de médias,

desvios padrão, medianas e quartis e, no caso de variáveis qualitativas, por meio de frequências absolutas (N) e relativas (%).

Na análise inferencial das variáveis quantitativas que apresentaram normalidade no *Teste de Kolmogorov-Smirnov*, foram calculadas médias e desvios padrões para cada grupo (com e sem TVP) ou medianas e intervalos interquartílicos quando a normalidade não foi comprovada. As variáveis qualitativas, quando testadas, foram apresentadas por frequência e porcentagem em cada grupo de gestantes (com e sem TVP).

A verificação de diferenças, entre o grupo de gestantes com TVP e aquele que não possuía TVP para as medidas quantitativas que apresentaram normalidade, foi realizada a partir do *Teste t de Student*. Para as variáveis que não apresentaram normalidade foi utilizado o *Teste de Mann-Whitney*.

Para as variáveis qualitativas, utilizou-se o *Teste Qui-quadrado de Pearson* ou o *Teste Exato de Fisher*, o último para as categorias com frequência abaixo de 5 gestantes.

Para a análise inferencial, foi considerado um *nível de significância de 5%* (P= 0.05) e todos os testes tiveram conclusão sob hipótese bicaudal.



RESULTADOS

5 RESULTADOS

Preencheram os critérios de inclusão um total de 124 gestantes trombofílicas, das quais 55 foram excluídas (10 por perda de seguimento, 23 por extravio de dados em prontuário, 4 por aplicação inadequada do protocolo e 18 por uso irregular de medicação anticoagulante). Das 69 gestantes trombofílicas que participaram do estudo, 33 (47,8%) apresentaram TVP e 36 (52,2%) não apresentaram.

5.1 Características da população

A idade materna variou de 17 a 42 anos, com média de 28,8 anos e desvio padrão de 5,8 anos.

Com relação à cor e antecedentes (Gráfico 1), houve predomínio da cor branca, com diferença estatística entre os grupos com e sem TVP (*P*=0,02).

A ocorrência de mau passado obstétrico (MPO) não foi estatisticamente diferente entre os grupos com e sem TVP (*P*=1,00).

O antecedente pessoal de AVC prévio apresentou diferença estatística (*P*=0,049), sendo mais frequentemente encontrado no grupo com trombose.

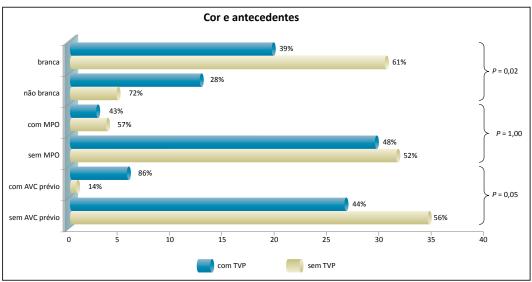


Gráfico 1- Distribuição das variáveis cor e antecedentes em gestantes com trombofilia hereditária com e sem tromboembolismo venoso. TVP- trombose venosa profunda; MPO – mau passado obstétrico; AVC – acidente vascular cerebral; *P* – nível de significância. (HCFMUSP de março de 2002 a julho de 2009).

Com relação às intercorrências clínicas e obstétricas, na gestação atual (Gráfico 2), a presença de hipertensão arterial crônica (HAC) foi estatisticamente mais frequente no grupo com trombose do que no grupo sem ela (P = 0.02). Contudo, a ocorrência de pré-eclâmpsia, na forma grave, não foi diferente estatisticamente entre os dois grupos (P = 0.10).

A ocorrência de descolamento prematuro de placenta (DPP) não apresentou diferença estatística nos dois grupos (*P*=0,48).

Em relação às complicações hemorrágicas maternas, não houve diferença estatística entre os grupos com e sem TVP (P = 0.48).

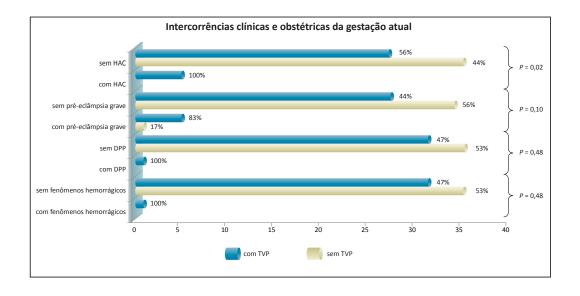


Gráfico 2- Distribuição das gestantes com trombofilia hereditária com e sem tromboembolismo venoso de acordo com as principais intercorrências clínicas e obstétricas da gestação atual. HAC – hipertensão arterial crônica; DPP – descolamento prematuro de placenta; *P* – nível de significância. (HCFMUSP de março de 2002 a julho de 2009).

Quanto ao tipo de parto (Gráfico 3), houve diferença estatística entre os grupos com e sem TVP, com predomínio de cesárea no grupo com trombose (P = 0.02).

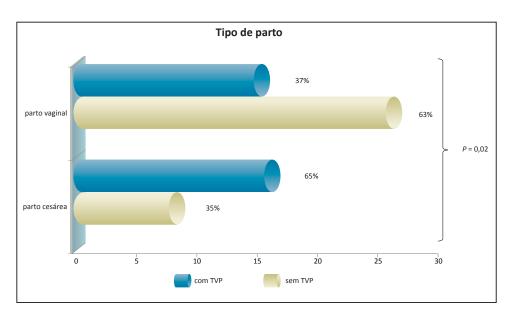


Gráfico 3- Distribuição do tipo de parto em gestantes com trombofilia hereditária com e sem tromboembolismo venoso.; *P* – nível de significância. (HCFMUSP de março de 2002 a julho de 2009).

Com relação às complicações fetais (Gráfico 4), não houve diferença estatística na ocorrência de sofrimento fetal entre os dois grupos (P = 0.73).

Quanto à ocorrência de óbito fetal, não houve diferença estatística entre os dois grupos (P = 0.36).

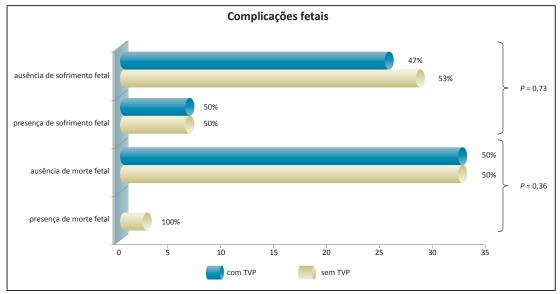


Gráfico 4- Distribuição dos recém nascidos segundo as principais complicações fetais em gestantes com trombofilia hereditária com e sem tromboembolismo venoso; *P* – nível de significância. (HCFMUSP de março de 2002 a julho de 2009).

Nos resultados neonatais (Gráfico 5), não houve diferença estatística tanto na ocorrência de plaquetopenia neonatal (P = 1,00), como na hipoglicemia neonatal (P = 0,47) entre os dois grupos.

Não houve também diferença estatística na ocorrência de enterocolite necrosante (P=1,00), nem de sepse neonatal (P=0,48) entre os dois grupos.

Não houve também diferença estatística tanto na ocorrência de hemorragia intracraniana (P=1,00), como de síndrome do desconforto respiratório, entre os dois grupos (P=0,87).

Não se verificou diferença estatística na ocorrência de asfixia perinatal (P = 1,00), sequer de restrição de crescimento fetal (P = 0,87) entre os dois grupos.

Não houve diferença estatística na ocorrência de prematuridade entre os dois grupos (P = 0.44).

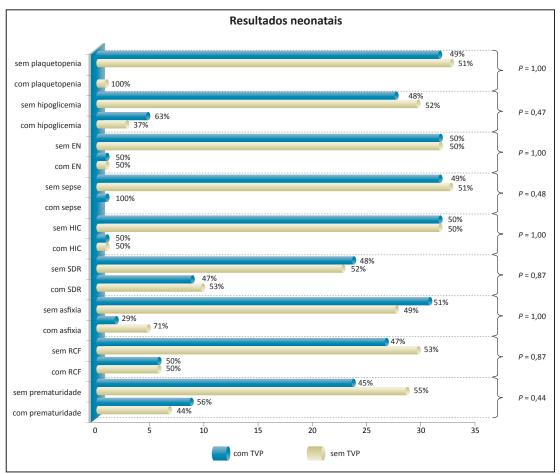


Gráfico 5- Distribuição dos recém-nascidos, segundo as principais complicações neonatais em gestantes com trombofilia hereditária com e sem tromboembolismo venoso. EN- enterocolite necrosante; HIC- hemorragia intracraniana neonatal; SDR- síndrome de desconforto respiratório; RCF – restrição de crescimento fetal; P - nível de significância.

(HCFMUSP de março de 2002 a julho de 2009).

Não houve diferença estatisticamente significativa, no peso fetal, no momento do parto, entre os dois grupos (P = 0.89) (Gráfico 6).

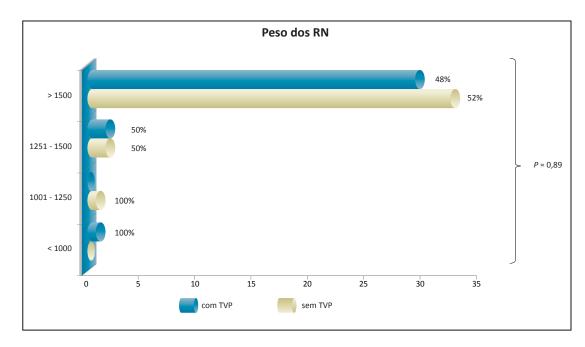


Gráfico 6- Distribuição de peso dos recém-nascidos em gestantes com trombofilia hereditária com e sem tromboembolismo venoso.

(HCFMUSP de março de 2002 a julho de 2009).

Com relação aos tipos de trombofilia, a Tabela 1 mostra sua distribuição para os grupos "com trombose" e "sem trombose".

		Т		T. 4.1				
	Não	(N=36)	Si	m (N = 33)	_	Total		
	N	%	N	%	N	%		
Fator V de Leiden (heterozigose)	13	36,1%	3	9,1%	16	23,2%		
Deficiência de proteína S	8	22,2%	16	48,5%	24	34,8%		
Deficiência de proteína C	3	8,3%	4	12,1%	7	10,1%		
protrombina mutante(heterozigose)	5	13,9%	4	12,1%	9	13,0%		
defeito da MTHFR	0	0,0%	3	9,1%	3	4,3%		
deficiência de antitrombina	4	11,1%	2	6,1%	6	8,7%		
associação de dois ou mais exames alterados	3	8,3%	1	3,0%	4	5,8%		

Tabela 1- Distribuição dos tipos de trombofilia com e sem tromboembolismo venoso. (HCFMUSP de março de 2002 a julho de 2009).

Com esses dados, foi possível calcular o risco de TVP para as variáveis "cor", "antecedente de AVC" e "tipos de trombofilia". A presença de alterações trombofilicas combinadas (deficiências de proteína C e S; deficiências de proteína S e antitrombina) foi utilizada como categoria de referência. Assim, pacientes com o Fator V de Leiden demonstraram suscetibilidade para TVP 1,4 vezes maior que aquelas com alterações trombofilicas combinadas. As demais alterações se mostraram fatores de proteção em relação a alterações trombofilicas combinadas (*odds ratio* com valores menores que 1).

Já a cor não branca evidenciou risco para TVP quatro vezes maior em relação à cor branca. O AVC prévio aumentou em, aproximadamente, oito vezes a possibilidade de TVP em relação a pacientes que não o tiveram, como observado na Tabela 2.

Vanifaraia in dan an dan 4aa	n	adda nati a	IC 95,0% para odds ratio						
Variáveis independentes	P	odds ratio -	LI	LS					
Tipo de trombofilia	0,34	-	-	-					
Fator V de Leiden (heterozigose)	0,02	11,80	1,38	101,10					
Deficiência de proteína S	0,22	4,66	0,39	55,34					
Deficiência de proteína C	0,12	5,50	0,65	46,38					
Protrombina mutante(heterozigose)	0,11	5,48	0,55	41,32					
Defeito da MTHFR	0,51	2,46	0,16	36,69					
Deficiência de antitrombina	0,89	0,82	0,05	14,38					
Cor (não branca)	0,93	1,08	0,19	6,21					
Tipo de parto (cesárea)	0,11	3,10	0,76	12,62					
AVC prévio	0,13	6,65	0,59	75,182					

Tabela 2- Distribuição da *odds ratio* para TVP de acordo com as variáveis "tipo de trombofilia", "cor", "tipo de parto" e "AVC prévio".

(HCFMUSP de março de 2002 a julho de 2009).



DISCUSSÃO

6 Discussão

A gravidez normal se caracteriza pelo aumento da síntese de fatores procoagulantes, como I,II, VII, VIII, IX, e XII, e diminuição de anticoagulantes endógenos como a proteína S ⁽⁷³⁾. Apesar de essas modificações protegerem a mulher do desafio hemostático do parto, representam adição ao risco de tromboembolismo no ciclo gravídico puerperal.

O resultado é uma hipercoagulabilidade fisiológica, que reduz os riscos de sangramento, durante a gestação, parto e puerpério, mas aumenta o de oclusões vasculares e tromboses⁽⁴⁸⁾. Quando presentes, as trombofilias trazem risco aumentado de maus resultados gestacionais, entre eles, o abortamento, o óbito fetal, a préeclâmpsia, a restrição do crescimento fetal e o descolamento prematuro de placenta⁽⁷⁴⁾.

Estudos recentes têm apontado o papel importante das trombofilias hereditárias no desarranjo do suprimento sanguíneo da unidade feto-materna pela trombose dessa vasculatura. Evidências nesse sentido têm sido extraídas de estudos associativos de coortes de mulheres com trombofilias hereditárias com resultados maternos adversos como pré-eclâmpsia, RCF, DPP e natimortalidade⁽⁷⁵⁾.

Nossa suposição era de que as gestantes com trombofilias hereditárias e tromboembolismo apresentassem resultados maternos e neonatais piores que aquelas portadoras de trombofilias hereditárias sem tromboembolismo, isso porque a ocorrência de trombose venosa é um marcador de desequilíbrio no sistema hemostático, predispondo aos infartos vilositários placentários e ao surgimento de uma constelação de complicações inerentes a esse desfecho. Para tentar confirmar essa suposição, decidimos avaliar os resultados maternos e neonatais, nos dois grupos, uma vez que não há comparações da espécie como esta na literatura.

Os estudos, de maneira geral, avaliam as relações das trombofilias com as complicações maternas e fetais, mas não avaliam separadamente os casos em que existe concomitantemente a trombose venosa.

A distribuição amostral dos diferentes tipos de trombofilias no grupo das pacientes sem trombose está de acordo com a literatura, segundo relatos de Stella *et al*. (76), Dizon-Townson *et al*. (77), Ridker *et al* (78) e Martinelli *et al*. (16).

O grupo de pacientes com trombose apresentou a distribuição também de acordo com o encontrado na literatura, segundo Hellgren *et al*. ⁽⁷⁹⁾ e Bokarewa *et al*. ⁽⁸⁰⁾., Morrison *et al*. ⁽⁸¹⁾ e Conard *et al*. ⁽⁸²⁾.

Com relação ao surgimento de pré-eclâmpsia grave nas gestantes analisadas, o estudo demonstrou incidência semelhante à da população geral, considerando dados da literatura, independente da presença de trombose venosa, à semelhança dos achados de Kaiser *et al.*, em 2000⁽³¹⁾, Livingston *et al.*⁽²⁹⁾, em 2001, e Morrison *et al.*⁽³⁰⁾, em 2002.

Um estudo de grande destaque, publicado em 2009 por Kahn *et al*.⁽⁸³⁾, que conseguiu recrutar uma coorte de 5.337 gestantes e analisou a associação de trombofilias hereditárias com pré-eclâmpsia, concluiu que não há evidências para suportar essa associação (trombofilia presente em 14% das pacientes com pré-eclâmpsia e ausente em 21% das pacientes com pré-eclâmpsia; *OR* 0,6; 95% IC 0,3-1,3). No entanto, os autores não compararam a incidência de pré-eclâmpsia nos grupos com e sem trombose.

Sobre a associação entre trombofilias hereditárias e descolamento prematuro de placenta, o presente estudo não encontrou associação entre DPP e trombofilia, assim como os trabalhos de Mousa e Alfirevic (32), em 2000, Many *et al.* (33), em 2001, e Sikkema *et al.* (59), em 2002, nem diferença entre os grupos com e sem tromboembolismo. Tal fato se deve, em parte, à baixa incidência de ocorrência desse evento, o que pode

mascarar o poder de associação entre causa e efeito. Da mesma forma, nesses estudos, não foi feita a comparação entre os casos com e sem trombose.

Os resultados neonatais não diferiram entre os dois grupos. Sobre a associação entre trombofilias hereditárias e RCF, o presente estudo está de acordo com a literatura, como os trabalhos de Kupferminc *et al.*⁽⁵¹⁾,em 1999, Martinelli *et al.*⁽⁶²⁾, em 2001, e Alfirevic *et al.*⁽²⁸⁾, que, em 2002, descreveram a associação entre RCF e trombofilias, entretanto, não avaliaram diferenças entre os grupos com e sem tromboembolismo.

Sobre as trombofilias hereditárias e perdas fetais, o presente estudo foi incapaz de concluir a associação, assim como Meinardi $et~al.^{(41)}$, em 1999, e Wramsby $et~al.^{(42)}$, em 2000, os quais também não estudaram separadamente os grupos com e sem trombose.

A relação entre trombofilia do recém-nascido de termo e o prematuro e de baixo peso é ainda controversa^(34, 84). Alguns relatos de caso e pequenas séries de casos apontam aumento na incidência de fatores de risco trombofílicos em coortes seletivas de neonatos com complicações vasculares, como hemorragia intracraniana⁽⁸⁵⁾, retinopatia da prematuridade e enterocolite necrosante⁽⁸⁶⁾. A hipercoagulabilidade pode também ser associada com morbidade neonatal⁽⁸⁷⁾ e sequelas neurológicas tardias⁽⁸⁸⁾. Crianças de baixo peso podem nascer de mães com trombofilias hereditárias, resultando em infarto placentário e restrição de crescimento fetal^(51, 89, 90).

A prematuridade por si só pode ser associada a complicações vasculares. A enterocolite necrosante é frequentemente acompanhada de complicações vasculares, incluindo CIVD⁽⁸⁷⁾. Até o momento, ainda é objeto de controvérsia se as trombofilias predispõem à ocorrência de enterocolite necrosante ou a agrava.

Com relação ao tipo de parto, a maior ocorrência de cesarianas nas pacientes com trombose é explicada pela necessidade de agendamento da interrupção da gestação,

já que a dose de heparina é plena, havendo a necessidade de sua suspensão 24 horas antes da raquianestesia ou peridural, impedindo a analgesia de condução de trabalho de parto. Já a dose profilática permite tanto a raquianestesia quanto a peridural, após 12 horas de suspensão da heparina, o que possibilita deixar a paciente desencadear trabalho de parto e realizar analgesia. Nesse caso, a paciente é orientada, durante o prénatal, a não administrar a medicação e ir ao hospital se apresentar contrações.

A constatação de resultados maternos e neonatais semelhantes entre os dois grupos suscita a hipótese de que o tratamento heparínico, quando utilizado, reduz o potencial mórbido das pacientes trombofílicas com trombose.

No entanto, a continuidade do estudo realizado, com aumento da casuística e a incorporação de um terceiro grupo, o de gestantes sem trombofilias hereditárias, ampliará os achados deste estudo e trará nova luz à essa intrigante indagação.



CONCLUSÃO

7 Conclusão

O presente estudo concluiu que:

As gestantes com trombofilias hereditárias portadoras de trombose venosa apresentam resultados maternos e neonatais semelhantes às trombofilicas sem trombose venosa.



ANEXOS

ANEXO A

Protocolo Assistencial da Clínica Obstétrica da FMUSP para tratamento de trombofilia na gestação

Gestante com trombofilia hereditária e sem trombose venosa



Dose profilática de HBPM¹

Gestante com trombofilia hereditária e com trombosa venosa



Dose plena de HBPM²

^{1 -} Enoxaparina 40mg / dia

^{2 -} Enoxaparina 1mg / kg / 12/12 horas

ANEXO B



A

Divisão de Ginecologia e Obstetrícia

O Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesa da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em 28.04.10, tomou conhecimento da <u>alteração de título</u> do Protocolo de Pesquisa nº 0226/07 "PESQUISA DE TROMBOFILIAS EM PACIENTES COM DESCONGELAMENTO PREMATURO DE PLACENTA" para HEREDITÁRIAS E "TROMBOFILIAS MATERNAS COM SEM TROMBOEMBOLISMO VENOSO: RESULTADOS MATERNOS E NEONATAIS". que será dissertação de mestrado do aluno André Luiz Malavasi Longo de Oliveira, bem como mudança de Pesquisador Responsável de: Dr. André Luiz Malavasi Longo de Oliveira, para: Prof. Dr. Roberto Eduardo Bittar, bem como relatório parcial de andamento do Projeto.

CAPPesa, 28 de abril de 2010.

6-1

PROF. DR. EDUARDO MASSAD Presidente da Comissão Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

ANEXO C

ANEXUC	DEFEITO	TD 4 DE	COD	OFCT.	DADA	A DODTOG	1,000	DDD 1	TILO	PDÉ ECLÂMBOLL CRAVE	DDEN (ATLIDIDA DE	D.CE	T Z D	10	OF O	T.T.	DM	4.D5 M	CDD III	ENT	DI 40 III		THE	Y 1:	, · T C	OF	0)(
CASO TVP 1 X	DEFEITO FVL	IDADE 24	COR B	GESTA 1	PARA 0	ABORTOS 0	MPO	DPP 1	HAC	PRÉ-ECLÂMPSIA GRAVE	PREMATURIDADE	RCF	VP C	1G 37	SF CI		2580	AP5 Mn	SDR HPi	1 EN	PLAQn Hr	Sn Sn	HICn	Indic SF	avc prévio Inf	m OF	OM
2 X	FVL	31	В	1	0	0							C	38	Λ		3480	8						TERMO			
3 X	PS	35	В	1	0	0			X	X	X	X	C	33	X	_	320	7			X			SF	X		
4 X	PS	37	В	2	1	0			X		X	X	C	32	X		260	5	X					SF	X		
5 X	PS	38	NB	3	2	0			X				С	37		3	3060	9						TERMO	X		
6 X	PS	31	NB	1	0	0							С	38		3	3510	10	X					TERMO			
7 X	PS	27	NB	3	1	1							С	40			3260	10			X			TERMO			
8 X	PS	37	В	4	3	0							C	39	X		3570	7						SF			
9 X	PS	34	В	3	2	0							C	38			3900	9						TERMO			\vdash
10 X 11 X	PS PS	37	B NB	3	2	0							V	38			3570 3000	9						TERMO TERMO	X		
12 X	PS	28	NB	3	1	1					X		V	32	X	_	2500	8	X					SF	Λ		
13 X	PS	26	NB	2	0	1					X		C	36	21		2390	10	24					TP			
14 X	PS	32	NB	3	1	1					X	X	C	36			2300	9	X					RCF			
15 X	PS	31	В	1	0	0			X	X	X		V	29	X		990	4 X	X X	X	X X	X	X	SF			
16 X	PS	18	NB	2	0	1				X	X	X	V	35			770	9	X		X			TP			
17 X	PC	28	NB	3	1	1							C	38			2830	10						TERMO	X		
18 X	PC	42	В	2	1	0	37			X	37		C	38			3070	10	X/					TERMO	X	_	\blacksquare
19 X 20 X	PC PTM	28 25	NB NB	2	0	0	X				X		C	35			2750 3290	9	X					TP TP	X		\vdash
21 X	MTHFR	27	NB	4	1	2	X	X			X		C	34			2130	9	Λ					TP	Λ		\vdash
22 X	MTHFR	30	В	1	0	0	21	21	X	X	Α		V	37		_	2890	10						pré-eclâmpsia			
23 X	AT	26	В	2	1	0							C	38		_	2700	9						TERMO			
24 X	AT	31	В	1	0	0							V	38	X	3	3140	7						SF			
25 X	PC / PS	25	В	2	1	0							V	37		-	2770	10						TP			
26 X	FVL	33	В	3	1	1							V	39			3540	10						TERMO			
27 X	PS	26	NB	3	1	1						N/	V	37			2730	9						TP	X/		
28 X 29 X	PS PC	23	B	1	5	0						X	V	37			2460 3110	9			X			RCF TERMO	X		
30 X	PTM	22	В	1	0	0							C	38			3050	9			Λ			TERMO	X		
31 X	PTM	24	В	2	1	0							V	38			2840	10	X					TP	71		
32 X	PTM	35	В	1	0	0							V	38			3740	9						RPMO			
33 X	MTHFR	29	В	5	0	4	X					X	V	39		2	2840	9						RCF			
34	FVL	27	В	5	2	2							V	37			2940	10						TERMO			
35	FVL	38	В	1	0	0					X		V	35	X	-	2400	3	X		X			SF			
36	FVL FVL	26	В	3	1	0							C V	40	X		3440	9						SF			
38	FVL	23	B	2	0	1							V	39			3260	9						TERMO TERMO			
39	FVL	23	В	2	0	1							V	38			2770	10						TERMO			
40	FVL	24	В	1	0	0							V	37		_	2830	10						TP	X		
41	FVL	26	NB	1	0	0						X	V	38		2	2500	9						RCF			
42	FVL	28	В	1	0	0							V	39			3320	10						TERMO			
43	FVL	35	В	1	0	0							V	37			3100	9						TERMO			
44	FVL	24	В	1	0	0							V	40			8820	9						TERMO			
45 46	FVL FVL	31	B	5	2	0							V	38		-	3450 3820	9						TERMO TERMO			
47	PS	30	NB	4	3	0							C	38			2990	9						TERMO			\vdash
48	PS	32	В	4	1	2								39			3260	-						TERMO			
49	PS	25	В	5	1	3	X						V				3010							TP			
50	PS	24	NB	4	0	3	X						С	38			3310							TERMO			
51	PS	26	В	3	0	2	X						V				2970							RPMO			
52	PS	34	В	2	1	0				47	77	77	V		X		3120		X		X			TERMO			
53	PS	21	B	4	2	3				X	X	X		33	X		190		X					SF			
54	PS PC	23	B	<u>5</u>	0	0							V				3260 3520							TERMO TERMO			
56	PC	42	В	2	1	0						X	C		X				X X	X	X			SF			
57	PC	38	В	3	2	0							C		X		2260	0	71		1			OF		X	
58	PTM	32	В	2	1	0			_		X		V	35		2	2420	9	X					TP			
59	PTM	36	В	3	2	0						X	V	37			2530		X					RCF			
60	PTM	21	В	1	0	0								40			3010							TERMO			
61	PTM	26	В	6	1	4	X							38			2770							TERMO			
62	PTM	24	В	1	0	0								37			2980	9						TP			
63	AT AT	26 30	B	2	1	0								37	X	_		4 X						TERMO SF	X		
65	AT	29	В	1	0	0					X		C		Λ		2320		X X					OF	Λ	X	
66	AT	31	В	1	0	0					X	X	C			-		0 X					X	OF		X	
67	PC/PS	19	NB	3	1	1					X		V	35			2400	9	X					TP			
68	PC/FVL	22	NB	4	2	1					X			30	X			3	X					SF			
69	PS/AT	30	В	2	0	1							C	38		2	2875	10	X					TERMO			لــــــــــــــــــــــــــــــــــــــ

FVL: fator V de Leiden
AT: deficiência de antitrombina
PC: deficiência de proteína C
PS: deficiência de proteína S
MTHFR: mutação da metilenotetrahidrofolato
redutase
PTM: protrombina mutante

PC/PS: associação da deficiência de proteína C e S PC/FVL: associação da deficiência de proteína C com fator V de Leiden PS/AT: associação de deficiência de proteína C com deficiência de antitrombina B: cor branca

NB: cor não branca

C: cesária
V: parto vaginal
SF: sofrimento fetal
OF: óbito fetal
TP: trabalho de parto
RPMO: rotura prematura de membranas ovulares
TVP: trombose venosa profunda

MPO: mau passado obstétrico
DPP: descolamento prematuro de placenta
HAC: hipertensão arterial crônica
RCF: restrição de crescimento fetal
VP: via de parto
IG: idade gestacional no momento do parto
SF: sofrimento fetal

CH m: complicações hemorragicas maternas pRN: peso do recém nascido no momento do parto AP5: índice de Apgar de 5 minuto Mn: morte neonatal SDR: síndrome do desconforto respiratório do recém nascido HPn: hemorragia pulmonar neonatal

En: enterocolite necrosante
Sn: sepse neonatal
HICn: hemorragia intracraniana neonatal
OM: óbito materno
Hn: hipoglicemia neonatal
Indic: indicação da interrupção da gestação
Inf m: infeccção materna



9 Referências bibliográficas

- Villarreal C, Garcia-Aguirre G, Hernandez C, Vega O, Borbolla JR, Collados MT. Congenital thrombophilia associated to obstetric complications. J Thromb Thrombolysis 2002;14(2):163-9.
- 2. Guidelines on the investigation and management of thrombophilia. The British Committee for Standards in Haematology. J Clin Pathol 1990;43(9):703-9.
- Gibson CS, MacLennan AH, Janssen NG, Kist WJ, Hague WM, Haan EA, et al. Associations between fetal inherited thrombophilia and adverse pregnancy outcomes. Am J Obstet Gynecol 2006;194(4):947 e1-10.
- 4. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. J Thromb Haemost 2008;6(4):632-7.
- 5. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gulmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. Lancet 2006;367(9516):1066-74.
- 6. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. Lancet 1999;353(9160):1258-65.
- 7. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. Lancet 1999;353(9159):1167-73.
- 8. Macklon NS, Greer IA. Venous thromboembolic disease in obstetrics and gynaecology: the Scottish experience. Scott Med J 1996;41(3):83-6.
- 9. Spencer FA, Emery C, Lessard D, Anderson F, Emani S, Aragam J, et al. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. J Gen Intern Med 2006;21(7):722-7.
- 10. Greer IA. Thrombophilia: implications for pregnancy outcome. Thromb Res

- 2003;109(2-3):73-81.
- 11. Conard J, Horellou MH, Van Dreden P, Lecompte T, Samama M. Thrombosis and pregnancy in congenital deficiencies in AT III, protein C or protein S: study of 78 women. Thromb Haemost 1990;63(2):319-20.
- 12. De Stefano V, Leone G, Mastrangelo S, Tripodi A, Rodeghiero F, Castaman G, et al. Thrombosis during pregnancy and surgery in patients with congenital deficiency of antithrombin III, protein C, protein S. Thromb Haemost 1994;71(6):799-800.
- 13. Walker ID. Congenital thrombophilia. Baillieres Clin Obstet Gynaecol 1997;11(3):431-45.
- 14. McColl MD, Ramsay JE, Tait RC, Walker ID, McCall F, Conkie JA, et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. Thromb Haemost 1997;78(4):1183-8.
- 15. Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW, Struve S, Bender HG, Pillny M, et al. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. N Engl J Med 2000;342(6):374-80.
- 16. Martinelli I, De Stefano V, Taioli E, Paciaroni K, Rossi E, Mannucci PM. Inherited thrombophilia and first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. Thromb Haemost 2002;87(5):791-5.
- 17. Ellison J, Clark P, Walker ID, Greer IA. Effect of supplementation with folic acid throughout pregnancy on plasma homocysteine concentration. Thromb Res 2004;114(1):25-7.
- 18. Nelson SM, Greer IA. Thrombophilia and the risk for venous thromboembolism during pregnancy, delivery, and puerperium. Obstet Gynecol Clin North Am 2006;33(3):413-27.
- 19. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. Br J Haematol 2006;132(2):171-96.

- Dekker GA, de Vries JI, Doelitzsch PM, Huijgens PC, von Blomberg BM, Jakobs C, et al. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1995;173(4):1042-8.
- 21. Dekker GA. Risk factors for preeclampsia. Clin Obstet Gynecol 1999;42(3):422-35.
- Dizon-Townson DS, Nelson LM, Easton K, Ward K. The factor V Leiden mutation may predispose women to severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1996;175(4 Pt 1):902-5.
- 23. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, Cappucci G, Paladini D, Martinelli P, et al. Factor V Leiden, C > T MTHFR polymorphism and genetic susceptibility to preeclampsia. Thromb Haemost 1997;77(6):1052-4.
- 24. Nagy B, Toth T, Rigo J, Jr., Karadi I, Romics L, Papp Z. Detection of factor V Leiden mutation in severe pre-eclamptic Hungarian women. Clin Genet 1998;53(6):478-81.
- 25. Kupferminc MJ, Fait G, Many A, Gordon D, Eldor A, Lessing JB. Severe preeclampsia and high frequency of genetic thrombophilic mutations. Obstet Gynecol 2000;96(1):45-9.
- Alfirevic Z, Mousa HA, Martlew V, Briscoe L, Perez-Casal M, Toh CH.
 Postnatal screening for thrombophilia in women with severe pregnancy complications. Obstet Gynecol 2001;97(5 Pt 1):753-9.
- 27. Lindqvist PG, Svensson PJ, Marsaal K, Grennert L, Luterkort M, Dahlback B. Activated protein C resistance (FV:Q506) and pregnancy. Thromb Haemost 1999;81(4):532-7.
- 28. Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2002;101(1):6-14.
- 29. Livingston JC, Barton JR, Park V, Haddad B, Phillips O, Sibai BM. Maternal and fetal inherited thrombophilias are not related to the development of severe

- preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2001;185(1):153-7.
- 30. Morrison ER, Miedzybrodzka ZH, Campbell DM, Haites NE, Wilson BJ, Watson MS, et al. Prothrombotic genotypes are not associated with preeclampsia and gestational hypertension: results from a large population-based study and systematic review. Thromb Haemost 2002;87(5):779-85.
- 31. Kaiser T, Brennecke SP, Moses EK. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms are not a risk factor for pre-eclampsia/eclampsia in Australian women. Gynecol Obstet Invest 2000;50(2):100-2.
- 32. Mousa HA, Alfirevic Z. Do placental lesions reflect thrombophilia state in women with adverse pregnancy outcome? Hum Reprod 2000;15(8):1830-3.
- 33. Many A, Schreiber L, Rosner S, Lessing JB, Eldor A, Kupferminc MJ. Pathologic features of the placenta in women with severe pregnancy complications and thrombophilia. Obstet Gynecol 2001;98(6):1041-4.
- 34. Infante-Rivard C, Rivard GE, Yotov WV, Genin E, Guiguet M, Weinberg C, et al. Absence of association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth restriction. N Engl J Med 2002;347(1):19-25.
- 35. Verspyck E, Le Cam-Duchez V, Goffinet F, Tron F, Marpeau L, Borg JY. Thrombophilia and immunological disorders in pregnancies as risk factors for small for gestational age infants. Bjog 2002;109(1):28-33.
- McCowan LM, Craigie S, Taylor RS, Ward C, McLintock C, North RA. Inherited thrombophilias are not increased in "idiopathic" small-for-gestational-age pregnancies. Am J Obstet Gynecol 2003;188(4):981-5.
- 37. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, Pavone G, Paladini D, Martinelli P, et al. Lower birth-weight in neonates of mothers carrying factor V G1691A and factor II A(20210) mutations. Haematologica 2002;87(2):177-81.
- 38. Verspyck E, Borg JY, Le Cam-Duchez V, Goffinet F, Degre S, Fournet P, et al. Thrombophilia and fetal growth restriction. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004;113(1):36-40.

- 39. Howley HE, Walker M, Rodger MA. A systematic review of the association between factor V Leiden or prothrombin gene variant and intrauterine growth restriction. Am J Obstet Gynecol 2005;192(3):694-708.
- 40. Sanson BJ, Friederich PW, Simioni P, Zanardi S, Hilsman MV, Girolami A, et al. The risk of abortion and stillbirth in antithrombin-, protein C-, and protein S-deficient women. Thromb Haemost 1996;75(3):387-8.
- Meinardi JR, Middeldorp S, de Kam PJ, Koopman MM, van Pampus EC, Hamulyak K, et al. Increased risk for fetal loss in carriers of the factor V Leiden mutation. Ann Intern Med 1999;130(9):736-9.
- 42. Wramsby ML, Sten-Linder M, Bremme K. Primary habitual abortions are associated with high frequency of factor V Leiden mutation. Fertil Steril 2000;74(5):987-91.
- 43. Santoro R, Iannaccaro P, Sottilotta G. [Prothrombotic gene mutations in women with recurrent abortions and intrauterine fetal death]. Minerva Ginecol 2005;57(4):447-50.
- 44. Sugiura M. Pregnancy and delivery in protein C-deficiency. Curr Drug Targets 2005;6(5):577-83.
- 45. Murphy RP, Donoghue C, Nallen RJ, D'Mello M, Regan C, Whitehead AS, et al. Prospective evaluation of the risk conferred by factor V Leiden and thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms in pregnancy. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20(1):266-70.
- 46. Buckling A, Kassen R, Bell G, Rainey PB. Disturbance and diversity in experimental microcosms. Nature 2000;408(6815):961-4.
- 47. Simioni P, Sanson BJ, Prandoni P, Tormene D, Friederich PW, Girolami B, et al. Incidence of venous thromboembolism in families with inherited thrombophilia. Thromb Haemost 1999;81(2):198-202.
- 48. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of

- Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133(6 Suppl):844S-886S.
- 49. ACOG Practice Bulletin No. 111: Inherited thrombophilias in pregnancy. Obstet Gynecol;115(4):877-87.
- 50. van der Meer FJ, Koster T, Vandenbroucke JP, Briet E, Rosendaal FR. The Leiden Thrombophilia Study (LETS). Thromb Haemost 1997;78(1):631-5.
- 51. Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A, et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. N Engl J Med 1999;340(1):9-13.
- 52. 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. Am J Obstet Gynecol 1999;180(5):1146-50.
- van Pampus MG, Wolf H, Koopman MM, van den Ende A, Buller HR, Reitsma PH. Prothrombin 20210 G: a mutation and Factor V Leiden mutation in women with a history of severe preeclampsia and (H)ELLP syndrome. Hypertens Pregnancy 2001;20(3):291-8.
- 54. Kosmas IP, Tatsioni A, Ioannidis JP. Association of Leiden mutation in factor V gene with hypertension in pregnancy and pre-eclampsia: a meta-analysis. J Hypertens 2003;21(7):1221-8.
- 55. Kosmas IP, Tatsioni A, Ioannidis JP. Association of C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene with hypertension in pregnancy and pre-eclampsia: a meta-analysis. J Hypertens 2004;22(9):1655-62.
- 56. 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 2005;46(6):1270-4.
- 57. Sibai BM. Thrombophilia and severe preeclampsia: time to screen and treat in future pregnancies? Hypertension 2005;46(6):1252-3.

- 58. Arias F, Romero R, Joist H, Kraus FT. Thrombophilia: a mechanism of disease in women with adverse pregnancy outcome and thrombotic lesions in the placenta. J Matern Fetal Med 1998;7(6):277-86.
- 59. Sikkema JM, Franx A, Bruinse HW, van der Wijk NG, de Valk HW, Nikkels PG. Placental pathology in early onset pre-eclampsia and intra-uterine growth restriction in women with and without thrombophilia. Placenta 2002;23(4):337-42.
- 60. Wiener-Megnagi Z, Ben-Shlomo I, Goldberg Y, Shalev E. Resistance to activated protein C and the leiden mutation: high prevalence in patients with abruptio placentae. Am J Obstet Gynecol 1998;179(6 Pt 1):1565-7.
- 61. Prochazka M, Happach C, Marsal K, Dahlback B, Lindqvist PG. Factor V Leiden in pregnancies complicated by placental abruption. Bjog 2003;110(5):462-6.
- 62. Martinelli P, Grandone E, Colaizzo D, Paladini D, Scianname N, Margaglione M, et al. Familial thrombophilia and the occurrence of fetal growth restriction. Haematologica 2001;86(4):428-31.
- 63. Grandone E, Brancaccio V, Colaizzo D, Scianname N, Pavone G, Di Minno G, et al. Preventing adverse obstetric outcomes in women with genetic thrombophilia. Fertil Steril 2002;78(2):371-5.
- 64. Infante-Rivard C, Rivard GE, Gauthier R, Theoret Y. Unexpected relationship between plasma homocysteine and intrauterine growth restriction. Clin Chem 2003;49(9):1476-82.
- 65. Infante-Rivard C, Rivard GE, Guiguet M, Gauthier R. Thrombophilic polymorphisms and intrauterine growth restriction. Epidemiology 2005;16(3):281-7.
- 66. Triplett DA, Harris EN. Antiphospholipid antibodies and reproduction. Am J Reprod Immunol 1989;21(3-4):123-31.
- 67. Hashimoto K, Shizusawa Y, Shimoya K, Ohashi K, Shimizu T, Azuma C, et al.

 The factor V Leiden mutation in Japanese couples with recurrent spontaneous

- abortion. Hum Reprod 1999;14(7):1872-4.
- 68. Glueck CJ, Pranikoff J, Aregawi D, Haque M, Zhu B, Tracy T, et al. The factor V Leiden mutation, high factor VIII, and high plasminogen activator inhibitor activity: etiologies for sporadic miscarriage. Metabolism 2005;54(10):1345-9.
- 69. Lissalde-Lavigne G, Cochery-Nouvellon E, Mercier E, Quere I, Dauzat M, Mares P, et al. The association between hereditary thrombophilias and pregnancy loss. Haematologica 2005;90(9):1223-30.
- 70. Hossain N, Shamsi T, Soomro N. Frequency of thrombophilia in patients with adverse pregnancy outcome. J Pak Med Assoc 2005;55(6):245-7.
- 71. Jackson BR, Holmes K, Phansalkar A, Rodgers GM. Testing for hereditary thrombophilia: a retrospective analysis of testing referred to a national laboratory. BMC Clin Pathol 2008;8:3.
- 72. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. Obstet Gynecol 1996;87(2):163-8.
- 73. Mahjoub T, Mtiraoui N, Tamim H, Hizem S, Finan RR, Nsiri B, et al. Association between adverse pregnancy outcomes and maternal factor V G1691A (Leiden) and prothrombin G20210A genotypes in women with a history of recurrent idiopathic miscarriages. Am J Hematol 2005;80(1):12-9.
- 74. Pabinger I. Thrombophilia and its impact on pregnancy. Hamostaseologie 2008;28(3):130-134.
- 75. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, Briet E, Berntorp E, Conard J, et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. Lancet 1996;348(9032):913-6.
- 76. Stella CL, Sibai BM. Thrombophilia and adverse maternal-perinatal outcome. Clin Obstet Gynecol 2006;49(4):850-60.
- 77. 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. Obstet Gynecol 2005;106(3):517-24.

- 78. Ridker PM, Miletich JP, Hennekens CH, Buring JE. Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women. Implications for venous thromboembolism screening. Jama 1997;277(16):1305-7.
- 79. Hellgren M, Svensson PJ, Dahlback B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thromboembolism associated with pregnancy and oral contraceptives. Am J Obstet Gynecol 1995;173(1):210-3.
- 80. Bokarewa MI, Bremme K, Blomback M. Arg506-Gln mutation in factor V and risk of thrombosis during pregnancy. Br J Haematol 1996;92(2):473-8.
- 81. Morrison AE, Walker ID, Black WP. Protein C deficiency presenting as deep venous thrombosis in pregnancy. Case report. Br J Obstet Gynaecol 1988;95(10):1077-80.
- 82. Conard J, Horellou M, Samama MM. Management of pregnancy in women with thrombophilia. Haemostasis 1999;29 Suppl S1:98-104.
- 83. 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. Am J Obstet Gynecol 2009;200(2):151 e1-9; discussion e1-5.
- 84. von Kries R, Junker R, Oberle D, Kosch A, Nowak-Gottl U. Foetal growth restriction in children with prothrombotic risk factors. Thromb Haemost 2001;86(4):1012-6.
- 85. Petaja J, Hiltunen L, Fellman V. Increased risk of intraventricular hemorrhage in preterm infants with thrombophilia. Pediatr Res 2001;49(5):643-6.
- 86. Kenet G, Nowak-Gottl U. Fetal and neonatal thrombophilia. Obstet Gynecol Clin North Am 2006;33(3):457-66.
- 87. Hutter JJ, Jr., Hathaway WE, Wayne ER. Hematologic abnormalities in severe neonatal necrotizing enterocolitis. J Pediatr 1976;88(6):1026-31.
- 88. Smith RA, Skelton M, Howard M, Levene M. Is thrombophilia a factor in the development of hemiplegic cerebral palsy? Dev Med Child Neurol

- 2001;43(11):724-30.
- 89. Calderwood CJ, Greer IA. The role of factor V Leiden in maternal health and the outcome of pregnancy. Curr Drug Targets 2005;6(5):567-76.
- 90. Leistra-Leistra MJ, Timmer A, van Spronsen FJ, Geven WB, van der Meer J, Erwich JJ. Fetal thrombotic vasculopathy in the placenta: a thrombophilic connection between pregnancy complications and neonatal thrombosis? Placenta 2004;25 Suppl A:S102-5.

Projeto gráfico



www.finitri.com.br 55 (11) 5081 7826 / 55 (11) 5575 9010