



UEPB

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS CAMPINA GRANDE
CENTRO CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS - BACHARELADO**

MANUELA ALVES DA SILVA

**ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS SOBRE TROMBOFILIAS HEREDITÁRIAS:
REVISÃO SISTEMÁTICA**

**CAMPINA GRANDE
2022**

MANUELA ALVES DA SILVA

**ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS SOBRE TROMBOFILIAS HEREDITÁRIAS:
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso (Artigo) apresentado a/ao Coordenação /Departamento do Curso Ciências Biológicas da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de Graduação em Ciências Biológicas.

Área de concentração: Genética humana e Médica.

Orientadora: Prof. Dra. Simone Silva dos Santos
Lopes

**CAMPINA GRANDE
2022**

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

S586e Silva, Manuela Alves da.
Estudos epidemiológicos sobre trombofilias hereditárias
[manuscrito] : revisão sistemática / Manuela Alves da Silva. -
2022.
57 p.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Ciências
Biológicas) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de
Ciências Biológicas e da Saúde, 2022.

"Orientação : Profa. Dra. Simone Silva dos Santos Lopes,
Coordenação de Curso de Biologia - CCBS."

1. Trombofilia hereditária. 2. epidemiologia. 3. Estudo
clínico. I. Título

21. ed. CDD 616.135

MANUELA ALVES DA SILVA

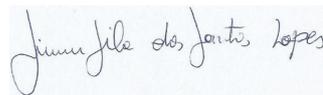
**ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS SOBRE TROMBOFILIAS HEREDITÁRIAS: REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado ao Curso de Graduação em Ciências Biológicas da Universidade Estadual da Paraíba campus I, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Ciências Biológicas.

Área de concentração: Biologia.

Aprovada em: 02/08/2022.

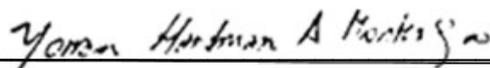
BANCA EXAMINADORA



Profa. Dra. Simone Silva dos Santos Lopes (Orientador)
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Prof. Dr. Walclecio Moraes Lira
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Msc. Yorrnan Hardman Araujo Montenegro
Doutorando no Programa de Pós-Graduação em Neurociências (UFRGS)

A minha filha, pela força , companheirismo
e amor, DEDICO.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Gráfico com número dos artigos encontrados por ano.....	20
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Artigos encontrados para cada palavra-chave e sua combinação booleana.....20

Tabela 2 – Perfil epidemiológico das trombofilias hereditárias.....22

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

PCA	Proteína C ativada
AT	Antitrombina
EP	Embolia Pulmonar
FVL	Fator V de Leiden
PC	Proteína C
PS	Proteína S
TEV	Tromboembolismo venoso
TH	Trombofilia hereditária
MTHFR	Metilenotetrahidrofolato Redutase
PAI-I	Inibidor 1 do ativador do plasminogênio

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	11
2.1	Trombofilias Hereditárias.....	11
2.2	Inibidores fisiológicos da coagulação.....	12
2.1.2	Deficiência de antitrombina.....	12
2.1.1.2	Deficiência de proteína C e proteína S.....	12
2.1.1.1.2	Resistência à proteína C ativada.....	14
2.3	MUTAÇÃO DE FATORES DA COAGULAÇÃO.....	14
2.1.3	Fator V Leiden.....	14
2.1.1.3	Mutação do gene da protrombina G20210A.....	15
3	Trombofilia na gestação.....	15
3.1	Dados epidemiológicos das trombofilias hereditárias.....	16
3.2	Aconselhamento genético.....	17
4	METODOLOGIA.....	18
4.1	Tipo de Estudo.....	18
4.2	Critérios de inclusão.....	18
4.3	Critérios de exclusão.....	18
4.4	Estratégia de busca.....	18
4.5	Seleção dos estudos.....	19
5	RESULTADOS.....	19
6	DISCUSSÃO.....	27
6.1	TROMBOFILIA HEREDITÁRIA.....	27
6.2	Perfil epidemiológico.....	27
6.1.2	Prevalência X População específica.....	27

6.3	Perdas gestacionais.....	28
6.4	Trombofilia na infância.....	29
6.5	Aconselhamento genético.....	30
7	CONCLUSÃO.....	30
	Referências.....	32
	Apêndice A.....	45

ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS SOBRE TROMBOFILIAS HEREDITÁRIAS: REVISÃO SISTEMÁTICA

EPIDEMIOLOGICAL STUDIES ON HEREDITARY THROMBOPHILIAS: A SYSTEMATIC REVIEW

Manuela Alves da Silva¹
Simone Silva dos Santos Lopes²

RESUMO

INTRODUÇÃO: A trombofilia é definida como a predisposição que um indivíduo tem para desenvolver trombose, que pode ser decorrente de alterações hereditárias, ou seja, de origem genética e causam a coagulação sanguínea, podendo desencadear um estado pró-trombótico. **OBJETIVO:** Realizar uma revisão sistemática do perfil epidemiológico dos pacientes com trombofilias hereditárias. **METODOLOGIA:** O estudo consiste em uma Revisão Sistemática realizada em bases de dados de artigos científicos, no período de 2017 a 2022, por meio da utilização dos seguintes descritores: hereditary thrombophilias, hereditary thrombophilias and epidemiology, hereditary thrombophilias and prevalence. **RESULTADOS:** Os resultados obtidos descreveram um total de 467 artigos, no decorrer do processo de seleção, foram excluídos 262 artigos duplicados e eliminados 185 artigos que não se adequaram aos critérios de inclusão, sendo analisados 20 artigos, cujos resultados foram abordados em formato descritivo. O perfil epidemiológico traçado nesta revisão sistemática destaca que as causas mais comuns de trombofilia em populações europeias e brasileiras são: Fator V de Leiden, Fator II e MTHFR. As populações asiáticas possuem uma prevalência maior dos fatores fisiológicos da coagulação, deficiência de proteína S, C e antitrombina. O sexo feminino e masculino são acometido, em jovens >45 anos, com histórico familiar, e eventos recorrentes. **CONCLUSÃO:** A partir das análises feitas nos artigos foi possível descrever qual seria o perfil atual dos portadores de TH. As trombofilias hereditárias são detectadas em indivíduos do sexo feminino e masculino, sendo prevalentes nas populações caucasianas o sexo feminino, na asiática e americana o masculino. Ressalta-se que durante a gestação as mulheres com coagulopatias têm mais chance de desenvolver trombose e complicações fetais. Em todos os estudos incluídos, o consenso das evidências trazidas nos resultados é de que indivíduos com coagulopatias apresentam eventos trombóticos ainda jovens, com até 45 anos, também apresentam histórico familiar de trombose, sendo estes recorrentes.

Palavras-chave: Trombofilia hereditária; Epidemiologia; Prevalência.

ABSTRACT

1* Graduanda do Curso de Ciências Biológicas pela Universidade Estadual da Paraíba - UEPB, manuela.silva@aluno.uepb.edu.br.

2** Prof. Dra. Simone Silva dos Santos Lopes - UEPB

INTRODUCTION: Thrombophilia is defined as the predisposition that an individual has to develop thrombosis, which may be due to hereditary changes, that is, of genetic origin and cause blood clotting, which may trigger a prothrombotic state. **OBJECTIVE:** To carry out a systematic review of the epidemiological profile of patients with hereditary thrombophilia. **METHODOLOGY:** The study consists of a Systematic Review carried out with searches in databases of scientific articles, from 2017 to 2022, using the following descriptors: hereditary thrombophilias, hereditary thrombophilias and epidemiology, hereditary thrombophilias and prevalence. **RESULTS:** The results obtained described a total of 467 articles, during the selection process, 262 duplicate articles were excluded and 185 articles that did not meet the inclusion criteria were eliminated, 20 articles were analyzed, whose results were addressed in a descriptive format. The epidemiological profile outlined in this systematic review highlights that the most common causes of thrombophilia in European and Brazilian populations are: Factor V Leiden, Factor II and MTHFR. Asian populations have a higher prevalence of physiological coagulation factors, protein S, C and antithrombin deficiency. The most affected female, in young people >45 years, with family history, and recurrent events. **CONCLUSION:** Based on the analysis carried out in the articles, it was possible to describe the current profile of HT patients. Hereditary thrombophilias are detected in females and males, with females being prevalent in Caucasian populations, and males in Asian and American populations. It is noteworthy that during pregnancy, women with coagulopathies are more likely to develop thrombosis and fetal complications. In all included studies, the consensus of the evidence presented in the results is that individuals with coagulopathies present thrombotic events at a young age, up to 45 years of age, and also have a family history of thrombosis, which are recurrent.

Keywords: Hereditary thrombophilias; epidemiology; prevalence.

1 INTRODUÇÃO

A trombofilia é a propensão de formar coágulos podendo desencadear uma trombose, essa propensão ocorre devido a ocorrência de alterações no sistema hemostático, ocasionando anomalias no mesmo (FRANCHINI et al., 2006). As coagulopatias hereditárias eram consideradas doenças genéticas raras, mas passaram a ser consideradas prevalentes e de alta incidência (MIDDELDORP, 2016). Na maioria dos casos as coagulopatias hereditárias são decorrentes de mudanças ligadas aos inibidores fisiológicos da coagulação, dentre elas estão: antitrombina (AT), proteína C (PC), proteína S (PS) e resistência à proteína C ativada (APC), no entanto, as coagulopatias hereditárias podem estar associadas a mutação de fatores de coagulação como o fator V de Leiden (FVL), e mutação no gene da protrombina (PT) (CAMPELLO et al., 2019).

No que diz respeito à população de risco, precisa-se destacar que a incidência de casos de tromboembolismo venoso é consideravelmente maior em mulheres do que em homens durante o período reprodutivo. Ao que tudo indica, a maior incidência pode estar relacionada com o uso decorrente de anticoncepcionais hormonais e pela gravidez durante o período reprodutivo (BLEKER; COPPENS, MIDDELDORP, 2014). Outros fatores de risco que podem estar associados a maior incidência em indivíduos do sexo feminino relacionam-se com alterações no seu

sistema circulatório, tornando-o hipercoagulável (MIDDELDORP e LEVI 2007). Embora trate-se de um processo adaptativo para o desenvolvimento fetal, essas alterações no sistema circulatório visa principalmente diminuir as chances de uma possível hemorragia, perda fetal, retardo do crescimento intrauterino e parto prematuro (MIDDELDORP e LEVI, 2007).

Atentando-se a estas peculiaridades clínicas, os estudos epidemiológicos são peças chaves para o melhor entendimento a respeito de uma patologia a seus fatores de risco nas populações humanas. Entende-se como perfil epidemiológico a compreensão do processo saúde-doença entre as populações, através da realização de análises referentes à distribuição, fatores determinantes, assim como danos e eventos associados à saúde coletiva (ROUQUAYROL; GOLDBAUM, 2003).

Esse tipo de estudo é determinante para tomadas de decisões, que dizem respeito ao setor de saúde pública. A partir deste, propõe-se medidas de prevenção, controle ou até mesmo erradicação de doenças (ROUQUAYROL; GOLDBAUM, 2003). Um perfil epidemiológico das trombofilias pode ser a solução para muitos entraves no processo de diagnóstico (ROUQUAYROL; GOLDBAUM, 2003).

A partir disso, o objetivo deste trabalho é corroborar com o conhecimento sobre as trombofilias, por meio de uma revisão bibliográfica sistemática sobre os estudos epidemiológicos de trombofilias hereditárias, visando elaborar um perfil epidemiológico atualizado da doença.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Trombofilias Hereditárias

As trombofilias hereditárias (TH) são um problema de saúde pública global que está amplamente disseminado por todo mundo (DAUTAJ et al., 2019). Trata-se de uma condição genética que pode acarretar uma série de complicações para a saúde de um indivíduo caso não seja corretamente identificada e tratada (MIDDELDORP; LEVI, 2007). Sendo assim, torna-se fundamental a análise dos fatores que contribuem para o desencadeamento de um evento trombótico.

A partir da descoberta da primeira família com trombofilia até os dias de hoje, avanços na ciência têm contribuído para identificação das populações mais suscetíveis a desenvolver trombose, assim como a descrição do perfil epidemiológico reflete diretamente em novas técnicas de manejo e direcionamento de pesquisa acerca dessa condição genética (EGEBERG, 1965; JORDAN e NANDORFF, 2009).

Khan e Dickerman (2006) descrevem a trombofilia como uma predisposição para formação inadequada de coágulos sanguíneos. Isso porque a apresentação fisiológica de uma trombose é a formação de coágulos que interrompem a circulação sanguínea arterial ou venosa (KHAN e DICKERMAN, 2006). A partir da elaboração do termo trombofilia em 1956 por Jordan e Nandorff, houve o desenvolvimento de estudos genéticos visando conhecer mais sobre essa condição genética e como ela desencadearia a trombose venosa (JORDAN e NANDORFF, 2009).

A posteriori, uma série de descobertas evidenciaram as mutações causadoras de trombofilia mais conhecidas e estudadas atualmente. Egeberg no ano de 1965 relatou em suas pesquisas a identificação de uma família com deficiência hereditária de antitrombina (AT) (EGEBERG, 1965); Griffin et al. (1981) e Schwarz et al. (1984)

descreveram as deficiências de proteína C (PC) e PS respectivamente como sendo causadoras de um maior risco de trombose. Em 1993 foi relatada a deficiência de PCA, e no ano de 1994 a mutação do FVL (DAHLBÄCK; CARLSSON; SVENSSON, 1993; BERTINA et al., 1994).

2.2 Inibidores fisiológicos da coagulação

O organismo de indivíduo saudável naturalmente mantém o equilíbrio hemostático, evitando a ativação excessiva do sistema de coagulação do sangue, que poderia gerar formação inadequada de fibrina e oclusão vascular (BOON, 1993). Nesse sentido, a atividade das proteínas operantes na ativação da coagulação é regulada por numerosas proteínas inibitórias que atuam como anticoagulantes naturais (BOON, 1993). Com base nessas informações, alguns dos fatores herdados que causam trombofilia são os inibidores fisiológicos de coagulação, os quais são denominados: AT, PC, PS e resistência à APC. Esses são considerados raros dentro da população mundial (CAMPELLO et al., 2019).

2.1.2 Deficiência de antitrombina

A AT pertence a uma superfamília de inibidores de serina protease e é considerada um dos anticoagulantes naturais mais importantes para o sistema de coagulação, isso porque, inibe diversos fatores ativados da cascata de coagulação os quais incluem a trombina, fatores de coagulação ativados IXa, Xa, XIa e XIIa (BRAVO-PÉREZ; VICENTE; CORRAL, 2019). A deficiência de AT foi a primeira trombofilia descrita, identificada em uma família que apresentava trombose recorrente (EGEBERG, 1965). Com a identificação da AT, estudos foram necessários para descobrir o que ocasionaria a deficiência. Até o ano de 2019 mais de 250 mutações genéticas foram identificadas causando alterações na atividade de AT, estas incluíam mutações pontuais missense e nonsense, pequenas ou grandes inserções e deleções (CAMPELLO et al., 2019).

Essa deficiência é considerada rara, sendo transmitida ao longo das gerações por um traço autossômico dominante, afetando igualmente homens e mulheres, sendo raros os indivíduos portadores do caráter hereditário homozigoto para essa deficiência, pois é quase sempre fatal já no útero, sendo assim, a maioria dos casos diagnosticados são de heterozigotos (PATNAIK; MOLL, 2008).

Sabe-se ainda a deficiência de AT está dividida em dois tipos: o Tipo I, onde tanto as atividades funcionais como os níveis antigênicos apresentam-se proporcionalmente reduzidos, ou seja, trata-se de um defeito quantitativo; e o Tipo II, nesta os níveis normais de antígeno aparecem em associação com uma baixa atividade de AT ocasionada por uma proteína disfuncional, sendo classificada como deficiência qualitativa (CAMPELLO et al., 2019). Dentro desse contexto, a AT apresenta baixa prevalência na população geral, entre 1:500 e 1:5.000 nascidos vivos (PATNAIK e MOLL, 2008). Franchini et al. (2006) também revela em seu trabalho a baixa incidência dessa trombofilia, sendo de 0,2% dentro da população geral.

2.1.1.2 Deficiência de proteína C e proteína S

A PC trata-se de uma glicoproteína dependente da vitamina K que normalmente é sintetizada no fígado e é considerada precursora da APC atuando como moderador na geração de trombina (DINARVAND; A MOSER, 2019). A deficiência grave de PC é caracterizada pelas versões homozigotas e heterozigotas compostas, sendo consideradas raras dentro da população, já as formas parciais heterozigotas são detectadas com muito mais frequência. Dessa forma a prevalência da deficiência da PC nas formas homozigóticas é estimada em 1:500.000 a 1:750.000 nascidos vivos, e as deficiências parciais que são as formas heterozigóticas se apresentam com mais frequentes 1:200-1:500 (PINTO e ERRANTE 2017). A baixa prevalência de casos de PC grave pode ser explicada pelo fato de apresentar morte fetal e óbitos pré-natais antes do diagnóstico (DINARVAND; A MOSER, 2019).

Esta deficiência ocorre devido a mutações no gene PROC, localizado no cromossomo 2q14.3. Cerca de 160 mutações que causam essa deficiência já foram descritas (DINARVAND; A MOSER, 2019). Estas podem gerar níveis diminutos da sua função afetando em quantidade, e essas são classificadas como doenças do tipo I; ou também podem provocar alterações na funcionalidade do produto do gene, e essas são denominadas doenças do tipo II (FEERO, 2004).

À vista disso, a trombose causada por PC pode se manifestar clinicamente de formas variadas, dentre as mais citadas, destacam-se a púrpura fulminante, essa pode ocorrer em lactentes com deficiência homozigótica e é considerada grave, a forma homozigota da deficiência de PC pode ser fatal se não for tratada (DINARVAND; A MOSER, 2019). Outras complicações graves da PC incluem trombose da veia renal, trombose da veia vítrea que pode levar à cegueira e à hidrocefalia. Além disso, o risco de tromboembolismo venoso (TEV) varia entre os pacientes e a família dos que possuem essa enfermidade (MIDDELDORP, LEVI, 2007).

A deficiência de PS é uma doença rara, e assim como a PC, é classificada como sendo uma serina protease plasmática, facilitadora da atividade da APC, agindo no fator Va e no fator VIIa, além disto, a PS possui funções complexas na coagulação, inflamação e apoptose. A PS possui uma forma livre e um complexo de PS com a proteína C4b-binding protein (C4b-BP) (CASTOLDI; HACKENG, 2008). Segundo Gupta, A. et al. (2021) a deficiência de proteína S irá causar a incapacidade de controle da coagulação sanguínea, ocasionando a formação excessiva de coágulos sanguíneos e conseqüentemente tromboembolismo venoso.

A prevalência da coagulopatia hereditária de PS dentro da população geral em grande parte se encontra desconhecida, isso se dá provavelmente devido à sua raridade e à dificuldade de fazer um diagnóstico correto (KAT e MEER, 2008). Castoldi e Hackeng (2008) destacam que os níveis plasmáticos de PS revelam variáveis individualmente em relação a sexo, idade, estado hormonal, metabolismo lipídico, tabagismo e fatores genéticos. De acordo, com Dangelo e Dangelo (2008), a deficiência de PS aumenta o risco de trombose de 3 a 10 vezes, com incidência de 0,2 % dentro da população geral. Clinicamente, a deficiência de PS homozigótica pode causar púrpura fulminante neonatal, já que a forma heterozigótica está associada a um risco elevado de trombose e necrose cutânea induzida por varfarina. A ocorrência de interações com outras trombofilias genéticas aumentam consideravelmente o risco do evento trombótico (FEERO, 2004).

2.1.1.1.2 Resistência à proteína C ativada

A resistência à APC trata-se de um distúrbio autossômico dominante, o qual foi descrito pela primeira vez por Dahlbäck et al. (1993), no qual foi possível observar uma resposta anticoagulante reduzida à adição de APC ao plasma de membros de uma família trombofílica (VAN COTT; KHOR; ZEHNDER, 2016). A resistência APC é um fator de risco para o desencadeamento de um evento tromboembólico presente e prevalente principalmente na população caucasiana (NICOLAES; DAHLBACK, 2003). De maneira que na maioria dos casos a resistência APC está correlacionada a uma mutação única, sendo essa, uma mutação missense, o G1691A previu a substituição de Arg506 por Gln, e o produto gênico do gene FV mutado é descrito como FV, FVR506Q ou FV:Q506 (NICOLAES; DAHLBACK, 2003). Esta é uma mutação pontual onde ocorre uma única alteração de nucleotídeo resultando em um códon que codificará um aminoácido diferente (NICOLAES; DAHLBACK, 2003).

A APC pode causar uma desordem no processo de coagulação sanguínea, visto que ela cliva e inibe os cofatores de coagulação FVIIIa e FVa, causando a regulação negativa da atividade do sistema de coagulação (DAHLBACK e VILLOUTREIX, 2005). Enquanto que, Oto et al. (2019) descrevem uma nova perspectiva acerca da funcionalidade da APC, destacando que além de apresentar sua atividade anticoagulante ela também pode ter funções citoprotetoras, sendo esta teoria compartilhada por Mosnier, Zlokovic e Griffin (2007) que citam os múltiplos efeitos citoprotetores, os quais a APC exercem sobre o corpo humano, que incluem alterações dos perfis de expressão gênica; atividades anti-inflamatórias; atividade antiapoptótica; e por fim proteção da função de barreira endotelial. Segundo Amiral, Vissac e Seghatchian (2017) a resistência à APC está presente, principalmente, na população caucasiana, com prevalência de cerca de 5%. Esta mutação também encontra-se ausente em populações africanas e asiáticas (AMIRAL; VISSAC, SEGHATCHIAN, 2017).

2.3 MUTAÇÃO DE FATORES DA COAGULAÇÃO

2.1.3 Fator V

Leiden

O FVL foi descoberto no ano de 1994, é considerada a coagulopatia hereditária mais comum entre as populações, e com o maior risco genético para TEV, podendo ser detectada em 20-25% dos pacientes com TEV e em 50% dos pacientes com trombofilia familiar, além disso, aumenta o risco de perda gestacional em 2-3 vezes (KUJOVICH 2011). A mutação do FVL é retratada como um polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) que resulta em ganho de função no fator V ativado o que o torna mais resistente a degradação da APC (LEVI; MIDDELDORP; VAN MENS, 2013). Em decorrência disso o fator V ativado vai ser inativado a uma taxa mais lenta que o normal ocasionando maior formação de trombina e conseqüentemente aumento na sua conversão em fibrina (LEVI; MIDDELDORP; VAN MENS, 2013). O FVL é considerado uma condição genética autossômica dominante que apresenta penetrância incompleta, na qual nem todos os indivíduos que possuem a mutação irão desenvolver a enfermidade (LEVI; MIDDELDORP; VAN MENS, 2013).

Outrora, essa mutação está presente na forma heterozigota em 5% da população geral caucasiana, sendo pouco observada em outros grupos étnicos, já na forma homozigota ocorre numa proporção de 1:5.000 nascidos vivos (VAN COTT; KHOR, ZEHNDER, 2016). Destaca-se também que existe um risco aumentado de TEV de 3 a 7 vezes em indivíduos com caráter heterozigoto para FVL e 80 vezes em homozigotos. Campello, Spiezia e Simioni (2016) relatam que o FVL está presente quase que exclusivamente na população caucasiana, esta por sua vez apresenta prevalência de 18% para população geral, corroborando com os dados de Van Cott, Khor e Zehnder (2016).

2.1.1.3 Mutação do gene da protrombina G20210A

A PT é uma glicoproteína dependente de vitamina K que é sintetizada no fígado, e passa a ser alterada para trombina pelo fator X ativado, denominado fator Stuart-Prower, que por sua vez tem função essencial na formação de coágulos de fibrina para parar o sangramento no local de lesões (POUDEL et al., 2020). A mutação ocorre devido à substituição da guanina por uma adenina na posição nucleotídica 20210 na região 3', a qual não é traduzida pelo gene da protrombina (POUDEL et al., 2020). A mutação da PT, provavelmente, é o distúrbio hemorrágico mais raro, destacando sua prevalência de 1 caso para 2 milhões de pessoas dentro da população geral, tendo dois principais fenótipos que podem ser distinguidos de acordo com a atividade da PT e no nível de antígeno, como por exemplo, a hipoprotrombinemia e disprotrombinemia (FRANCHINI et al., 2018).

Além disso, estudos relatam que a mutação da PT assim como a FVL destacam-se pelo fato de serem causadas por uma mutação pontual do gene fator V ou PT, sendo então polimorfismos de nucleotídeo único (LINNEMANN; HART, 2019), enquanto que, as deficiências de inibidores fisiológicos possuem a base molecular altamente heterogênea (LINNEMANN; HART, 2019). A vista disso, determina-se que os indivíduos portadores da mutação PT na forma heterozigota possuem cerca de 3 vezes o risco normal de trombose, já os homozigotos raramente são descritos e apresentam um risco relativamente maior de trombose (MCGLENNEN; KEY, 2002). Para mais, expõem-se que tem se dado uma atenção maior à possibilidade de existir uma interação entre o alelo PT20210A com outros fatores de risco e essa relação aumentaria a probabilidade de um TEV (MCGLENNEN; KEY, 2002).

Destaca-se ainda, que a principal interação que foi avaliada é aquela com a mutação do FVL, sendo importante ressaltar que a herança dessas duas mutações aumenta a possibilidade de recorrência de um TEV após um primeiro evento (MCGLENNEN; KEY, 2002). A população caucasiana é mais afetada por essa mutação quando comparada com outros grupos étnicos, sendo estimada uma média de prevalência do gene na população em geral em 2–5% (BUCHANAN; RODGERS; BRANCH, 2003).

3 Trombofilia na gestação

O período gestacional, parto e o puerpério podem deixar as mulheres portadoras de algum tipo de trombofilia mais suscetíveis a um evento trombótico, visto que na gravidez o sistema hemostático é alterado para um sistema

hipercoagulável que progride ao longo da gestação (SIMCOX et al., 2015). Ou seja, ocorre uma mudança significativa na coagulação sanguínea e em alguns fatores que corroboram para seu bom funcionamento (SIMCOX et al., 2015). Essas mudanças atuam como uma rede de proteção fisiológica, mas, podem predispor o feto e a mãe a eventos trombóticos do parto até 12 semanas após ele, ou seja, também durante o puerpério (SIMCOX et al., 2015).

Já é documentado que a gravidez altera o equilíbrio da tríade de Virchow, a qual consiste em traços de hipercoagulabilidade, estase e dano vascular, de tal modo que mulheres grávidas têm cinco vezes mais probabilidade de ser acometida por um evento tromboembólico se compararmos com mulheres não-grávida (ALMEIDA, 2010). Em virtude disso, é notável o aumento de evidências onde retratam que há um risco aumentado de TEV e complicações adversas na gravidez para mulheres portadoras de trombofilia. Dentre essas complicações adversas podemos citar perda fetal, restrição do crescimento intrauterino e pré-eclâmpsia (ROBERTSON et al., 2005). O TEV é uma das principais causas de mortalidade durante a gravidez, e há um aumento significativo desse risco nas mulheres portadoras de alguma coagulopatia (CROLES et al., 2017).

Nessa perspectiva, estima-se que no Brasil, problemáticas associadas ao sistema circulatório são agravados pela gestação, parto e puerpério, sendo responsáveis por 4,2% entre todas as causas de mortalidade materna no ano de 2010 (BRASIL, 2020). Ainda destaca-se que, as trombofilias hereditárias são causadoras de 50% dos casos de TEV correlacionado a gravidez e tem maior relação com manifestações venosas (BRASIL, 2020). Outrossim, podemos inferir que as formas de trombofilia hereditária compiladas em ordem de importância durante o período gestacional são: mutações genéticas no FVL; mutação no gene da PT; deficiências de AT, de PC e de PS (BRASIL, 2020).

3.1 Dados epidemiológicos das trombofilias hereditárias

De acordo com os estudos de Franchini et al. (2006), a frequência das TH mais importantes dentro da população em geral são de 0,2% para deficiência de AT; 0,2-0,4% para deficiência de PC; 0,03-0,1 para deficiência de PS; 5% para mutação do FVL; e 2- 5% para mutação do gene da PT. Com o avanço dos estudos foi possível relacionar a prevalência dos tipos de trombofilia entre os grupos étnicos, visto que, o tipo de trombofilia difere entre esses grupos, como exemplo as mutações consideradas mais comuns, FVL e Protrombina 20210A estão presentes em populações europeias de modo mais prevalente (BAUDUER; LACOMBE, 2005). É sabido que as heranças trombofílicas são autossômicas ou ligadas ao sexo, dentro destes tipos dominantes ou recessiva, podendo ser as variantes patogênicas *missense*, *nonsense*, *splicing* ou pequenos *indels* (DAUTAJ et al., 2019)

O Brasil possui uma população altamente miscigenada devido ao seu processo de colonização, formado por três matrizes populacionais, ameríndios, europeus e africanos, com isso, podemos encontrar diferentes grupos étnicos nas regiões do país (DICK- GUARESCHI et al., 2021). A região sul do Brasil, por exemplo, possui forte influência da população colonizadora europeia (DICK- GUARESCHI et al., 2021). Em um estudo realizado com doadores de sangue de um hospital regional do sul do Brasil revelou alta prevalência do FVL, F II e Metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) (DICK-GUARESCHI et al., 2021).

Em linha com o trabalho supracitado, observa-se presença do FVL também na região nordeste, em um trabalho realizado em Recife que objetivou determinar a frequência da mutação do FVL (RAMOS et al., 2006). Em conformidade com os dois estudos anteriormente citados, o sudeste brasileiro, igualmente possui casos dos fatores V e II (GUIMARÃES et al., 2009).

Dentro desse contexto, o Ministério da Saúde passou a divulgar anualmente dados e informações sobre o perfil dos pacientes com coagulopatias hereditárias no Brasil. O primeiro conjunto de dados referente ao perfil epidemiológico das coagulopatias hereditárias foi divulgado no ano de 2007, no qual constava um total de 11.040 pacientes com trombofilia hereditária, no último material divulgado, do ano de 2019, o quantitativo de pacientes mais que dobrou para 27.989 (BRASIL, 2007; BRASIL, 2019). Observa-se um aumento gradual a cada ano, não há declínios ou estabilidade.

Com base nesses dados, inferiu-se que o sudeste concentra a maioria dos registros em todos os documentos divulgados, acompanhada pelo nordeste, sul, centro-oeste e o estado com menos casos a região norte (BRASIL, 2007; BRASIL, 2009- 2010; BRASIL, 2012; BRASIL, 2013; BRASIL, 2014; BRASIL, 2016; BRASIL, 2019). Também foi possível observar que a faixa etária dos indivíduos com coagulopatias hereditárias no Brasil são de jovens entre 20–29 anos, sendo prevalentes no gênero masculino, com cerca de 60 a 70% dos casos notificados (BRASIL, 2007; BRASIL, 2009- 2010; BRASIL, 2012; BRASIL, 2013; BRASIL, 2014; BRASIL, 2016; BRASIL, 2019). Nesse sentido, as TH de modo geral manifestam-se como TEV, porém, com algumas características próprias como a ocorrência em indivíduos jovens com menos de 45 anos; apresentam recorrência frequente; possuem história familiar de eventos trombóticos; tem trombose migratória ou difusa ou em local pouco comum, e manifestam episódio trombótico desproporcionalmente grave em relação ao estímulo desencadeante (DAMICO, 2003).

3.2 Aconselhamento genético

O aconselhamento genético é um processo pelo qual pacientes com risco de apresentar um distúrbio hereditário são aconselhados sobre as possíveis consequências do distúrbio, com foco na probabilidade de desenvolvê-lo ou transmiti-lo, e conseqüentemente as maneiras pelas quais pode ser evitado, prevenido ou ainda melhorado (REICH; BOWER; KEY, 2003). Com a evolução da genética médica, o foco dos geneticistas se concentrou em condições multifatoriais altamente prevalentes e em virtude disso os conselheiros genéticos foram convidados a participar da avaliação e aconselhamento de indivíduos com TH (VARGA, 2007).

Nessa lógica, observa-se que um indivíduo pode procurar aconselhamento genético de trombofilia por vários motivos, podendo ser para avaliação quando houver suspeita de TH devido a uma história pessoal ou familiar de tromboembolismo venoso (TEV), perda gestacional recorrente ou no final do trimestre, outros podem procurar mais educação ou aconselhamento depois que uma TH é diagnosticada em si ou em membros da família (VARGA, 2007). Ademais, estudos demonstram que pacientes com teste positivo para TH podem ser acometidos com uma série de preocupações, sentimentos de estigmatização,

angústia e confusão (VARGA, 2007). Ou seja, tem influência direta na vida desse indivíduo.

Desse modo, os conselheiros genéticos vão desempenhar diversos papéis igualmente importantes na avaliação de indivíduos e famílias afetadas por algum tipo de coagulopatia hereditária (VARGA, 2007). Primeiramente, os conselheiros genéticos podem auxiliar na identificação de indivíduos e famílias com risco aumentado de possuir uma TH, por meio de análises minuciosas da história do paciente e da sua família. Quando adequado esses profissionais também podem explicar e oferecer os testes genéticos ao paciente e a seus familiares. Também são expostas as limitações dos testes genéticos e como estes podem ou não impactar no gerenciamento da coagulopatia (VARGA, 2007).

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo de Estudo

O presente trabalho trata-se de uma revisão sistemática da literatura, ou seja, tem como objetivo reunir estudos relevantes, analisar e avaliar com uma metodologia clara e bem desenhada as evidências científicas presentes nos trabalhos localizados (AROMATARIS et al., 2015).

4.2 Critérios de inclusão

A partir de critérios pré-definidos foram incluídos neste trabalho:

- Artigos científicos publicados no período de 2017 a 2022 e revisado por pares;
- Documentos disponíveis na íntegra em idioma português e inglês;
- Artigos que tinham como objetivo expor dados epidemiológicos relacionados à trombofilia hereditária.

4.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos os trabalhos:

- Artigos de revisão (Sistemática, Integrativa, Narrativa);
- Estudos que não tinham como objetivo expor dados epidemiológicos relacionados à trombofilia hereditária;
- Artigos duplicados.

4.4 Estratégia de busca

Selecionou-se artigos das seguintes bases de dados eletrônicas: Pubmed, ScienceDirect e Periódicos Capes. Os descritores utilizados para a busca foram: (hereditary thrombophilias, trombofilia hereditária, hereditary

thrombophilias and epidemiology, trombofilia hereditária e epidemiologia, hereditary thrombophilias and prevalence, trombofilia hereditária e prevalência). Esses descritores foram utilizados de maneira igualitária em todas as bases de dados, de modo que, devido às peculiaridades de cada plataforma, as estratégias de buscas foram adequadas de acordo com o objetivo e os critérios de inclusão e exclusão deste estudo.

4.5 Seleção dos estudos

Inicialmente, a revisão foi realizada em duas fases: a primeira etapa do processo, foi feita a partir da leitura minuciosa dos títulos/resumos para seleção dos trabalhos que se encaixam no tema da pesquisa, e na segunda fase os artigos foram submetidos aos critérios de inclusão e exclusão, seguido por uma leitura criteriosa e rigorosa de forma integral dos trabalhos. Dessa forma, aqueles estudos que não se encaixem nos critérios de inclusão estabelecidos foram excluídos, e os que cumpriam os requisitos estabelecidos nos critérios foram devidamente incluídos na elaboração da revisão sistemática.

5 RESULTADOS

Por meio das estratégias de buscas descritas anteriormente obteve-se um total de 467 referências bibliográficas, no decorrer do processo de seleção foram excluídas 262 referências duplicadas, ou seja, referências iguais. Em seguida foram excluídas 185 após leitura do título/resumo, visto que não estavam de acordo com os critérios de inclusão definidos previamente. Assim, restaram 20 artigos para realização da leitura completa do texto.

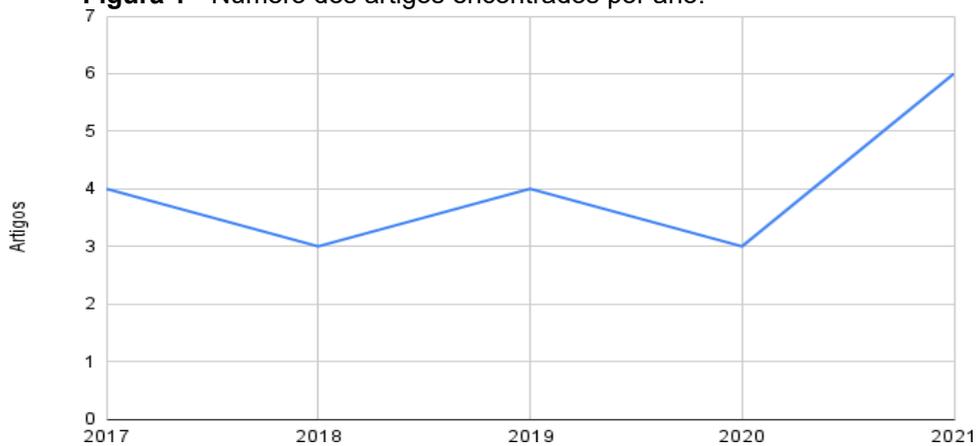
A partir da leitura integral os 20 artigos restantes foram incluídos na revisão. A análise dos artigos foi realizada por meio da elaboração de um quadro que apresentou os seguintes aspectos do trabalho: Autor (ano), título, objetivo, principais resultados. Na Tabela 1, estão apresentadas as palavras chaves utilizadas na pesquisa, assim como o resultado obtido com a combinação de cada uma delas para cada base de dados, sendo a base de dados Portal de Periódicos Capes, a que apresentou o maior número de artigos.

Tabela 1 - Artigos encontrados para cada palavra-chave e sua combinação booleana.

Base de dados	Palavra chave 1	Palavra chave 2	Palavra chave 3	Op. Booleano	Nº de artigos
PubMed	hereditary thrombophilias	epidemiology	prevalence	And	124
Portal de periódicos capes	hereditary thrombophilias	epidemiology	prevalence	And	294
ScienceDirect	hereditary thrombophilias	epidemiology	prevalence	And	49

Fonte: elaborada pela autora, 2022

Os 20 artigos selecionados e incluídos nesta revisão foram publicados nos anos 2017, 2018, 2019, 2020 e 2021. Dentre os vinte artigos analisados observou-se uma homogeneidade na quantidade de artigos publicados, sendo analisados no ano 2017, quatro artigos, em 2018, três artigos, 2019, quatro artigos, 2020 três artigos e em 2021 seis artigos, não foram observados nenhum artigo até a data da pesquisa no ano de 2022 (Figura 1).

Figura 1 - Número dos artigos encontrados por ano.

Fonte: elaborada pela autora, 2022.

A Tabela 2, expõe as principais trombofilias hereditárias encontradas a partir da análise dos resultados, bem como média de idade, presença de histórico prévio de trombose, sexo predominante, população em que foi realizada o estudo, prevalência, incidência e fatores de risco.

Tabela 2 – Perfil epidemiológico das trombofilias hereditárias

TROMBOFILIA HEREDITÁRIA	SEXO PREDOMINANTE	FAIXA ETÁRIA (média)	HISTÓRICO FAMILIAR	POPULAÇÃO	PREVALÊNCIA (%)	FATORES DE RISCO
MTHFR	Feminino ^{1, 10, 13, 16}	32,16 anos ¹ , 38,5 ⁶ , 23,0 ± 3,8 anos ¹⁰ , 27,78 ± 9,32 anos ¹³ , 36 ¹⁶	Ausente ^{1, 3, 6, 10, 13} , Presente ¹⁶	Mulheres iranianas ¹ , população somali ³ , População saudável do sul do Brasil ⁶ , mulheres iranianas com RPL ¹⁰ , População Saudável da Jordânia ¹³ , Pacientes libaneses ¹⁶	MTHFR C677T genótipo CC (51,8%), alelo C (71,2%) ¹ . No MTHFR A1298C o genótipo CA (52,7%) ¹ , 1,5 ³ , heterozigotos 42% e 39% para g.677C > T e g.1298A > C, respectivamente. Homozigotos 14% e 6% (g.677C > T e g.1298A) ⁶ , heterozigotos e homozigotos de MTHFR 677C/T foram 38 e 16,5%/ MTHFR 1298A/C 0,5% e 14 ¹⁰ , 71% ¹³ , 83,3 ¹⁶	Ausente ^{1, 3, 6, 1} , 3,16
Proteína C	Masculino ^{2, 5, 7}	37 anos ² , 45,2 ⁵ , <50 anos ⁷ ; 58,2 ± 17,6 ¹⁴ , <15anos ¹⁵	Presente ^{2, 5, 7, 1} , Ausente ^{4, 15}	Pacientes coreanos com TEV ² , pacientes com embolia pulmonar ⁵ , pacientes de centros de trombofilia na Itália ⁷ , pacientes tailandese ¹⁴ , crianças tailandesas ¹⁵	5,4% ² ; 51,7 ⁵ ; 3,0% da população testada, 16,2% dos pacientes com alterações ⁷ , 3% ¹⁴ , 5,5% ¹⁵	Ausente ^{2, 7, 14, 15} , Hipertensão, diabetes mellitus, história da TVP, história de cirurgia (>24 h), hipercolesterolemia, doença arterial coronária, história do PE, acamado, trauma,

						fratura na perna, linha central do pescoço, cintilografia de perfusão de ventilação, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, fratura pélvica, linha central femoral ⁵ .
Proteína S	Masculino ^{5,7} , Feminino ¹²	45,2 ⁵ , <50 anos ⁷ , >35 ¹² , 58,2 ± 17,6 ¹⁴ , <15anos ¹⁵	Presente ^{5,12} , Ausente ^{7,14,15}	pacientes com embolia pulmonar ⁵ , pacientes de centros de trombofilia na Itália ⁷ , Pacientes com TEV ¹² , pacientes tailandese ¹⁴ , crianças tailandesa ^s ¹⁵	56,2 ⁵ , 3,0% da população testada, 16,2% dos pacientes com alterações ⁷ , 7% ¹² , 3% ¹⁴ , 4,7% ¹⁵	Ausente ^{7,14,15} , Hipertensão, Diabetes mellitus, História da TVP, história de cirurgia (>24 h), hipercolesterolemia, doença arterial coronária, história do PE, acamado, trauma, fratura na perna, linha central do pescoço, cintilografia

						de perfusão de ventilação, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, fratura pélvica, linha central femoral ⁵ , cesariana, obesidade ¹²
Fator V Leiden	Masculino ⁷ , Feminino ^{8, 10, 11, 13, 16}	≤15 anos ⁴ , 38,5 anos ⁶ , <50 anos ⁷ , 41,7 ⁸ , 18 a 70 anos ⁹ , 23,0 ± 3,8 anos ¹⁰ , 29,7 ± 3,4 anos ¹¹ , 27,78±9,32 anos ¹³ , 36 ¹⁶	Presente ^{4, 8, 19} , Ausente ^{6, 7, 9, 10, 11, 14}	Crianças ⁴ , População saudável do sul do Brasil ⁶ , pacientes de centros de trombofilia na Itália ⁷ , Famílias que faziam parte do (MARFAST) e seus parentes ⁸ , Pacientes da Polônia ⁹ , mulheres iranianas com RPL ¹⁰ , mulheres iranianas ¹¹ , População Saudável da Jordânia ¹³ , pacientes libaneses ¹⁶	19% ⁴ , 4% ⁶ , 10,4% da população testada, 57,7% de todos os pacientes com alterações detectadas ⁷ , 30,8% ⁸ , 7% ⁹ , FV A506G heterozigoto / homozigoto 15% e 10% ¹⁰ , FV A5279G, heterozigotos/ homozigotos 12,5/11,5% ¹⁰ , 5,6% ¹¹ , 48% ¹³ , 36,5% ¹⁶	Cateter venoso ou arterial ⁴ , trauma ⁴ , tratamento com asparaginas e ⁴ , desidratação ou doenças subjacentes como câncer ⁴ , sepse ou doenças autoimunes ⁴ . Ausente ^{6, 7, 9, 11, 13, 16} Obesidade ⁸ , tabagismo ⁸ , grupo sanguíneo O ⁸ .

Antitrombina III	Masculino ^{5,7}	45,2 ⁵ , <50 anos ⁷ , <15anos ¹⁵	Presente ⁵ , Ausente ^{7,15}	pacientes com embolia pulmonar ⁵ , pacientes de centros de trombofilia na Itália ⁷ , crianças tailandesas ¹⁵	44,8% ⁵ , 3,0% da população testada, 16,2% dos pacientes com alterações ⁷ , 4,7% ¹⁵	Hipertensão, diabetes mellitus, história da TVP, história de cirurgia (>24 h), hipercolesterolemia, doença arterial coronária, história do PE, acamado, trauma, fratura na perna, linha central do pescoço, cintilografia de perfusão de ventilação, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, fratura pélvica, linha central femoral ⁵ . Ausente ^{7,15}
Protrombina	Feminino ^{11,13,16}	38,5 anos ⁶ , 18 a 70 anos ⁹ , 29,7 ± 3,4 anos ¹¹ ,	Ausente ^{6,9,11,14} Presente ¹⁶	População saudável do sul do Brasil ⁶ ,	4% ⁶ , 3% ⁹ , 6,4% ¹¹ , 7,7% ¹³ , 11,8% ¹⁶	Ausente ^{6,9,11,13,16}

		27,78±9,32 anos ¹³ , 36 ¹⁶		Pacientes da Polônia ⁹ , mulheres iranianas ¹¹ , População Saudável da Jordânia ¹³ , pacientes libaneses ¹⁶		
--	--	--	--	---	--	--

Fonte: elaborada pela autora, 2022

Legenda (autores): Ahangari et al. (2019)¹, Lee et al. (2017)², Abdi e Osman (2017)³, Hedegaard, Klein e Hvas (2018)⁴, Obaid et al. (2020)⁵; Dick-Guareschi et al. (2021)⁶, Legnani et al. (2021)⁷, Suchon et al. (2019)⁸, Wawrusiewicz-Kurylonek, Krętowski e Posmyk (2020)⁹, Bigdeli et al. (2018)¹⁰, Yousefian et al. (2018)¹¹, Alsheef et al. (2020)¹², Al-Zoubi et al. (2021)¹³, Satpanich e Rojnuckarin (2018)¹⁴, Komwilaisak et al. (2016)¹⁵, Assaf et al. (2021)¹⁶.

6 DISCUSSÃO

6.1 TROMBOFILIAS HEREDITÁRIAS

Pela análise dos artigos selecionados as principais mutações associadas a trombofilias hereditárias foram: AT (LEGNANI et al., 2021), PC (LEGNANI et al., 2021), PS (LEGNANI et al., 2021), FVL (DICK-GUARESCHI et al., 2021; AL-ZOUBI et al., 2021; ASSAF et al., 2021; LEGNANI et al., 2021) mutação do gene da PT (DICK-GUARESCHI et al., 2021; AL-ZOUBI et al., 2021; ASSAF et al., 2021) e MTHFR (DICK-GUARESCHI et al., 2021; AL-ZOUBI et al., 2021; ASSAF et al., 2021). As populações estudadas em cada artigo recuperado na literatura formam um grupo miscigenado, com indivíduos de continentes diferentes e consequentemente origem étnica diferentes. Dentre eles, estão indivíduos do continente africano (ABDI; OSMAN, 2017), asiático (LEE et al., 2017; SATPANICH; ROJNUCKARIN, 2018; AL-ZOUBI et al., 2021; ASSAF et al., 2021), americano (DICK-GUARESCHI et al., 2021) e europeu (LEGNANI et al., 2021; WAWRUSIEWICZ-KURYLONEK, KRETOWSKI, POSMYK, 2020)

Os estudos encontrados e explanados na tabela 2 para o desenvolvimento da revisão sistemática incluem informações que corroboram para a montagem de um perfil epidemiológico da trombofilia. Com relação aos resultados obtidos, estes demonstraram que as causas mais comuns de trombofilia em populações europeias são: FVL, Fator II e MTHFR, mas quando comparamos com as populações asiáticas notamos uma prevalência maior dos fatores fisiológicos da coagulação, deficiência de proteínas S, C e AT.

A faixa etária dos indivíduos que desenvolviam trombose por conta de trombofilias era menor na maioria dos casos menos de 45 anos, com histórico familiar presente, além de eventos trombóticos recorrentes, com relação ao sexo, o sexo feminino foi mais prevalente quando associado a complicações obstétricas. Também foi possível observar a associação entre polimorfismos genéticos para trombofilia (MTHFR, FVL, FXIII, FII e síndrome antifosfolípide) e perda gestacional (BIGDELI et al., 2018; AHANGARI et al., 2019; YOUSEFIAN et al., 2018), no entanto há controvérsias sobre qual polimorfismo está mais associado a essa complicação (MAHMUT BEGOVIC et al., 2017)

6.2 Perfil epidemiológico

6.1.2 Prevalência X População específica

Com base nos artigos analisados notou-se que a população asiática apresenta maior prevalência de trombofilias associadas a deficiência de anticoagulantes naturais, deficiência de AT III, de PC, seguido por deficiência de PS (LEE et al., 2017; SATPANICH; ROJNUCKARIN, 2018). Al-Zoubi et al. (2021) e Assaf et al. (2021) demonstram prevalência de outras coagulopatias dentro da população asiática, como as variantes associadas ao MTHFR, seguido por PAI-I, FVL e depois II. Nestas análises o sexo feminino apresentou estimativas de prevalência mais elevadas do que o masculino.

Em contraste com as pesquisas anteriores, o trabalho de Legnani et al. (2021) e Wawrusiewicz-Kurylonek, Krętowski e Posmyk (2020), agrupam análises de populações europeias. Dessa forma, a mutação da protrombina G20210A (heterozigoto), mutação R506Q FVL (heterozigoto) foram predominantes, no entanto, também foram detectadas presença de AT, deficiência de PC e PS, em menor frequência. Além disso, os pacientes com coagulopatias eram mais jovens, frequentemente tratados com anticoagulantes orais diretos, apresentaram menor mortalidade e com menor frequência de descontinuação da anticoagulação, apresentavam embolia pulmonar (EP), trombose em locais incomuns, ou eventos idiopáticos (LEGNANI et al., 2021; WAWRUSIEWICZ-KURYLONEK, KRETOWSKI e POSMYC, 2020).

Análises de amostras de sangue compostas por um grupo de doadores de sangue na região sul do Brasil, evidenciaram uma frequência maior da mutação MTHFR tanto na forma heterozigota quanto homozigota, seguida pelo FV e F2, estes com menor frequência dentro da população (GUIMARÃES et al., 2009). O grupo de estudo tinha média de idade de 38,5 anos. É importante destacar que dentre esses indivíduos que participaram do estudo, 97% foram autoclassificados como europeus (315) e 3% como afrodescendentes (10), o que pode explicar a frequência maior dessas variantes, visto que elas são mais recorrentes nas populações caucasianas e africanas no caso do MTHFR (GUIMARÃES et al., 2009).

Nesse prisma, é importante ressaltar que a população brasileira é altamente miscigenada, e que há variação de grupo étnico em cada região. No entanto, é possível destacar a prevalência dos fatores FVL, FII, e MTHFR, os fatores epidemiológicos como idade média (20-29 anos), sexo predominantemente acometido masculino, e histórico familiar é semelhante ao dos outros grupos étnicos citados (BRASIL, 2007; BRASIL, 2009-2010; BRASIL, 2012; BRASIL, 2013; BRASIL, 2014; BRASIL, 2016; BRASIL, 2019).

Em contrapartida, constata-se que, as variantes anteriormente citadas, responsáveis pela origem de tromboembolismo venoso na população europeia estão em baixa frequência ou ausentes na população africana (ABDI; OSMAN, 2017). O artigo citado destaca a presença apenas do polimorfismo MTHFR C677T (rs1801133), este por sua vez estava em baixa frequência, localizado em apenas 3 indivíduos heterozigotos. Embora tenha sido descoberta uma nova mutação que causa a substituição de um resíduo de glutamina na posição 544 por arginina (Gln544Arg) na proteína do fator V, identificada em uma mulher Somali de 29 anos com Trombose venosa profunda, são poucos os dados referente este grupo populacional.

6.3 Perda gestacional

De modo geral, observa-se que, em muitos casos de perda gestacional, perda gestacional recorrente e complicações fetais é possível detectar associação destes com as coagulopatias hereditárias, ou seja, as trombofilias tornam-se um agravante das complicações obstétricas, ou a origem das mesmas. Dentro desse contexto, Bigdeli et al. (2018) e Ahangari et al. (2019) retratam em seus estudos a associação de alguns polimorfismos do gene da trombofilia e a perda gestacional recorrente em mulheres iranianas. Dos polimorfismos avaliados algumas variações alélicas de MTHFR (MTHFR C677T e 1298A>C), FVL (FV A506G, A5279G) e FXIII (Val34Leu)

demonstraram correlação com perda gestacional recorrente (BIGDELI et al., 2018; AHANGARI et al., 2019).

Ademais, foi possível observar que as frequências alélicas dos genes associados eram prevalentemente heterozigotas (BIGDELI et al., 2019). Em contrapartida, Yousefian et al. (2018) mostra em seu trabalho que há uma correlação positiva entre perda gestacional recorrente e FII (A20210G), mutação que não mostrou significância com relação ao objetivo dos dois artigos citados anteriormente, sendo evidenciado também que o FVL (FVG506A2) não estava associado entre mulheres iranianas.

Em contraste com esses trabalhos, Mahmut Begovic et al. (2017) avaliou se mulheres bósnias com perda de gravidez tinham influência dos polimorfismos F51691G>A, F2 20210G>A e MTHFR 677C>T. Ao final do estudo conclui-se que aquelas que apresentavam frequência de heterozigotos para F5 e F2 tinham risco significativamente maior de desenvolver TV em comparação com mulheres sem TV, enquanto que não foi observada diferença significativa com MTHFR 677C>T. No entanto, não foi possível confirmar se há correlação entre as perdas gestacionais e os polimorfismos devido a limitação da população de estudo, onde não apresentaram diferenças significativas na análise.

Nesse sentido, geralmente é feito o mapeamento com relação às variantes apenas nas mulheres, mas Fishchuk et al. (2021) diferentemente dos outros trabalhos com relação à perda precoce de gravidez (EPL) fez o mapeamento do casal. Ele demonstra que as variantes investigadas dos genes FGB, ITGB3b e ITGA2 causam EPL, e apresentam maior risco nas mulheres do que nos homens. Mesmo por se tratar de um grupo de indivíduos caucasianos as variantes G20210A do gene FII e G1691A do FV gene não apresentaram relação significativa com EPL, já que essas mutações são características deste grupo.

Além disso, registra-se relação entre as deficiências de anticoagulantes naturais com preditoras de complicações impulsionadas pela gestação, mais claramente durante o puerpério. Essas afirmações ficam claras no estudo de Alsheef et al. (2020) onde se demonstra que a deficiência de PS pode levar ao desenvolvimento de TEV. Dentre outras anormalidades trombofílicas identificadas incluíram a presença do FVL ou mutação do gene da PTG20210A e deficiência de PC, essas se encontram em baixa frequência na população de estudo, também evidencia-se a cesariana e obesidade como fatores de risco para as gestantes (ALSHEEF et al., 2020).

6.4 Trombofilia na infância

A trombofilia na infância também é preocupante devido à condição mais frágil dos indivíduos acometidos, Komwilaisak et al. (2016) descreveram em seu trabalho a prevalência da deficiência de PC, PS, AT e homocisteinemia como principais causadores de TEV, sendo este grupo composto por crianças com idade inferior a 15 anos. Dentre as mutações encontradas, a deficiência de PS foi a responsável pelas condições mais graves, a mesma se encontrava em níveis mais baixos que o normal nas análises feitas com as crianças. Vê-se que as deficiências de anticoagulantes naturais se destacam, isso se deve ao fato da amostra ser composta por um grupo de origem étnica asiática.

Em comparação ao trabalho anterior Hedegaard, Klein e Hvas (2018), destacam a presença da mutação do FVL de forma mais predominante em comparação à deficiência de AT, está, relatada em baixa frequência em um estudo realizado na Dinamarca. Evidencia-se que o grupo composto por crianças recém-nascidas até 1 ano de vida apresentaram maior probabilidade de desenvolver um evento trombótico em comparação com uma faixa etária de até 15 anos, constatou-se ainda que os eventos venosos foram mais comuns quando comparados às artérias, além disso, uso de cateter venoso ou arterial, ocorrência de trauma, tratamento com asparaginase, desidratação ou doenças subjacentes como câncer, sepse ou doenças autoimunes contribuem para o desenvolvimento da trombose (HEDEGAARD; KLEIN; HVAS, 2018). Nesse sentido, fica claro que as trombofilias contribuem principalmente para a ocorrência de TEV, EP, sobre influência de diferentes variantes, novas e conhecidas de genes associados à trombofilia (SUCHON et al., 2019; OBAID et al., 2020; ATHAR et al., 2021; TAKHVIJI et al., 2021).

6.5 Aconselhamento genético

Dentro desse contexto, o aconselhamento genético desempenha um papel de suma importância na qualidade de vida dos indivíduos, visto que vai orientar portadores de trombofilia a como agir diante do diagnóstico (REICH; BOWER; KEY, 2003). Nos artigos analisados, não há registros de orientações para procurar algum tipo de aconselhamento genético, mesmo os pacientes diagnosticados com trombofilia. Ou seja, há uma defasagem quanto a esse cuidado com os pacientes. No entanto, pode-se pensar que nem sempre esses pacientes podem ter acesso a esse serviço de forma gratuita, e uma consulta com um profissional da área pode ter um valor elevado, o que restringiria tal orientação.

7 CONCLUSÃO

O presente trabalho aborda uma problemática em ascensão dentro da população mundial, as TH. A partir das análises feitas nos artigos foi possível responder o questionamento feito anteriormente de qual seria o perfil atual dos portadores de TH. Com base nos principais resultados, estes revelam que as trombofilias hereditárias são detectadas em indivíduos do sexo feminino e masculino, sendo prevalentes nas populações caucasianas o sexo feminino, na asiática e americana o masculino. Ressalta-se que durante a gestação as mulheres com coagulopatias têm mais chance de desenvolver trombose e complicações fetais. Em todos os estudos incluídos, o consenso das evidências trazidas nos resultados é de que indivíduos com coagulopatias apresentam eventos trombóticos ainda jovens, com até 45 anos, também apresentam histórico familiar de trombose, sendo estes recorrentes. Existem ainda fatores de risco que podem contribuir para o desenvolvimento da trombose.

Conclui-se que este estudo pode ser utilizado como uma referência para auxiliar na identificação de indivíduos portadores de trombofilia, assim como, sirva de suporte para elaboração de novas técnicas de diagnóstico a partir da análise das principais trombofilias destacadas, para que o aconselhamento genético seja mais específico. Considerando-se que, existem muitos casos de trombose de origem

idiopática, e pacientes portadores de trombofilia sem diagnóstico confirmado, sugere-se que mais estudos sejam feitos visando a descoberta de variantes trombofílicas que causem ou impulsionam o desenvolvimento de trombose.

REFERÊNCIAS

ABDI, Abshir Ali; OSMAN, Abdimajid. Prevalence of common hereditary risk factors for thrombophilia in Somalia and identification of a novel Gln544Arg mutation in coagulation factor V. **Journal Of Thrombosis And Thrombolysis**, [S.L.], v. 44, n. 4, p. 536-543, 9 set. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-017-1543-8>.

AHANGARI, Najmeh et al. Hereditary thrombophilia genetic variants in recurrent pregnancy loss. **Archives Of Gynecology And Obstetrics**, [S.L.], v. 300, n. 3, p. 777- 782, 17 jul. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-019-05224-7>.

ALMEIDA, Joana Maria Fernandes de. “**Trombofilia Hereditária e Gravidez: controvérsias Actuais**”. 2010. 52 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, 2010.

ALSHEEF, Mohammed A. *et al.* Pregnancy and Venous Thromboembolism: risk factors, trends, management, and mortality. **Biomed Research International**, [S.L.], v. 2020, p. 1- 6, 13 abr. 2020. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2020/4071892>.

AL-ZOUBI, Nabil et al. Prevalence and Multiplicity of Thrombophilia Genetic Polymorphisms of FV, MTHFR, FII, and PAI-I: a cross-sectional study on a healthy jordanian population. **International Journal Of General Medicine**, [S.L.], v. 14, p. 5323- 5332, set. 2021. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2147/ijgm.s324340>.

AMIRAL, Jean; VISSAC, Anne Marie; SEGATCHIAN, Jerard. Laboratory assessment of Activated Protein C Resistance/Factor V-Leiden and performance characteristics of a new quantitative assay. **Transfusion And**

Apheresis Science, [S.L.], v. 56, n. 6, p. 906-913, dez. 2017. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.transci.2017.11.021>.

AROMATARIS, Edoardo et al. Summarizing systematic reviews.
International Journal Of Evidence-Based Healthcare, [S.L.], v. 13, n. 3, p. 132-140, set. 2015. Ovid Technologies(Wolters Kluwer Health).
<http://dx.doi.org/10.1097/xeb.0000000000000055>.

ASSAF, Nada et al. Prevalence of thrombophilia-associated mutations and their clinical significance in a large cohort of Lebanese patients. **Meta Gene**, [S.L.], v. 29, p. 100936, set. 2021. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.mgene.2021.100936>.

ATHAR, Mohammad *et al.* Targeted next-generation sequencing reveals novel and known variants of thrombophilia associated genes in Saudi patients with venous thromboembolism. **Clinica Chimica Acta**, [S.L.], v. 519, p. 247-254, ago. 2021. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2021.05.012>.

BAUDUER, F.; LACOMBE, D.. Factor V Leiden, prothrombin 20210A, methylenetetrahydrofolate reductase 677T, and population genetics.
Molecular Genetics And Metabolism, [S.L.], v. 86, n. 1-2, p. 91-99, set. 2005. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2005.04.002>.

BERTINA, Rogier M. et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. **Nature**, [s. /], v. 369, n. 6475, p. 64-67, 1994.

BIGDELI, Razieh et al. Association between thrombophilia gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss risk in the Iranian population. **Systems Biology In Reproductive Medicine**, [S.L.], v. 64, n. 4, p. 274-282, 15 abr. 2018. Informa UK Limited.
<http://dx.doi.org/10.1080/19396368.2018.1456576>.

BLEKER, Suzanne M.; COPPENS, Michiel; MIDDELDORP, Saskia. Sex,

thrombosis and inherited thrombophilia. **Blood Reviews**, [S.L.], v. 28, n. 3, p. 123-133, maio 2014. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2014.03.005>.

BOON, G. Daniel. An Overview of Hemostasis. **Toxicologic Pathology**, [S.L.], v. 21, n. 2, p. 170-179, mar. 1993. SAGE Publications.
<http://dx.doi.org/10.1177/019262339302100209>.

Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Perfil das Coagulopatias Hereditárias. Brasília, 2007.

Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Perfil das Coagulopatias Hereditárias. Brasília, 2009-2010.

Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Perfil das Coagulopatias Hereditárias. Brasília, 2012.

Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Perfil das Coagulopatias Hereditárias. Brasília, 2013.

Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Perfil das Coagulopatias Hereditárias. Brasília, 2014.

Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Perfil das Coagulopatias Hereditárias. Brasília, 2015.

Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Perfil das Coagulopatias Hereditárias. Brasília, 2016.

Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Perfil das Coagulopatias Hereditárias. Brasília, 2019.

Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para prevenção de tromboembolismo venoso em gestantes com trombofilia no âmbito do SUS. Brasília, 2020.

BRAVO-PÉREZ, Carlos; VICENTE, Vicente; CORRAL, Javier. Management of antithrombin deficiency: an update for clinicians. **Expert Review Of Hematology**, [S.L.], v. 12, n. 6, p. 397-405, 22 maio 2019. Informa UK

Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/17474086.2019.1611424>.

BUCHANAN, Glenn S.; RODGERS, George M.; BRANCH, D. Ware. Inherited thrombophilia: genetics, epidemiology and laboratory evaluation. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynecology**, [s. l.], v. 17, n. 3, p. 397-411, 2003.

CAMPELLO, Elena et al. Thrombophilia, risk factors and prevention. **Expert Review Of Hematology**, [s. l.], v. 1, n. 1, p. 1-32, 18 fev. 2019.

CAMPELLO, Elena; SPIEZIA, Luca; SIMIONI, Paolo. Diagnosis and management of factor V Leiden. **Expert Review Of Hematology**, [S.L.], v. 9, n. 12, p. 1139-1149, 31 out. 2016. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/17474086.2016.1249364>.

CASTOLDI, Elisabetta; HACKENG, Tilman M. Regulation of coagulation by protein S. **Current Opinion In Hematology**, [S.L.], v. 15, n. 5, p. 529-536, set. 2008. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/moh.0b013e328309ec97>.

COLUCCI, Giuseppe; TSAKIRIS, Dimitrios A.. Thrombophilia screening revisited: an issue of personalized medicine. **Journal Of Thrombosis And Thrombolysis**, [S.L.], v. 49, n. 4, p. 618-629, 4 abr. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-020-02090-y>.

COPPENS, Michiel; KAANDORP, Stef P.; MIDDELDORP, Saskia. Inherited Thrombophilias. **Obstetrics And Gynecology Clinics Of North America**, [S.L.], v. 33, n. 3, p. 357-374, set. 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2006.05.011>.

CROLES, F Nanne et al. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis. **Bmj**

(**Clinical Research Ed.**), Georgia, v. 1, n. 1, p. 1-12, 26 out. 2017. Semanal.

DAHLBÄCK, Björn; VILLOUTREIX, Bruno O. The anticoagulant protein C pathway. **Febs Letters**, [S.L.], v. 579, n. 15, p. 3310-3316, 13 mar. 2005. Wiley.<http://dx.doi.org/10.1016/j.febslet.2005.03.001>.

DAHLBÄCK, B; CARLSSON, M; SVENSSON, P J. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein c.. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [S.L.], v. 90, n. 3, p. 1004-1008, fev. 1993. Proceedings of the National Academy of Sciences. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.90.3.1004>.

D'ANGELO, A.; D'ANGELO, S. Vigano. Protein S deficiency. **Haematologica**, [S.L.], v. 93, n. 4, p. 498-501, 1 abr. 2008. Ferrata Storti Foundation (Haematologica). <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.12691>.

D'AMICO, Elbio Antonio. Trombofilia: quando suspeitar e como investigar?. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [S.L.], v. 49, n. 1, p. 7-8, jan. 2003. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1590/s0104-42302003000100012>.

DAUTAJ, Astrit *et al.* Hereditary thrombophilia. **Acta Bio Medica Atenei Parmensis**, [S.L.], v. 90, n. 10-, p. 44-46, 30 set. 2019. Mattioli 1885 srl. <http://dx.doi.org/10.23750/abm.v90i10-S.8758>.

DICK-GUARESCHI, Jéssica *et al.* Prevalence of thrombophilia-associated genetic risk factors in blood donors of a regional hospital in southern Brazil. **Hematology, Transfusion And Cell Therapy**, [S.L.], v. 1, n. 1, p. 1-7, mar. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.htct.2021.01.010>.

DINARVAND, Peyman; A MOSER, Karen. Protein C Deficiency. **Archives Of Pathology & Laboratory Medicine**, [S.L.], v. 143, n. 10, p. 1281-1285,

1 fev. 2019. Archives of Pathology and Laboratory Medicine.
<http://dx.doi.org/10.5858/arpa.2017-0403-rs>.

DUSSE, Luci Maria Santana *et al.* Inherited thrombophilias and pre-eclampsia in Brazilian women. **European Journal Of Obstetrics & Gynecology And Reproductive Biology**, [S.L.], v. 134, n. 1, p. 20-23, set. 2007. Elsevier BV.<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2006.09.006>.

EGEBERG, O. Inherited Antithrombin Deficiency Causing Thrombophilia. **Thrombosis And Haemostasis**, [S.L.], v. 13, n. 02, p. 516-530, 1965. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0038-1656297>.

FEERO, W.Gregory. Genetic thrombophilia. **Primary Care: Clinics in Office Practice**, [S.L.], v. 31, n. 3, p. 685-709, set. 2004. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pop.2004.04.014>.

FISHCHUK, Liliya *et al.* Effect of polymorphic variants of hereditary thrombophilia genes on the risk of early pregnancy loss for married couples. **Meta Gene**, [S.L.], v. 29, p.100902, set. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mgene.2021.100902>.

FRANCHINI, Massimo *et al.* INHERITED THROMBOPHILIA. **Critical Reviews In Clinical Laboratory Sciences**, [s. l], p. 249-290, 2006.

FRANCHINI1, Massimo *et al.* Rare congenital bleeding disorders. **Annals Of Translational Medicine**, [s. l], p. 1-8, 2018.

GRIFFIN, Jh *et al.* Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. **Journal Of Clinical Investigation**, [s. l], v. 68, n. 5, p. 1370-1373, 1981.

GUPTA, Ashish et al. Deficiência de Proteína S. In: GUPTA, Ashish; TUN, Aung M.; GUPTA, Kush; TUMA, Faiz. **StatPearls**. Estados Unidos: Treasure Island, 2021. p. 1-10.

GUIMARÃES, Sabrina P. et al. Mutações predisponentes à trombofilia em indivíduos de Minas Gerais - Brasil com suspeita clínica de trombose. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [S.L.], v. 31, n. 1, p. 19-24, fev. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-84842009005000004>.

HAMASAKI, Naotaka; KUMA, Hiroyuki; TSUDA, Hiroko. Activated Protein C Anticoagulant System Dysfunction and Thrombophilia in Asia. **Annals Of Laboratory Medicine**, [S.L.], v. 33, n. 1, p. 8-13, 1 jan. 2013. Annals of Laboratory Medicine. <http://dx.doi.org/10.3343/alm.2013.33.1.8>.

HART, Christina; LINNEMANN, Birgit. Laboratory Diagnostics in Thrombophilia. **Hämostaseologie**, [S.L.], v. 39, n. 01, p. 049-061, 31 jan. 2019. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0039-1677840>.

HEDEGAARD, Sofie Sommer; KLEIN, Anna Christina; HVAS, Anne-Mette. The significance of thrombophilia in paediatric thromboembolism. **Scandinavian Journal Of Clinical And Laboratory Investigation**, [S.L.], v. 78, n. 7-8, p. 551-555, 27 set. 2018. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/00365513.2018.1517418>.

JORDAN, F. L. J.; NANDORFF, A.. The Familial Tendency in Thromboembolic Disease. **Acta Medica Scandinavica**, [S.L.], v. 156, n. 4, p. 267-275, 24 abr. 2009. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.0954-6820.1956.tb00084.x>.

KATE, M. K. Ten; MEER, J. van Der. Protein S deficiency: a clinical perspective. **Haemophilia**, [S.L.], p. 1222-1228, 12 maio 2008. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2008.01775.x>.

KHAN, Salwa; DICKERMAN, Joseph D. Hereditary thrombophilia. **Thrombosis Journal**, [S.L.], v. 4, n. 1, p. 15, 2006. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/1477-9560-4-15>.

KOMWILAISAK, Patcharee *et al.* Genotypes and phenotypes of protein S deficiency in Thai children with thromboembolism. **Pediatric Blood & Cancer**, [S.L.], v. 64, n. 5, p. 1-4, 17 out. 2016. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.26301>.

KUJOVICH, Jody Lynn. Factor V Leiden thrombophilia. **Genetics In Medicine**, [S.L.], v. 13, n. 1, p. 1-16, jan. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1097/gim.0b013e3181faa0f2>.

LEE, Su Yeon *et al.* The prevalence and clinical manifestation of hereditary thrombophilia in Korean patients with unprovoked venous thromboembolisms. **Plos One**, [S.L.], v. 12, n. 10, p. 1-9, 17 out. 2017. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0185785>.

LEGNANI, Cristina *et al.* Thrombophilia testing in the real-world clinical setting of thrombosis centres taking part in the Italian Start 2-Register. **Blood Transfusion**, [S.L.], p. 244-252, 28 abr. 2021. Edizioni SIMTI. <http://dx.doi.org/10.2450/2021.0262-20>.

LEVI, Marcel; MIDDELDORP, Saskia; VAN MENS, Thijs. Evolution of Factor V Leiden. **Thrombosis And Haemostasis**, [S.L.], v. 110, n. 07, p. 23-30, 2013. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1160/th13-02-0115>.

MAHMUTBEGOVIĆ, Emir et al. Prevalence of 1691G>A F5, 20210G>A F2, and 677C>T MTHFR polymorphisms in Bosnian women with pregnancy loss. **Bosnian Journal Of Basic Medical Sciences**, [S.L.], v. 1, n. 1, p. 1-6, 10 maio 2017. Association of Basic Medical Sciences of FBiH. <http://dx.doi.org/10.17305/bjbms.2017.1954>.

MCGLENNEN, Ronald C.; KEY, Nigel S.. Clinical and Laboratory Management of the Prothrombin G20210A Mutation. **Archives Of Pathology & Laboratory Medicine**, [S.L.], v. 126, n. 11, p. 1319-1325, 1 nov. 2002. Archives of Pathology and Laboratory Medicine. <http://dx.doi.org/10.5858/2002-126-1319-calmot>.

MIDDELDORP, Saskia. Inherited thrombophilia: a double-edged sword. **Hematology**, [S.L.], v. 2016, n. 1, p. 1-9, 2 dez. 2016. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.1>.

MIDDELDORP, Saskia; LEVI, Marcel. Thrombophilia: an update. **Seminars In Thrombosis And Hemostasis**, [S.L.], v. 33, n. 6, p. 563-572, set. 2007. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-985752>.

MOSNIER, Laurent O.; ZLOKOVIC, Berislav V.; GRIFFIN, John H.. The cytoprotective protein C pathway. **Blood**, [S.L.], v. 109, n. 8, p. 3161-3172, 16 nov. 2006. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2006-09-003004>.

NICOLAES, Gerry A.F.; DAHLBÄCK, Björn. Congenital and Acquired Activated Protein C Resistance. **Seminars In Vascular Medicine**, [S.L.], v. 03, n. 1, p. 033-046, 2003. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2003-38331>.

OBAID, Munzir et al. Prevalence and Outcomes of Thrombophilia in Patients with Acute Pulmonary Embolism. **Vascular Health And Risk Management**,

[s. /], p. 75-85, 2020.

OTO, Julia et al. Ensaio de proteína C ativada: uma revisão. **Clinica Chimica Acta**, [s. /], p. 227-232, 22 jan. 2020.

PATNAIK, M. M.; MOLL, S.. Inherited antithrombin deficiency: a review. **Haemophilia**, [S.L.], v. 14, n. 6, p. 1229-1239, 30 out. 2008. Wiley.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2008.01830.x>.

PINTO, Núbia Rojane; ERRANTE, Paolo Ruggero. Deficiência congênita da proteína C: Relato de caso. **Atas de Ciências da Saúde (ISSN 2448-3753)**, São Paulo, v. 5, n. 1, p. 15-22, mar. 2017. ISSN 2448-3753.

Disponível

em:<<https://revistaseletronicas.fmu.br/index.php/ACIS/article/view/1339/1106>>. Acesso em: 22 fev. 2022.

POUDEL, Sujan et al. Association of G20210A Prothrombin Gene Mutation and Cerebral Ischemic Stroke in Young Patients. **Cureus**, [S.L.], p. 1-7, 8 dez. 2020. Cureus, Inc.. <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.11984>.

RAMOS, Catarina P. S. et al. Freqüência do fator V Leiden em indivíduos sob investigação de trombofilia, Recife, Pernambuco, Brasil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [S.L.], v. 28, n. 2, p. 1-4, jun. 2006. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1590/s1516-84842006000200013>.

REICH, Laura M.; BOWER, Matthew; KEY, And Nigel S.. Role of the geneticist in testing and counseling for inherited thrombophilia. **Genetics In Medicine**, [S.L.], v. 5, n. 3, p. 133- 143, maio 2003. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1097/01.gim.0000067987.77803.d0>.

ROBERTSON, L. et al. Trombofilia na gravidez: uma revisão sistemática.

British Journal Of Haematology, [s. l], p. 171-196, 2006.

ROUQUAYROL, M.Z e GOLDBAUM, M. Epidemiologia, História Natural e Prevenção de doenças. In: ROUQUAYROL, M.Z. Epidemiologia & Saúde. 6. ed. Rio de Janeiro. MEDSI, 2003.

SATPANICH, Panchalee; ROJNUCKARIN, Ponlapat. Risk factors for venous thromboembolism (VTE) recurrences in Thai patients without cancer. **Hematology**, [S.L.], v. 24, n. 1, p. 159-165, 18 out. 2018. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/10245332.2018.1535535>.

SCHWARZ, Hans Peter *et al.* Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease. **Blood**, [s. l], v. 64, n. 6, p. 1297-1300, 1984.

SELIM, Fayrouz O.; ABDALLA, Taghrid M.; HOSNY, Thoraya A. M.. Thrombophilia in hepatocellular carcinoma. **Egyptian Liver Journal**, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 1-7, 25 out. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s43066-019-0003-x>.

SIMCOX, Louise E. et al. Trombofilia e complicações na gravidez. **International Journal Of Molecular Sciences**, [s. l], p. 28418-28428, 2015.

SIMIONI, Paolo. Who should be tested for thrombophilia? **Current Opinion In Hematology**, [S.L.], v. 13, n. 5, p. 337-343, set. 2006. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/01.moh.0000239705.25050.ff>.

SUCHON, Pierre et al. Fatores de risco comuns aumentam a trombofilia herdada para prever o risco de tromboembolismo venoso nas famílias. Suchon, P., Resseguier, N., Ibrahim, M., Robin, A., Venton, G., Barthet, Mc, Brunet, D., Saut, N., Alessi, Mc, Trégouët, Da, & Morange, Pe (2019). Fatores de Risco Comuns Aumentam A Trombofilia Hereditária Para Prever

O Risco de Tromboembolismo Venoso nas Famílias. **Th Aberto: Jornal Companheiro Para Trombose e Hemostasia**, [s. /], v. 1, n. 1, p. 28-35, 28 jan. 2019.

TAKHVIJI, Vahideh *et al.* A case-control study on factor V Leiden: an independent, gender-dependent risk factor for venous thromboembolism. **Thrombosis Journal**, [S.L.], v. 19, n. 1, p. 1-9, 19 out. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12959-021-00328-0>.

VAN COTT, Elizabeth M.; KHOR, Bernard; ZEHNDER, James L.. Factor V Leiden. **American Journal Of Hematology**, New York, v. 91, n. 1, p. 46-49, 22 out. 2015.

VARGA, Elizabeth. Inherited Thrombophilia: key points for genetic counseling. **Journal Of Genetic Counseling**, [S.L.], v. 16, n. 3, p. 261-277, 1 maio 2007. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1007/s10897-006-9069-9>.

VARGA, Elizabeth A.. Genetic counseling for inherited thrombophilias. **Journal Of Thrombosis And Thrombolysis**, [S.L.], v. 25, n. 1, p. 6-9, 19 out. 2007. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-007-0056-2>.

WAWRUSIEWICZ-KURYLONEK, Natalia; KRĘTOWSKI, Adam Jacek; POSMYK, Renata. Frequency of thrombophilia associated genes variants: population-based study. **Bmc Medical Genetics**, [S.L.], v. 21, n. 1, p. 1-5, 9 out. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12881-020-01136-5>.

XU, Jingqing; PENG, Gehong; OUYANG, Yao. A novel mutation Gly222Arg in PROS1 causing protein S deficiency in a patient with pulmonary embolism. **Journal Of Clinical Laboratory Analysis**, [S.L.], v. 34, n. 4, p. 1-3, 19 nov. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jcla.23111>.

YANG, Mina; KIM, Jong-Won. Principles of Genetic Counseling in the Era of Next- Generation Sequencing. **Annals Of Laboratory Medicine**, [S.L.], v. 38, n. 4, p. 291-295, 28 jul. 2018. Annals of Laboratory Medicine.
<http://dx.doi.org/10.3343/alm.2018.38.4.291>

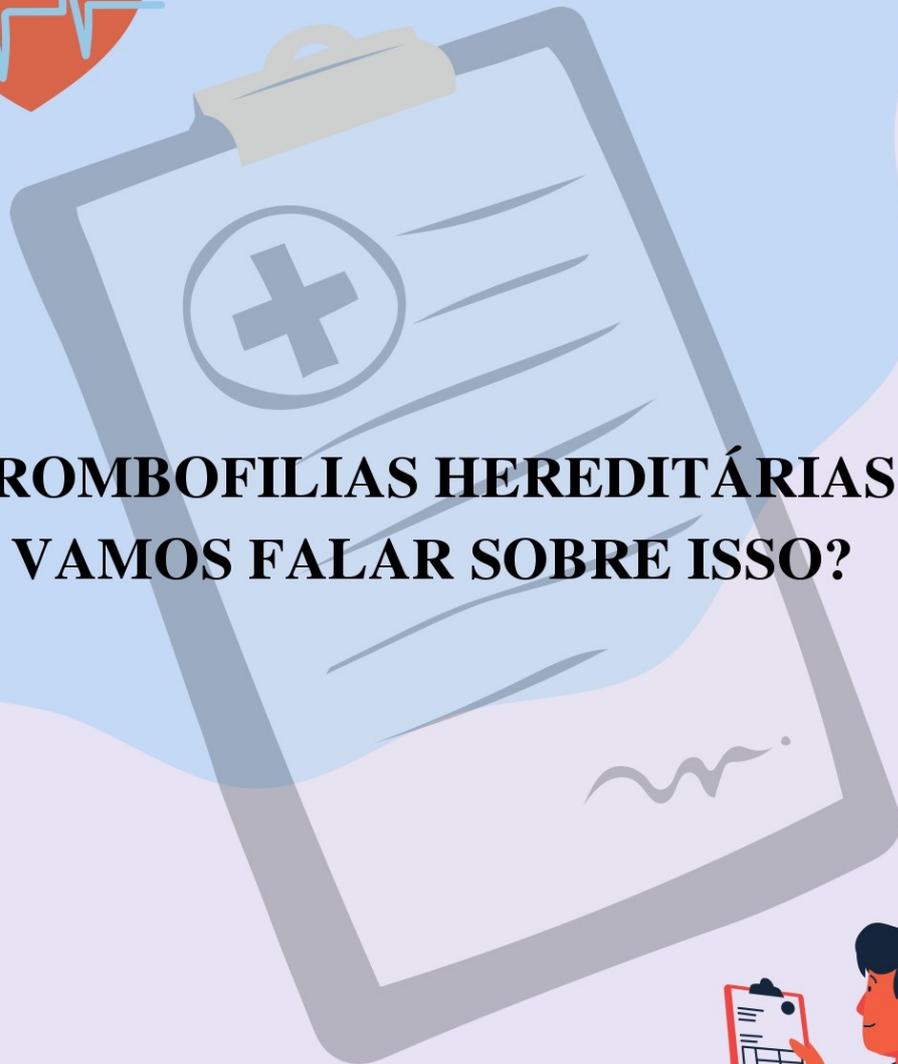
YOUSEFIAN, Elham et al. Association of Factor V Leiden and Prothrombin G20210A Polymorphisms in Women with Recurrent Pregnancy Loss in Isfahan Province, Iran. **International Journal Of Preventive Medicine**, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 13, 2018. Medknow.
http://dx.doi.org/10.4103/ijpvm.ijpvm_240_16

**APÊNDICE A - CARTILHA PARA PACIENTES SOBRE TROMBOFILIA
HEREDITÁRIA**

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**



**TROMBOFILIAS HEREDITÁRIAS:
VAMOS FALAR SOBRE ISSO?**



**Campina Grande – PB
2021**



Universidade Estadual da Paraíba

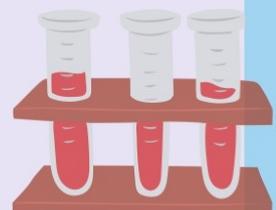
AUTORIA:

- **Laís da Silva Nascimento**
- **Manuela Alves da Silva**

ORIENTADORA:

- **Profa. Dra. Simone Silva dos Santos Lopes**

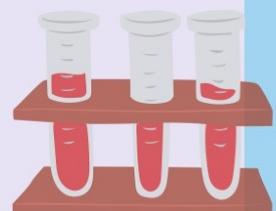
Campina Grande – PB
2021



Fonte: <https://www.canva.com>

**TROMBOFILIAS HEREDITÁRIAS:
VAMOS FALAR SOBRE ISSO?**

CARTILHA PARA PACIENTES



Fonte: <https://www.canva.com>

APRESENTAÇÃO

A presente cartilha foi produzida por alunas do curso de Ciências Biológicas da Universidade Estadual da Paraíba, visando uma maior **disseminação do conhecimento** acerca da epidemiologia e diagnóstico prévio de trombofilias hereditárias. Fornecendo assim, conhecimento sobre a doença de maneira mais **acessível** à comunidade.

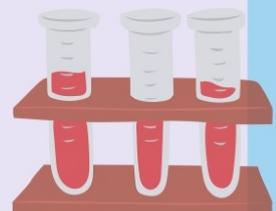


Fonte: <https://www.canva.com>



Fonte: <https://www.canva.com>

Dito isso, pretende-se tornar a população capaz de reconhecer a **sintomatologia**, estimulando a procura médica sob instruções adequadas, para assim, diminuir a **incidência** de casos mais graves, estimulando o **tratamento precoce** e gerando uma maior qualidade de vida para os pacientes por elas acometidos.



Fonte: <https://www.canva.com>

O QUE É A TROMBOFILIA?

A Trombofilia é tida como um grupo de doenças, que ocasionam a trombose através de defeitos nos fatores de **coagulação do sangue**, causando a formação inadequada de coágulos sanguíneos. Podendo ser causada por fatores hereditários ou adquiridos, tendo o potencial de deixar **sequelas**, ocasionar a **morte** ou até mesmo o **aborto espontâneo** em grávidas.

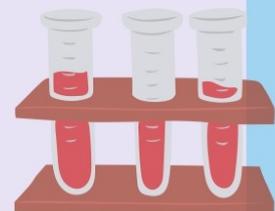


Fonte: <https://www.canva.com>



Fonte: <https://www.canva.com>

Sua forma hereditária é ocasionada por **fatores genéticos**, mas nem sempre ocasiona a trombose, necessitando da interação com outros **fatores de risco** para gerar um episódio trombótico. Sendo, por isso, tão necessário o diagnóstico precoce, possibilitando a tomada de medidas **preventivas** contra fatores adquiridos.



Fonte: <https://www.canva.com>

TROMBOFILIA NA GESTAÇÃO

O **período gestacional, parto e o puerpério**, por exemplo, podem deixar as mulheres portadoras de algum tipo de trombofilia mais **suscetíveis** a um evento trombótico.



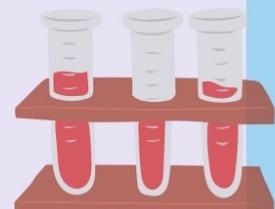
Fonte: <https://www.canva.com>



Fonte: <https://www.canva.com>

Pacientes **portadoras** de alguma forma hereditária de trombofilia associada ao período gestacional e o puerpério, corre risco de desenvolver um quadro tromboembólico. A chance de ocorrência de eventos como este em mulheres grávidas é de **5 a 6 vezes maior** que em mulheres não grávidas, sendo esse risco mais elevado **após o parto**.

Em consequência disso pode haver desde edema e alterações cutâneas até o desprendimento placentário, pré-eclâmpsia, restrição de crescimento fetal, parto prematuro e aborto espontâneo recorrente.

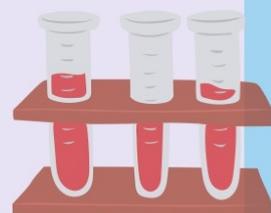
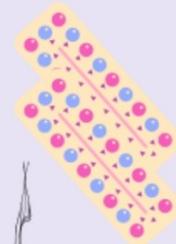


Fonte: <https://www.canva.com>

FATORES DE RISCO

Fatores que somados a tendência hereditária, podem causar eventos trombóticos:

- Uso de pílula anticoncepcional;
- Histórico familiar;
- Obesidade;
- Gravidez e parto;
- Tabagismo;
- Uso de medicamentos que interferem na coagulação;
- Período de descanso muito prolongado, seja deitado ou sentado;
- Idade (pessoas com mais de 60 anos tem mais chances de desenvolver a doença).



Fonte: <https://www.canva.com>

Fonte: <https://www.canva.com>

EPIDEMIOLOGIA DAS TROMBOFILIAS HEREDITÁRIAS



Fonte: <https://www.canva.com>

No Brasil, a maioria dos **homens** com suspeita de trombofilia se apresentam na faixa etária acima de **40 anos**, já as **mulheres** tem sua maior porcentagem **entre 21 e 40 anos**, o que indica uma relação entre os fatores **ambientais, fisiológicos e de idade** de maior exposição aos fatores de risco adquiridos, com a incidência de trombofilias.

Logo, eventos trombóticos tendem a ocorrer com **maior frequência** com o passar do tempo devido às mudanças que o próprio organismo sofre naturalmente. Sendo elas **hormonais ou nos hábitos de vida**.

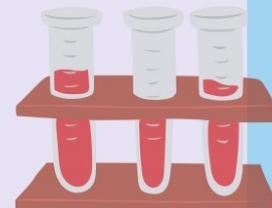


Fonte: <https://www.canva.com>

Em **crianças e jovens**, raramente se encontra casos de eventos trombóticos. Em geral, quando ocorre, há uma **conjugação de fatores de risco variados**, apresentando de três a quatro fatores associados. Sejam eles genéticos ou adquiridos.



Fonte: <https://www.canva.com>

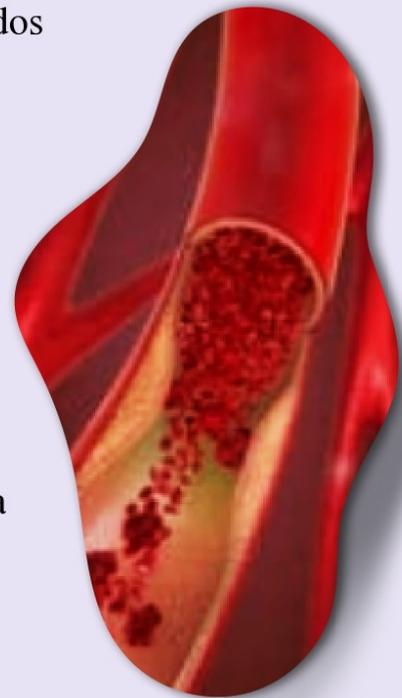


Fonte: <https://www.canva.com>

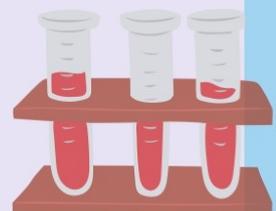
QUANDO DEVO PROCURAR UM MÉDICO?

Deve-se buscar auxílio médico quando apresentado os seguintes sintomas:

- **Trombose venosa profunda:** Inchaço de membros, que ficam inflamados vermelhos e quentes;
- **Embolia pulmonar:** Dificuldade para respirar;
- **Acidente Vascular Cerebral (AVC):** Dificuldade para andar, falar e compreender, perda total ou parcial da visão, bem como paralisia ou dormência da face, do braço ou da perna;
- **Trombose na placenta ou cordão umbilical:** Abortos recorrentes, complicações na gravidez, parto prematuro e convulsões que ocorrem durante a gestação.



Fonte: <https://www.canva.com>



Fonte: <https://www.canva.com>

COMO É REALIZADO O DIAGNÓSTICO?



Fonte: <https://www.canva.com>

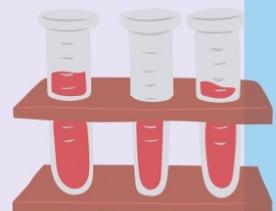
Seu **diagnóstico** é realizado através de exames que serão determinados pelo médico através da **entrevista** com o paciente e consulta de seu **histórico pessoal e familiar**. Com o diagnóstico, o profissional de saúde será capaz de tomar **medidas preventivas** para que não ocorra a trombose.

O exame será realizado utilizando uma **amostra de sangue** do paciente, para a verificação das **mutações mais comuns** desta doença:

- **Os inibidores fisiológicos da coagulação** (antitrombina, proteína C, proteína S e resistência à proteína C ativada);
- **E os resultado de mutações nos fatores da coagulação** (FV G1691A ou Fator V Leiden e mutação G20210A da protrombina).



Fonte: <https://www.canva.com>



Fonte: <https://www.canva.com>

QUAIS OS TRATAMENTOS RECOMENDADOS?

Avaliação da terapêutica deve ser feita pelo **médico** em relação aos resultados obtidos nos **exames realizados**. Porém geralmente é utilizado medicamentos **anticoagulantes ou com trombolíticos**, nos casos mais leves; ou **cirurgia** para a remoção do coágulo nos casos mais graves.



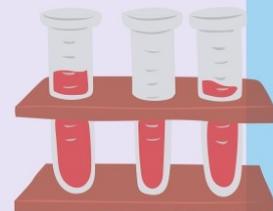
Fonte: <https://www.canva.com>



É importante a consulta com o profissional de saúde para saber qual o melhor método para o tipo apresentado de trombofilia. **Não se automedique sem orientação prévia!**



Fonte: <https://www.canva.com>



Fonte: <https://www.canva.com>

REFERÊNCIAS

COOPER PC, GOODEVE AC, BEAUCHAMP NJ. Qualidade em testes de biologia molecular para distúrbios de trombofilia hereditária. **Semin Thromb Hemost**. Setembro de 2012; 38 (6): 600-12. doi: 10.1055 / s-0032-1321491. Epub 20 de agosto de 2012. PMID: 22907670.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22907670/>
Acesso em: 10 de Novembro de 2021.

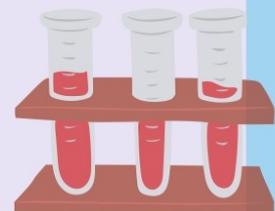
CRIADO, PAULO R., RIVITTI, EVANDRO A., VASCONSELLOS, SIDIA, VALENTE, NEUSA Y. S., MARTINS, JOSE EDUARDO COSTA. Manifestações cutâneas das trombofilias. **Anais Brasileiros de Dermatologia** [online]. 2008, v. 83, n. 6 [Acessado 21 Agosto 2021] , pp. 491-506. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0365-05962008000600002>>.
Acesso em: 11 de Novembro de 2021.

DAUTAJ, A., KRASI, G., BUSHATI, V., PRECONE, V., GHEZA, M., FIORETTI, F., SARTORI, M., COSTANTINI, A., BENEDETTI, S., & BERTELLI, M. (2019). Trombofilia hereditária. **Acta bio-medica: Atenei Parmensis**, 90 (10-S), 44–46. <https://doi.org/10.23750/abm.v90i10-S.8758>.

Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7233636/>

Acesso em: 11 de Novembro de 2021.



Fonte: <https://www.canva.com>

REFERÊNCIAS

FRANCO, Rendrik F. Trombofilias hereditárias. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 34, n. 3/4, p. 248-257, 2001.

Acesso em: 10 de Novembro de 2021.

MARTÍNEZ-CALLE, N.; FERNÁNDEZ, JA Páramo. Protocolo diagnóstico de trombofilia. **Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado**, v. 11, n. 22, p. 1377-1381, 2012.

Acesso em: 10 de Novembro de 2021.

GUIMARÃES, SABRINA P. et al. Mutações predisponentes à trombofilia em indivíduos de Minas Gerais - Brasil com suspeita clínica de trombose. **Revista Brasileira de Hematologia e**

Hemoterapia [online]. 2009, v. 31, n. 1 [.

Acessado 19 Novembro 2021] , pp. 19-24.

