

DIAGNÓSTICO DE TROMBOFILIA ADQUIRIDA APÓS FALHA DE IMPLANTAÇÃO

Beatriz Miguel de Aguiar da Silva¹, Fabiana Barp Crema Bernardi^{1*}

¹Curso de Medicina Universidade do Extremo Sul Catarinense-UNESC. Av. Universitária, 1105 - Bairro Universitário CEP: 88806-000 - Criciúma-SC - Fone: +55 48 3431-2500

Beatriz Miguel de Aguiar da Silva – Aluna de graduação, Fabiana Barp Crema Bernardi docente.

* Autor correspondente: Fabiana Barp Crema Bernardi- Universidade do Extremo Sul Catarinense-UNESC. Av. Universitária, 1105 - Bairro Universitário CEP: 88806-000 - Criciúma-SC - Fone: +55 48 3431-2500. E-mail address: fabibarp@terra.com.br

Resumo

Objetivo: Conhecer a prevalência de pacientes com diagnóstico de trombofilia adquirida após falha de implantação.

Metodologia: foram avaliados prontuários de 28 pacientes que apresentaram falha de implantação e diagnóstico de trombofilia entre o período de março de 2018 a março de 2021 em uma clínica privada no município de Criciúma/SC. Os dados que serão retirados dos prontuários serão: idade, cor da pele, número de falhas de implantação antes do diagnóstico de trombofilia, tipo de anticorpo que era positivo no diagnóstico.

Resultados: A amostra foi composta por 28 prontuários de pacientes com diagnóstico de trombofilia adquirida após falha de implantação, 100% foi composto por mulheres brancas. A média de idade foi de 33,36 anos. Dos prontuários analisados 53,6% tiveram somente presença do anticorpo antifosfatidiletanolamina, 21,4% a presença somente do anticorpo antifosfatidilserina e 25% apresentaram dos dois anticorpos no diagnóstico.

Dos 28 prontuários, 50,0% deles foram manejados clinicamente somente com heparina de baixo peso molecular e os outros 50,0% com heparina de baixo peso molecular em associação à ácido acetilsalicílico. A média de falhas de implantação foi de 2,07. Quando associados o anticorpo e o manejo clínico das pacientes com diagnóstico de trombofilia adquirida observa-se que metade delas (n=14) utilizou somente Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM) e a outra metade (n=14) utilizou HBPM associada ao ácido acetilsalicílico (AAS).

Conclusões: Diante do desfecho do presente estudo, pode-se concluir que diante das taxas de diagnóstico de trombofilia adquirida e falha de implantação o uso de terapias combinadas entre heparina de baixo peso molecular e ácido acetilsalicílico se faz imprescindível para o sucesso gestacional.

Palavras chave: infertilidade, reprodução humana, trombofilia, falha de implantação, anticoagulantes, síndrome antifosfolípide.

Introdução

Uma gravidez bem-sucedida envolve uma relação cruzada sincronizada e coordenada entre um embrião capaz de implantar e um endométrio que permite a implantação.⁽¹⁾ Ocorre que, por inúmeras razões após a transferência do embrião a nidadação pode não ocorrer, fenômeno nomeado como falha de implantação. Essa, quando recorrente refere-se à implantação mal sucedida após transferências repetidas de embriões de boa qualidade morfológicamente em um útero normal.⁽²⁾ Quando tal fato ocorre, passa-se a investigar as causas que levaram a implantação a não acontecer, sendo que uma delas é a trombofilia. A trombofilia é definida como uma tendência à trombose resultante de alterações hereditárias (deficiência de proteínas C, S e antitrombina; fator V Leiden - FVL - mutação; e mutação do gene da protrombina) ou adquirida por coagulação (síndrome antifosfolípide) que levam a um estado de pró -trombose, que predispõe as pessoas a apresentar trombose venosa ou arterial.⁽³⁾

Depois de estabelecido o diagnóstico de trombofilia, a heparina não fracionada é o fármaco de escolha para a profilaxia, bem como para o tratamento das manifestações tromboembólicas na gravidez.⁽⁴⁾ Nesse sentido, a heparina pode melhorar as taxas de implantação em pacientes em terapia de reprodução assistida por meio de mecanismos não relacionados à anticoagulação, melhorando, assim, a receptividade endometrial e a decidualização das células do estroma endometrial, bem como a adesão e invasividade trofoblástica.⁽⁵⁾

No decorrer da história, a medicina reprodutiva desafia esses paradigmas e auxilia no tratamento para as causas de infertilidade, proporcionando a muitos casais terem filhos. Dessa forma, umas das causas que impossibilita uma mulher de engravidar e manter a gestação é a presença de trombofilia. Essa condição pode ser hereditária ou

adquirida e não permite que ocorra uma nidadação, pode acarretar abortos, crescimento fetal restrito, entre outras complicações. Dessa forma, o objetivo do presente estudo é conhecer a prevalência de pacientes diagnosticadas com trombofilia adquirida após falha de implantação.

Metodologia

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa e Humanos da Universidade do Extremo Sul Catarinense, sob parecer 5.011.302. Trata-se de um estudo observacional analítico e transversal, com coleta de dados secundários e abordagem quantitativa. A população estudada foi analisada através de 28 pacientes submetidas a falha de implantação embrionária e diagnóstico de trombofilia, as quais foram analisadas através de prontuários. No que tange o local de estudo trata-se de pacientes de uma clínica privada de reprodução humana no município de Criciúma, no estado de Santa Catarina. O Instrumento de coleta de dados leva em consideração: número do prontuário, idade, cor (branca, parda, preto, amarelo, indígena), tempo de tratamento, número de falhas de implantação, anticorpo que positivou, manejo clínico (AAS, Heparina de baixo peso molecular, ambos, outros).

Os dados coletados foram analisados com auxílio do Software IBM *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 21.0. As variáveis quantitativas foram expressas por meio de média e desvio padrão. As variáveis qualitativas foram expressas por meio de frequência e porcentagem.

Os testes estatísticos foram realizados com nível de significância $\alpha = 0,05$ e, portanto, confiança de 95%. As variáveis quantitativas foram avaliadas quanto a normalidade por meio da aplicação dos testes de Shapiro-Wilk. A homogeneidade das variâncias foi avaliada por meio da aplicação do teste de Levene.

A investigação da existência da associação entre variáveis qualitativas foi realizada por meio da aplicação do teste Razão de Verossimilhança, seguidos de análise de resíduo quando observada significância estatística. A comparação das médias das

variáveis quantitativas entre as categorias das variáveis qualitativas dicotômicas foi realizada por meio da aplicação do teste t de Student para amostras independentes.

Resultados

A amostra foi composta por 28 prontuários de pacientes com diagnóstico de trombofilia adquirida após falha de implantação, 100% foi composto por mulheres brancas. A média de idade foi de 33,36 anos, com desvio padrão de 4,54 anos. Além disso, 53,6% tiveram somente presença do anticorpo antifosfatidiletanolamina, 21,4% a presença somente do anticorpo antifosfatidilserina e 25% apresentaram dos dois anticorpos no diagnóstico.

Dos 28 prontuários, 50,0% deles foram manejados clinicamente somente com heparina de baixo peso molecular e os outros 50,0% com heparina de baixo peso molecular em associação à ácido acetilsalicílico. A média de falhas de implantação foi de 2,07, sendo que até duas falhas obteve-se 71,4%, enquanto mais de duas falhas 28,6%. No que tange o tempo de tratamento observou-se uma média de 10,54 meses, sendo que 64,3% realizou tratamento por até 10 meses e 35,7% por mais de 10 meses. (Tabela 1).

Quando associados o número de falhas de implantação, idade e anticorpo presente quando do diagnóstico de trombofilia observa-se que pacientes com até duas falhas de implantação, totalizando 20 prontuários, apresentaram em média 34,4 anos, dessas 11 pacientes possuem o anticorpo antifosfatidiletanolamina, cinco pacientes possuem apenas o anticorpo antifosfatidilserina e quatro pacientes ambos os anticorpos. Além disso, oito pacientes apresentaram mais de duas falhas de implantação, a média de idade dessas pacientes foi de 30,75 anos, sendo que três delas possuem somente o anticorpo antifosfatidiletanolamina, apenas uma apresentou somente antifosfastidilserina e quatro ambos os anticorpos. A tabela 2 mostrou que o presente estudo não demonstrou significância na prevalência de falhas de implantação e idade (valor de $p=0,053$), assim como não foi demonstrado prevalência significativa entre o anticorpo

antifosfatidiletanolamina e o número de falhas de implantação (valor de $p= 0,401$), também não houve prevalência importante entre a presença do anticorpo antifosfatidilserina e o número de falhas de implantação (valor de $p= 0,448$) e por fim não se demonstrou prevalência significativa entre a positividade de ambos os anticorpos e o número de falhas de implantação (valor de $p= 0,122$).

Na tabela 3, quando associados o anticorpo e o manejo clínico das pacientes com diagnóstico de trombofilia adquirida observa-se que metade delas ($n=14$) utilizou somente Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM) e a outra metade ($n=14$) utilizou HBPM associada ao ácido acetilsalicílico (AAS). O estudo encontrou valores significativos quando relacionadas as pacientes que tiveram presente somente o anticorpo antifosfatidiletanolamina as quais utilizaram somente HBPM 28,6% e aquelas que fizeram uso de terapia combinada de HBPM e AAS 71,4% gerando o valor p de 0,023. Das pacientes que tiveram positivo somente o anticorpo antifosfatidilserina 83,3% utilizou somente HBPM e 16,7% utilizou terapia combinada de HBPM e AAS não demonstrando prevalência significativa para o estudo (valor de $p=0,056$). Por fim pacientes com a presença de ambos os anticorpos 62,5% fez uso apenas de HBPM enquanto 37,5% fez uso de terapia combinada não demonstrando prevalência significativa para o estudo (valor de $p=0,401$).

Tabela 1. Perfil das pacientes diagnosticadas com trombofilia adquirida após falha de implantação atendidas em uma clínica privada da cidade de Criciúma/SC entre os anos de 2018 e 2021.

	Média ± DP, n (%) n = 28
Idade (anos)	33,36 ± 4,54
Presença de anticorpos	
Antifosfatidiletanolamina	15 (53,6)
Antifosfatidilserina	6 (21,4)
Ambos anticorpos	7 (25,0)
Manejo	
Heparina de baixo peso molecular	14 (50,0)
Heparina de baixo peso molecular e Ácido Acetilsalicílico	14 (50,0)
Falhas de implantação	2,07 ± 1,09
Até duas falhas	20 (71,4)
Acima de duas falhas	8 (28,6)
Tempo de Tratamento (meses)	10,54 ± 7,66
Até 10	18 (64,3)
Mais que 10	10 (35,7)

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

Tabela 2. Associação entre número de falhas de implantação entre idade e anticorpo das pacientes diagnosticadas com trombofilia adquirida após falha de implantação atendidas em uma clínica privada da cidade de Criciúma/SC entre os anos de 2018 e 2021.

	Número de Falhas, média ± DP, n		Valor-p
	(%)		
	≤ 2 n = 20	> 2 n = 8	
Idade (anos)	34,4 ± 3,47	30,75 ± 5,99	0,053 [‡]
Anticorpo			
Antifosfatidiletanolamina	11 (78,6)	3 (21,4)	0,401 [†]
Antifosfatidilserina	5 (83,3)	1 (16,7)	0,448 [†]
Ambos anticorpos	4 (50,0)	4 (50,0)	0,122 [†]

[†]Valor obtido após aplicação do teste Razão de Verossimilhança. [‡]Valor obtido após aplicação do teste t de Student para amostras independentes.

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

Tabela 3. Associação entre anticorpo e manejo das pacientes diagnosticadas com trombofilia adquirida após falha de implantação atendidas em uma clínica privada da cidade de Criciúma/SC entre os anos de 2018 e 2021.

	Manejo, n (%)		Valor p [†]
	HBPM n = 14	HBPM + AAS n = 14	
Anticorpo			
Antifosfatidiletanolamina	4 (28,6)	10 (71,4) ^b	0,023
Antifosfatidilserina	5 (83,3)	1 (16,7)	0,056
Ambos anticorpos	5 (62,5)	3 (37,5)	0,401

HBPM – Heparina de baixo peso molecular; HBPM + AAS – Heparina de baixo peso molecular + Ácido acetilsalicílico. [†]Valor obtido após aplicação do teste Razão de Verossimilhança. ^b Valor estatisticamente significativo após análise de resíduo (p<0,05).

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

Discussão

O presente estudo demonstrou que a média de idade entre as mulheres com falha de implantação e diagnóstico de trombofilia adquirida é de 33,36 ($\pm 4,54$) anos e 100% de cor branca. Corroborado com os dados do estudo de Adriana de Góes e Silva Soligo, et al. (2007), no qual a média de idade da população estudada foi 36 anos e todas as mulheres eram da raça branca.⁽⁶⁾ Dessa forma, em comparação com outros estudos, eles não apresentaram uma relação direta entre idade, falhas de implantação e o diagnóstico de trombofilia, mas sim, das mulheres que se submetem ao tratamento de infertilidade que posteriormente trará ou não o diagnóstico de trombofilia.

No que tange o diagnóstico de Síndrome Antifosfolípide (SAF) os anticorpos pesquisados antifosfatidiletanolamina, antifosfatidilserina isoladamente e concomitantemente tiveram uma prevalência de 53,6%, 21,4% e 25% respectivamente. O estudo de Azem F, Many A, et al. (2004) revelou 44,4% de positividade de pelo menos um fator trombofílico em um grupo de 45 mulheres com falha de implantação⁽⁷⁾, dados que condizem em parte com o presente estudo, como pode ser observado na tabela 2. Ainda em adição a esse resultado tem-se que Bashiri A, Halper KI, Orvieto R. (2018) demonstraram que 30% das pacientes com falha de implantação testaram positivo para anticorpo antifosfolípide (Anti-fosfatidilinositol (aPI), Anti-fosfatidiletanolamina (aPE), Anti-fosfatidilserina (aPS)) em comparação com 16% dos controles férteis.⁽⁸⁾

Quanto ao manejo clínico das pacientes diagnosticadas com SAF, 50% delas utilizou somente HBPM e os outros 50% fez uso de terapia combinada de HBPM e AAS. Essas porcentagens vão ao encontro de estudos randomizados de Empson M, Lassere M, et al. (2002) em pacientes com SAF, onde a combinação de heparina e AAS reduziu significativamente a perda de gravidez em pacientes com anticorpos antifosfolípide em

54%⁽⁹⁾, tal dado é corroborado pelo presente estudo o qual demonstrou um valor significativo quando da positividade do anticorpo antifosfatidiletanolamina e o manejo combinado entre heparina de baixo peso molecular e ácido acetilsalicílico. (Tabela 3)

Como se pode observar no presente estudo, a maior parte das pacientes (n=20) tiveram até duas falhas de implantação e posterior diagnóstico de trombofilia. Quando observada a média de falhas de implantação, um estudo de Bassil R, Casper R, et.al (2018) demonstrou que a trombofilia tem sido associada a falha de implantação recorrente.⁽¹⁰⁾ No que tange este tema Busnelli A, Somigliana E, Cirillo F (2018) em uma revisão sistemática e metanálise, definiram falha de implantação recorrente como a falha em obter uma gravidez clínica após pelo menos três tentativas de transferência embrionária.⁽¹¹⁾

Conclusão

Diante do desfecho do presente estudo, pode-se concluir que diante das taxas de diagnóstico de trombofilia adquirida e falha de implantação o uso de terapias combinadas entre heparina de baixo peso molecular e ácido acetilsalicílico se faz imprescindível para o sucesso gestacional.

Referências

1. Zohni, Khaled M; Gat, Itai; Librach C. Recurrent implantation failure: a comprehensive review - *Minerva Ginecologica* 2016 December;68(6):653-67 - *Minerva Medica - Journals* [Internet]. [cited 2021 Jun 16]. Available from: <https://www.minervamedica.it/en/journals/minerva-obstetrics-gynecology/article.php?cod=R09Y2016N06A0653>
2. Haddad M, Stewart J, Xie P, Cheung S, Trout A, Keating D, et al. Thoughts on the popularity of ICSI [Internet]. Vol. 38, *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. Springer; 2021 [cited 2021 Jun 19]. p. 101–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33155089/>
3. Nascimento CMDDB, Machado AMN, Guerra JC de C, Zlotnik E, Campêlo DHC, Kauffman P, et al. Consensus on the investigation of thrombophilia in women and clinical management. *Einstein (Sao Paulo)*. 2019 Aug 19;17(3):eAE4510.
4. De Santis M, Cavaliere AF, Straface G, Di Gianantonio E, Caruso A. Inherited and acquired thrombophilia: Pregnancy outcome and treatment [Internet]. Vol. 22, *Reproductive Toxicology*. *Reprod Toxicol*; 2006 [cited 2021 Jun 16]. p. 227–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16797917/>
5. Trifonova EA, Swarovskaya MG, Ganzha OA, Voronkova O V., Gabidulina T V., Stepanov VA. The interaction effect of angiogenesis and endothelial dysfunction-related gene variants increases the susceptibility of recurrent pregnancy loss. *J Assist Reprod Genet* [Internet]. 2019 Apr 15 [cited 2021 Jun 16];36(4):717–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30680517/>
6. Silva Soligo ADG, Barini R, De Carvalho ECC, Annichino-Bizzacchi J. Prevalência dos fatores trombofílicos em mulheres com infertilidade. *Rev Bras*

- Ginecol e Obs [Internet]. 2007 May [cited 2022 Jun 2];29(5):235–40. Available from:
<http://www.scielo.br/j/rbgo/a/dd8Dgq4M8BDWFZ4v78cXGSN/abstract/?lang=pt>
7. Okamoto CT, Sakata Belizário F, Beatriz M, Carbonar F, Beck RT, Busso T, et al. In vitro fertilization in thrombophilic patients. Hum Reprod Arch [Internet]. 2017 [cited 2022 Jun 3];32(3):517. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/>
 8. Bashiri A, Halper KI, Orvieto R. Recurrent Implantation Failure-update overview on etiology, diagnosis, treatment and future directions. Reprod Biol Endocrinol [Internet]. 2018 Dec 5 [cited 2022 Jun 1];16(1). Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30518389/>
 9. Empson M, Lassere M, Craig JC, Scott JR. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. Obstet Gynecol [Internet]. 2002 [cited 2022 May 23];99(1):135–44. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11777524/>
 10. Bassil R, Casper R, Samara N, Hsieh TB, Barzilay E, Orvieto R, et al. Does the endometrial receptivity array really provide personalized embryo transfer? J Assist Reprod Genet [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2022 Jun 3];35(7):1301–5. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10815-018-1190-9>
 11. Busnelli A, Somigliana E, Cirillo F, Baggiani A, Levi-Setti PE. Efficacy of therapies and interventions for repeated embryo implantation failure: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Jun 2];11(1):1747. Available from: [/pmc/articles/PMC7814130/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34111111/)