



**Politécnico
Castelo Branco**

Escola Superior de Saúde
Dr. Lopes Dias

Abortos espontâneos sucessivos associados ao défice de proteínas C e S

Carolina Maria Almeida Amaral

20211478

Orientadora

Professora Doutora Marisa Regina Reduto Santos Barbeira

Artigo de revisão sistemática apresentado à Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias do Instituto Politécnico de Castelo Branco para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Licenciado em Ciências Biomédicas Laboratoriais, realizada sob a orientação científica da Professora Adjunta Marisa Regina Reduto Santos Barbeira, do Instituto Politécnico de Castelo Branco.

Julho de 2025

Composição do júri

Presidente do júri

Professor Doutor Francisco José Barbas Rodrigues, Professor Adjunto do IPCB

Vogais

Professora Doutora Sílvia Raquel Monteiro Martins, Professora Adjunta
Convidada do IPCB

Professora Doutora Marisa Regina Reduto Santos Barbeira, Professora Adjunta
do IPCB

Agradecimentos

A conclusão desta licenciatura em Ciências Biomédicas Laboratoriais representa o culminar de uma etapa marcante da minha vida académica e pessoal. Nada disto teria sido possível sem o contributo de várias pessoas e instituições, às quais expresso o meu mais sincero agradecimento.

Em primeiro lugar, agradeço à minha família, pelo apoio incondicional e constante incentivo ao longo de todo este percurso. Foram o meu alicerce nos momentos mais exigentes e celebraram comigo cada conquista. Aos docentes do curso, deixo o meu profundo reconhecimento pela dedicação, profissionalismo e partilha de conhecimento, que foram fundamentais para o meu crescimento académico e científico.

Agradeço também aos colegas e amigos que fiz ao longo destes anos, pelo companheirismo, partilhas e momentos que tornaram esta jornada mais leve, enriquecedora e memorável.

Por fim, uma palavra de agradecimento à instituição e profissionais envolvidos onde me forneceram toda a aprendizagem académica necessária para o início de uma nova etapa da minha vida. Agradeço também aos profissionais que me acolheram durante os estágios e que contribuíram de forma decisiva para a minha formação prática.

A todos, o meu sincero obrigado.

Resumo

Introdução: A gravidez induz um estado natural de hipercoagulabilidade, favorecendo as trombofilias. A deficiência hereditária de proteínas C e S, comum na Europa, está associada a maior risco de abortos espontâneos recorrentes em mulheres em idade fértil. **Objetivo:** Verificar a existência de uma relação entre os abortos espontâneos sucessivos e a deficiência das proteínas C e S. **Metodologia:** Pesquisa sistemática da literatura, a partir da base de dados científica *PubMed* seguindo as orientações da metodologia PRISMA e os critérios PICOS para a elegibilidade. **Resultados:** Estudos demonstraram associação entre défices de proteína C e S e perdas gestacionais espontâneas, sobretudo no primeiro trimestre. Verificou-se uma maior prevalência nos grupos com histórico abortivo. **Discussão:** Estudos reforçam uma associação entre défices de proteína C e/ou S e perdas gestacionais recorrentes, destacando o impacto da hipercoagulabilidade na viabilidade embrionária. A deficiência combinada mostra maior relevância clínica, embora a baixa prevalência e a heterogeneidade dos dados exijam ponderação na interpretação e reforcem a necessidade de abordagens diagnósticas integradas. **Conclusão:** Dados sugerem uma associação, ainda que não conclusiva. A investigação de trombofilias pode ser útil em casos de abortos sem causa identificada, devendo integrar uma abordagem clínica.

Palavras chave

Aborto; Histórico de aborto; Proteína C, Proteína S; trombofilia

Abstract

Introduction: Pregnancy induces a natural state of hypercoagulability, favoring thrombophilias. Hereditary protein C and S deficiency, common in Europe, is associated with a higher risk of recurrent spontaneous abortions in women of childbearing age. **Objective:** To verify the existence of a relationship between successive spontaneous abortions and protein C and S deficiency. **Methodology:** Systematic literature search, based on the PubMed scientific database, following the PRISMA methodology guidelines and the PICOS criteria for eligibility. **Results:** Studies have shown an association between protein C and S deficiency and spontaneous pregnancy loss, especially in the first trimester. There was a higher prevalence in groups with a history of abortion. **Discussion:** Studies reinforce an association between protein C and/or S deficiency and recurrent pregnancy loss, highlighting the impact of hypercoagulability on embryonic viability. Combined deficiency shows greater clinical relevance, although the low prevalence and heterogeneity of the data require careful interpretation and reinforce the need for integrated diagnostic approaches. **Conclusion:** Data suggest an association, although not a conclusive one. Investigation of thrombophilias can be useful in cases of miscarriages with no identified cause, and should be part of a clinical approach.

Keywords

Abortion; History of abortion; Protein C, Protein S; Thrombophilia

Índice geral

1.	Introdução	1
2.	Metodologia	2
2.1	Desenho do estudo	2
2.2	Critérios de inclusão e exclusão do artigo	2
2.3	Pesquisa de estudos	3
2.4	Processo de triagem.....	3
3.	Resultados	3
3.1	Principais resultados dos estudos incluídos	4
4.	Discussão	10
5.	Conclusão	13
6.	Referências Bibliográficas.....	14

Índice de figuras

Figura 1 - Fluxograma PRISMA 2020 sobre etapas de seleção de artigos para inclusão no artigo de revisão sistemática	4
--	---

Índice de tabelas

Tabela 1 - Estratégia de construção da revisão sistemática de acordo com o método PICOTS 2

Tabela 2 - Principais resultados de artigos selecionados para a elaboração do artigo de revisão 8

1. Introdução

A gravidez caracteriza-se por um período de cerca de trinta e oito semanas, durante o qual a mulher desenvolve um novo ser no útero. Esta inicia-se com a fecundação dos gametas e a nidação, permitindo o desenvolvimento dos elementos essenciais à nutrição do feto, como é o caso da placenta. Durante o período da gestação, ocorrem várias alterações no corpo da mulher, estando as mudanças associadas às fases de desenvolvimento fetal, incluindo o crescimento e a formação dos órgãos essenciais à sobrevivência do feto.

O aborto espontâneo sucessivo é geralmente definido como a perda gestacional por duas ou mais vezes consecutivas antes das vinte semanas de gestação. Aproximadamente 1% a 2% das mulheres em idade fértil são afetadas por perdas, as quais podem ter diversas causas associadas, como o déficit das proteínas C e S na coagulação (3).

A proteína C e S são glicoproteínas sintetizadas maioritariamente no fígado sendo importantes para o sistema anticoagulante natural do corpo humano, servindo como componentes essenciais para a manutenção da homeostasia fisiológica. A deficiência de proteína C pode ser de dois tipos em que a I é caracterizada por antigénio de proteína C e níveis de atividade baixos enquanto que o tipo II apresenta níveis normais de antigénio porém níveis baixos de atividade. No caso da deficiência de proteína S, o tipo I é o mais prevalente sendo caracterizado por um baixo nível de proteína total e livre e baixa atividade, enquanto que o tipo II a proteína apresenta-se num nível normal – livre e total – mas baixos níveis de atividades sendo esta a forma mais rara. O tipo III de deficiência apresenta níveis normais de proteína total porém níveis de proteína S livre e atividade baixos (10).

Durante a gravidez, o corpo é sujeito a grandes alterações hemostáticas, resultando num estado hipercoagulável, no qual os níveis plasmáticos de fatores pró-coagulantes aumentam e a atividade anticoagulante diminui, conduzindo a uma deficiência de proteínas anticoagulantes. Este déficit caracteriza-se como trombofilia, podendo esta ser adquirida ou de origem hereditária. A trombofilia hereditária afeta maioritariamente a população europeia, sendo causada por mutações genéticas que comprometem fatores pertencentes à cascata da coagulação e, conseqüentemente, as proteínas anticoagulantes (8).

De acordo com artigos publicados, gestantes com trombofilia hereditária apresentam maior risco de abortos e evidenciam uma possível associação entre trombofilia, nomeadamente hereditária, com a presença de um risco aumentado para perda gestacional recorrente (6).

O presente artigo de revisão sistemática tem como objetivo verificar a existência de uma relação entre os abortos espontâneos sucessivos e a deficiência das proteínas C e S, seja esta hereditária ou adquirida durante a gravidez.

2. Metodologia

2.1 Desenho do estudo

Esta revisão sistemática foi conduzida de acordo com as orientações *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses 2020 (PRISMA)* (11). Simultaneamente, para desenvolver a estrutura conceitual, foi realizado o método de PICOS, população, intervenção, comparação, resultado e desenho do estudo (PICOS), de modo a desenvolver uma estrutura conceitual (*Tabela 1*) (1).

Tabela 1 - Estratégia de construção da revisão sistemática de acordo com o método PICOS

Acrónimo	Informação	Conceitos
P	Mulheres em idade fértil com histórico de abortos espontâneos sucessivos	Mulheres que sofreram duas ou mais perdas gestacionais consecutivas antes das 20 semanas de gestação
I	Presença de défice de proteína C e S	Identificação através da deteção de níveis reduzidos das proteínas anticoagulantes
C	Mulheres com abortos sucessivos sem défice de proteínas C e S	Grupo de mulheres com perdas gestacionais recorrentes mas sem alterações trombofílicas detetadas
O	Associação entre o défice e a ocorrência de abortos espontâneos sucessivos	Avaliação da possível relação entre o défice de proteínas C e S e o aumento do risco de perdas gestacionais recorrentes
S	Estudos incluídos na revisão sistemática	Tipo de desenho metodológico dos estudos analisados na revisão

2.2 Critérios de inclusão e exclusão do artigo

De acordo com a estrutura PICOS, a questão da pesquisa foi: **Existe uma associação significativa entre o défice de proteínas C e S e a ocorrência de abortos espontâneos sucessivos?**

Em consonância com a questão de investigação, foram incluídos no estudo artigos que relacionassem o défice de proteínas anticoagulantes com a ocorrência de abortos espontâneos sucessivos e estes avaliassem laboratorialmente a proteína C e S de mulheres em idades reprodutivas. Estudos elegíveis podiam incluir grupos de comparação, isto é, um grupo caso de mulheres com histórico de abortos espontâneos sucessivos e um grupo de controlo sem histórico.

A exclusão de artigos contemplou critérios como estudos que não correspondessem diretamente ao tema ou que envolvessem outras patologias associadas. Após a remoção de artigos com base nos títulos e resumos, os restantes artigos foram analisados de forma independente. Os estudos potencialmente elegíveis foram posteriormente lidos na íntegra, a fim de confirmar que estes se incluíam no artigo.

2.3 Pesquisa de estudos

A pesquisa foi efetuada na base de dados *PubMed* onde foram selecionados artigos publicados entre janeiro de 2015 e maio de 2025 de modo a garantir todos os estudos presentes nos últimos 10 anos. A estratégia de pesquisa incluiu artigos publicados em três idiomas diferentes – português, espanhol e inglês – e que apresentassem texto integral completo. A pesquisa concentrou-se em artigos que avaliassem o impacto do déficit de proteínas C e S num histórico de abortos espontâneos sucessivos em mulheres em fase reprodutiva.

2.4 Processo de triagem

O processo de revisão envolveu etapas fundamentais para a escolha de artigos. Foram selecionadas palavras-chaves referentes ao tema, identificação de possíveis artigos para integrar, triagem destes e seleção dos mais relevantes e que respeitassem todos os critérios para a revisão. Este processo foi realizado segundo as normas estabelecidas pela metodologia PRISMA. A estratégia de pesquisa incluiu combinações de palavras-chave e operadores booleanos tais como “((Protein C and S) AND (Thrombophilia)) AND ((Spontaneous abortion) OR (Pregnancy loss)) NOT (parental)”.

3. Resultados

A *Figura 1* apresenta o fluxograma PRISMA 2020 utilizado para projetar o processo de seleção de artigos de forma sistemática. Inicialmente foram identificados 151 artigos através de pesquisa na base de dados *PubMed*. Após a utilização de critérios de pesquisa avançada e a aplicação de critérios de inclusão – data e texto integral – permaneceram 17 artigos para triagem. Após a análise do título, resumo e leitura do texto completo, 6 estudos foram incluídos uma vez que cumpriram os critérios sobre o papel da deficiência de proteínas C e S nos abortos espontâneos sucessivos.

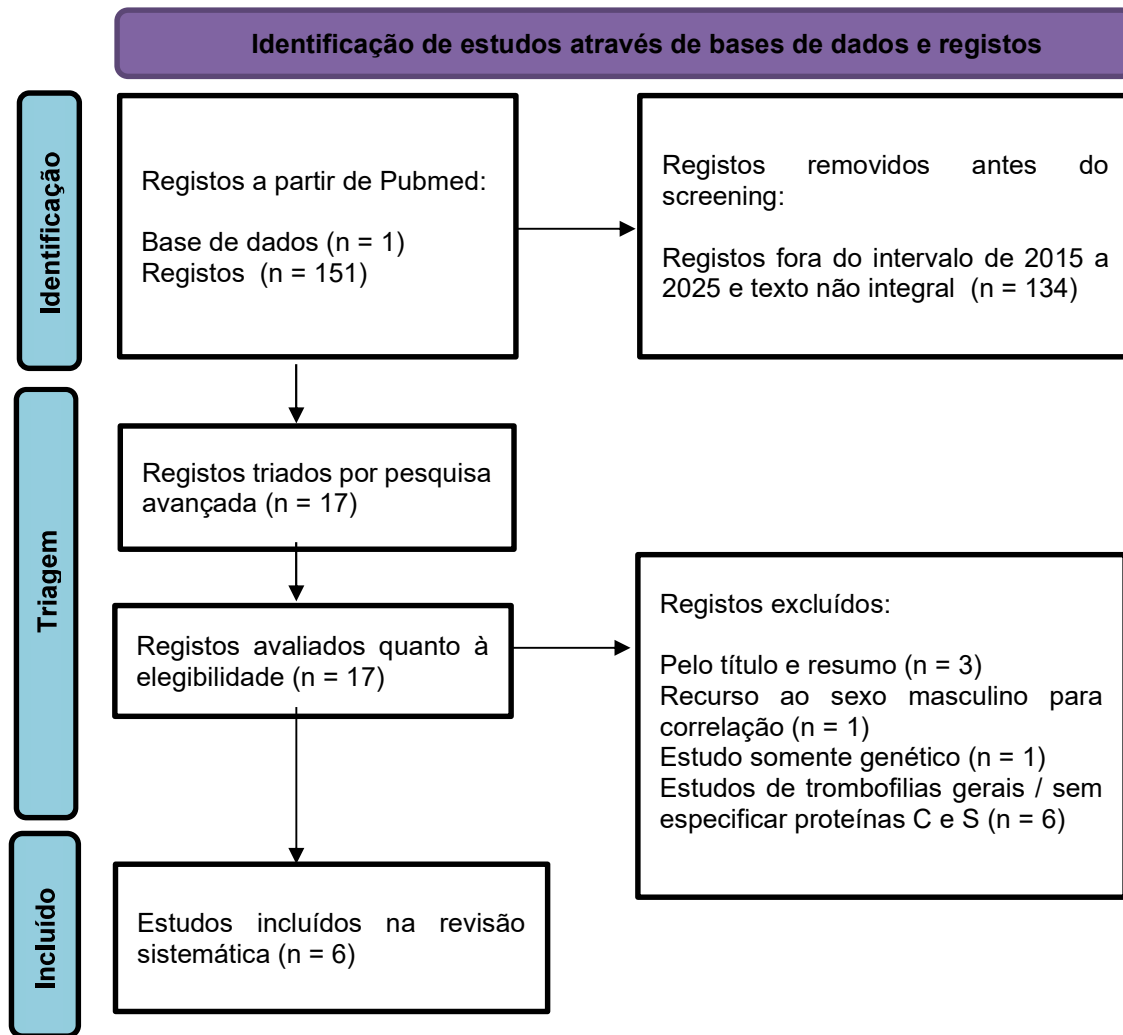


Figura 1 - Fluxograma PRISMA 2020 sobre etapas de seleção de artigos para inclusão no artigo de revisão sistemática

3.1 Principais resultados dos estudos incluídos

Globalmente, os estudos incluídos analisaram a associação entre trombofilias hereditárias, nomeadamente os défices de proteína C e S, e a ocorrência de perdas gestacionais recorrentes, sobretudo no primeiro trimestre de gravidez.

O estudo realizado por *Mukhtar et al.* analisou os níveis de proteína C e S em 80 mulheres com idades entre 25 e 32 anos. Destas, 40 gestantes que apresentavam antecedentes de três ou mais abortos espontâneos no primeiro ou segundo trimestre de gravidez, enquanto que o grupo de controlo era composto por gestantes saudáveis no terceiro trimestre. Os resultados revelaram uma diminuição significativa nos níveis de proteína C e S em 4 dos 40 casos com histórico de abortos, ao contrário do grupo controlo, onde não se registou diminuição em nenhuma das proteínas. Além disso, observaram-se níveis mais baixos de proteína S livre isolada em 2 dos casos. No grupo de casos, algumas mulheres apresentaram sinais de retardo de crescimento intrauterino, característico de trombooses, o que não foi observado no grupo controlo. Os investigadores também

constatarem que a deficiência combinada das proteínas foi mais prevalente do que a deficiência isolada de proteína S, sendo esta última mais comum no primeiro trimestre, enquanto que a deficiência combinada foi mais prevalente no segundo trimestre. Além disso, as 6 mulheres que apresentaram déficit de proteínas foram tratadas com heparina de baixo peso molecular o que conduziu a uma gestação sem complicações consequentes (9).

No estudo observacional retrospectivo conduzido por *Kobayashi et al.* foram incluídas 50 grávidas de nacionalidade japonesa com deficiência de proteína C e 317 de proteína S. Verificou-se que 14 das mulheres com deficiência de proteína C (28%) desenvolveram eventos trombóticos, enquanto que, aproximadamente 42 mulheres com deficiência de proteína S (13,2%) apresentaram o mesmo desfecho. Com base nestes dados, os autores concluíram que o tipo de trombofilia influencia de forma significativa o risco obstétrico, em particular no que se refere à ocorrência de complicações como abortos no primeiro trimestre e trombozes. O estudo sublinhou a importância de distinguir os diferentes tipos de déficit para uma abordagem clínica mais direcionada. A investigação demonstrou ainda que o tratamento com anticoagulantes durante a gravidez teve um papel relevante na prevenção de eventos trombóticos. No grupo de mulheres que recebeu tratamento, registaram-se apenas 7 casos de trombose, dos quais 2 associados à deficiência de proteína C e 1 à de proteína S. Em contraste, no grupo que não recebeu tratamento, ocorreram 65 casos de trombose, sendo 10 relacionados com deficiência de proteína C e 38 com deficiência de proteína S (5).

Lordache e colaboradores incluíram, no seu estudo, mulheres com perdas gestacionais no primeiro e segundo trimestres de gravidez. Os resultados revelaram uma prevalência de trombofilias, tendo-se verificado que, no primeiro trimestre, 9 mulheres apresentavam deficiência de proteína C e 14 deficiência de proteína S. No entanto, no segundo trimestre 8 mulheres apresentaram deficiência de proteína C e apenas 6 deficiência de proteína S. Em termos de risco estatístico, o valor de p foi inferior na deficiência de proteína S ($p = 0,001$) do que na proteína C ($p = 0,009$) no primeiro trimestre, indicando assim uma associação mais significativa com as perdas gestacionais. No entanto, no segundo trimestre, observou-se o inverso: o valor de p foi de 0,001 para a deficiência de proteína C e de 0,012 para a deficiência de proteína S, sugerindo maior relevância estatística da primeira. Apesar das alterações identificadas estarem associadas às perdas gestacionais, os autores referem que outros fatores, além das deficiências de proteína C e S, poderão também estar envolvidos uma vez que estas deficiências são mais raras na população. Com base nos resultados, os investigadores recomendam a inclusão de testes para trombofilias na avaliação de mulheres com perdas gestacionais recorrentes, especialmente quando não existem causas obstétricas identificáveis (4).

Yousif estudou a prevalência de trombofilias hereditárias através da análise dos inibidores naturais da coagulação em 120 mulheres, com idade média de 34 anos, que apresentavam historial de dois ou mais abortos espontâneos ocorridos no

primeiro trimestre de gravidez. Este grupo foi comparado com um grupo controlo constituído por 98 mulheres, com idade média de 33 anos, que tinham dado à luz dois ou mais filhos sem registo de abortos. De acordo com os resultados obtidos, no grupo de caso, 5 mulheres apresentaram deficiência de proteína C e 6 de proteína S. No grupo controlo, apenas uma mulher apresentou deficiência de proteína C, não se tendo verificado qualquer caso de deficiência de proteína S. No entanto, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos no que diz respeito à presença destas deficiências. O autor sugere que a frequência de abortos espontâneos nas pacientes avaliadas poderá estar significativamente influenciada pela idade. Contudo, não foram encontradas evidências de que a idade tenha impacto relevante nos níveis de proteína C e S. Nesse sentido, os dados do estudo não permitem afirmar, de forma inequívoca, que as deficiências destas proteínas tenham um impacto substancial nas taxas de aborto espontâneo, uma vez que tais alterações podem ocorrer tanto em indivíduos saudáveis como naqueles com historial de eventos trombóticos. Ainda assim, os dados indicam uma maior associação das deficiências com mulheres que sofreram abortos espontâneos recorrentes (12).

Um estudo conduzido por *Mekaj et al.* incluiu um grupo de caso constituído por 104 mulheres oriundas do Kosovo, com historial de dois ou mais abortos espontâneos ocorridos durante o primeiro trimestre da gravidez, e um grupo controlo composto por 110 mulheres sem qualquer antecedente de perdas gestacionais. O objetivo do estudo foi avaliar parâmetros relacionados com a hemóstase, nomeadamente os níveis das proteínas C e S. A prevalência de deficiência da proteína C no grupo de casos foi de 3,85% (4 em 104 mulheres), enquanto no grupo controlo foi de 0,9% (1 em 110). Relativamente à proteína S, a deficiência foi observada em 5,77% das mulheres do grupo de casos (6 em 104) e em 0,9% do grupo controlo (1 em 110). Os autores referem que não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, no que diz respeito à prevalência isolada das deficiências de proteína C e S. Porém, quando analisados em conjunto todos os casos com défices destas proteínas, verificou-se uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre os dois grupos. Os autores destacam ainda, que a prevalência de deficiências de proteínas anticoagulantes naturais é geralmente baixa na população em geral, podendo ser detetadas tanto em indivíduos saudáveis como em pacientes com eventos trombóticos. Neste estudo, observou-se que o risco associado à deficiência de proteína S foi semelhante ao da deficiência de proteína C, embora a prevalência destas alterações tenha sido mais elevada em pacientes com histórico de eventos trombóticos. No entanto, os dados obtidos não permitem estabelecer uma relação causal direta entre as deficiências de proteínas anticoagulantes naturais e os abortos espontâneos sucessivos (7).

No estudo de *Besharat et al.* realizaram um estudo comparativo envolvendo 82 mulheres com histórico de aborto espontâneo e 86 mulheres sem antecedentes de perda gestacional, com o intuito de avaliar os níveis plasmáticos de determinados

fatores de coagulação. Os resultados evidenciaram que os níveis de proteína C e proteína S encontravam-se significativamente reduzidos no grupo caso. Concretamente, foram identificados valores diminuídos de proteína C em vinte e cinco mulheres, e de proteína S em uma mulher. Estes achados sugerem que alterações nos mecanismos fisiológicos de anticoagulação, nomeadamente défices destas proteínas, poderão estar associadas a um estado de hipercoagulabilidade responsável por comprometer a viabilidade da gestação. Os autores salientam a relevância da avaliação de trombofilias em casos de perdas gestacionais recorrentes, sobretudo na ausência de causas obstétricas identificáveis (2).

A Tabela 2 evidencia o resumo dos 6 artigos elegíveis para revisão sistemática, com base nos resultados obtidos. Esta indica os parâmetros de cada artigo com base no método PICOS.

Tabela 2 - Principais resultados de artigos selecionados para a elaboração do artigo de revisão

Autor	P	I	C	O	S	Principais resultados
Mukhtar et al, 2023 (9)	Mulheres grávidas com abortos espontâneos sucessivos precoces	Défice de proteína C e S	Mulheres grávidas sem histórico de abortos	Diferença nos níveis de proteína C e S entre os grupos	Estudo observacional: Caso-Controllo	Mulheres com abortos sucessivos apresentaram níveis significativamente mais baixos de proteína C e/ou S do que o grupo controle
Kobayashi et al, 2024 (5)	Mulheres grávidas no Japão com défice de proteína C ou S	Presença de trombofilias hereditárias	Mulheres grávidas sem défice de anticoagulantes naturais	Características relacionadas com trombose e complicações obstétricas	Estudo observacional retrospectivo	Mulheres com défices apresentaram risco acrescido de complicações trombóticas em que o défice de proteína S foi o mais prevalente
lordache et al, 2022 (4)	Mulheres grávidas com perdas gestacionais no 1º e 2º trimestre	Presença de trombofilias hereditárias	Mulheres grávidas sem perdas gestacionais	Frequência de trombofilia em mulheres com perdas gestacionais precoces ou tardias	Estudo observacional retrospectivo: Estudo de Coorte	Prevalência elevada de trombofilias, sobretudo défice de proteína S em mulheres com perdas gestacionais

Yousif, 2023 (12)	Mulheres com perdas gestacionais sucessivas no 1º trimestre	Presença de trombofilias hereditárias	Mulheres saudáveis sem histórico de aborto espontâneo	Prevalência de trombofilias hereditárias em mulheres com abortos sucessivos	Estudo observacional: Caso-Controlo	Maioria das mulheres com histórico de abortos sucessivos apresentaram trombofilia hereditária em que o déficit de proteína S foi o mais comum
Mekaj et al, 2015 (7)	Mulheres do Kosovo com perdas gestacionais recorrentes no 1.º trimestre	Déficit de proteína C e proteína S	Mulheres saudáveis com gravidez normal e sem histórico de aborto	Prevalência das deficiências em mulheres com abortos sucessivos	Estudo observacional: Caso-Controlo	O déficit de proteína S foi o mais frequente entre as mulheres com perda gestacional e observou-se uma associação estatisticamente significativa entre estas trombofilias e perda gestacional precoce
Besharat et al, 2015 (2)	Mulheres com histórico de abortos espontâneos	Alterações em fatores de coagulação incluindo proteínas C e S	Mulheres sem histórico de aborto espontâneo	Avaliação dos níveis plasmáticos de fatores de coagulação	Estudo observacional: Caso-Controlo	Mulheres com abortos espontâneos apresentaram níveis significativamente alterados de fatores de coagulação, incluindo déficit de proteína C e S

4. Discussão

Os resultados desta revisão sistemática sugerem a existência de uma associação entre défices de proteínas C e S e a ocorrência de abortos espontâneos sucessivos, particularmente no primeiro trimestre de gravidez. A literatura analisada evidencia que as deficiências de fatores anticoagulantes, elementos essenciais para a manutenção da homeostasia do organismo, podem estar implicadas em processos patológicos que comprometem a viabilidade gestacional desde as fases mais precoces. A proteína C e o seu cofator, a proteína S, desempenham um papel fundamental na inibição dos fatores de coagulação V e VIII ativados. O défice hereditário destas proteínas conduz a uma predisposição para um estado de hipercoagulabilidade, que pode favorecer a formação de trombos ao nível da circulação sanguínea do útero e placenta, resultando, conseqüentemente, em falhas na implantação embrionária, insuficiência da placenta precoce ou défice no suprimento fetal (8 e 10).

Os dados apresentados por *Mukhtar et al.* corroboram a hipótese de uma associação significativa entre a deficiência das proteínas C e S e a ocorrência de abortos espontâneos sucessivos. No estudo, foi evidenciada uma redução estatisticamente significativa dos níveis destas proteínas em mulheres com histórico de perdas gestacionais, contrastando com a ausência de alterações no grupo controlo. Importa salientar que, embora apenas uma minoria das participantes do grupo de casos apresentasse valores reduzidos de proteína C e S, a presença destes défices revelou-se clinicamente relevante, sobretudo quando associados a sinais de restrição do crescimento intrauterino. Adicionalmente, o estudo permitiu observar que a deficiência combinada das proteínas C e S foi mais prevalente do que a deficiência isolada de proteína S, sendo esta última mais frequente no primeiro trimestre e a deficiência combinada predominante no segundo. Estes resultados sustentam a relevância da avaliação dos níveis destas proteínas em mulheres com antecedentes de perdas gestacionais, podendo contribuir para a definição de estratégias terapêuticas preventivas, como o uso de heparina de baixo peso molecular, que neste estudo se associou a gestações subsequentes sem complicações (9).

O estudo observacional retrospectivo de *Kobayashi et al.* evidenciou a influência significativa do tipo de trombofilia hereditária no risco obstétrico, particularmente em relação à ocorrência de eventos trombóticos e perdas gestacionais precoces. A análise de um grupo de grávidas japonesas revelou uma maior prevalência de deficiência de proteína S, associada a uma taxa considerável de complicações, nomeadamente abortos no primeiro trimestre e eventos trombóticos. A incidência de trombose foi superior entre as mulheres com deficiência de proteína C, quando comparada com as que demonstravam deficiência de proteína S, o que sugere diferentes graus de risco consoante o tipo de défice. Importa destacar que o estudo demonstrou a eficácia do tratamento com anticoagulantes na prevenção de trombozes durante a gravidez, uma vez que o número de eventos foi

significativamente inferior no grupo que recebeu tratamento comparativamente ao grupo não tratado. Estes achados reforçam a importância da estratificação do risco com base no tipo específico de trombofilia e sublinham a necessidade de uma abordagem clínica personalizada. Para além disso, os dados obtidos neste contexto populacional específico ilustram a relevância de considerar as particularidades genéticas e étnicas na definição de estratégias de rastreio e intervenção em diferentes populações (5).

lordache et al. reforça a associação entre trombofilias hereditárias e perdas gestacionais recorrentes, evidenciando diferenças na prevalência e impacto estatístico das deficiências de proteína C e S ao longo dos dois primeiros trimestres da gravidez. Verificou-se uma maior frequência de deficiência de proteína S no primeiro trimestre, associada a um valor de p mais significativo ($p = 0,001$) do que o observado para a proteína C ($p = 0,009$), sugerindo uma relação mais forte entre este déficit e as perdas precoces. Por outro lado, no segundo trimestre, a deficiência de proteína C revelou-se mais relevante, em comparação com a deficiência de proteína S. Estas evidências podem revelar que a influência das trombofilias no desfecho gestacional pode variar consoante o trimestre, o que destaca a necessidade de uma abordagem diferenciada na avaliação clínica. Apesar da associação estatisticamente significativa, os autores alertam para a possibilidade de outros fatores etiológicos estarem envolvidos, dada a raridade destas deficiências na população geral (4).

O estudo conduzido por *Yousif* contribui para o debate sobre o papel das trombofilias hereditárias nas perdas gestacionais recorrentes, tendo analisado a presença de deficiências nos inibidores naturais da coagulação em mulheres com histórico de abortos espontâneos no primeiro trimestre. Embora se tenha verificado uma maior frequência de défices de proteína C e S no grupo de casos em comparação com o grupo controlo, as diferenças observadas não atingiram significância estatística, o que limita a possibilidade de estabelecer uma relação causal. Ainda assim, a presença destas deficiências foi mais comum entre as mulheres com perdas gestacionais sucessivas, o que poderá sugerir uma tendência associativa. O autor destaca também que, apesar de a idade das participantes parecer influenciar a frequência dos abortos, não se observou qualquer impacto significativo nos níveis das proteínas estudadas. Deste modo, os resultados obtidos não permitem afirmar, de forma conclusiva, que as deficiências de proteína C e S constituam fatores de risco independentes para aborto espontâneo precoce. No entanto, dado o padrão observado, o estudo reforça a pertinência de considerar o rastreio de trombofilias hereditárias em mulheres com perdas gestacionais, sobretudo na ausência de outras causas obstétricas identificáveis. Estes dados sublinham a importância de investigações adicionais com amostras maiores, a fim de esclarecer melhor a contribuição destas deficiências para os desfechos obstétricos adversos (12).

No panorama europeu, *Mekaj et al.* realizaram um estudo que abordou a associação entre deficiências de proteínas anticoagulantes naturais e perdas

gestacionais recorrentes no primeiro trimestre. Embora as deficiências isoladas de proteína C e S não tenham apresentado diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de estudo e controlo, a análise conjunta dos casos de défices revelou uma associação significativa. Estes resultados sugerem que, apesar da baixa prevalência destas deficiências na população em geral, e do facto de poderem ocorrer também em indivíduos saudáveis, a sua presença combinada poderá contribuir para um risco acrescido de complicações gestacionais. A semelhança na proporção de casos com deficiência de proteína C e S entre as mulheres com historial de abortos espontâneos, bem como a maior prevalência destas alterações entre pacientes com eventos tromboticos, indicam a necessidade de uma abordagem mais integrada na avaliação da hemóstase em contextos de perdas gestacionais sem etiologia clara. No entanto, os autores reconhecem a limitação em estabelecer uma relação causal direta entre estas deficiências e o aborto espontâneo, destacando a complexidade multifatorial da fisiopatologia envolvida (7).

De forma complementar, *Besharat et al.* realizaram um estudo, tendo identificado níveis plasmáticos significativamente reduzidos de proteína C e, em menor grau, de proteína S no grupo de mulheres com perdas gestacionais. Em particular, observou-se défice de proteína C em cerca de 30,5% das mulheres afetadas, enquanto a deficiência de proteína S foi menos prevalente. Estes dados reforçam a hipótese de que alterações nos mecanismos naturais de proteínas anticoagulantes, especialmente em relação à proteína C, podem contribuir para um estado de hipercoagulabilidade materna, com impacto negativo na viabilidade da gestação. Assim, destaca-se a importância da investigação de trombofilias em casos de perdas gestacionais recorrentes, sobretudo quando não se identificam causas obstétricas evidentes (2).

Em suma, embora alguns estudos apontem para uma possível associação entre trombofilias hereditárias, como défices de proteína C, proteína S e outros défices ou mutações associadas, continua a ser difícil determinar, de forma inequívoca, o contributo destes distúrbios na etiologia das perdas gestacionais precoces, dada a existência de resultados contraditórios na literatura científica. Importa salientar que a maioria dos abortos do primeiro trimestre pode resultar de anomalias cromossómicas, sendo igualmente relevantes outros fatores, nomeadamente a presença de anticorpos antifosfolipídicos, anomalias anatómicas do útero, infeções específicas e disfunções endócrinas. Adicionalmente, torna-se fundamental a avaliação dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K (II, VII, IX e X), uma vez que a presença de défices nestes fatores pode interferir com a interpretação dos níveis plasmáticos de proteína C e S, conduzindo a resultados falsamente reduzidos. Neste contexto, é imperativo adotar uma abordagem diagnóstica abrangente e rigorosa, que considere a multiplicidade de causas potenciais envolvidas na perda gestacional recorrente, evitando conclusões precipitadas com base em parâmetros laboratoriais isolados (6 e 8).

5. Conclusão

A presente revisão sistemática permitiu consolidar o conhecimento existente relativamente à associação entre défices das proteínas C e S e a ocorrência de abortos espontâneos sucessivos, sobretudo nos primeiros trimestres da gestação. Os estudos analisados revelam que, embora estas deficiências não estejam presentes em todos os casos de perda gestacional, a sua presença associa-se frequentemente a desfechos obstétricos adversos, reforçando a sua potencial relevância clínica. A evidência científica aponta para a importância destas proteínas no equilíbrio hemostático e na manutenção da viabilidade embrionária. Contudo, não é possível afirmar com certeza uma relação causal definitiva, uma vez que os resultados disponíveis são, por vezes, contraditórios e limitados por fatores como o reduzido tamanho da amostra e variabilidade metodológica. Acresce que a etiologia dos abortos espontâneos é multifatorial, envolvendo não apenas alterações da coagulação, mas também anomalias genéticas, entre outros fatores.

Neste sentido, a investigação de trombofilias hereditárias revela-se pertinente em mulheres com perdas gestacionais recorrentes sem causa obstétrica identificada, esta deve ser sempre enquadrada numa abordagem clínica multidimensional, abrangente e personalizada. A realização de estudos com maior dimensão populacional é fundamental para clarificar o verdadeiro impacto destas deficiências na gravidez, e para orientar estratégias preventivas mais eficazes e baseadas na evidência.

6. Referências Bibliográficas

1. Amir-Behghadami, M., & Janati, A. (2020). Population, Intervention, Comparison, Outcomes and Study (PICOS) design as a framework to formulate eligibility criteria in systematic reviews. *Emergency medicine journal : EMJ*, 37(6), 387. <https://doi.org/10.1136/emered-2020-209567>
2. Besharat, M., Tabandeh, A., Keshtkar, A., Mobasheri, E., Besharat, S., & Joshaghani, H. (2015). Evaluation of Some Plasma Coagulation Factors in Women with Spontaneous Miscarriage. *International journal of fertility & sterility*, 9(3), 309–312. <https://doi.org/10.22074/ijfs.2015.4545>
3. Guan, D., Sun, W., Gao, M., Chen, Z., & Ma, X. (2024). Immunologic insights in recurrent spontaneous abortion: Molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 177, 117082. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117082>
4. Iordache, O., Anastasiu-Popov, D. M., Anastasiu, D. M., Craina, M., Dahma, G., Sacarin, G., Silaghi, C., Citu, C., Daniluc, R., Hinoveanu, D., Feciche, B., Bratosin, F., & Neamtu, R. (2022). A Retrospective Assessment of Thrombophilia in Pregnant Women with First and Second Trimester Pregnancy Loss. *International journal of environmental research and public health*, 19(24), 16500. <https://doi.org/10.3390/ijerph192416500>
5. Kobayashi, T., Sugiura, K., Ojima, T., Serizawa, M., Hirai, K., & Morishita, E. (2024). Thrombosis-related characteristics of pregnant women with antithrombin deficiency, protein C deficiency and protein S deficiency in Japan. *Thrombosis journal*, 22(1), 18. <https://doi.org/10.1186/s12959-024-00581-z>
6. Liu, X., Chen, Y., Ye, C., Xing, D., Wu, R., Li, F., Chen, L., & Wang, T. (2021). Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction (Oxford, England)*, 36(5), 1213–1229. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab010>
7. Mekaj, Y., Lulaj, S., Daci, F., Rafuna, N., Miftari, E., Hoxha, H., Sllamniku, X., & Mekaj, A. (2015). Prevalence and role of antithrombin III, protein C and protein S deficiencies and activated protein C resistance in Kosovo women with recurrent pregnancy loss during the first trimester of pregnancy. *Journal of human reproductive sciences*, 8(4), 224–229. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.170407>

8. Middeldorp, S., Naue, C., & Köhler, C. (2022). Thrombophilia, Thrombosis and Thromboprophylaxis in Pregnancy: For What and in Whom?. *Hamostaseologie*, 42(1), 54–64. <https://doi.org/10.1055/a-17117-7663>
9. Mukhtar, B., Garg, R., Ibrahim, G., & Batra, J. (2023). Investigating protein C and S levels in pregnant women with recurrent early pregnancy loss versus normal pregnancy. *Journal of medicine and life*, 16(1), 160–166. <https://doi.org/10.25122/jml-2022-0267>
10. Padda, I. S., Patel, P., & Citla Sridhar, D. (2023). Protein C and S. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
11. Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L. A., ... Moher, D. (2022). A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas [The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviewsDeclaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas]. *Revista panamericana de salud publica = Pan American journal of public health*, 46, e112. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.112>
12. Yousif T. Y. E. (2023). Prevalence of Inherited Thrombophilia in Women with Recurrent Pregnancy Loss During the First Trimester of Pregnancy. *Journal of blood medicine*, 14, 253–259. <https://doi.org/10.2147/JBM.S401469>