

CRISTIANE MUNARETTO FERREIRA

**DESFECHOS MATERNO-FETAIS DAS GESTAÇÕES SUBSEQUENTES À
INTERVENÇÃO COM ENOXAPARINA EM GESTANTES COM MARCADORES
SÉRICOS PARA TROMBOFILIAS E ANTECEDENTE DE COMPLICAÇÕES
OBSTÉTRICAS**

**CAMPO GRANDE
2015**

CRISTIANE MUNARETTO FERREIRA

**DESFECHOS MATERNO-FETAIS DAS GESTAÇÕES SUBSEQUENTES À
INTERVENÇÃO COM ENOXAPARINA EM GESTANTES COM MARCADORES
SÉRICOS PARA TROMBOFILIAS E ANTECEDENTE DE COMPLICAÇÕES
OBSTÉTRICAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, para obtenção do título de mestre.

Orientador: Prof. Dr. Ernesto Antonio Figueiró-Filho

CAMPO GRANDE
2015

FOLHA DE APROVAÇÃO

CRISTIANE MUNARETTO FERREIRA

**DESFECHOS MATERNO-FETAIS DAS GESTAÇÕES SUBSEQUENTES À
INTERVENÇÃO COM ENOXAPARINA EM GESTANTES COM MARCADORES
SÉRICOS PARA TROMBOFILIAS E ANTECEDENTE DE COMPLICAÇÕES
OBSTÉTRICAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, para obtenção do título de mestre.

Resultado _____

Campo Grande (MS), _____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Ernesto Antonio Figueiró-Filho
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS

Prof^a Dr^a Renata Trentin Perdomo
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS

Prof^a Dr^a Tatiana Mary Sakamoto
Universidade Católica Dom Bosco – UCDB

DEDICATÓRIA

À meu amado esposo **Allan Nunes Ferreira**, presença constante e apoio em todos os momentos importantes e decisivos de minha vida. Agradeço a Deus por tê-lo conhecido.

Aos meus pais **Nereu** e **Veracy**, aos quais tudo devo. Nunca poderei retribuir tudo que por mim fizeram.

À meu irmão, **Jhonata Munaretto**, pessoa importante na minha vida, do qual aprendi o significado do amor fraterno.

A minha avó, **Rosalina**, por ser torcedora fiel do meu sucesso.

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Ernesto Antonio Figueiró-Filho**, a quem agradeço com minha mais distinta admiração, pela dedicada orientação deste estudo, pelos incontáveis ensinamentos, pela oportunidade e confiança em mim depositada.

À coordenação e a todos os professores do **Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste** da UFMS que possibilitaram a realização de um grande sonho e a concretização de um grande projeto.

Aos funcionários e residentes do ambulatório de Ginecologia e Obstetrícia, que direta ou indiretamente ajudaram-me na realização deste trabalho.

Às gestantes, motivo principal de meu trabalho.

A **DEUS**, pelas inúmeras bênçãos recebidas, por proporcionar a realização deste trabalho e sempre iluminar meu caminho.

A meu esposo **Allan**, amigo e companheiro, pelo carinho, companheirismo, paciência e por sempre apoiar meus projetos de estudo.

À minha amiga, **Vanessa**, pela amizade, apoio, estímulo e ajuda inestimável.

Aos servidores da FAMED, **Giovana e Luiz**, pela gentileza, receptividade e empenho.

“Ninguém ignora tudo. Ninguém sabe tudo. Todos nós sabemos alguma coisa. Todos nós ignoramos alguma coisa. Por isso aprendemos sempre”.

(Paulo Freire)

RESUMO

Ferreira CM. Desfechos materno-fetais das gestações subsequentes à intervenção com enoxaparina em gestantes com marcadores séricos para trombofilias e antecedente de complicações obstétricas. Campo Grande; 2014. [Dissertação – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul].

As trombofilias durante a gestação têm sido relacionadas com a maioria dos eventos trombóticos maternos e complicações obstétricas. Em virtude das graves complicações, o interesse no tratamento das trombofilias durante ciclo gravídico-puerperal tem sido objeto de intensa investigação. Deste modo, objetivou-se avaliar os desfechos materno-fetais subsequentes à intervenção com heparina de baixo peso molecular – enoxaparina - baseada em sistema de pontuação em mulheres com marcadores séricos para trombofilias e antecedente de complicações obstétricas. Realizou-se estudo retrospectivo a partir da revisão de prontuários das gestantes que cumpriram o Protocolo Assistencial para trombofilias na gravidez do Ambulatório de Ginecologia e Obstetrícia do Núcleo Hospital Universitário da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, no período de novembro de 2009 a dezembro de 2013. O número de aborto espontâneo, óbito fetal/perinatal, nascidos vivos, nascimentos pré-termo, nascimentos a termo e ocorrência de pré-eclâmpsia em gestações anteriores e posteriores à intervenção foram comparados utilizando Teste do Qui-Quadrado (χ^2) com correção de Yates ou Teste Exato de Fisher, considerando significativos valor $p < 0,05$. Este estudo incluiu 109 pacientes com 254 gestações anteriores a intervenção com enoxaparina, das quais 48,8% (124/254) resultaram em aborto espontâneo, 20,5% (52/254) em óbito fetal/perinatal e 14,2% (36/254) desenvolveram pré-eclâmpsia. Os nascidos vivos totalizaram 30,7% (78/254), dos quais 11,8% (30/254) foram nascimentos pré-termo e 18,9% (48/254) nascimentos a termo. Entre as 109 gestantes estudadas, 36,7% (40/109) usaram apenas heparina de baixo peso molecular, 41,3% (45/109) associaram heparina de baixo peso molecular ao ácido acetilsalicílico 100mg/dia, 12,8% (14/109) heparina de baixo peso molecular e suplementação de ácido fólico e vitamina B6 e B12 nas doses de 10 e 0,1mg/dia, respectivamente, e 9,2% (10/109) utilizaram heparina de baixo peso molecular associada ao ácido acetilsalicílico e suplementação de ácido fólico e vitamina B6 e B12 nas doses descritas anteriormente. A dose de heparina de baixo peso molecular utilizada com maior frequência foi de 40mg/dia, em 76,2% dos casos. Das 109 gestações tratadas, 0,9% (1/109) resultaram em aborto, 2,7% (3/109) em óbito fetal/perinatal e 15,6% (17/109) desenvolveram pré-eclâmpsia. Os nascidos vivos perfizeram 96,4% (105/109) das gestações, dos quais 68,0% (74/109) foram a termo e 28,4% (31/109) pré-termo. Observou-se redução significativa de aborto espontâneo ($p < 0,0001$) e óbito fetal/perinatal e, elevação significativa de nascidos vivos ($p < 0,0001$). Os dados obtidos neste trabalho sugerem que a intervenção com enoxaparina durante a gravidez de mulheres com marcadores séricos para trombofilias e antecedente de complicações obstétricas mostrou-se eficiente contribuindo para melhora dos desfechos obstétricos.

Palavras-Chave: trombofilia; gestação; heparina de baixo peso molecular; enoxaparina

ABSTRACT

Ferreira CM. Maternal and fetal outcomes following the intervention of enoxaparin in pregnant women with serum markers for thrombophilia and previous obstetric complications. Campo Grande; 2014. [Dissertação – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul].

Thrombophilias during pregnancy have been associated with maternal thrombotic events and obstetric complications. Due to the serious complications involved, interest in the treatment of thrombophilias during pregnancy and puerperium has risen considerably. In view of this, the aim of the present study was to evaluate--using a scoring system--maternal-fetal outcomes following an intervention with low molecular weight heparin - enoxaparina - in women with serum markers for thrombophilias and a history of obstetric complications. A retrospective study was undertaken based on the review of medical records of pregnant women managed under the care protocol for thrombophilia in pregnancy of the Gynecology and Obstetrics Clinic at the University Hospital of the Federal University of Mato Grosso do Sul from November 2009 through December 2013. The number of miscarriages, fetal/perinatal deaths, live births, preterm births, term births, and cases of preeclampsia in pregnancies pre- and post-intervention with enoxaparin were compared using the chi-square test (χ^2) with Yates correction or Fisher's exact test, with statistical significance set at $P < 0.05$. The study included 109 patients with 254 pre-intervention pregnancies of which 48.8% (124/254) ended in miscarriages, 20.5% (52/254) resulted in fetal/perinatal deaths, and 14.2% (36/254) cases of preeclampsia. Live births amounted to 30.7% (78/254), with 11.8% (30/254) of preterm births and 18.9% (48/254) of term births. Regarding the 109 post-intervention pregnancies, 36.7% (40/109) of the pregnant women used low molecular weight heparin alone; 41.3% (45/109) associated low molecular weight heparin with aspirin (100 mg/day); 12.8% (14/109) used LMWH and supplementation with folic acid in addition to vitamin B6 and B12 in doses of 10 mg/day and 0.1 mg/day, respectively, and 9.2% (10/109) received low molecular weight heparin in combination with aspirin and folic acid supplementation in addition to vitamin B6 and B12 at the doses described above. The most commonly used (76.2% of cases) dose of low molecular weight heparin was 40 mg/day. Of the 109 treated pregnancies, 0.9% (1/109) ended in miscarriage, 2.7% (3/109) in fetal/perinatal deaths, and preeclampsia developed in 15.6% (17/109) of cases. Live births totaled 96.4% (105/109) of the pregnancies, of which 68.0% (74/109) were at term and 28.4% (31/109) preterm. There was a significant reduction in miscarriages and fetal/perinatal deaths ($P < 0.0001$) and a significant increase in live births ($P < 0.0001$) after the intervention. The results of the present study suggest that therapy with enoxaparin during pregnancy in women with serum markers for thrombophilia and previous obstetric complications was effective and contributed to improved obstetric outcomes.

Keyword: thrombophilia; pregnancy; low molecular weight heparin; enoxaparin

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Distribuição de marcadores séricos para trombofilia adquirida entre as pacientes submetidas ao Protocolo Assistencial para trombofilias	36
Figura 2 – Distribuição dos marcadores séricos para trombofilia hereditária entre as pacientes submetidas ao Protocolo Assistencial para trombofilias	37
Figura 3 – Distribuição das intervenções terapêuticas entre as gestações submetidas ao Protocolo Assistencial para trombofilias	40
Figura 4 – Distribuição das doses de heparina de baixo peso molecular utilizadas pelas pacientes durante o período gravídico-puerperal.....	40
Figura 5 – Distribuição das doses de heparina de baixo peso molecular indicadas pelo sistema de pontuação adaptado de Sarig <i>et al.</i> (2009) e as doses utilizadas pelas gestantes que seguiram o Protocolo Assistencial para trombofilias	41
Figura 6 – Comparação das frequências de aborto espontâneo, óbito fetal/perinatal, pré-eclâmpsia, nascidos vivos, nascimentos pré-termo e a termo em gestações anteriores e posteriores à intervenção com heparina de baixo peso molecular.....	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição numérica das pacientes segundo raça/cor e número de gestações prévias à intervenção anticoagulante segundo presença de marcadores séricos para trombofilias adquirida e/ou hereditária	35
Tabela 2 – Distribuição da quantidade de marcadores séricos para trombofilias adquirida e/ou hereditária por paciente	37
Tabela 3 – Distribuição do número de aborto espontâneo, óbito fetal/perinatal, nascimento pré-termo, nascimento a termo e ocorrência de pré-eclâmpsia entre as gestantes submetidas ao Protocolo Assistencial para trombofilias	38
Tabela 4 – Desfechos materno-fetais das gestações prévias à intervenção terapêutica para trombofilias na gravidez (n = 254).	39
Tabela 5 - Desfechos materno-fetais das gestações prévias e subsequentes à intervenção terapêutica para trombofilias na gravidez.....	43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAF – anticorpo antifosfolípide;
AAS – ácido acetilsalicílico;
aCL – anticorpo anticardiolipina;
AL – anticoagulante lúpico;
Anti- β_2 GPI – anti- β_2 glicoproteína I;
AT – antitrombina;
CAAE: Certificado de apresentação para apreciação ética;
DAT – deficiência de antitrombina;
DPC – deficiência de proteína C;
DPS – deficiência de proteína S;
dRWT – tempo do veneno de víbora Russel diluído;
FAMED – Faculdade de Medicina;
FV Leiden – fator V Leiden;
FVL - fator V Leiden;
HBPM – heparina de baixo peso molecular;
HNF – heparina não fracionada;
IC – Intervalo de confiança;
IgG – imunoglobulina do tipo G;
IgM – imunoglobulina do tipo M;
mg – miligramas;
mmHg – milímetros de mercúrio;
MTHFR – metileno tetrahydrofolato redutase;
NHU – Núcleo Hospital Universitário;
PC – proteína C;
PS – proteína S;
RR – risco relativo;
SAF – síndrome antifosfolípide;
SC – subcutânea;
SUS – Sistema Único de Saúde;
TCLE – termo de consentimento livre e esclarecido;

TEV – tromboembolismo venoso;

TTPa – tempo de tromboplastina parcial ativada;

UFMS – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul;

Vit – vitaminas;

vs – versus.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1 Trombofilias e gravidez	16
2.1.1 Trombofilias adquiridas e complicações obstétricas	16
2.1.2 Trombofilias hereditárias e complicações obstétricas	18
2.1.3 Abordagem diagnóstica e terapêutica das trombofilias na gestação	19
2.2 HBPM e prevenção de complicações obstétricas associadas a trombofilias	22
2.2.1 Determinação da dose de HBPM.....	24
3 OBJETIVOS	26
3.1 Objetivo geral	26
3.2 Objetivos específicos	26
4 MATERIAL E MÉTODOS	27
4.1 Método	27
4.2 População	27
4.3 Seleção dos casos	27
4.4 Metodologia dos testes de rastreamento de trombofilias adquiridas e hereditárias ..	27
4.5 Coleta de dados	30
4.6 Critérios de inclusão e exclusão	30
4.6.1 Critérios de inclusão	30
4.6.2 Critérios de exclusão	31
4.7 Variáveis e conceitos	31
4.7.1 Variáveis de estudo	31
4.7.2 Definição das variáveis.....	31
4.8 Análise e processamento de dados	33
4.9 Aspectos éticos	33
5 RESULTADOS	34
6 DISCUSSÃO	44
7 CONCLUSÃO	52
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	53
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54
APÊNDICE A - Sistema de pontuação adaptado de Sarig <i>et al.</i> (2009)	77

APÊNDICE B - Protocolo de estudo.....	78
APÊNDICE C - Número de gestações prévias e subsequentes à intervenção terapêutica para trombofilias na gravidez relatadas na mesma paciente	79
APÊNDICE D - ARTIGO 1	83
APÊNDICE E - ARTIGO 2	90
APÊNDICE F - ARTIGO 3	98
ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética	111

1 INTRODUÇÃO

Trombofilias são distúrbios hemostáticos, adquiridos ou hereditários, associados com maior tendência a processos trombogênicos (PIERANGELI et al., 2011; MARTINEZ-ZAMORA et al., 2012; MCNAMEE et al., 2012a). Os defeitos trombofílicos são encontrados em 15% da população caucasiana e têm sido relacionados com diversas complicações obstétricas, entre elas tromboembolismo venoso durante a gestação e puerpério, abortamentos de repetição, óbito fetal, pré-eclâmpsia grave, crescimento fetal restrito e parto pré-termo (WALKER et al., 2003; DULEY et al., 2007; FIGUEIRÓ-FILHO; OLIVEIRA, 2007; ABOU-NASSAR et al., 2011; DODD et al., 2013).

A identificação de alterações trombóticas nas placentas de mulheres com marcadores séricos para trombofilias e antecedente de perdas fetais deu subsídio ao uso de fármacos antitrombóticos para tratamento das complicações vasculares gestacionais dessas pacientes (LIMA, 2006). Dentre as intervenções terapêuticas propostas, a administração de heparina de baixo peso molecular (HBPM) durante a gestação tem apresentado resultados promissores no que diz respeito à redução do risco de trombose materna e elevação das chances de sobrevivência fetal (GREER; NELSON-PIERCY, 2005; BATES et al., 2008; FAWZY et al., 2008; MITIC et al., 2011), entretanto os benefícios sobre o prognóstico materno-fetal ainda são considerados inconsistentes devido, principalmente, ao conhecimento limitado sobre o impacto de diferentes trombofilias e o reduzido número de ensaios clínicos avaliando os efeitos da terapia antitrombótica durante o período gravídico (D'IPPOLITO et al., 2011; MUTLU et al., 2014).

Os dados clínicos disponíveis são conflitantes em mostrar a eficácia desta estratégia terapêutica na prevenção de complicações obstétricas em mulheres portadoras de trombofilias, especialmente naquelas com defeitos herdados, e discordâncias sobre forma de atuar e, eventualmente, intervir apresentam-se de forma marcante na literatura. Por conseguinte, o manejo ideal destas pacientes, durante a gestação, ainda é motivo de controvérsia (BATES et al., 2008; RIVA, 2011; BATES et al., 2012).

Lacunas quanto aos efeitos da heparina de baixo peso molecular sobre o prognóstico materno-fetal de mulheres com trombofilias e a busca pelo melhor acompanhamento das gestantes e dos seus bebês motivaram o estudo proposto.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Trombofilias e gravidez

Durante a gravidez normal há aumento da síntese de fatores pró-coagulantes, exceto fatores XI e XIII, e diminuição de anticoagulantes endógenos, como proteína S (CUNNINGHAM et al., 2005; UCHIKOVA; LEDJEV, 2005). Observa-se também uma pequena diminuição no número de plaquetas devido, principalmente, à hemodiluição, bem como em razão do consumo destas. A produção de tromboxano A₂, que induz a agregação plaquetária, aumenta progressivamente neste período (HAYASHI et al., 2002). Apesar de essas adaptações fisiológicas protegerem a mulher dos riscos de hemorragia no momento do parto, representam adição ao risco de tromboembolismo (BOSE et al., 2004).

Quando presentes, as trombofilias agravam o estado de hipercoagulabilidade fisiológica deste período e trazem risco aumentado de maus resultados gestacionais (ROBERTSON et al., 2006; PABINGER, 2009; ABOU-NASSAR et al., 2011; DODD et al., 2013). Embora o mecanismo causal entre as complicações obstétricas e defeitos trombofílicos não esteja totalmente explicado, presume-se que estas complicações sejam consequência da insuficiência placentária induzida pela trombose e inflamação dos vasos decíduais da placenta (DOYLE; MONGA, 2004; THOMSON; GREER, 2005; DE JONG et al., 2013; POTDAR et al., 2013).

2.1.1 Trombofilias adquiridas e complicações obstétricas

As trombofilias adquiridas derivam da presença de anticorpos antifosfolípides (AAF), que incluem o anticoagulante lúpico (AL), anticorpos anticardiolipina (aCL) e anti- β 2-glicoproteína I (anti- β 2GPI) (KUPFERMINC et al., 2000; SEP et al., 2010; PIERANGELI et al., 2011), decorrentes de estados infecciosos, neoplasias, uso de drogas e diátese trombótica, conhecida como Síndrome Antifosfolípide (SAF) (FAGUNDES et al., 2005; MIYAKIS et al.,

2006; ALIJOTAS-REIG et al., 2008; PIERANGELI et al., 2011; CHECK, 2012; MCNAMEE et al., 2012a).

A distribuição desses anticorpos na população obstétrica em geral varia de 1 a 9% e sua associação com perdas fetais é conhecida há muitos anos (ABOU-NASSAR et al., 2011). Esta associação é relacionada ao fato de esses anticorpos inibirem a secreção de gonadotrofina coriônica, afetando o desenvolvimento embrionário (LOUZADA, 1998), e interferirem na proteína placentária anticoagulante, podendo, assim, levar à trombose placentária e à perda fetal (LOUZADA, 1998; SCHUST, 2005). A existência de ligação estatisticamente significativa entre presença de AAF e a ocorrência de abortos/perdas fetais foi reafirmada em meta-análise publicada em 2006 (ROBERTSON et al., 2006).

Além das perdas fetais, pacientes com esses anticorpos também apresentam elevado risco relativo para a ocorrência de pré-eclâmpsia (ABOU-NASSAR et al., 2011). A pré-eclâmpsia acomete 3-7% de toda população obstétrica e caracteriza-se pela presença de hipertensão arterial, proteinúria e edema, com desenvolvimento a partir da 20ª semana de gestação, sendo importante causa de morbidade e mortalidade materna e perinatal (BOSE et al., 2004; DUSSE et al., 2007). Em mulheres portadoras de trombofilias, a ocorrência de pré-eclâmpsia esteve associada a piores resultados maternos e perinatais, em comparação àquelas não portadoras (MELLO et al., 2005).

A forma mais comum de trombofilia adquirida é a síndrome antifosfolípide (GIANNUBILO; TRANQUILLI, 2012), caracterizada pela presença persistente de níveis séricos moderados a elevados de anticorpos antifosfolípidos em associação com eventos trombóticos, perda fetal ou ambos (MIYAKIS et al., 2006). A SAF pode ocorrer isoladamente (SAF primária) ou em associação com doença autoimune subjacente ao tecido conjuntivo (SAF secundário) (DAVENPORT; KUTTEH, 2014).

Os mecanismos para a perda gestacional na SAF são heterogêneos, complexos e não totalmente explicados. Aceita-se que essas complicações são causadas por insuficiência uteroplacentária, subsequente ao infarto e trombose vascular das artérias espiraladas (GIANNUBILO; TRANQUILLI, 2012). Abortamentos recorrentes, perda fetal tardia e outras complicações, como restrição de crescimento fetal, prematuridade e pré-eclâmpsia, ocorrem com maior frequência em pacientes com SAF comparado à população em geral (FIGUEIRÓ-FILHO; OLIVEIRA, 2007; BATES et al., 2008; RUIZ-IRASTORZA et al., 2010; GALARZA-MALDONADO et al., 2012).

2.1.2 Trombofilias hereditárias e complicações obstétricas

Trombofilias hereditárias estão presentes em 15% da população em geral e associadas a aproximadamente 50% dos eventos tromboembólicos na gestação (GREER, 1999; DE STEFANO et al., 2006; MARTINEZ-ZAMORA et al., 2012; MCNAMEE et al., 2012b). Os defeitos herdados, que predisõem a trombose por promover excessiva coagulação e prejuízo da anticoagulação, incluem mutação do fator V Leiden (FVL) (resistência à proteína C ativada) e do gene G20210A da protrombina, variante termolábil da enzima metilenotetra-hidrofolato redutase (MTHFR), hiper-homocisteinemia e deficiências de inibidores naturais da coagulação - antitrombina (AT), proteína C (PC) e proteína S (PS) (SEP et al., 2010; KOSAR et al., 2011; PIERANGELI et al., 2011; MCNAMEE et al., 2012b).

A presença de trombofilias hereditárias foi considerada fator de risco individual mais associado à ocorrência de tromboembolismo venoso (TEV) durante a gestação (BENEDETTO et al., 2010). Em meta-análise, *odds ratio* (OR) calculado para cada tipo de trombofilia revelou que, exceto homozigose para mutação do MTHFR, todas as trombofilias foram significativamente associadas ao aumento da ocorrência de TEV na gravidez (DO PRADO et al., 2010). Embora seja possível identificar uma predisposição hereditária em até 50% dos pacientes com eventos trombóticos, as trombofilias hereditárias são consideradas infrequentes em gestantes e apresentam prevalência variável de acordo com raça e etnia (PABINGER, 2009). No caso de trombofilias mais comuns, como a mutação do fator V Leiden, por exemplo, a prevalência de acordo com grupo racial varia de 0,8% em afro-americanos a 6,1% em brancos (DIZON-TOWNSON et al., 2005).

Além da predisposição a eventos trombóticos, a presença de marcadores trombofílicos hereditários foi elencada como fator de risco para ocorrência de complicações gestacionais que elevam significativamente os riscos maternos e fetais, incluindo aborto precoce e tardio, descolamento prematuro da placenta, restrição de crescimento fetal e pré-eclâmpsia (KOSAR et al., 2011; SAID et al., 2012). A relação causal entre hipercoagulabilidade e os resultados obstétricos adversos, entretanto, não está bem estabelecida (RODGER et al., 2014), e uma estimativa precisa da prevalência de complicações é difícil devido à reduzida frequência desses defeitos (BENEDETTO et al., 2010).

Entre as complicações gestacionais comumente observadas em portadoras de trombofilias estão os abortamentos de repetição (KOSAR et al., 2011). Estudo nacional identificou maior frequência de deficiência de proteínas C, S e antitrombina entre pacientes

com história de abortamentos recorrentes (FIGUEIRÓ-FILHO; OLIVEIRA, 2007). Resultados semelhantes foram observados em pesquisa envolvendo 96 pacientes com perdas fetais recorrentes cujas deficiências de PC, PS e AT estiveram presentes, respectivamente, em 6,0%, 37,3% e 3,0% das mulheres (KOSAR et al., 2011).

A associação existente entre a presença de trombofilias derivadas de mutações no FV Leiden e gene da protrombina com a ocorrência de perdas fetais é considerada forte (MCNAMEE et al., 2012b). Em 2006, meta-análise descreveu associação significativa entre a presença de deficiência de PS, mutação heterozigótica no FVL e do gene da protrombina e ocorrência de perda gestacional tardia (ROBERTSON et al., 2006). Por sua vez, as gestantes com mutação no FV Leiden, mutação da protrombina, resistência à proteína C ativada e hiper-homocisteinemia apresentaram maior risco de perdas precoces (ROBERTSON et al., 2006).

A hiper-homocisteinemia cuja causa predominante é a deficiência dietética de alguns cofatores necessários para o metabolismo da homocisteína, incluindo ácido fólico, vitamina B6 ou vitamina B12, além de elevar o risco de doenças cardiovasculares, influencia negativamente o desenvolvimento placentário (NELEN et al., 2000a; NELEN et al., 2000b; SILVER et al., 2010; BERGEN et al., 2012; MICLE et al., 2012). O aumento na concentração de homocisteína materna é frequentemente associado à ocorrência de infartos placentários, elevada incidência de abortos espontâneos, restrição de crescimento fetal, descolamento prematuro de placenta, defeitos do tubo neural e pré-eclâmpsia (LOCKWOOD, 2002; DOYLE; MONGA, 2004; MUJAWAR, 2011; BATES et al., 2012; BERGEN et al., 2012).

Os primeiros estudos correlacionando pré-eclâmpsia com trombofilias hereditárias foram conduzidos em 1995 (DEKKER, 1999). Outros, depois, afirmaram a ligação entre estes eventos (KUPFERMINC et al., 2000; ALFIREVIC et al., 2002; MELLO et al., 2005). A associação entre presença de FVL e mutação do gene da protrombina e a ocorrência de novo episódio de pré-eclâmpsia em mulheres cuja gestação anterior cursou com pré-eclâmpsia grave foi mostrado por FACCHINETTI *et al.* (2009). As deficiências de anticoagulantes naturais também se mostraram mais frequentes entre gestantes com pré-eclâmpsia, quando comparados a gestantes normais (DEMIR; DILEK, 2010).

2.1.3 Abordagem diagnóstica e terapêutica das trombofilias na gestação

Apesar da gravidade dos quadros obstétricos envolvidos, o manejo ideal das trombofilias, durante a gestação, é motivo de controvérsia. Não há consenso sobre os testes apropriados para trombofilias ou método laboratorial padronizado para sua avaliação (ELMAHASHI et al., 2014), e divergências quanto à abordagem terapêutica, especialmente com relação às trombofilias hereditárias, apresentam-se de forma marcante na literatura (LUSSANA et al., 2009; BAGLIN et al., 2010; RIVA, 2011; BATES et al., 2012; BRASIL, 2012). A falta de critérios claros torna, por muitas vezes, a abordagem diagnóstica e terapêutica dessas pacientes dependente da avaliação subjetiva do clínico (JAMES, 2010; SUCAK et al., 2010; KOVAC et al., 2013).

De maneira geral, o diagnóstico das trombofilias é baseado em aspectos clínicos seguido da confirmação laboratorial da presença de marcadores séricos específicos. O tratamento, por sua vez, é voltado para a prevenção de eventos trombóticos e/ou ocorrência de complicações obstétricas (BENEDETTO et al., 2010), tendo como principais agentes farmacológicos as HBPM, heparina não fracionada (HNF) e o AAS (BATES et al., 2008; BATES et al., 2012).

As características clínicas mais comumente envolvidas com as trombofilias são episódios repetidos de tromboembolismo, história familiar de trombose ou trombose idiopática durante a gravidez e puerpério (MIDDELDORP; LEVI, 2007). Além destas, muitos distúrbios trombofílicos estão associados a risco aumentado de resultados gestacionais adversos, por exemplo, perda fetal de repetição, descolamento prematuro da placenta e pré-eclâmpsia grave (PABINGER, 2009).

Com relação à pesquisa sorológica das trombofilias hereditárias e adquiridas, os principais marcadores investigados são: mutação do gene 20210 da protrombina, mutação Q506 do gene do Fator V, presença de hiper-homocisteinemia, deficiência de PC, PS e AT, aCL IgM e IgG, AL e anti-β2GPI (BATES et al., 2008; LUSSANA et al., 2009; BAGLIN et al., 2010; BRASIL, 2012). Prefere-se que o rastreamento destes marcadores seja realizado no período pré-concepcional, haja vista que durante a gestação ocorre redução fisiológica dos níveis de anticoagulantes naturais (NORRIE et al., 2009).

Dentre as intervenções farmacológicas propostas para tratamento de mulheres com presença de anticorpos antifosfolípidos, o uso de AAS isolado ou combinado com HNF ou HBPM, prednisona e, mais recentemente, gama globulina intravenosa foram foco de vários estudos (ALFIREVIC et al., 2002; REY et al., 2003; TEMPFER et al., 2006; GIANCOTTI et al., 2012; DE JONG et al., 2013) (EMPSON et al., 2002; GOEL et al., 2006; VISSER et al., 2011). Atualmente, a combinação HBPM e baixas doses de AAS é a estratégia terapêutica

padrão para prevenção de trombose materna e redução do risco de perda fetal em mulheres com presença de anticorpos antifosfolípidos associados à morbidade gestacional (ALALAF, 2012; GIANNUBILO; TRANQUILLI, 2012; KEELING et al., 2012; DE JONG et al., 2013; XIAO et al., 2013). O índice de nascidos vivos com o uso dessa terapia é de aproximadamente 93% (FAWAD, 2010).

As heparinas são os fármacos anticoagulantes mais seguros para tratamento das trombofilias durante o período gravídico (WANNMACHER, 2007; BATES *et al.*, 2012) (GIANNUBILO; TRANQUILLI, 2012). Tanto a HBPM quanto a HNF possuem boa eficácia, não atravessam a barreira placentária e não apresentam efeitos teratogênicos (BATES et al., 2008; BATES et al., 2012; BRASIL, 2012), no entanto, as HBPM, como enoxaparina sódica, tornaram-se preferencialmente utilizadas na prática clínica por fornecerem maiores recursos para a otimização da anticoagulação como meia vida plasmática prolongada e melhor fidedignidade na relação dose-efeito sem necessidade de controle laboratorial constante (AVILA; GRINBERG, 2005; KHER 2007; PATEL; HUNT, 2008; GIBSON, 2009; TOOHER et al., 2010; GIANNUBILO; TRANQUILLI, 2012; BATES, 2013) (WANNMACHER, 2007). O baixo risco de efeitos colaterais maternos e infantis dessa terapia foi confirmado por vários estudos (DERUELLE; COULON, 2007; DE SANCHO, KHALID; CHRISTOS, 2012; GALAMBOSI et al., 2012).

O AAS é tido como importante adjuvante no tratamento de pacientes com anticorpos antifosfolípidos (CHECK, 2012; GIANNUBILO; TRANQUILLI, 2012; DE JONG et al., 2013). Seu uso é relativamente seguro para o feto (ROBERTSON et al., 2006; KAANDORP et al., 2009), podendo ser administrado até a 36^a semana de gravidez (DARGAUD et al., 2009; BRASIL, 2012; DANOWSKI et al., 2013). Este antiagregante plaquetário inibe a produção do tromboxano A2 corrigindo a deficiência no balanço prostaciclina-tromboxano causada pelos anticorpos antifosfolípidos, reduz o risco de trombose do leito placentário e parece auxiliar na modulação da apoptose do trofoblasto (BOSE et al., 2005).

O uso da corticoterapia no tratamento da síndrome antifosfolípide baseia-se na regulação de anormalidades inflamatórias pela supressão dos níveis dos anticorpos circulantes, contudo, efeitos sobre a glicemia, maior incidência de prematuridade e pré-eclâmpsia (HAN et al., 2012; RAMBALDI et al., 2013; XIAO et al., 2013) tornaram este esquema terapêutico restrito aos casos de SAF secundária (EMPSON et al., 2005; DANOWSKI et al., 2013).

Quanto às trombofilias hereditárias, o uso isolado de HBPM é considerado a principal estratégia terapêutica (BATES et al., 2008; LUSSANA et al., 2009; BAGLIN et al., 2010;

BATES et al., 2012). A superioridade desta terapia em comparação ao AAS já foi relatada anteriormente. Em 2004, estudo prospectivo comparando os efeitos da enoxaparina e aspirina em pacientes com trombofilia e uma perda da gravidez relatou 86% de nascidos vivos entre 80 mulheres tratadas com HBPM, contra 29% das 80 mulheres tratadas com AAS (GRIS et al., 2004).

Em gestantes com hiper-homocisteinemia, além da profilaxia com HBPM, é sugerida suplementação com ácido fólico, vitamina B6 e B12 a fim de normalizar ou diminuir os níveis de concentração de homocisteína plasmática (LUSSANA et al., 2009; BRAZÃO, 2010; SUCAK et al., 2010; KOSAR et al., 2011; MUTLU et al., 2014).

Embora frequentemente prescrita, a profilaxia anticoagulante pré-natal de pacientes com trombofilia hereditária e sem tromboembolismo venoso prévio é motivo de divergências. Diretrizes internacionais sobre tratamento antitrombótico e trombolítico na gravidez apresentam discordâncias sobre a atuação clínica envolvendo pacientes nesta situação (BATES et al., 2008; LUSSANA et al., 2009; BAGLIN et al., 2010; RIVA, 2011; BATES et al., 2012). No Brasil, preconiza-se anticoagulação profilática, preferencialmente com HBPM, para todas as mulheres com SAF ou trombofilias hereditárias desde o início da gestação e por mais seis semanas no puerpério (BRASIL, 2012).

2.2 HBPM e prevenção de complicações obtétricas associadas à trombofilias

As HBPM são frações da HNF produzidas pela despolimerização química ou enzimática de suas cadeias de polissacarídeos cujo efeito anticoagulante decorre, principalmente, da ligação à antitrombina. Esta ligação é mediada por uma sequência específica de pentassacárido e produz uma mudança conformacional na molécula de antitrombina que resulta na potencialização de sua atividade inibitória sobre o fator X ativado (fator Xa). A principal diferença entre HNF e HBPM é a inibição seletiva que esta exerce sobre o fator Xa e a baixa afinidade pela trombina devido às cadeias de sacarídeos não serem suficientemente longas (>18 unidades de sacarídeos) para inibir diretamente a trombina (HIRSH et al., 2001).

As HBPM são recomendadas para substituírem a HNF por serem mais seguras e mais fáceis de utilizar. Algumas vantagens atribuídas a essas incluem menor risco de sangramento e osteopenia, maior biodisponibilidade e meia vida plasmática prolongada, o que permite a

administração subcutânea (SC) em dose única diária fixa para profilaxia ou peso ajustada para tratamento, sem necessidade de controle laboratorial constante. Contudo, limitações ao seu uso incluem a neutralização inadequada pelo sulfato de protamina e o alto custo (GIBSON, 2009; TOOHER et al., 2010; BATES et al., 2012).

Os primeiros resultados favoráveis à intervenção com HBPM em mulheres com trombofilia e má história obstétrica foram publicados pelo grupo do pesquisador Brenner (BRENNER et al., 2000; BRENNER, 2003; BRENNER et al., 2005a; BRENNER et al., 2005b). O uso de enoxaparina durante a gravidez resultou em 75% de nascimentos em comparação a 20% observado em gestações anteriores a esta terapia (BRENNER et al., 2000). No mesmo período, estudo retrospectivo envolvendo mulheres com três ou mais perdas fetais selecionadas para trombofilias hereditárias reportou desfecho obstétrico de sucesso em 70,2% das gestações que receberam profilaxia com enoxaparina sódica, em comparação a 43,8% das pacientes não tratadas (CARP et al., 2003).

Resultados ainda mais promissores da profilaxia com HBPM na prevenção de novas perdas gestacionais foram relatados em mulheres portadoras de SAF. Neste grupo de pacientes, foi descrito que o uso diário de 75mg/dia de AAS combinado com 40mg/dia de enoxaparina proporcionou 93% de sucesso obstétrico no que diz respeito à sobrevivência fetal (FAWAD, 2010). Outros efeitos, como redução na recorrência de pré-eclâmpsia, partos pré-termo e restrição de crescimento fetal em mulheres com trombofilias adquiridas e/ou hereditárias, também foram associados à profilaxia com HBPM (FIEDLER; WURFEL, 2004; KUPFERMINC et al., 2011; TORMENE et al., 2012; RODGER et al., 2014a).

A ação da HBPM sobre a cascata da coagulação não parece ser o único mecanismo envolvido na prevenção de desfechos gestacionais adversos em pacientes com perdas fetais recorrentes, abortamentos e pré-eclâmpsia (ABU-HEIJA, 2014). Embora o mecanismo preciso pelo qual a HBPM alcança resultados obstétricos benéficos não esteja totalmente esclarecido (ERDEN et al., 2006; SAID, 2011), sugere-se que a HBPM protege a gravidez inibindo a ativação do sistema complemento, reduzindo a resistência vascular, favorecendo o desempenho da artéria uterina e facilitando a invasão do trofoblasto (GIRARDI et al., 2004; MULLA et al., 2010; D'IPPOLITO et al., 2011; POTDAR et al., 2013). A modulação da invasão trofoblástica parece decorrer da capacidade da HBPM estimular a atividade de proteases específicas, tais como as metaloproteinases de matriz, ou reduzir o complexo epitelial de adesão celular, tal como proteína E-caderina, a qual tem sido relacionada à história de perdas fetais e abortos de repetição (ERDEN et al., 2006; DI SIMONE et al., 2007).

Na tentativa de explicar o processo protetor proporcionado pelas HBPM na gestação, vários trabalhos estão sendo publicados com enfoques na modulação trofoblástica, proteínas de adesão intercelular e apoptose celular (DEEPA; VARALAKSHMI, 2003; 2006; ZHANG et al, 2012). Novos estudos nesta linha de pesquisa devem aparecer com mais frequência nos próximos anos.

2.2.1 Determinação da dose de HBPM

Embora o papel da HBPM na prevenção de complicações obstétricas seja investigado por vários estudos, os dados disponíveis não são suficientes para instituir um protocolo profilático em gestantes com trombofilia (GIANNUBILO; TRANQUILLI, 2012). Há dúvidas por parte do clínico em prescrever ou não a terapêutica anticoagulante (BATES et al., 2008), qual a dosagem apropriada e o melhor esquema posológico (SARIG et al., 2009).

Atualmente, os principais regimes de dose de HBPM descritos para anticoagulação durante a gestação são: profilático - enoxaparina 40mg (SC) a cada 24h ou deltaparina 5000UI (SC) a cada 24h; terapêutico - enoxaparina 40mg (SC) a cada 12h ou deltaparina 5000UI (SC) a cada 12h; e dose-ajustada - enoxaparina 1mg/kg (SC) a cada 12h ou deltaparina 100UI/Kg (SC) a cada 12h (BATES et al., 2012). Diante desta sistematização, a dose profilática (40mg/dia) passou a ser frequentemente utilizada para a prevenção de complicações obstétricas, no entanto, modificações na dose da HBPM de acordo com a situação clínica ou idade gestacional continuam a ser estudadas (AVILA; GRINBERG, 2005).

Ao reconhecer que a literatura não fornece informações suficientes entre o nível do risco de desordens tromboembólicas e a dose de HBPM para sua prevenção, Sarig *et al.* (2009) propuseram um modelo de sistema de pontuação com a finalidade de nortear a dose de HBPM para gestantes portadoras de trombofilias. Este sistema é composto por quatro categorias principais - histórico obstétrico, eventos tromboembólicos anteriores, histórico familiar de TEV e tipo de trombofilia. Com base na pontuação obtida pela soma das categorias, é possível classificar o nível de risco das gestantes (baixo, médio, alto, extremamente alto) e obter a dose de HBPM correspondente para trombopprofilaxia da paciente, a qual varia de 20 a 80mg/dia (SARIG et al., 2009). Avaliação retrospectiva de tal sistema de pontuação considerou a profilaxia com enoxaparina segura e potencialmente eficaz na redução de complicações gestacionais tardias (SARIG et al., 2009).

Dado que a abordagem individualizada dos casos, com base no tipo de defeito trombofílico presente, história familiar e presença de fatores de risco adicionais, é essencial para determinação da estratégia tromboprolifática mais apropriada (DUHL et al., 2007), os sistemas de pontuação tornaram-se instrumentos úteis para nortear a dose de HBPM a ser prescrita para grávidas e puérperas com trombofilias, permitindo uma avaliação padronizada da gravidade dos desfechos obstétricos e estimativa individual do risco de eventos adversos (DARGAUD et al., 2009; SARIG et al., 2009). Idealmente, avaliações de risco devem ser feitas antes ou no início do período gestacional (PONTES et al., 2013).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar os desfechos materno-fetais das gestações subsequentes à intervenção com enoxaparina baseada em sistema de pontuação em mulheres com marcadores séricos para trombofilias e antecedente de complicações obstétricas.

3.2 Objetivos Específicos

a) Verificar a frequência de abortamento espontâneo nas gestações anteriores e posteriores à intervenção com enoxaparina em mulheres com marcadores para trombofilias e antecedente de complicações obstétricas;

b) Verificar a frequência de óbito fetal/perinatal nas gestações anteriores e posteriores à intervenção com enoxaparina em mulheres com marcadores para trombofilias e antecedente de complicações obstétricas;

c) Verificar a ocorrência de pré-eclâmpsia nas gestações anteriores e posteriores à intervenção com enoxaparina em mulheres com marcadores para trombofilias e antecedente de complicações obstétricas;

d) Verificar a frequência de nascidos vivos nas gestações anteriores e posteriores à intervenção com enoxaparina em mulheres com marcadores para trombofilias e antecedente de complicações obstétricas;

e) Verificar a frequência de nascimentos pré-termo (<37 semanas gestacionais) nas gestações anteriores e posteriores à intervenção com enoxaparina em mulheres com marcadores para trombofilias e antecedente de complicações obstétricas;

f) Verificar a frequência de nascimentos a termo (≥ 37 semanas gestacionais) nas gestações anteriores e posteriores à intervenção com enoxaparina em mulheres com marcadores para trombofilias e antecedente de complicações obstétricas;

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Método

Estudo coorte retrospectivo, comparativo, não randomizado e não controlado realizado a partir de dados secundários obtidos pela revisão de prontuários das gestantes.

4.2 População

Foram analisados os dados referentes às gestações de mulheres que realizaram pré-natal no Ambulatório de Ginecologia e Obstetrícia – Serviço de Gestação de Alto Risco do Núcleo Hospital Universitário (NHU), Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (FAMED-UFMS), no período de novembro de 2009 a dezembro de 2013.

4.3 Seleções dos casos

O presente estudo envolveu gestantes com marcadores séricos para trombofilias adquirida e/ou hereditária e antecedente de complicações obstétricas que foram submetidas ao Protocolo Assistencial para trombofilias na gravidez do Ambulatório de Ginecologia e Obstetrícia (FAMED/UFMS).

Este protocolo é composto por exames laboratoriais específicos para rastreamento de trombofilias adquiridas e hereditárias, conforme sugestão da literatura (BATES et al., 2008; LUSSANA et al., 2009; BAGLIN et al., 2010; BRASIL, 2012), juntamente com os demais exames de rotina do pré-natal solicitados durante a primeira consulta e realizados em laboratório custeado pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

4.4 Metodologia dos testes de rastreamento de trombofilias adquiridas e hereditárias

Os testes habituais para rastreamento de trombofilias adquiridas e hereditárias incluem:

a) Trombofilias adquiridas:

- Anticorpo anticardiolipina IgM e IgG (aCL): processada pelo método de enzimoimunoensaio (ELISA), seguindo a metodologia sugerida pela padronização internacional (MIYAKIS et al., 2006). Considerou-se os resultados reagentes para IgM e IgG valores superiores à 11 UMPL e 11 UGPL.

- Anticoagulante lúpico (AL): conduzida em três etapas, primeiramente foi realizado o teste de triagem com as técnicas de TTPa (tempo de tromboplastina parcial ativada) ou dRWT (tempo do veneno de víbora Russel diluído). Obtendo-se valores superiores a relação 1,26 e/ou 1,14 para os testes de TTPa ou dRWT respectivamente, realizou-se a 2º etapa onde procedeu-se teste de TTPa utilizando mistura de 50% de plasma do paciente e 50% de plasma normal. Não havendo correção, procedeu-se a 3º etapa, que consistiu na realização do teste dRWT confirmatório, cujo resultado positivo para anticoagulante lúpico é superior a relação 1,21 (TRIPLETT et al., 1993).

- Anticorpo anti β 2-glicoproteína I (anti β 2GPI): realizada por ELISA, considerou-se reagente valores superiores a 15 U/ml (MIYAKIS et al., 2006).

b) Trombofilias hereditárias:

- Proteína C (PC): detecção por substrato cromógeno sintético automatizado, realizado de acordo com o Comitê Britânico de Investigação em Hematologia (JACKSON et al., 2008; HAEMOSTASIS AND THROMBOSIS TASK FORCE, BRITISH COMMITTEE FOR STANDARDS IN HAEMATOLOGY, 2001). O resultado de normalidade é o encontro de proteína C sérica superior ou igual a 65% do padrão internacional, e o resultado alterado é o encontro de proteína C sérica inferior a 65% do padrão internacional.

- Proteína S (PS): detecção por substrato cromógeno sintético automatizado, realizado de acordo com o Comitê Britânico de Investigação em Hematologia (JACKSON et al., 2008; HAEMOSTASIS AND THROMBOSIS TASK FORCE, BRITISH COMMITTEE FOR STANDARDS IN HAEMATOLOGY, 2001). O resultado de normalidade é o encontro de proteína S sérica superior ou igual a 30% do padrão internacional, e o resultado alterado é o encontro de proteína S sérica inferior a 30% do padrão internacional.

- Antitrombina (AT): detecção por substrato cromógeno sintético automatizado, realizado de acordo com o Comitê Britânico de Investigação em Hematologia (JACKSON et al., 2008; HAEMOSTASIS AND THROMBOSIS TASK FORCE, BRITISH COMMITTEE FOR STANDARDS IN HAEMATOLOGY, 2001). O resultado de normalidade é o encontro de antitrombina sérica superior ou igual a 60%, e o resultado alterado é o encontro de antitrombina sérica inferior a 60% do padrão internacional.
- Homocisteína plasmática: dosagem pela técnica de quimiluminescência - imunoenensaio competitivo (STAUFFENBERG et al., 2004). Considerou-se como hiper-homocisteinemia resultados superiores à 12 μ mol/l.
- Pesquisa de mutação do gene do fator V (Fator V Leiden): detecção da mutação Q506 do gene do Fator V por meio da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), segundo a enzima de restrição MnlI, de acordo com o Comitê Britânico de Investigação em Hematologia (JACKSON et al., 2008; HAEMOSTASIS AND THROMBOSIS TASK FORCE, BRITISH COMMITTEE FOR STANDARDS IN HAEMATOLOGY, 2001). O resultado de normalidade é a ausência de FVL, e resultado alterado é a presença do FV Leiden.

De acordo com o Protocolo Assistencial para trombofilias na gravidez (FAMED/UFMS), todas as gestantes com marcadores séricos positivos para trombofilias adquiridas e/ou hereditárias receberam HBPM - enoxaparina sódica - do início do pré-natal até a 6^a semana pós-parto e, portanto, foram medicadas durante toda a gestação e puerpério. A medicação foi suspensa no início do trabalho de parto quando espontâneo ou 24 horas antes da interrupção da gestação quando planejada e reintroduzida após 8 horas.

A dose inicial de HBPM utilizada pelas gestantes foi norteada pelo sistema de pontuação adaptado de Sarig *et al.* (2009) (Apêndice A) e definida segundo juízo clínico. Conforme este sistema de pontuação, gestantes consideradas de baixo risco (até cinco pontos) para complicações obstétricas devem utilizar 20mg/dia de HBPM, aquelas de risco médio (seis a dez pontos) 40mg/dia, as que apresentam alto risco (11 a 14 pontos) 60mg/dia e, finalmente, aquelas em risco extremamente alto (acima de 15 pontos) a dose de HBPM deve ser de 80mg/dia (SARIG et al., 2009). Quando o sistema de pontuação adaptado de Sarig *et al.* (2009) indicava doses iniciais terapêuticas, entre 60 e 80mg/dia, optou-se por iniciar com doses de 40 ou 60mg/dia de HBPM (juízo clínico) e diante da necessidade, ajustar para o risco real. Em casos de modificação de dose, considerou-se a maior dosagem utilizada durante a gestação. As intervenções terapêuticas instituídas para tratamento das trombofilias na gestação seguem abaixo.

Gestantes com marcadores séricos para trombofilia adquirida: ácido acetilsalicílico 100mg/dia, via oral em dose única, até a 36^a semana gestacional. Enoxaparina via subcutânea, uma vez ao dia durante a gravidez e até a 6^a semana pós-parto (BATES et al., 2012; KEELING et al., 2012; DANOWSKI et al., 2013).

Gestantes com marcadores séricos para trombofilias hereditárias: enoxaparina via subcutânea, uma vez ao dia durante a gravidez e até a 6^a semana pós-parto (BATES et al., 2008; LUSSANA et al., 2009).

Gestantes com hiper-homocisteinemia: suplementação com ácido fólico 15mg/dia e vitaminas B6 e B12 nas doses de 10 e 0,1mg/dia, respectivamente, durante a gravidez (Venâncio et al., 2009). Enoxaparina via subcutânea, uma vez ao dia durante a gravidez e até a 6^a semana pós-parto (BATES et al., 2008; LUSSANA et al., 2009).

4.5 Coleta de dados

As informações deste estudo foram obtidas a partir da revisão dos dados materno-fetais descritos nos prontuários estudados e registradas em formulário próprio (Apêndice B), preenchido de forma individual para cada paciente. As fichas foram identificadas pelas iniciais das pacientes e pelo número de prontuário do NHU/UFMS.

4.6 Critérios de inclusão e exclusão

4.6.1 Critérios de inclusão

- a) Ter realizado o pré-natal no Serviço de Ginecologia e Obstetrícia – Serviço de Gestação de Alto Risco do NHU;
- b) Ter sido submetida ao protocolo de atendimento para trombofilia na gestação;
- c) Apresentar pelo menos um marcador sérico positivo para trombofilias adquirida ou hereditária em gestação atual;

- d) Possuir uma ou mais gestações anteriores complicadas por uma das seguintes opções: abortamento espontâneo, perda fetal, pré-eclâmpsia; parto pré-termo (<37 semanas gestacionais);
- e) Possuir dados pesquisados disponíveis em prontuário médico ou cartão da gestante;
- f) Possuir classificação pelo Sistema de Pontuação adaptado de Sarig *et al.* (2009) antes da intervenção com enoxaparina e apenas na gestação atual;
- g) Ter iniciado a intervenção com enoxaparina sódica até a 20^a semana de gestação;
- h) Ter seguido corretamente o Protocolo Assistencial do Ambulatório de Ginecologia e Obstetrícia (FAMED/UFMS) para tratamento de trombofilias na gestação atual.

4.6.2 Critérios de exclusão

- a) Possuir idade inferior a 18 anos;
- b) Ser de origem indígena, quilombola, pertencente a populações de fronteira ou institucionalizadas (BRASIL, 2012b);
- c) Ser portadora de lúpus eritematoso sistêmico;
- d) Apresentar episódio prévio de trombose arterial ou venosa;
- e) Possuir diagnóstico de diabetes clínico prévio à gestação;
- f) Possuir uma ou mais gestações com má formação fetal de qualquer tipo;
- g) Ter seguido qualquer protocolo específico para trombofilias nas gestações anteriores.

4.7 Variáveis e conceitos

4.7.1 Variáveis de estudo

Variáveis descritivas: idade, raça/cor, número de gestações, tipos de marcadores para trombofilia adquirida e hereditária, distribuição dos marcadores para trombofilias adquirida e hereditária, classificação de risco proposta pelo sistema de pontuação adaptado de Sarig *et al.* (2009), tipo de intervenção terapêutica.

Variáveis materno-fetais: aborto espontâneo; óbito fetal/perinatal; ocorrência de pré-eclâmpsia; nascidos vivos; nascimentos pré-termo; nascimentos a termo.

4.7.2 Definição das variáveis

- Idade: em anos completos.
- Raça/cor: descrita em prontuário no momento da coleta de dados. Categoria: branca ou não branca.
- Número de gestações: número de gestações referido em prontuário até a data de admissão no estudo, independente da forma de término.
- Tipo de marcadores para trombofilias adquirida e hereditária: presença de anticorpo aCL IgM, anticorpo aCL IgG, AL, anticorpo anti β 2GPI, deficiência de PC, deficiência de PS, deficiência de AT, hiper-homocisteinemia, FVL.
- Distribuição de marcadores para trombofilias adquirida e hereditária: número de pacientes que apresentaram marcadores para trombofilias adquirida e/ou hereditária.
- Classificação de risco proposta pelo sistema de pontuação adaptado de Sarig *et al.* (2009): risco clínico para eventos tromboembólicos na gravidez descrito em prontuário. Categoria: baixo, médio, alto, extremamente alto.
- Tipo de intervenção terapêutica: terapia medicamento instituída para tratamento de trombofilias durante a gestação. Categoria: HBPM (enoxaparina) isolada; HBPM (enoxaparina) combinada com AAS; HBPM (enoxaparina) combinada com AAS, Ácido fólico e vitaminas do complexo B; HBPM (enoxaparina) associada com suplementação de ácido fólico e vitaminas do complexo B.
- Aborto espontâneo: número de vezes que ocorreu eliminação via vaginal de feto em idade gestacional inferior a 20 semanas e/ou peso inferior a 500 gramas.
- Óbito fetal/perinatal: número de conceptos em óbito intra-útero com idade gestacional superior a 20 semanas e/ou ≥ 500 gramas, ou que nasceram vivos e foram a óbito até 7 (sete) dias de vida completos.
- Ocorrência de pré-eclâmpsia: descrita em prontuário da paciente com duas ou mais aferições de pressão arterial superiores a 140X90 mmHg com intervalo mínimo de quatro horas; e proteinúria de 24 horas ≥ 300 mg, ou em amostra isolada de urina apresentar proteinúria de 30mg ou ++. Categoria: ausente ou presente.

- Nascidos vivos: número total de nascidos vivos a termo e pré-termo que não foram a óbito em até 7 (sete) dias de vida completos.

- Nascimentos pré-termo: número de parto com nascido vivo em idade gestacional inferior a 37 semanas completas, que não foram a óbito em até 7 dias de vida completos.

- Nascimentos a termo; número de parto com nascido vivo em idade gestacional superior ou igual há 37 semanas completas, que não foram a óbito em até 7 (sete) dias de vida completos.

4.8 Análise e processamento dos dados

As informações obtidas dos prontuários estudados foram tabuladas em banco de dados criado no *software Microsoft Office Excel* versão 2007.

Foram feitas análises descritivas gerais dos dados por meio de média, valores máximos e mínimos, desvio padrão e teste de proporção simples com valores expressos em porcentagem. A comparação entre as idades maternas, raça/cor e número de gestações foi realizada pelo Teste ANOVA um critério.

A análise estatística fundamentou-se em comparar os desfechos obstétricos materno-fetais anteriores à intervenção terapêutica para trombofilias com os desfechos posteriores ao seguimento do Protocolo Assistencial para trombofilias na gravidez do Ambulatório de Ginecologia e Obstetrícia (FAMED/UFMS). Para isso, optou-se pela contagem do número absoluto de gestações (Apêndice C) anteriores e posteriores às intervenções terapêuticas descritas.

As variáveis materno-fetais estudadas foram compiladas em tabelas de contingência de dupla entrada e comparadas pelo Teste Qui-quadrado (χ^2) com correção de Yates e Exato de Fisher, com expressão do valor de “*p*” e risco relativo (RR) com intervalo de confiança de 95% (IC95%). Em toda a análise estatística, foram considerados significantes os resultados com valor de *p* inferior a 0,05. Optou-se por descrever o risco relativo (RR) considerando que se trata de estudo coorte retrospectivo.

4.9 Aspectos éticos

O presente estudo e a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (CEP/UFMS) sob o número de protocolo 1586, em 29 de outubro de 2009 (Anexo A), CAAE 15330913.6.0000.0021.

5 RESULTADOS

Durante o período de estudo, foram analisados os dados secundários referentes às gestações de 109 mulheres com marcadores séricos para trombofilias adquirida e/ou hereditária que realizaram pré-natal no Ambulatório de Ginecologia e Obstetrícia – Serviço de Gestação de Alto Risco (NHU), no período de novembro de 2009 a dezembro de 2013. Avaliou-se o total de 363 gestações, das quais 254 foram anteriores à intervenção com enoxaparina e 109 subsequentes ao seguimento do Protocolo Assistencial para trombofilias na gravidez.

Do total de pacientes estudadas, 27,5% (30/109) apresentaram apenas marcadores séricos para trombofilias adquiridas e 49,6% (54/109) possuíam somente marcadores para trombofilias hereditárias. A presença de ambos os marcadores na mesma paciente foi relatada em 22,9% (25/109) das gestantes. Não se observou diferença estatística em relação à presença de marcadores para trombofilias adquirida e/ou hereditária entre as pacientes estudadas ($p = 0,878$).

A média de idade na gestação atual foi de $31,3 \pm 5,8$ anos (18 a 46 anos). A distribuição da média das idades de acordo com a presença de marcadores para trombofilias foi de $30,8 \pm 4,8$ (18 a 38) para pacientes com marcadores séricos para trombofilia adquirida, $30,7 \pm 6,1$ (18 a 46) para aquelas com marcadores trombofílicos hereditários e $33,0 \pm 6,2$ (20 a 45) para pacientes com ambos os marcadores. Não houve diferença significativa entre as idades das pacientes segundo presença de marcadores para trombofilias adquirida e/ou hereditária.

A maioria das gestantes era de raça/cor branca, totalizando 55,9% (61/109). De acordo com a presença dos marcadores trombofílicos, observou-se a seguinte distribuição de raça/cor: eram brancas 50,0% (15/30) das pacientes que possuíam somente marcadores para trombofilia adquirida e 57,4% (31/54) daquelas com apenas marcadores séricos para

trombofilia hereditária. As pacientes brancas que apresentaram ambos marcadores totalizaram 60,0% (15/25).

O número médio de gestações anteriores à intervenção terapêutica para trombofilias entre as participantes da pesquisa foi de $2,33 \pm 1,20$ gestações (1 a 7 gestações). Duas gestações anteriores estiveram presentes em 45,0% (49/109) das pacientes e três ou mais gestações em 33,0% (39/109). Nas pacientes com presença exclusiva de marcadores para trombofilia adquirida, o número médio de gestações anteriores à intervenção foi $2,13 \pm 0,97$ (1 a 6 gestações), de $2,37 \pm 1,29$ (1 a 6 gestações) para aquelas que apresentaram apenas marcadores para trombofilia hereditária e $2,48 \pm 1,29$ (1 a 7 gestações) para pacientes com ambos os marcadores.

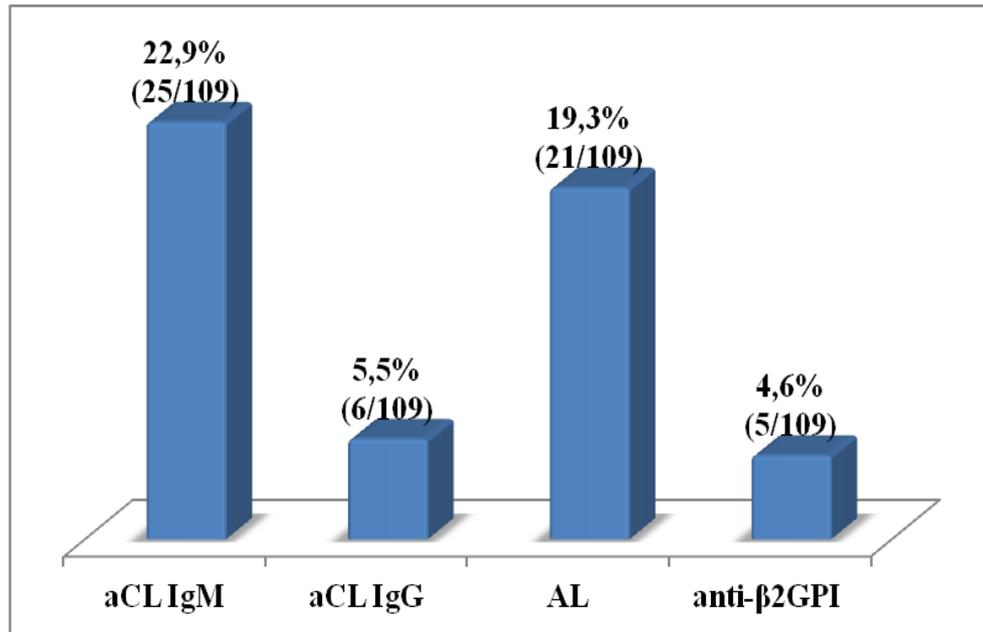
A distribuição por raça/cor e número de gestações anteriores à intervenção terapêutica para trombofilias na gravidez está apresentada na Tabela 1. Não foram encontradas diferenças significativas em relação à distribuição de raça/cor e número de gestações das pacientes segundo presença de marcadores para trombofilias adquirida e/ou hereditária.

Tabela 1 - Distribuição numérica das pacientes segundo raça/cor e número de gestações prévias à intervenção anticoagulante segundo presença de marcadores séricos para trombofilias adquirida e/ou hereditária.

	Marcadores			Total	*Valor <i>p</i>
	Trombofilia adquirida	Trombofilia hereditária	Ambos		
	n (%)	n (%)	n (%)		
<i>Raça/cor</i>					
Branca	15 (50,0)	31 (57,4)	15 (60,0)	61 (55,9)	0,410
Não branca	7 (23,3)	18 (33,3)	2 (8,0)	27 (24,8)	
Não informado	8 (26,7)	5 (9,3)	8 (32,0)	21 (19,3)	
<i>Gestações</i>					
1	6 (20,0)	15 (27,8)	3 (12,0)	24 (22,0)	0,548
2	16 (53,4)	19 (35,2)	14 (56,0)	49 (45,0)	
3	7 (23,3)	11 (20,4)	5 (20,0)	26 (21,1)	
4 ou mais	1 (3,3)	9 (16,6)	3 (12,0)	13 (11,9)	
Total	30 (100)	54 (100)	25 (100)	109 (100)	

*ANOVA um critério.

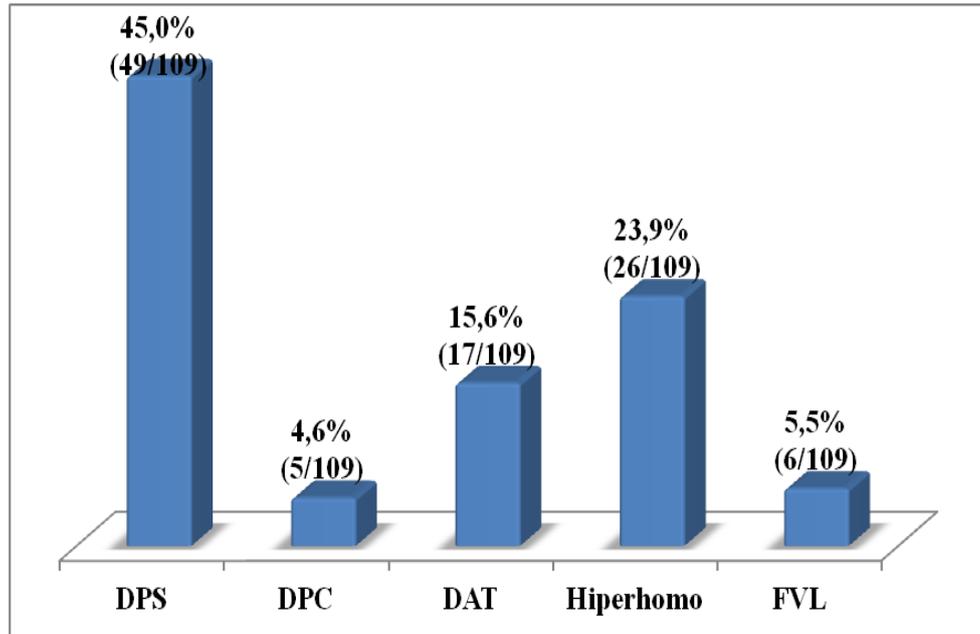
A presença de marcadores séricos para trombofilia adquirida distribuiu-se da seguinte forma entre as pacientes estudadas: anticorpos anticardiolipina IgM em 22,9% (25/109), anticorpos anticardiolipina IgG em 5,5% (6/109), anticoagulante lúpico em 19,3% (21/109) e anticorpos anti- β 2-glicoproteína I em 4,6% (5/109), considerando-se que 30 pacientes possuíam somente anticorpos antifosfolípides e 25 apresentaram estes anticorpos associados a marcadores para trombofilias hereditárias (Figura 1).



Legenda: aCL- anticorpo anticardiolipina; AL – anticoagulante lúpico; anti- β 2GPI - anti β 2 glicoproteína I.

Figura 1 – Distribuição de marcadores séricos para trombofilia adquirida entre as pacientes submetidas ao Protocolo Assistencial para trombofilias.

Em relação à distribuição dos marcadores séricos para trombofilia hereditária, observou-se que 45,0% (49/109) das pacientes apresentaram deficiência da proteína S, 23,9% (26/109) hiper-homocisteinemia, 15,6% (17/109) deficiência de antitrombina, 5,5% (6/109) mutação do FV Leiden e deficiência de proteína C em 4,6% (5/109), considerando-se que 54 pacientes possuíam apenas marcadores para trombofilia hereditária e 25 apresentaram estes marcadores associados a anticorpos antifosfolípides (Figura 2).



Legenda: DPS – deficiência de proteína S; DPC – deficiência de proteína C; DAT - deficiência de AT; Hiperhomo – hiperhomocisteinemia; FVL– fator V Leiden.

Figura 2 – Distribuição dos marcadores séricos para trombofilia hereditária entre as pacientes submetidas ao Protocolo Assistencial para trombofilias.

A quantidade de marcadores para trombofilias identificada por paciente está descrita na Tabela 2. Observou-se que 36,7% (40/109) das gestantes apresentaram dois ou mais marcadores para trombofilias adquirida e/ou hereditária.

Tabela 2 – Distribuição da quantidade de marcadores séricos para trombofilias adquirida e/ou hereditária por paciente.

Número de marcadores para trombofilias adquirida e/ou hereditária	n (%)
1	69 (63,3)
2	32 (29,4)
3 ou mais	8 (7,3)
Total	109 (100)

Ao analisar-se o histórico obstétrico das pacientes submetidas ao Protocolo Assistencial para trombofilias, verificou-se que 64,2% (70/109) delas apresentaram um ou

mais episódios de abortamento espontâneo e 42,2% (46/109) um ou mais óbitos fetais/perinatais. O desenvolvimento de pré-eclâmpsia foi descrito em 33,0% (36/109) dos casos e antecedentes de um ou mais nascimentos pré-termo em 22,9% (25/109). Vinte e uma das 109 pacientes (19,3%) possuíam pelo menos um nascimento a termo (Tabela 3).

Tabela 3 – Distribuição do número de aborto espontâneo, óbito fetal/perinatal, nascimento pré-termo, nascimento a termo e ocorrência de pré-eclâmpsia entre as gestantes submetidas ao Protocolo Assistencial para trombofilias.

Gestantes submetidas ao protocolo de assistencial para trombofilias	
	n (%)
<i>Aborto espontâneo</i>	
Nenhum	39 (35,8)
1	33 (30,3)
2	25 (22,9)
3 ou mais	12(11,0)
<i>Óbito fetal/perinatal</i>	
Nenhum	63 (57,8)
1	40 (36,7)
2	6 (5,5)
<i>Nascimento pré-termo (IG<37 S)</i>	
Nenhum	84 (77,1)
1	19 (18,3)
2	5 (4,6)
<i>Nascimento a termo (IG ≥ 37 S)</i>	
Nenhum	76 (69,7)
1	21 (19,3)
2	9 (8,3)
3 ou mais	3 (2,7)
<i>Pré-eclâmpsia</i>	
Sim	36 (33,0)
Não	73 (67,0)
Total	109 (100)

Legenda: IG – idade gestacional; S – semanas.

A frequência de abortos espontâneos, óbitos fetais/perinatais, pré-eclâmpsia, nascidos vivos, nascimentos pré-termo e a termo, em relação ao total de gestações anteriores à intervenção, é mostrada na Tabela 4.

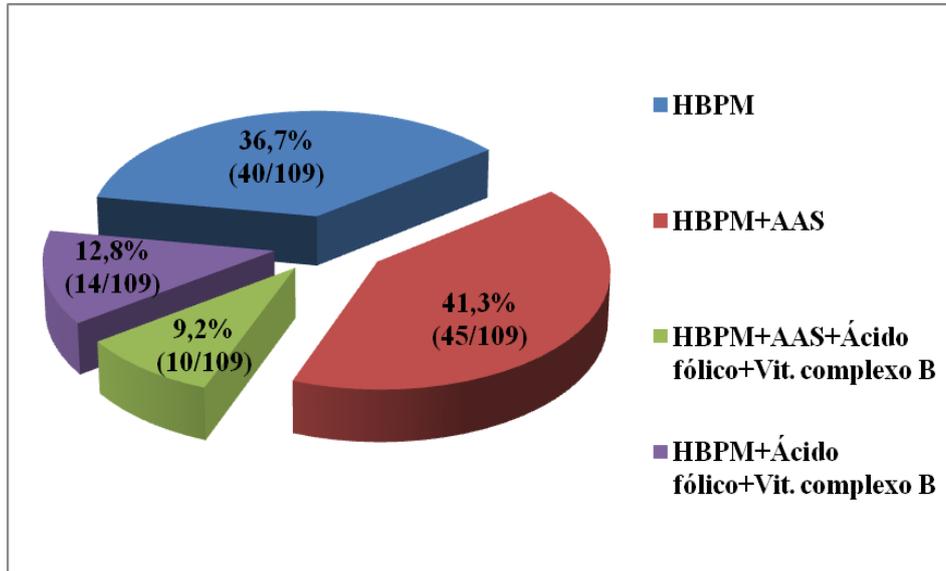
Tabela 4 - Desfechos materno-fetais das gestações prévias à intervenção terapêutica para trombofilias na gravidez (n = 254).

Desfechos obstétricos materno-fetais		n (%)
<i>Aborto espontâneo</i>		
Presente		124 (48,8)
Ausente		130 (51,2)
<i>Óbito fetal/ perinatal</i>		
Presente		52 (20,5)
Ausente		202 (79,5)
<i>Pré-eclâmpsia</i>		
Presente		36 (14,2)
Ausente		218 (85,8)
<i>Nascidos vivos</i>		
Presentes		78 (30,7)
Ausentes		176 (69,3)
<i>Nascimento pré- termo (IG < 37 S))</i>		
Presente		30 (11,8)
Ausente		224 (88,2)
<i>Nascimento a termo (IG ≥ 37 S)</i>		
Presente		48 (18,9)
Ausente		224 (88,2)
Total		254 (100)

Legenda: IG – idade gestacional; S – semanas.

Entre as 109 gestantes que seguiram o Protocolo Assistencial para trombofilias na gravidez, 36,7% (40/109) utilizaram apenas HBPM, 41,3% (45/109) HBPM combinada ao AAS, 9,2% (10/109) fizeram uso de HBPM em conjunto com AAS, ácido fólico e vitaminas

do complexo B e 12,8% (14/109) HBPM associada ao ácido fólico e vitaminas do complexo B (Figura 3).



Legenda: HBPM – heparina de baixo peso molecular; AAS – ácido acetilsalicílico; Vit – vitamina.

Figura 3 – Distribuição das intervenções terapêuticas entre as gestações submetidas ao Protocolo Assistencial para trombofilias.

Com relação à dose de HBPM utilizada pelas pacientes durante a gestação, verificou-se como mais frequente o uso de 40mg/dia, em 76,2% dos casos. Não foi descrita a utilização de dose superior a 60mg/dia (Figura 4).

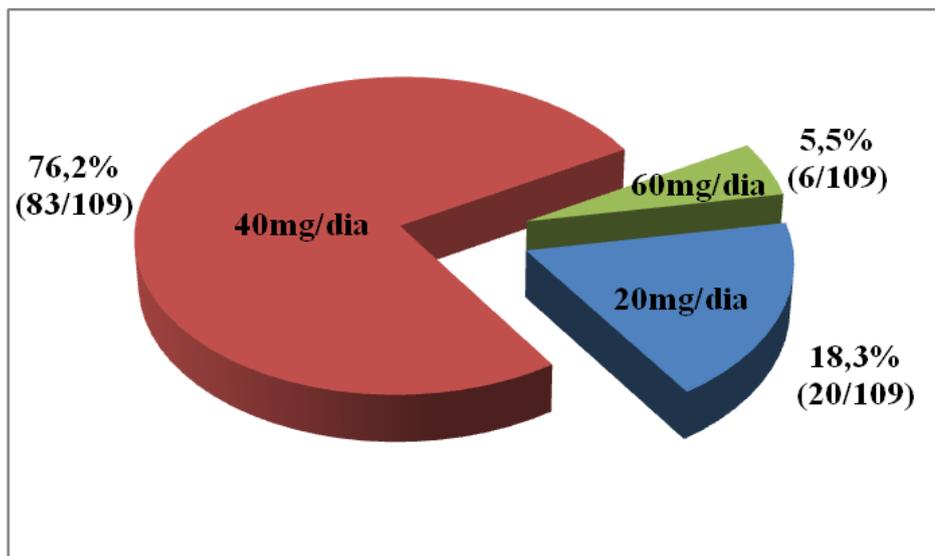


Figura 4 – Distribuição das doses de heparina de baixo peso molecular utilizadas pelas pacientes durante o período gravídico-puerperal.

De acordo com o sistema de pontuação adaptado de Sarig *et al.*, (2009), 17,4% (19/109) das gestantes foram classificadas como baixo risco e possuíam indicação para utilização de 20mg/dia de HBPM, 53,2% (58/109) como risco médio e indicação para 40mg/dia, 24,8% (27/109) como alto risco com indicação de 60mg/dia e 4,6% (5/109) como risco extremamente alto, possuindo indicação para utilização de 80mg/dia de HBPM. A comparação entre as doses de HBPM indicadas pelo sistema de pontuação adaptado de Sarig *et al.* (2009) e as doses efetivamente utilizadas pelas pacientes estudadas é apresentada na Figura 5.

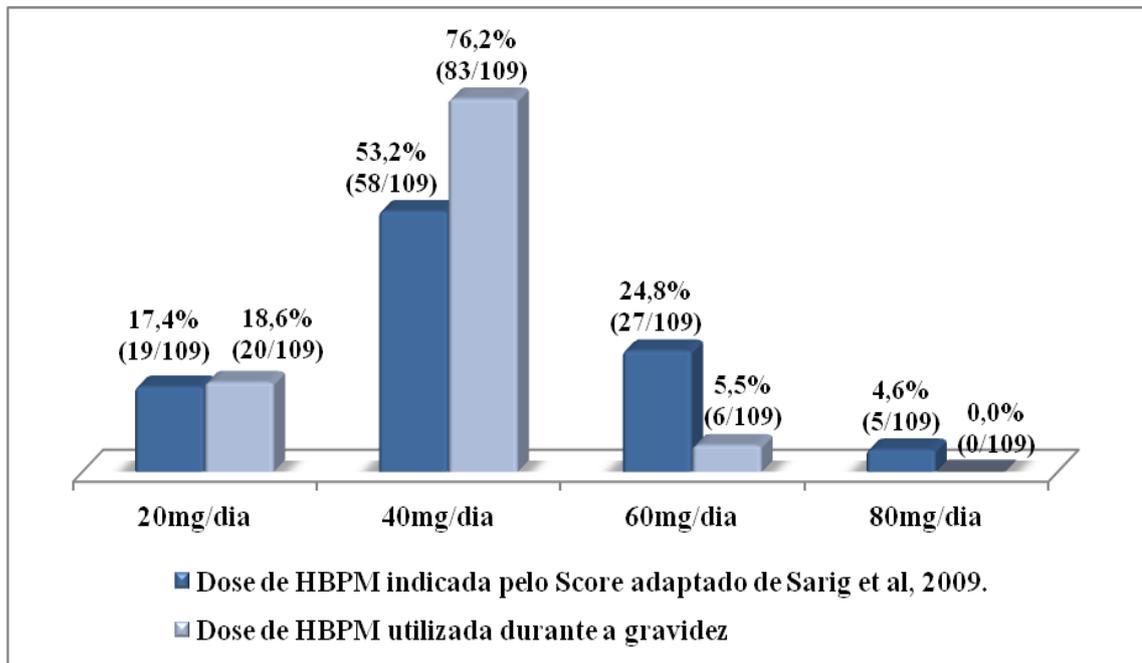


Figura 5 – Distribuição das doses de heparina de baixo peso molecular indicadas pelo sistema de pontuação adaptado de Sarig *et al.* (2009) e as doses utilizadas pelas gestantes que seguiram o Protocolo Assistencial para trombofilias.

Das 109 gestações posteriores à intervenção com HBPM, 96,4% resultaram em nascidos vivos. Destes, 68% (74/109) foram a termo e 28,4% (31/109) pré-termo. O desenvolvimento de pré-eclâmpsia foi registrado em 15,6% (17/109) das gestações, com recorrência em 30,5% (11/36) dos casos. Aborto espontâneo e óbito fetal/perinatal perfizeram 0,9% (1/109) e 2,8% (3/109) do total de gestações tratadas, respectivamente. A comparação da frequência desses eventos em gestações prévias e posteriores ao tratamento com HBPM é apresentada na Figura 6.

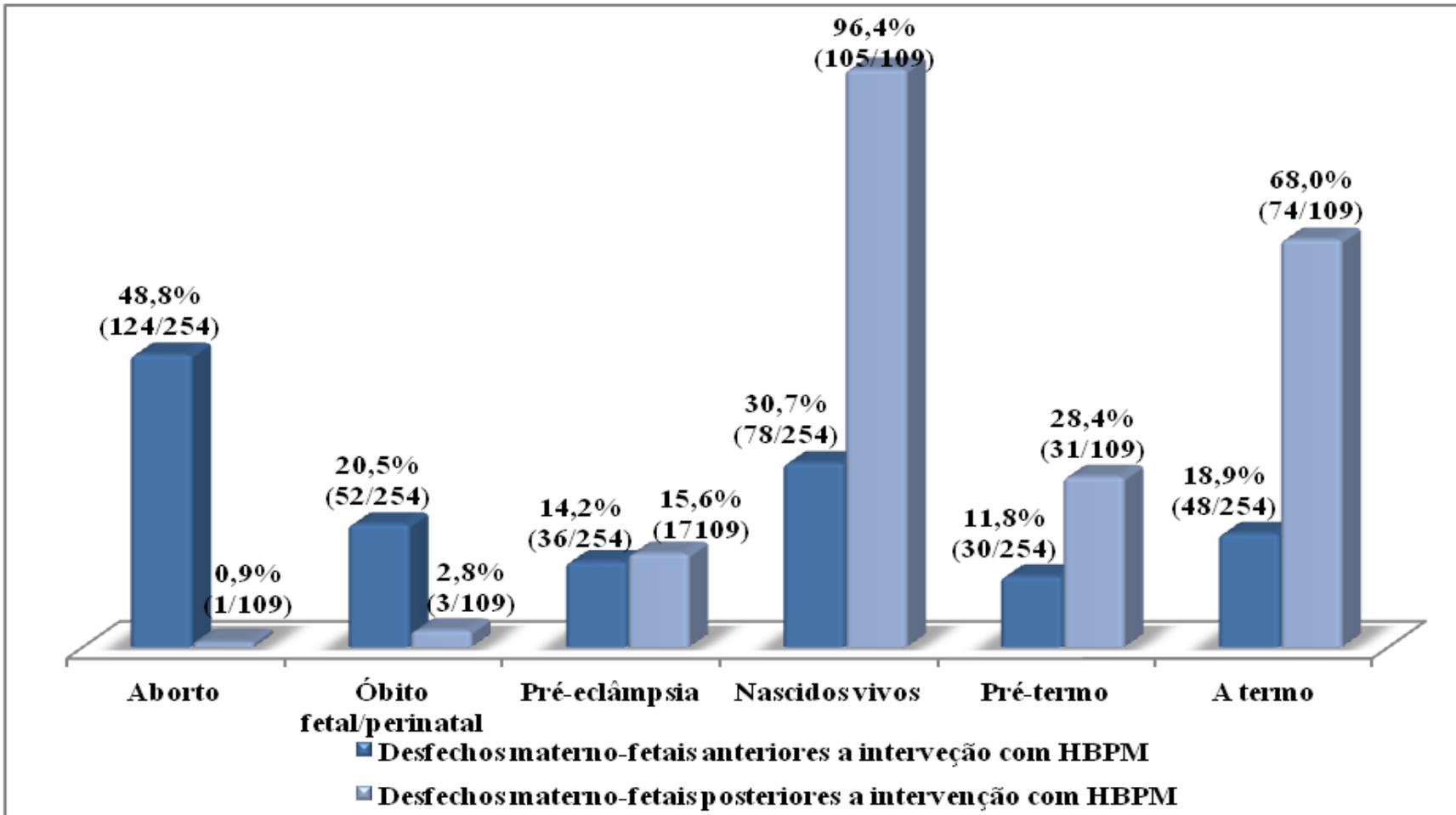


Figura 6 – Comparação das frequências de aborto espontâneo, óbito fetal/perinatal, pré-eclâmpsia, nascidos vivos, nascimentos pré-termo e a termo em gestações anteriores e posteriores à intervenção com heparina de baixo peso molecular.

Comparando-se os desfechos obstétricos materno-fetais das gestações prévias e posteriores ao tratamento com HBPM, verificou-se redução significativa de óbitos fetal/perinatal ($p < 0,0001$) e abortos espontâneos ($p < 0,0001$), e elevação significativa de nascimentos a termo ($p < 0,0001$) e de nascimentos pré-termo ($p < 0,05$). A chance de obter um recém-nascido vivo foi cerca de 3 (três) vezes maior com a administração de HBPM em relação ao não tratamento ($p < 0,0001$). Não se observou diferença estatisticamente significativa ao comparar-se a ocorrência de pré-eclâmpsia em gestações anteriores e posteriores à intervenção com enoxaparina (Tabela 5).

Tabela 5 – Desfechos materno-fetais das gestações prévias e subsequentes à intervenção terapêutica para trombofilias na gravidez.

Intervenção terapêutica para trombofilias				
	Antes	Depois	Valor p	RR (IC 95%)
	n (%)	n (%)		
<i>Aborto espontâneo</i>				
Presente	124 (48,8)	1 (0,9)	<0,0001**	0,02 (0,002 - 0,13)
Ausente	130 (51,2)	108 (99,1)		
<i>Óbito fetal/perinatal</i>				
Presente	52 (20,5)	3 (2,8)	<0,0001**	0,13 (0,04 - 0,42)
Ausente	202 (79,5)	106 (97,2)		
<i>Pré-eclâmpsia</i>				
Presente	36 (14,2)	17 (15,6)	ns	1,10 (0,65 - 1,87)
Ausente	218 (85,8)	92 (84,4)		
<i>Nascidos vivos</i>				
Presente	78 (30,7)	105 (96,4)	<0,0001**	3,14 (2,60 - 3,79)
Ausente	176 (69,3)	4 (3,6)		
<i>Nascimento pré-termo (IG <37 S)</i>				
Presente	30 (11,8)	31 (28,4)	0,0002*	2,41 (1,54 - 3,77)
Ausente	224 (88,2)	78 (71,6)		
<i>Nascimento a termo (IG ≥37 S)</i>				
Presente	48 (18,9)	74 (68,0)	<0,0001*	3,59 (2,70 - 4,78)
Ausente	206 (81,1)	35 (32,0)		

Legenda: *Teste Qui-quadrado com correção de Yates; ** Teste Exato de Fisher; IG – idade gestacional; S – semanas; ns - não significativo; RR - risco relativo.

6 DISCUSSÃO

O manejo das trombofilias no ciclo gravídico-puerperal muitas vezes envolve a terapia anticoagulante (BATES et al., 2012; RAMBALDI et al., 2013). Em mulheres com antecedente de complicações obstétricas, o efeito da profilaxia com HBPM na prevenção da recorrência destes eventos adversos tem sido objeto de intensa investigação (SARIG et al., 2009; FAWAD, 2010; KUPFERMINC et al., 2011; MCNAMEE et al., 2012a; GRANDONE et al., 2014). Todavia, os estudos que avaliaram a eficácia dessa estratégia terapêutica apresentam heterogeneidade de resultados devido, principalmente, a diferenças de características populacionais e definições clínicas (DE JONG et al., 2013). Muitos são conduzidos empiricamente sem a confirmação laboratorial da presença de marcadores para trombofilias hereditárias e/ou adquiridas na população estudada (BADAWY et al., 2008; CLARK et al., 2010; KAANDORP et al., 2010; DE VRIES et al., 2012; RODGER et al., 2014a).

Embora permaneçam dúvidas quanto ao potencial benéfico da utilização da HBPM durante a gravidez (EMPSON et al., 2005; JAUNIAUX et al., 2006; LASKIN et al., 2009; PIERANGELI et al., 2011) este tratamento tem sido frequentemente prescrito (RODGER, 2011; BATES et al., 2012; DE JONG et al., 2013) e, geralmente, os dados sugerem melhores resultados obstétricos nas mulheres com trombofilia e histórico de perdas fetais que receberam HBPM durante a gravidez, em relação ao não tratamento (SARTO et al., 2001; CARP et al., 2003; GRIS et al., 2004; SUCAK et al., 2010; MITIC et al., 2011; TORMENE et al., 2012). No trabalho de Brenner *et al.* (2005), o uso de enoxaparina (40mg/dia) durante a gestação de mulheres com abortos recorrentes e trombofilias resultou em 84,0% de nascidos vivos em comparação a 28,0% encontrado nas gestações anteriores à terapia antitrombótica (BRENNER et al., 2005b).

Acredita-se que, além da ação anticoagulante, a enoxaparina tenha um efeito anti-inflamatório, capaz de neutralizar os mecanismos pró-inflamatórios e citocinas envolvidas nas perdas gestacionais (DOLITZKY et al., 2006; FAWAD, 2010). Também parece desempenhar papel na promoção da implantação (DI SIMONE et al., 2007) e subsequente invasão do blastocisto no endométrio (FIEDLER; WURFEL, 2004).

A literatura evidencia que a frequência de nascimentos após intervenção anticoagulante em mulheres com trombofilia que referem complicações obstétricas prévias varia de 71,9% a 97,0% (FAWAD, 2010; SUCAK et al., 2010; MITIC et al., 2011; DE

SANCHO et al., 2012). Em 2009, estudo avaliando os efeitos da HBPM em 79 gestantes portadoras e não portadoras de trombofilias com história de perda fetal recorrente encontrou 83,8% de nascidos vivos contra 16,6% nas 283 gravidezes anteriores ao tratamento (MONIEN et al., 2009). Por sua vez, Kovac *et al.* (2013), em estudo prospectivo envolvendo pacientes portadoras de mutações trombofílicas, obteve 93,0% de nascidos vivos entre as gestações tratadas com HBPM (KOVAC et al., 2013). Estes resultados são similares aos obtidos na presente pesquisa, a qual demonstrou 96,4% de nascidos vivos dentre as 109 gestações tratadas com enoxaparina, em comparação a 30,7% das 254 gestações prévias ao diagnóstico e intervenção.

Assim como verificado em nosso trabalho, estudo recente realizado por Mutlu *et al.* (2014) descreve elevação significativa dos nascimentos em comparação as gestações anteriores à terapia antitrombótica. De acordo com estes autores, a frequência de nascidos vivos passou de 33,8% para 91,0% ($p < 0,0001$) (MUTLU et al., 2014). Outros pesquisadores também relatam número significativamente maior de nascidos vivos sob profilaxia com HBPM, quando comparado a gestações anteriores ($p < 0,05$) (BRENNER et al., 2000; GRANDONE et al., 2008; MITIC et al., 2011) ou grupos tratados de forma diferente ($p = 0,004$) (TORMENE et al., 2012). Em contraste com esses resultados, há estudos que não identificaram aumento significativo de nascidos vivos nas gestações que receberam tromboprolaxia, em comparação àquelas não tratadas (LASKIN et al., 2009; WARREN et al., 2009; CLARK et al., 2010; KAANDORP et al., 2010). Deve-se salientar, entretanto, que o número relativamente baixo de portadoras de trombofilias incluídas nas pesquisas citadas, bem como a presença de pacientes sem antecedente de desfecho obstétrico adverso, poderia explicar a discordância com outros autores (WARREN et al., 2009; CLARK et al., 2010).

Dados disponíveis mostram que, entre pacientes com marcadores séricos para trombofilia adquirida e/ou hereditária, cerca de 70,0% das gestações submetidas à tromboprolaxia evoluem para nascimentos a termo (MO et al., 2009; KOVAC et al., 2013). Nos estudos realizados por Brenner *et al.* (2000) e Fawad (2010), este desfecho foi identificado em 77,0% e 75,0% dos casos, respectivamente (BRENNER et al., 2000; FAWAD, 2010). Esses resultados vêm ao encontro do observado em nossa casuística, em que os nascidos vivos com idade gestacional superior a 37 semanas perfizeram 68,0% das gestações tratadas. Percentual superior de partos a termo (92,5%) foi relatado por Monien *et al.* (2009), contudo, apenas 27,8% (22/79) pacientes envolvidas no estudo possuíam marcadores para trombofilia, fato relevante, haja vista que, em comparação a não portadoras, pacientes com trombofilias possuem maior risco de partos pré-termo (FACCHINETTI, 2009).

Quando analisada a frequência de nascidos a termo em gestações anteriores, o presente estudo observou que a tromboprolifaxia com enoxaparina elevou em aproximadamente 3,6 vezes a chance de nascimentos com mais de 37 semanas de gestação (18,9% *versus* 68,0%) ($p < 0,0001$; RR 3,59). Em concordância com nosso resultado, estudo prévio avaliando a frequência deste desfecho em mulheres tratadas e não tratadas com HBPM encontrou percentual significativamente maior de nascimentos a termo no grupo submetido à intervenção, em comparação ao não tratado (88,0% *vs* 42,0%) [$p < 0,0001$; OR 10,09; IC 95% =4,00 – 29,3] (KUPFERMINC et al., 2011). É importante citar que dentre a literatura pesquisada, não foram encontrados estudos comparando a frequência de nascidos a termo em gestações prévias e subsequentes à terapia antitrombótica. Sendo assim, este trabalho contribui de forma importante para o conhecimento científico no que tange ao gerenciamento das trombofilias no período gravídico-puerperal.

Os nascimentos pré-termo perfizeram 28,4% das 109 gestações tratadas com enoxaparina, frequência esta bem superior à apresentada por Mo *et al.* (2009), para quem apenas 5,0% de todas as gestações que receberam enoxaparina em conjunto com AAS evoluíram para partos pré-termo (MO et al., 2009). Outros autores, entretanto, referem resultados semelhantes aos presentes, para os quais a frequência deste mesmo evento variou de 22,9% a 25% (De VRIES et al., 2012; KOVAC et al., 2013; ELMAHASHI et al., 2014). Os diferentes percentuais de nascimentos pré-termo observados entre os estudos podem estar relacionados a características individuais das pacientes incluídas. Descreve-se que fatores como idade materna, antecedente de parto pré-termo espontâneo, comportamentos de risco durante a gravidez, tipo de complicações em gestações anteriores, presença de infecções ou comorbidades hipertensivas são importantes determinantes da ocorrência de partos pré-termo (KRAMER et al., 2001; MATIJASEVICH et al., 2004; ARAUJO; TANAKA, 2007; BITTAR et al., 2010).

Contrariamente ao encontrado em nosso trabalho, cujo resultado revelou elevação significativa ($p < 0,0002$) de nascimentos pré-termo em comparação às gestações anteriores à terapia anticoagulante, meta-análise publicada recentemente descreveu redução do risco deste desfecho ($p < 0,05$; RR 0,77) em 288 mulheres com antecedentes de complicações obstétricas que utilizaram HBPM durante a gravidez. As participantes, no entanto, não foram confirmadas para presença de trombofilias adquiridas ou hereditárias (RODGER et al., 2014a). Por outro lado, ensaio randomizado não identificou diferença significativa ao comparar a frequência de nascimentos pré-termo em mulheres com trombofilia hereditária

tratadas com HBPM e AAS ou apenas AAS (22,9% vs 21,7%, respectivamente) (DE VRIES et al., 2012).

Acredita-se que a frequência significativamente maior de recém-nascidos com idade gestacional inferior a 37 semanas relatada em nossa pesquisa possa estar relacionada com a expressiva elevação do total de nascimentos em comparação às gestações prévias (96,4% vs 30,7%). Outro fator determinante da elevação de nascimentos pré-termo seria a origem da população deste estudo, proveniente de ambulatório de gestação de alto risco, a qual possui maior incidência ou reincidência de complicações gestacionais que tenham como consequência a necessidade da interrupção terapêutica da gestação (ROBERTSON et al., 2006; FACCHINETTI, 2009; DE JONG et al., 2013; RODGER et al., 2014b).

Abortamento espontâneo e perda fetal são complicações comumente relacionadas com a presença de anticorpos antifosfolípidos e trombofilias hereditárias (SARTO et al., 2001; GRANDONE et al., 2008; KOSAR et al., 2011). De maneira geral, o risco de abortamento aumenta de acordo com o número de episódios anteriores. Em mulheres com três casos por exemplo, o risco estimado de novo episódio é superior a 30,0% (GREAVES, 1999; MARTINELLI et al., 2002; BRANCH; KHAMASHTA, 2003; DE SANTIS et al., 2006; FORD & SCHUST, 2009), sendo ainda maior em portadoras de trombofilias (MONIEN et al., 2009). Este risco parece ser reduzido pela terapia anticoagulante durante a gravidez (BRENNER et al., 2000; KUPFERMINC et al., 2001; CARP et al., 2003; GRANDONE et al., 2008), no entanto, em mulheres com múltiplas perdas (≥ 4), a chance de uma gravidez bem sucedida é modesta (SUCAK et al., 2010).

Em meta-análise publicada em 2010, concluiu-se que o tratamento com heparina (HNF ou HBPM) em conjunto com AAS reduziu o risco de aborto espontâneo (OR 0,39; IC95%= 0,24–0,65) em mulheres com abortos recorrentes relacionados à SAF (ZIAKAS et al., 2010). Por sua vez, Tormene *et al.* (2012) em estudo observacional envolvendo portadoras de mutação do gene da protrombina e/ou FVL, verificaram redução significativa do número de abortos espontâneos ($p < 0,0001$) entre gestações que receberam profilaxia anteparto com HBPM (TORMENE et al., 2012). Esses resultados não diferem dos evidenciados na presente pesquisa, na qual se encontrou efeito protetor da HBPM sobre a ocorrência de aborto espontâneo (RR 0,02). Apenas 0,9% das gestações que receberam intervenção com enoxaparina evoluíram para esta complicação, em comparação a 48,8% das gestações prévias ao tratamento.

O referido percentual de abortos após intervenção antitrombótica encontra-se abaixo do apresentado por outros estudos, os quais referem frequência deste desfecho variando de 4,3

a 23,9% (MO et al., 2009; MONIEN et al., 2009; KOSAR et al., 2011; DE VRIES et al., 2012). Esta variação pode ser justificada, entre outras razões, pela ampla variedade do risco clínico das mulheres incluídas nos diferentes estudos (D'IPPOLITO et al., 2011; MUTLU et al., 2014).

Na literatura, há estudos que não identificaram efeitos importantes do tratamento anticoagulante com HBPM na redução de perdas fetais precoces (<20 semanas gestacionais) e/ou tardias (>20 semanas gestacionais) em gestantes (VISSER et al., 2011; RODGER et al., 2014a). Todavia, assim como reconhecido por estes autores, o número relativamente pequeno de gestantes com trombofilia incluídas nos citados estudos compromete a exclusão dos efeitos benéficos da HBPM neste grupo de pacientes. No entanto, deve-se considerar que a HBPM pode não ter influência sobre todos os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nas perdas fetais (VISSER et al., 2011; RODGER et al., 2014a).

A probabilidade da a terapia com HBPM prevenir mortes fetais após a 20ª semana de gestação foi corroborada pelos dados obtidos na presente pesquisa, considerando o achado de 20,5% de óbitos fetal/perinatal nas gestações prévias à intervenção anticoagulante, comparado a 2,8% daquelas que receberam tratamento ($p < 0,0001$). Assim como verificado neste trabalho, outros estudos realizados com gestantes portadoras de trombofilias relataram redução significativa na frequência deste desfecho entre as gestações tratadas (GRIS et al., 2011; GIANCOTTI et al., 2012). Em recente publicação, a comparação dos resultados obstétricos de 87 gestantes positivas para trombofilias evidenciou que as intervenções com HBPM ou HBPM associada ao AAS foram significativamente protetoras para perdas fetais, quando comparada ao ácido acetilsalicílico isolado (GIANCOTTI et al., 2012). Para De Vries *et al.* (2012), a frequência de óbito fetal/neonatal passou de 32,9% para 1,5% após tratamento com HBPM e AAS (DE VRIES et al., 2012). Em concordância com esses resultados, estudo prévio envolvendo pacientes com deficiência de anticoagulantes naturais não relatou ocorrência de perdas fetais entre as que receberam tromboprolifaxia contra 45,0% daquelas sem tromboprolifaxia ($p < 0,0001$) (FOLKERINGA et al., 2007).

Apesar das trombofilias não serem a causa da pré-eclâmpsia, podem contribuir para a expressão da doença (BATES et al., 2008). Descreve-se que mesmo na presença de tromboprolifaxia, mulheres com trombofilia possuem risco aumentado para ocorrência de pré-eclâmpsia (KALK et al., 2004). Quando referido episódio prévio, o risco de recorrência desta complicação em gestações subsequentes é importante, variando entre 25% a 65% (VAN RIJN et al., 2006; CUDIHY; LEE, 2009).

Em concordância com a literatura corrente, este estudo observou recorrência de pré-eclâmpsia em 30,5% (11/36) das pacientes. Esta complicação foi verificada em 15,6% das gestações que receberam enoxaparina e em 14,6% daquelas anteriores a este tratamento. Estes valores discordam daqueles apresentados por Kupferminc *et al.* (2011), para os quais o desenvolvimento de pré-eclâmpsia foi verificado em 4,6% das gestações tratadas com enoxaparina em comparação a 37% das não tratadas (KUPFERMINC *et al.*, 2011), bem como daqueles reportados por De Vries *et al.* (2012), que observaram redução de 68,0% para 15,7% na frequência deste evento após trombotoprofilaxia com HBPM e AAS (DE VRIES *et al.*, 2012).

A presente pesquisa não encontrou diferença significativa na ocorrência de pré-eclâmpsia em gestações anteriores e subsequentes à intervenção com enoxaparina, havendo necessidade de maior número de participantes para confirmar os efeitos da HBPM sobre o risco desta complicação. Dois estudos envolvendo número maior de participantes sugerem que a HBPM, administrada no início da próxima gravidez, reduz a ocorrência de pré-eclâmpsia, ambos, no entanto, foram limitados a gestantes com trombofilias hereditárias (BRENNER *et al.*, 2005^a; DE VRIES *et al.*, 2012). No primeiro estudo, a incidência de pré-eclâmpsia nas 180 mulheres tratadas com enoxaparina 80mg/dia foi de 4,4% em comparação a 14,3% nas gestações anteriores (BRENNER *et al.*, 2005a). O segundo estudo, multicêntrico randomizado, envolvendo 139 gestantes com história prévia de pré-eclâmpsia tratadas com HBPM associada ao AAS demonstrou significativa redução no risco de recorrência deste evento (DE VRIES *et al.*, 2012).

Mais recentemente, revisão sistemática e meta-análise conduzida por Rodger *et al.* (2014), também demonstrou redução significativa do risco de pré-eclâmpsia (RR 0,46; IC95%=0,28-0,75) ao comparar a profilaxia versus não profilaxia com HBPM em gestantes com antecedente de complicações obstétricas, portadoras e não portadoras de trombofilias (RODGER *et al.*, 2014a). Outros estudos, entretanto, não verificaram qualquer diferença significativa na ocorrência deste evento ao comparar grupos tratados com HBPM, HBPM e AAS versus AAS (VISSER *et al.*, 2011) ou placebo (KAANDORP *et al.*, 2010).

Até o momento, não foram publicados ensaios randomizados controlados por placebo avaliando a eficácia dos anticoagulantes na prevenção de pré-eclâmpsia em mulheres com anticorpos antifosfolípidos e/ou trombofilias hereditárias (BATES, 2013) e estratégias altamente eficazes para prevenção desta complicação em gravidezes subsequentes ainda são desconhecidas (RODGER *et al.*, 2014b). Há evidências indicando que o AAS oferece reduções modestas do risco de desenvolvimento de pré-eclâmpsia em pacientes com episódio

prévio (DULEY et al., 2007), com maior eficácia quando a administração é iniciada antes de 16 semanas de gravidez (BUJOLD et al., 2010; ROBERGE et al., 2012). Pressupõe-se que este antiagregante plaquetário em baixas doses (75-100mg/dia) pode impedir ou postergar o desenvolvimento da pré-eclâmpsia, visto que essa condição está associada à insuficiente produção de prostaciclina e excessiva produção de tromboxano, vasoconstritor que estimula a agregação plaquetária (DULEY et al., 2007; BATES et al., 2012). Deve-se salientar que a utilização de HBPM associada ao AAS pelas pacientes do presente estudo foi em virtude da presença de anticorpos antifosfolípidos.

Embora recentemente descrito que os efeitos da HBPM na redução do risco de pré-eclâmpsia são independentes da administração concomitante de AAS (GHIDINI, 2014), sugere-se que a dose utilizada e tempo de início da profilaxia são fatores que podem influenciar na prevenção desta complicação (CHEN *et al.*, 2012). Afirma-se, contudo, que o risco de pré-eclâmpsia é principalmente influenciado por características individuais da paciente, como hipertensão, diabetes mellitus, doença renal subjacente, alto índice de massa corporal, idade avançada e episódio prévio de pré-eclâmpsia (DUCKITT; HARRINGTON, 2005; PABINGER, 2009).

De modo geral, os dados disponíveis sobre efeitos da terapia com HBPM na redução do risco de complicações obstétricas são limitados, há poucos estudos analisando seu impacto sobre cada complicação separadamente (DULEY et al., 2007; GHIDINI, 2014). Ademais, o momento ideal de iniciação e o esquema posológico na gravidez são fatores não adequadamente investigados (PATEL et al., 2011), com relação à enoxaparina, por exemplo, há relatos de intervenções com doses fixas variando de 20mg/dia a 80mg/dia (BRENNER et al., 2000; MO et al., 2009; KUPFERMINC et al., 2011). Em estudo prospectivo comparando duas doses de enoxaparina, 40mg/dia para mulheres com único defeito trombofílico e 80mg/dia para mulheres com defeitos trombofílicos combinados, os resultados clínicos obtidos foram semelhantes (BRENNER et al., 2005b). Da mesma forma, Fouda *et al.* (2010) verificaram que a utilização de dose maior de HBPM (40mg/dia) e AAS em mulheres com SAF não diferiu significativamente, em relação a nascidos vivos, comparada a dose menor de HBPM (20mg/dia) e AAS (FOUDA et al., 2010).

Ressalta-se que a dose de enoxaparina sódica utilizada pelas pacientes deste estudo foi norteada pelo Sistema de Pontuação adaptado de Sarig *et al.* (2009), o qual foi considerado particularmente útil para estimar o risco individual de eventos adversos e proporcionar uma avaliação padronizada da severidade dos desfechos obstétricos anteriores (SARIG et al., 2009). Contudo, o julgamento clínico - elemento central da profissão médica - foi soberano na

determinação da dose prescrita para intervenção. Esse recurso é essencial para diagnóstico e tomada de decisão, oferecendo contribuição valiosa na minimização de impactos negativos e adequada interpretação dos resultados científicos (CARDOSO et al., 2003; KIENLE; KIENE, 2011).

Considerando que os resultados disponíveis sobre o papel da HBPM durante a gravidez são heterogêneos (D'IPPOLITO, 2011), havendo contrariedade em instituir ou não a terapêutica anticoagulante, como demonstrado na oitava e nona edição do “*Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*” (BATES et al., 2008; BATES et al., 2012), os dados obtidos neste trabalho acrescentam evidências a respeito da magnitude dos benefícios da HBPM sobre o prognóstico materno-fetal e sugerem oferecer tratamento pré-natal com exoparina para gestantes com marcadores séricos para trombofilias e história de complicações obstétricas. Propõe-se que sejam realizados ensaios clínicos de grande escala, com população homogênea, para fornecer evidências robustas e definir padrões de prática clínica para a prevenção de complicações associadas a trombofilias.

7 CONCLUSÃO

Os dados obtidos neste trabalho permitem concluir que:

- 1) Houve redução significativa de abortamento espontâneo e óbito fetal/perinatal em gestações tratadas com enoxaparina.
 - a) A frequência de abortamento espontâneo em gestações anteriores à intervenção com enoxaparina foi de 48,8% e de 0,9% após o tratamento.
 - b) A frequência de óbito fetal/perinatal passou de 20,5% para 2,8% após intervenção com enoxaparina durante a gestação.

- 2) Não houve diferença significativa entre a ocorrência de pré-eclâmpsia nas gestações tratadas com enoxaparina, em comparação às gestações anteriores ao tratamento.
 - c) A ocorrência de pré-eclâmpsia nas gestações anteriores e subsequentes à intervenção com enoxaparina foi similar, com frequência de 14,2% e 15,6%, respectivamente.

- 3) Houve elevação significativa de nascidos vivos em gestações tratadas com enoxaparina.
 - d) A frequência total de nascidos vivos foi de 30,7% nas gestações anteriores à intervenção com enoxaparina e 96,4% nas gestações posteriores a esta terapia.
 - e) A frequência de nascimentos pré-termo em gestações anteriores à intervenção com enoxaparina era de 11,8% e passou para 28,4% após o tratamento.
 - f) Os nascimentos a termo perfizeram frequência de 18,9% nas gestações prévias à intervenção com enoxaparina e de 68,0% nas gestações posteriores a esta intervenção.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho gerou novos conhecimentos sobre os efeitos da terapêutica com HBPM em gestantes com marcadores séricos para trombofilias e propiciou Ação Civil Pública no Ministério Público Federal a fim de proporcionar o fornecimento gratuito do medicamento ENOXAPARINA para tratamento das gestantes, no intuito da preservação de sua saúde e do feto.

A gestação, muitas vezes, é a única oportunidade para a identificação de marcadores para trombofilia e o tratamento pode mudar drasticamente tanto o resultado da gravidez quanto qualidade de vida da mulher. Esperamos contribuir para que não seja negada assistência adequada àquelas que necessitam.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS¹

Abou-Nassar K, Carrier M, Ramsay T, Rodger MA. The association between antiphospholipid antibodies and placenta mediated complications: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2011; 128(1):77-85.

Abu-heija A. Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss: Is heparin still the drug of choice?. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2014; 14(1): e26-36.

Alalaf S. Bemiparin versus low dose aspirin for management of recurrent early pregnancy losses due to antiphospholipid antibody syndrome. *Arch Gynecol Obstet.* 2012; 285(3): 641-7.

Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002; 101(1)6-14.

Alijotas-Reig J, Casellas-Caro M, Ferrer-Oliveras R, Llurba-Olive E, Hermosilla E, Vilardell-Tarres M, et al. Are anti-beta-glycoprotein-I antibodies markers for recurrent pregnancy loss in lupus anticoagulant/anticardiolipin seronegative women? *Am J Reprod Immunol.* 2008; 60(3):229-37.

Araujo BF, Tanaka AC. [Risk factors associated with very low birth weight in a low-income population]. *Cad Saude Publica.* 2007; 23(12):2869-77.

¹ Zárate P. organizador; Andrade SMO, Aydos RD. Colaboradores. Diretrizes para elaboração de tese e dissertações. Campo Grande: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro Oeste.

Avila WS, Grinberg M. [Anticoagulation, pregnancy and cardiopathy. A triad, three dominions and five moments]. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 84(1):44-8.

Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res.* 2004; 114(5–6):409–414.

Badawy AM, Khiary M, Sherif LS, Hassan M, Ragab A, Abdelall I. Low-molecular weight heparin in patients with recurrent early miscarriages of unknown aetiology. *J Obstet Gynaecol.* 2008; 28(3):280-4.

Baglin T, Gray E, Greaves M, Beverley JH, Keeling D, Machin S, et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol.* 2010; 149(2):209-20.

Bates SM. Preventing thrombophilia-related complications of pregnancy: an update. *Expert Rev Hematol.* 2013; 6(3):287-300.

Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO, et al. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141(Suppl 2): e691S-736S.

Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008; 133(Suppl6):844s-86s.

Benedetto C, Marozio L, Tavella AM, Salton L, Grivon S, Di Giampaolo F. Coagulation disorders in pregnancy: acquired and inherited thrombophilias. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1205:106-17.

Bergen NE, Jaddoe VW, Timmermans S, Hofman A, Lindemans J, Russcher H, et al. Homocysteine and folate concentrations in early pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes: the Generation R Study. *BJOG*. 2012;119(6):739-51.

Bittar RE, Fonseca EBD, Zugaib M. Prediction and prevention of preterm delivery. *Femina*. 2010; 38(1):13-22.

Bose P, Black S, Kadyrov M, Weissenborn U, Neulen J, Regan L, et al. Heparin and aspirin attenuate placental apoptosis in vitro: implications for early pregnancy failure. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 192(1):23-30.

Branch DW, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management, and controversies. *Obstet Gynecol*. 2003; 101(6):1333-44.

Brazão ML, Silva AS, Gaspar J, Barros C, Pereira H, Araújo JN. [Thrombophilia and recurrent miscarriages]. *Medicina Interna*. 2010; 17(4):191-9.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. *Gestação de Alto Risco. Manual Técnico*. 5ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2012 (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução CNS/MS nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Dispõem sobre as diretrizes e normas regulamentadoras para pesquisas envolvendo seres humanos. *Diário Oficial da União, Brasília (DF)*; 2013. 13; Sec 1:59.

Brenner B. Antithrombotic prophylaxis for women with thrombophilia and pregnancy complications--Yes. *J Thromb Haemost*. 2003; 1(10):2070-2.

Brenner B, Bar J, Ellis M, Yarom I, Yohai D, Samueloff A. Effects of enoxaparin on late pregnancy complications and neonatal outcome in women with recurrent pregnancy loss and thrombophilia: results from the Live-Enox study. *Fertil Steril*. 2005a; 84(3): 770-3.

Brenner B, Hoffman R, Blumenfeld Z, Weiner Z, Younis JS. Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin. *Thromb Haemost*. 2000; 83(5):693-7.

Brenner B, Hoffman R, Carp H, Dulitsky M, Younis J. Efficacy and safety of two doses of enoxaparin in women with thrombophilia and recurrent pregnancy loss: the LIVE-ENOX study. *J Thromb Haemos*. 2005b; 3(2):227-9.

Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2010; 116(2):402-14.

Cardoso RL, Tibúrcio PLN, Souza E Silva NA. Julgamento clínico - A ciência e a compreensão da racionalidade humana no processo de decisão clínica. *Rev. SOCERJ*. 2003; 16(2):124-132.

Carp H, Dolitzky M, Inbal A. Thromboprophylaxis improves the live birth rate in women with consecutive recurrent miscarriages and hereditary thrombophilia. *J Thromb Haemost*. 2003; 1(3):433-8.

Check JH. The use of heparin for preventing miscarriage. *Am J Reprod Immuno*. 2012; 67(4): 326-33.

Chen Y, Wu XX, Tan JP, Liu ML, Liu YL, Zhang JP. Effects of low molecular weight heparin and heparin-binding epidermal growth factor on human trophoblast in first trimester. *Fertil Steril*. 2012; 97(3):764-70.

Clark P, Walker ID, Langhorne P, Crichton L, Thomson A, Greaves M, et al. SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage. *Blood*. 2010; 115(21):4162-7.

Cudihy D, Lee RV. The pathophysiology of pre-eclampsia: current clinical concepts. *J Obstet Gynaecol*. 2009; 29(7):576-82.

Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap LC 3rd, Wenstrom KD, editors. *Williams obstetrics*. 22^a edition. New York: McGraw Hill; 2005.

D'Ippolito S, Ortiz AS, Veglia M, Tersigni C, Di Simone N. Low molecular weight heparin in obstetric care: a review of the literature. *Reprod Sci*. 2011; 18(7):602-13.

Danowski A, Rego J, Kakehasi AM, Funke A, Carvalho JF, Lima IV, et al. Guidelines for the treatment of antiphospholipid syndrome. *Rev. Bras. Reumatol*. 2013; 53(2):184-192.

Dargaud Y, Rugeri L, Vergnes MC, Arnuti B, Miranda P, Negrier C, et al. A risk score for the management of pregnant women with increased risk of venous thromboembolism: a multicentre prospective study. *Br J Haematol*. 2009; 145(6):825-35.

Davenport WB, Kutteh WH. Inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: a review of screening patterns and recommendations. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014; 41(1):133-44.

de Jong PG, Goddijn M, Middeldorp S. Antithrombotic therapy for pregnancy loss. *Hum Reprod Update.* 2013; 19(6):656-73.

de Sancho MT, Khalid S, Christos PJ. Outcomes in women receiving low-molecular-weight heparin during pregnancy. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2012; 23(8):751-5.

de Santis M, Cavaliere AF, Straface G, Di Gianantonio E, Caruso A. Inherited and acquired thrombophilia: pregnancy outcome and treatment. *Reprod Toxicol.* 2006; 22(2):227-33.

de Stefano V, Martinelli I, Rossi E, Battaglioli T, Za T, Mannuccio Mannucci P, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in pregnancy and puerperium without antithrombotic prophylaxis. *Br J Haematol.* 2006; 135(3):386-91.

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

Deepa PR, Varalakshmi P. Protective effect of low molecular weight heparin on oxidative injury and cellular abnormalities in adriamycin-induced cardiac and hepatic toxicity. *Chem Biol Interact.* 2003; 146(2):201-10.

Deepa PR, Varalakshmi P. Influence of a low-molecular-weight heparin derivative on the nitric oxide levels and apoptotic DNA damage in adriamycin-induced cardiac and renal toxicity. *Toxicology*. 2006; 217(2-3):176-83.

Dekker GA. Risk factors for preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol*. 1999; 42(3):422-35.

Demir C, Dilek I. Natural coagulation inhibitors and active protein c resistance in preeclampsia. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010; 65(11):1119-22.

Deruelle P, Coulon C. The use of low-molecular-weight heparins in pregnancy--how safe are they? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007; 19(6):573-7.

Di Simone N, Di Nicuolo F, Sanguinetti M, Ferrazzani S, D'Alessio MC, Castellani R, et al. Low-molecular weight heparin induces in vitro trophoblast invasiveness: role of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors. *Placenta*. 2007; 28(4):298-304.

Dizon-Townson D, Miller C, Sibai B, Spong CY, Thom E, Wendel G Jr, et al. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. *Obstet Gynecol*. 2005; 106(3):17-24.

do Prado AD, Piovesan DM, Staub HL, Horta BL. Association of anticardiolipin antibodies with preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2010;116(6):1433-43.

Dodd JM, McLeod A, Windrim RC, Kingdom J. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 24(7):CD006780.

Dolitzky M, Inbal A, Segal Y, Weiss A, Brenner B, Carp H. A randomized study of thromboprophylaxis in women with unexplained consecutive recurrent miscarriages. *Fertil Steril*. 2006; 86(2):362-6.

Doyle NM, Monga M. Thromboembolic disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2004; 31(2):319-44, vi.

Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2005; 330(7491):565.

Duhl AJ, Paidas MJ, Ural SH, Branch W, Casele H, Cox-Gill J, et al. Antithrombotic therapy and pregnancy: consensus report and recommendations for prevention and treatment of venous thromboembolism and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 197(5):457.e1-21.

Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(2):CD004659.

Dusse LM, Carvalho MG, Braganca WF, Paiva SG, Godoi LC, Guimaraes DA, et al. Inherited thrombophilias and pre-eclampsia in Brazilian women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007; 134(1):20-3.

Elmahashi MO, Elbareg AM, Essadi FM, Ashur BM, Adam I. Low dose aspirin and low-molecular-weight heparin in the treatment of pregnant Libyan women with recurrent miscarriage. *Biomed Central Research Notes* [on line]. 2014; 7(23). [Acesso em 02/07/2014]. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1756-0500-7-23.pdf>.

Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(2):CD002859.

Empson M, Lassere M, Craig JC, Scott JR. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol*. 2002; 99(1):135-44.

Erden O, Imir A, Guvenal T, Muslehiddinoglu A, Arici S, Celtin M. Investigation of the effects of heparin and low molecular weight heparin on E-cadherin and laminin expression in rat pregnancy by immunohistochemistry. *Human Reproduction*. 2006; 21 (11): 3014-30.

Facchinetti F ML, Frusca T, Grandone E, Venturini P, Tiscia GL, Zatti S, Benedetto C. Maternal Thrombophilia and risk of recurrence of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2009; 200(1):46.e1-5.

Fagundes I, Borges RK, Schiavo N, Neumann J, Muhelen CA, Staub HL. Síndrome Antifosfolipídica e Morbidade Gestacional. *Scientia Medica*. 2005; 15:179-88.

Fawad S. Role of anti-thrombotic therapy for recurrent pregnancy loss due to anti-phospholipid syndrome. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2010; 22(3):197-200.

Fawzy M, Shokeir T, El-Tatongy M, Warda O, El-Refaiey AA, Mosbah A. Treatment options and pregnancy outcome in women with idiopathic recurrent miscarriage: a randomized placebo-controlled study. *Arch Gynecol Obstet*. 2008; 278(1):33-8.

Fiedler K, Wurfel W. Effectivity of heparin in assisted reproduction. *Eur J Med Res*. 2004; 9(4):207-14.

Figueiró-Filho EA, Oliveira VM. Associação entre abortamentos recorrentes, perdas fetais, pré-eclâmpsia grave e trombofilias hereditárias e anticorpos antifosfolípides em mulheres do Brasil Central. *Rev Bras de Ginecol Obst.* 2007;29(11):561-7.

Folkeringa N, Brouwer JL, Korteweg FJ, Veeger NJ, Erwich JJ, Holm JP, et al. Reduction of high fetal loss rate by anticoagulant treatment during pregnancy in antithrombin, protein C or protein S deficient women. *Br J Haematol.* 2007; 136(4):656-61.

Ford HB, Schust DJ. Recurrent Pregnancy Loss: Etiology, Diagnosis, and Therapy. *Rev Obstet Gynecol.* 2009;2(2):76-83.

Fouda UM, Sayed AM, Ramadan DI, Fouda IM Efficacy and safety of two doses of low molecular weight heparin (enoxaparin) in pregnant women with a history of recurrent abortion secondary to antiphospholipid syndrome. *J Obstet Gynaecol.* 2010; 30(8):842-6.

Galambosi PJ, Kaaja R, Stefanovic V, Ulander L-M. Safety of low-molecular-weight heparin during pregnancy: a retrospective controlled cohort study. 2012; 163(2):154–9.

Galarza-Maldonado C, Kourilovitch MR, Perez-Fernandez OM, Gaybor M, Cordero C, Cabrera S, et al. Obstetric antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* 2012; 11(4):288-95.

Ghidini A. Overview of low molecular weight heparin for preventative treatment of adverse obstetric outcomes related to abnormal placentation. *Prenat Diagn.* 2014; 34(7)6:49-54.

Giancotti A, La Torre R, Spagnuolo A, D'Ambrosio V, Cerekja A, Piazzè J, et al. Efficacy of three different antithrombotic regimens on pregnancy outcome in pregnant women affected by recurrent pregnancy loss. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012; 25(7):1191-4.

Giannubilo SR, Tranquilli AL. Anticoagulant therapy during pregnancy for maternal and fetal acquired and inherited thrombophilia. *Curr Med Chem*. 2012; 19(27):4562-71.

Gibson PS. Anticoagulants and pregnancy: When are they safe? *Cleve Clin J Med*. 2009; 76(2):113-127.

Girardi G, Redecha P, Salmon JE. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. *Nat Med*. 2004; 10(11):1222-6.

Goel N, Tuli A, Choudhry R. The role of aspirin versus aspirin and heparin in cases of recurrent abortions with raised anticardiolipin antibodies. *Med Sci Monit*. 2006; 12(3):132-6.

Grandone E, De Stefano V, Rossi E, Cappucci F, Colaizzo D, Margaglione M. Antithrombotic prophylaxis during pregnancy in women with deficiency of natural anticoagulants. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2008; 19(3):226-30.

Grandone E, Villani M, Dentali F, Tiscia GL, Colaizzo D, Cappucci F, et al. Low molecular weight heparin in pregnancies after ART a retrospective study. *Thromb Res*. 2014; 134(2):336-9.

Greaves M. Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Lancet*. 1999; 353(9161):1348-53.

Greer IA. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet*. 1999; 10(353):1258-65.

Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood*. 2005; 106(2):401-7.

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

Gris JC, Lissalde-Lavigne G, Quere I, Dauzat M, Mares P. Prophylaxis and treatment of thrombophilia in pregnancy. *Curr Opin Hematol*. 2006; 13(5):376-81.

Gris JC, Mercier E, Quéré I, Lavigne-Lissalde G, Cochery-Nouvellon E, Hoffet M, et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood*. 2004; 103(10):3695-9.

Haemostasis and Thrombosis Task Force, British Committee for Standards in Haematology. Investigation and management of heritable thrombophilia. *Br J Haematol*. 2001; 114(3):512-28.

Han AR, Ahn H, Vu P, Park JC, Gilman-Sachs A, Beaman K, et al. Obstetrical outcome of anti-inflammatory and anticoagulation therapy in women with recurrent pregnancy loss or unexplained infertility. *Am J Reprod Immunol*. 2012; 68(5):418-27.

Hayashi M, Inoue T, Hoshimoto K, Hirabayashi H, Negishi H, Ohkura T. The levels of five markers of hemostasis and endothelial status at different stages of normotensive pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002; 81(3):208-13.

Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest*. 2001; 119(1):64s-94s.

Ismail SK, Higgins JR. Hemostasis in pre-eclampsia. *Semin Thromb Hemost*. 2011; 37(2):111-7.

Jackson BR, Holmes K, Phansalkar A, Rodgers GM. Testing for hereditary thrombophilia: a retrospective analysis of testing referred to a national laboratory. *BMC Clin Pathol* 2008; 8:3.

James AH. Pregnancy and thrombotic risk. *Crit Care Med*. 2010; 38(2):S57-63.

Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, Exalto N. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Hum Reprod*. 2006; 21(9):2216-22.

Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin or anticoagulants for treating recurrent miscarriage in women without antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 21(1):CD004734.

Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA, Hutten BA, Verhoeve HR, Hamulyák K, et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med*. 2010; 362(17):1586-96.

Kalk JJ, Huisjes AJ, de Groot CJ, van Beek E, van Pampus MG, Spaanderman ME, et al. Recurrence rate of pre-eclampsia in women with thrombophilia influenced by low-molecular-weight heparin treatment? *Neth J Med*. 2004; 62(3):83-7.

Keeling D, Mackie I, Moore GW, Greer IA, Greaves M. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol.* 2010; 157(1): 47-58.

Kher A, Bauersachs R, Nielsen JD. The management of thrombosis in pregnancy: role of low-molecular-weight heparin. *Thromb Haemost.* 2007; 97(4):505-13.

Kienle GS, Kiene H. Clinical judgement and the medical profession. *J Eval Clin Pract.* 2011; 17(4):621-7.

Kosar A, Kasapoglu B, Kalyoncu S, Turan H, Balcik OS, Gumus EI. Treatment of adverse perinatal outcome in inherited thrombophilias: a clinical study. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2011; 22(1):14-8.

Kovac M, Mikovic Z, Mitic G, Djordjevic V, Mandic V, Rakicevic L, et al. Does Anticoagulant Therapy Improve Pregnancy Outcome Equally, Regardless of Specific Thrombophilia Type?. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2013; 20(2):184-9.

Kramer MS, Goulet L, Lydon J, Séguin L, McNamara H, Dassa C, et al. Socio-economic disparities in preterm birth: causal pathways and mechanisms. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2001; 15(2):104-23.

Kupfermanc MJ, Rimon E, Many A, Sharon M, Lessing JB, Gamzu R. Low molecular weight heparin treatment during subsequent pregnancies of women with inherited thrombophilia and previous severe pregnancy complications. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24(8):1042-5

Kupferminc MJ, Fait G, Many A, Lessing JB, Yair D, Bar-Am A, et al. Low-molecular-weight heparin for the prevention of obstetric complications in women with thrombophilias. *Hypertens Pregnancy*. 2001; 20(1): 35-44.

Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA, Crowther MR, Ginsberg JS, Hawker GA, et al. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA Trial. *J Rheumatol*. 2009; 36(2):279-87.

Lima J. Trombofilias e gravidez. *Boletim da SPHM* . 2006; 21(3):6-23.

Lockwood CJ. Inherited thrombophilias in pregnant patients: detection and treatment paradigm. *Obstet Gynecol*. 2002; 99(2): 333-41.

Louzada-Jr PSS, Voltarelli JC, Donadi EA. Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide. *Medicina, Ribeirão Preto*. 1998; 31:305-15.

Lussana F, Dentali F, Abbate R, d'Aloja E, D'Angelo A, De Stefano V, et al. Screening for thrombophilia and antithrombotic prophylaxis in pregnancy: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISET). *Thromb Res*. 2009; 124(5):e19-25.

Martinelli I, De Stefano V, Taioli E, Paciaroni K, Rossi E, Mannucci PM. Inherited thrombophilia and first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. *Thromb Haemost*. 2002; 87(5):791-5.

Martinez-Zamora MA, Cervera R, Balasch J. Recurrent miscarriage, antiphospholipid antibodies and the risk of thromboembolic disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012; 43(3):265-74.

McNamee K, Dawood F, Farquharson RG. Thrombophilia and early pregnancy loss. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2012a; 26(1):91-102.

McNamee K, Dawood F, Farquharson RG. Recurrent miscarriage and thrombophilia: an update. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2012; 24(4):229-34.

Mello G, Parretti E, Marozio L, Pizzi C, Lojacono A, Frusca T, et al. Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia: results of a large-scale, case-controlled study. *Hypertension.* 2005;46(6):1270-4.

Micle O, Muresan M, Antal L, Bodog F, Bodog A. The influence of homocysteine and oxidative stress on pregnancy outcome. *J Med Life.* 2012;5(1):68-73.

Middeldorp S, Levi M. Thrombophilia: an update. *Semin Thromb Hemost.* 2007; 33(6):563-72.

Mitić G, Mikić AN, Povazan L, Mitreski A, Kopitović V, Vejnović T. Thromboprophylaxis implementation during pregnancy in women with recurrent foetal losses and thrombophilia. *Med Pregl.* 2011; 64(9-10):471-5.

Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch W, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement of an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006; 4(2):295-306.

Mo D, Saravelos S, Metwally M, Makris M, Li TC. Treatment of recurrent miscarriage and antiphospholipid syndrome with low-dose enoxaparin and aspirin. *Reprod Biomed Online.* 2009; 19(2):216-20.

Monien S, Kadecki O, Baumgarten S, Salama A, Dörner T, Kiesewetter H. Use of heparin in women with early and late miscarriages with and without thrombophilia. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2009; 15(6):636-44.

Mujawar SA, Patil VW, Daver RG. Study of serum homocysteine, folic Acid and vitamin b(12) in patients with preeclampsia. *Indian J Clin Biochem.* 2011; 26(3):257-60.

Mulla MJ, Myrtolli K, Brosens JJ, Chamley LW, Kwak-Kim JY, Paidas MJ Antiphospholipid antibodies limit trophoblast migration by reducing IL-6 production and STAT3 activity. *Am J Reprod Immunol.* 2010; 63(5):339-48.

Mutlu I, Mutlu MF, Biri A, Bulut B, Erdem M, Erdem A. Effects of anticoagulant therapy on pregnancy outcomes in patients with thrombophilia and previous poor obstetric history. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2014; 27.

Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Eskes TK. Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis. 2000a; 74(6):1196-9.

Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Thomas CM, Eskes TK. Homocysteine and folate levels as risk factors for recurrent early pregnancy loss. *Obstet Gynecol.* 2000b; 95(4):519-24.

Norrie G, Farquharson RG, Greaves M. Screening and treatment for heritable thrombophilia in pregnancy failure: inconsistencies among UK early pregnancy units. *Br J Haematol.* 2009; 144(2):241-4.

Pabinger I. Thrombophilia and its impact on pregnancy. *Thromb Res.* 2009;123 Suppl 3:S16-21.

Patel JP, Hunt, BJ. Where do we go now with low molecular weight heparin use in obstetric care? *J Thromb Haemost.* 2008; 6(9):1461-7.

Patel JP, Patel RK, Davies JG, Arya R. Prophylaxis with low-dose low molecular weight heparin during pregnancy and the puerperium: is it effective? A rebuttal. *J Thromb Haemost.* 2011; 9(6):1269-71.

Pierangeli SS, Leader B, Barilaro G, Willis R, Branch DW. Acquired and inherited thrombophilia disorders in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2011; 38(2):271-95, x.

Pontes DMP, Pimente LG. BP, Carvalho FHCC. Eventos tromboembólicos na gestação e puerpério: revisão sistemática e recomendação atual. [Thromboembolic events in pregnancy and puerperium: systematic review and current recommendation]. *Femina.* 2013; 41(1):9-16.

Potdar N, Gelbaya TA, Konje JC, Nardo LG. Adjunct low-molecular-weight heparin to improve live birth rate after recurrent implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2013; 19(6):674-84.

Rambaldi MP, Mecacci F, Guaschino S, Paidas MJ. Inherited and Acquired Thrombophilias. *Reprod Sci.* 2014; 21(2):167-82.

Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet.* 2003; 361(9361):901-8.

Riva E. Trombofilia y embarazo: Pautas de diagnóstico y tratamiento Trombofilia hereditaria: asociación con etev y complicaciones obstétricas. Arch Med Int. 2011; 33(2).

Roberge S, Villa P, Nicolaidis K, Giguère Y, Vainio M, Bakthi A, et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. Fetal Diagn Ther. 2012; 31(3):141-6.

Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. Br J Haematol. 2006; 132(2): 171-96.

Rodger MA. Anticoagulant prophylaxis for placenta mediated pregnancy complications. Thromb Res. 2011; 127(3):S76-80.

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

Rodger MA, Langlois NJ, de Vries JI, Rey E, Gris JC, Martinelli I, et al. Low-molecular-weight heparin for prevention of placenta-mediated pregnancy complications: protocol for a systematic review and individual patient data meta-analysis (AFFIRM). Syst Ver. 2014b; 3(26):69.

Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. Lancet. 2010; 376(9751):1498-509.

Said JM, Higgins JR, Moses EK, Walker SP, Monagle PT, Brennecke SP. Inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: a case-control study in an Australian population. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011; 91(2):250-5.

Sarig G, Vidergor G, Brenner B. Assessment and management of high-risk pregnancies in women with thrombophilia. *Blood Rev.* 2009;23(4):143-7.

Sarto A, Rocha M, Geller M, Capmany C, Martínez M, Quintans C, et al. [Treatment with enoxaparin adapted to the fertility programs in women with recurrent abortion and thrombophilia]. *Medicina (B Aires).* 2001; 61(4):406-12.

Schust DJHJ. Abortamento recorrente. In: Berek JSE. (Ed.). *Tratado de ginecología.* 13 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005.

Sep S, Verbeek J, Koek G, Smits L, Spaanderman M, Peeters L. Clinical differences between early-onset HELLP syndrome and early-onset preeclampsia during pregnancy and at least 6 months postpartum. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(3):271 e1-5.

Silver RM, Zhao Y, Spong CY, Sibai B, Wendel G, Jr., Wenstrom K, et al. Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications. *Obstet Gynecol.* 2010;115(1):14-20.

Stauffenberg MT, Lange RA, Hillis D, Cogarroa J, Hsu RM, Devaraj S, et al. Hyperhomocysteinemia measured by immunoassay. *Arch Pathol Lab Med.* 2004;128(11):1263-6.

Stegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2010; 376(9741):631-44.

Sucak A, Acar K, Celen S, Danisman N, Sucak GT. Outcome of pregnancies in women with thrombophilic disorders. *J Obstet Gynaecol.* 2010; 30(8):847-51.

Tempfer CB, Kurz C, Bentz EK, Unfried G, Walch K, Czizek U, et al. A combination treatment of prednisone, aspirin, folate, and progesterone in women with idiopathic recurrent miscarriage: a matched-pair study. *Fertil Steril.* 2006; 86(1):145-8.

Thomson AJ, Greer IA. Advances in Low Molecular Weight Heparin Use in Pregnancy. In: Garg HG, Linhardt RJ, Hales CA (Ed). *Chemistry and Biology of Heparin and Heparan Sulfate.* The Netherlands: Elsevier B.V; 2005.

Tooher R, Gates S, Dowswell T, Davis LJ. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 12(5):CD001689,

Tormene D, Grandone E, De Stefano V, Tosetto A, Palareti G, Margaglione M, et al. Obstetric complications and pregnancy-related venous thromboembolism: the effect of low-molecular-weight heparin on their prevention in carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation. *Thromb Haemost.* 2012; 107(3):477-84.

Triplett DA, Stocker KF, Unger GA, Barna LK. The Taxarin/Ecarin ratio: A confirmatory test for lupus anticoagulants. *Thromb Haemost.* 1993; 70(6):925-31.

Uchikova EH, Ledjev II. Changes in haemostasis during normal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005; 119(2):185–8.

van Rijn BB, Hoeks LB, Bots ML, Franx A, Bruinse HW. Outcomes of subsequent pregnancy after first pregnancy with early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 195(3):723-8.

Venâncio L, Burini R, Yoshida W. Tratamento dietético da hiper-homocisteinemia na doença arterial periférica. *J VascBras.* 2010; 9(1):28-41.

Visser J, Ulander VM, Helmerhorst FM, Lampinen K, Morin-Papunen L, Bloemenkamp KW, et al. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. HabenoX: a randomised multicentre trial. *Thromb Haemost.* 2011; 105(2):295-301.

Walker MC, Ferguson SE, Allen VM. Heparin for pregnant women with acquired or inherited thrombophilias. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(2):CD003580.

Warren JE, Simonsen SE, Branch DW, Porter TF, Silver RM. Thromboprophylaxis and pregnancy outcomes in asymptomatic women with inherited thrombophilias. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 200(3):281.e1-5.

Xiao J, Xiong J, Zhu F, He L. Effect of prednisone, aspirin, low molecular weight heparin and intravenous immunoglobulin on outcome of pregnancy in women with antiphospholipid syndrome. *Exp Ther Med.* 2013; 5(1):287-291.

Zhang Y, Zhong M, Liu F. [Low molecular weight heparin inhibits cell apoptosis in the placenta of rats with preeclampsia-like symptoms]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2012; 32(6):862-6.

Ziakas PD, Pavlou M, Voulgarelis M. Heparin treatment in antiphospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010; 115(6):1256-62.

Wannmacher L. Heparinas de baixo peso molecular: evidências que fundamentam indicações. *Uso racional de medicamentos: temas selecionados.* Brasília: Ministério da Saúde e Organização Pan-Americana de Saúde. 2007; 4(2):6.

APÊNDICE B – Protocolo de estudo

PROTOCOLO DE ESTUDO

Projeto: Resultados perinatais da intervenção medicamentosa em gestantes portadoras de trombofilias.

Dados de Identificação Pessoal: N° Prontuário HU: _____

Iniciais: _____ Idade: _____ DataNasc: __/__/__

Raça: _____ Escolaridade: _____ Estado Civil: _____

Profissão atual _____ Naturalidade _____ Procedência _____

Histórico Obstétrico:

Gesta ____ Para ____ Aborto ____ DUM __/__/__ PDP __/__/__;

Intercorrências clínicas, obstétricas e fetais associadas (outras infecções, TPP, Anemia, Amniorrexe prematura,

Pré-elâmpsia, Diabetes gestacional, Candidíase vaginal, LES): _____

Evolução de gestações anteriores: _____

Antecedentes pessoais patológicos _____

Uso de Medicamentos: enoxaparina () Sim () Não Dosagem: _____

AAS 100mg/dia () Sim () Não

Prednisona () Sim () Não Dosagem: _____

Ácido fólico () Sim () Não Dosagem: _____

Exames:

Pesquisa de anticorpos antifosfolípide:

ANTI-CARDIOLIPINA IgM: Valores de referencia: _____ Resultado: _____

ANTI-CARDIOLIPINA IgG: Valores de referencia: _____ Resultado: _____

ANTICOAGULANTE LUPICO: Valores de referencia: _____ Resultado: _____

ANTI-B2-GLICOPROTEÍNA I(B2GPI)IgG: Valores de referencia: _____ Resultado: _____

Níveis séricos de Proteína C: Valores de referencia: _____ Resultado: _____

Níveis séricos de Proteína S: Valores de referencia: _____ Resultado: _____

Dosagem de Antitrombina: Valores de referencia: _____ Resultado: _____

Dosagem de Homocisteína plasmática: Valores de referencia: _____ Resultado: _____

Pesquisa de mutação do gene do fator V: Valores de referencia: _____ Resultado: _____

• Dados do parto:

Data do parto __/__/__; Tipo () Normal () Cesárea () Fórceps, Idade gestacional: ____ semanas; Peso do RN: _____ g; Estatura do RN: ____ cm; APGAR: ____/____ (1° e 5° min)

RN internado em UTI neonatal () SIM () NÃO

Se Sim: Evolução do RN: () ALTA () ÓBITO

Data: __/__/__

APÊNDICE C - Número de gestações prévias e subsequentes à intervenção terapêutica para trombofilias na gravidez relatadas na mesma paciente.

Pacientes	Gestações prévias à	Gestações posteriores à	Total
	intervenção	intervenção	
	n	n	n
1	2	1	3
2	1	1	2
3	2	1	3
4	3	1	4
5	1	1	2
6	2	1	3
7	3	1	4
8	3	1	4
9	1	1	2
10	3	1	4
11	4	1	5
12	1	1	2
13	2	1	3
14	1	1	2
15	1	1	2
16	2	1	3
17	6	1	7
18	1	1	2
19	2	1	3
20	3	1	4
21	2	1	3
22	1	1	2
23	2	1	3
24	2	1	3
25	1	1	2
26	1	1	2
27	3	1	4
28	4	1	5

Continua - Número de gestações prévias e subsequentes à intervenção terapêutica para trombofilias na gravidez relatadas na mesma paciente.

29	2	1	3
30	2	1	3
31	1	1	2
32	2	1	3
33	1	1	2
34	1	1	2
35	2	1	3
36	1	1	2
37	2	1	3
38	2	1	3
39	2	1	3
40	2	1	3
41	3	1	4
42	1	1	2
43	1	1	2
44	1	1	2
45	2	1	3
46	2	1	3
47	3	1	4
48	2	1	3
49	2	1	3
50	2	1	3
51	2	1	3
52	3	1	4
53	1	1	2
54	3	1	4
55	4	1	5
56	2	1	3
57	3	1	4
58	2	1	3
59	2	1	3

Continua - Número de gestações prévias e subsequentes à intervenção terapêutica para trombofilias na gravidez relatadas na mesma paciente.

60	2	1	3
61	2	1	3
62	2	1	3
63	6	1	7
64	2	1	3
65	2	1	3
66	2	1	3
67	3	1	4
68	7	1	8
69	5	1	6
70	2	1	3
71	2	1	3
72	2	1	3
73	3	1	4
74	1	1	2
75	3	1	4
76	2	1	3
77	1	1	2
78	2	1	3
79	1	1	2
80	4	1	5
81	3	1	4
82	3	1	4
83	3	1	4
84	1	1	2
85	2	1	3
86	2	1	3
87	5	1	6
88	2	1	3
89	2	1	3
90	3	1	4

Continua - Número de gestações prévias e subsequentes à intervenção terapêutica para trombofilias na gravidez relatadas na mesma paciente.

91	3	1	4
92	2	1	3
93	3	1	4
94	2	1	3
95	3	1	4
96	4	1	5
97	6	1	7
98	2	1	3
99	2	1	3
100	2	1	3
101	2	1	3
102	5	1	6
103	1	1	2
104	4	1	5
105	2	1	3
106	1	1	2
107	2	1	3
108	2	1	3
109	3	1	4
Total	254	109	363

APÊNDICE D – ARTIGO 1

<p>ERNESTO ANTONIO FIGUEIRÓ-FILHO¹ VANESSA MARCON DE OLIVEIRA² Lu BIEDA³ LUAN REZENDE COELHO³ CRISTIANE MUNARETTO FERREIRA²</p>	<h2>Eficácia de intervenção com enoxaparina baseada em sistema de pontuação nos desfechos perinatais de gestantes com trombofilias</h2> <p><i>Usefulness of a scoring system on perinatal outcomes in pregnant women with thrombophilia in the effectiveness of an enoxaparin-based intervention</i></p>
<p>Artigo Original</p>	
<p>Palavras-chave Trombofilia/diagnóstico Gestação de alto risco Heparina de baixo peso molecular/administração & dosagem Complicações hemológicas na gravidez</p> <p>Keywords Thrombophilia/diagnosis Pregnancy, high-risk Heparin, low-molecular-weight/administration & dosage Pregnancy complications, hemologic</p>	<p>Resumo OBJETIVO: Avaliar se a intervenção com heparina de baixo peso molecular (HBPM) — enoxaparina sódica — foi eficaz na melhora dos desfechos perinatais de mulheres com trombofilias com base em sistema de pontuação. MÉTODOS: Estudo prospectivo, não randomizado, não controlado, realizado em um Ambulatório de Gestão de Alto Risco, durante o período de novembro de 2009 a novembro de 2011. Foram incluídas gestantes com diagnóstico e intervenção terapêutica para trombofilias adquiridas e/ou hereditárias na gestação atual. Os dados obstétricos e perinatais das gestantes anteriores à intervenção foram comparados com os desfechos subsequentes à intervenção, sendo analisados estatisticamente através do teste do χ^2, com correção de Yates, considerando significativos quando $p < 0,05$. A dosagem inicial da HBPM foi orientada por sistema de pontuação, baseado no histórico clínico e gestacional das pacientes, além de exames de rastreamento de trombofilias adquiridas e/ou hereditárias. RESULTADOS: Foram incluídas 84 mulheres grávidas com 175 gestações anteriores ao diagnóstico, das quais 20,0% resultaram em morte fetal ou perinatal, 40,0% resultaram em abortamento, 17,7% desenvolveram pré-eclâmpsia ou eclâmpsia, 10,3% foram partos a termo e 29,7% partos pré-termo. Nas 84 gestações após a intervenção, 6,0% resultaram em morte fetal ou perinatal, 1,2% em abortamento, 4,8% desenvolveram pré-eclâmpsia/eclâmpsia, 22,6% em parto prematuro e 70,2% parto a termo. Observou-se redução significativa na taxa de óbito fetal ou perinatal ($p < 0,05$) e abortos ($p < 0,0001$), e aumento significativo ($p < 0,05$) no número de nascidos vivos após a intervenção. CONCLUSÃO: A intervenção baseada na enoxaparina utilizando um sistema de pontuação em gestantes com trombofilia mostrou-se eficaz na melhora do desfecho perinatal.</p> <p>Abstract PURPOSES: To assess whether an enoxaparin-based intervention using a score system was effective in improving perinatal outcome in women with thrombophilia. METHODS: Study Design: Prospective, not randomized, uncontrolled, performed at a Clinic of High-Risk Pregnancy from November 2009 to November 2011. We included women with a diagnosis and therapeutic intervention for thrombophilia acquired and/or inherited in the current pregnancy. The obstetric and perinatal outcomes of pregnant women before the intervention were compared with outcomes after the intervention, and statistically analyzed using the χ^2 test with Yates correction, considered significant when $p < 0.05$. The initial dose of low-molecular-weight Heparin (LMWH) was guided by a scoring system based on the clinical and gestational history of the patients and screening tests for acquired and/or inherited thrombophilia. RESULTS: We included 84 pregnant women with 175 pregnancies before diagnosis, 20.0% of which resulted in fetal or perinatal death, 40.0% resulted in abortion, 17.7% developed preeclampsia/eclampsia, 10.3% resulted in full-term births, and 29.7% in premature births. In the 84 pregnancies after intervention, 6.0% resulted in fetal or perinatal death, 1.2% in abortion, 4.8% developed preeclampsia/eclampsia, 22.6% resulted in premature birth, and 70.2% in full-term birth. A significant reduction in the rate of stillbirths/perinatal death ($p < 0.05$) and abortion ($p < 0.0001$) and a significant increase ($p < 0.05$) in the number of live births were observed after intervention. CONCLUSION: Enoxaparin-based intervention using a score system in pregnant women with thrombophilia is effective in improving perinatal outcome.</p>
<p>Correspondência Ernesto Antonio Figueiró-Filho Núcleo do Hospital Universitário – Divisão de Apoio Acadêmico e Científico – NUJOM Rua Seneza Filho Número 255 – Cidade Universitária – Via Itaipava CEP: 79080-190 Campo Grande (MS), Brasil</p> <p>Recebido 26/06/2012</p> <p>Aviço com modificações 04/09/2012</p>	<p>Trabalho realizado no Hospital Universitário da Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS – Campo Grande (MS), Brasil. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS – Campo Grande (MS), Brasil. Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento da Região Centro-Oeste da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS – Campo Grande (MS), Brasil. Hospital Universitário, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS – Campo Grande (MS), Brasil. Conflito de interesses: não há.</p>

Introdução

Trombofilias adquiridas e/ou hereditárias conduzem a estado de hipercoagulabilidade, conseqüentemente aumentando o risco de trombose venosa. Diversos desfechos obstétricos adversos estão relacionados às trombofilias, como crescimento fetal restrito, natimortalidade, parto pré-termo, pré-eclâmpsia grave e disfunção placentária¹⁻⁴.

A literatura sugere a utilização de terapia antitrombótica em mulheres que apresentam trombofilias, a fim de reduzir a formação de trombina e restaurar o balanço hemostático^{5,6}. A anticoagulação é usada não apenas para tratar os eventos agudos e reduzir o risco de recorrência de tromboembolismo venoso (TEV) ou complicações em longo prazo, mas também para prevenir os eventos adversos durante a gravidez⁷.

Atualmente, a eficácia dos tratamentos antitrombóticos em gestantes portadoras de trombofilias é questão controversa⁸⁻¹¹. Estudos disponíveis embasam-se em pequeno número de pacientes e com critérios para a seleção das pacientes muito divergentes¹²⁻¹⁴. Cabe ressaltar que o impacto da trombotrombolina com a heparina de baixo peso molecular (HBPM) e a história obstétrica prévia ainda necessitam ser esclarecidos, pois não existem grandes casuísticas sobre anticoagulação na gravidez, e as recomendações são baseadas em séries de casos e opiniões de especialistas^{8,15,16}. Não existem critérios bem definidos para o diagnóstico ou tratamento das trombofilias e gravidez, e o manejo dessas pacientes é embasado essencialmente no julgamento clínico^{8,17}.

Recentemente, um sistema de pontuação foi proposto, com a finalidade de indicação de dose inicial de HBPM para gestantes portadoras de trombofilias. Os autores concluíram que esse sistema de pontuação possui correlação significativa entre a pontuação obtida e as doses de HBPM prescritas às gestantes¹⁷.

Portanto, em função das controvérsias persistentes, e considerando a experiência observada em serviços especializados de pré-natal, objetivou-se verificar se o diagnóstico e intervenção terapêutica com enoxaparina sódica, baseada no sistema de pontuação proposto por Sarig et al.¹⁷ em mulheres grávidas com histórico obstétrico prévio desfavorável, portadoras de trombofilias adquiridas e/ou hereditárias, foi eficaz na redução dos eventos adversos maternos e na melhora do prognóstico perinatal nas gestações subsequentes.

Métodos

Estudo observacional, comparativo, prospectivo, não randomizado e não controlado com gestantes de alto risco, atendidas no Ambulatório de Gravidez de Alto Risco da Faculdade de Medicina, no período de novembro de 2009 a novembro de 2011. Foram selecionadas mulheres com

diagnóstico de trombofilias adquiridas e/ou hereditárias na gestação atual, com antecedentes obstétricos adversos: abortos recorrentes, perdas fetais, pré-eclâmpsia grave ou eclâmpsia; seguiram corretamente o protocolo de intervenção terapêutica para trombofilias adquiridas e/ou hereditárias na gestação atual; possuíam pontuação pelo Sistema de Pontuação de Sarig et al.¹⁷ antes da intervenção na gestação atual; possuíam dados de parto de gestações anteriores e da gestação atual disponíveis nos prontuários; não seguiram nenhum protocolo específico para trombofilias adquiridas e/ou hereditárias nas gestações anteriores; não utilizaram nenhum medicamento nas doses indicadas pelo presente protocolo de pesquisa, em gestações anteriores; assinaram o consentimento informado livre e esclarecido.

Foram excluídas: gestantes sabidamente portadoras de trombofilias hereditárias e/ou adquiridas, de etnia indígena, menores de 18 anos, portadoras de lúpus eritematoso sistêmico, diabéticas, com episódio prévio de trombose (pois todas as gestantes com episódio prévio de trombose apresentavam diagnóstico de trombofilias hereditárias e/ou adquiridas).

As informações foram coletadas em entrevista e por meio da análise dos prontuários antes da intervenção. Nas pacientes rastreou-se a presença de anticorpos antifosfolípidos com a dosagem de anticardiolipina IgM e IgG, anticoagulante lúpico e anticorpo anti- β 2 glicoproteína I (anti- β 2GPI). A presença de trombofilias hereditárias foi identificada através das dosagens de proteínas C e S da coagulação, antitrombina, homocisteína e pesquisa de mutação Q506 do fator V (fator V de Leiden). Nas gestantes do grupo de estudo, as dosagens foram realizadas na primeira consulta de pré-natal da gestação atual, anteriores à 20ª semana de gestação, não sendo repetidas no período puerperal.

A pesquisa de anticorpos anticardiolipina IgM e IgG foi processada pelo método de ensaio imunoenzimático (ELISA), seguindo a metodologia internacional de padronização sugerida³. Considerou-se os resultados reagentes para IgM e IgG valores superiores a 11 UMPL e 11 UGPL. A presença do anticoagulante lúpico foi conduzida em três etapas: na primeira, foi realizado o teste de triagem com as técnicas de TTPa (tempo de tromboplastina parcial ativada) e dRWT (tempo do veneno de víbora Russel diluído). Quando se obteve valores superiores a 1,26 e/ou 1,14 para os testes de TTPa e dRWT, respectivamente, realizou-se a segunda etapa, na qual se procedeu ao teste de TTPa utilizando uma mistura de 50% de plasma do paciente e 50% de plasma normal. Não havendo correção, procedeu-se à terceira etapa, que consiste na realização do teste dRWT confirmatório, cujo resultado positivo para anticoagulante lúpico é superior a 1,21³. A pesquisa de anticorpos anti- β 2GPI foi realizada por ELISA, na qual considerou-se reagente valores superiores a 15 U/mL³. A dosagem de proteína C

foi realizada pelo método cromogênico¹⁸, cujo resultado de normalidade é o encontro de valor sérico superior ou igual a 65%. Valores inferiores a 65% de atividade são considerados como deficiência de proteína C¹⁸. A dosagem de proteína S foi conduzida pelo método cromogênico¹⁸, cujo resultado de normalidade é o encontro de valor sérico superior ou igual a 55%, considerando como deficiência de proteína S valores inferiores a 55%. Para dosagem de antitrombina o método escolhido foi o cromogênico¹⁸, cujo resultado de normalidade é o encontro de valor sérico superior ou igual a 60%, sendo considerada deficiência de antitrombina valores inferiores a 60%¹⁸.

Para a dosagem de homocisteína realizou-se cromatografia líquida de alta pressão (HPLC), com eluição isocrática e detecção fluorimétrica¹⁹, cujo valor de referência é de 4 a 12 $\mu\text{mol/L}$, sendo considerada a presença de hiper-homocisteinemia resultados superiores a 12 $\mu\text{mol/L}$ ¹⁹.

A pesquisa de mutação no gene Q506 do fator V (fator V de Leiden) foi conduzida por meio da reação de polimerase em cadeia (PCR), segundo a enzima de restrição MnlI¹⁸, sendo considerado positivo a presença de mutação (homozigoto ou heterozigoto).

Foram consideradas portadoras de trombofilias hereditárias todas as gestantes que apresentaram resultados compatíveis com deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, deficiência de antitrombina, hiper-homocisteinemia e a presença de mutação no Fator V de Leiden (heterozigoto ou homozigoto afetado).

Todas as mulheres que atenderam os seguintes critérios foram definidas como portadoras da síndrome de anticorpos antifosfolípidos (SAAF) e, portanto, portadoras de trombofilias adquiridas⁵: 1) presença de um ou mais anticorpos antifosfolípidos (anticoagulante para lúpus, anticorpo anticardiolipina, anticorpo anti- β_2 -glicoproteína I) e 2) presença de um ou mais dos seguintes achados clínicos: a) perdas gestacionais de repetição; b) trombose arterial ou venosa; c) trombocitopenia. Perda gestacional de repetição foi definida como: 1) três ou mais abortos precoces consecutivos (até a 10ª semana de gestação) ou 2) dois ou mais abortos tardios (acima da 10ª semana de gestação) e/ou óbito fetal.

Para definir a dose inicial de HBPM – enoxaparina sódica, utilizamos o Sistema de Pontuação proposto por Sarig et al.¹⁷ cujos pontos, que variam de 1 a 4, levam em consideração: a) história obstétrica prévia – partos pré-termo, número de perdas gestacionais, tempo de perda, restrição de crescimento intrauterino, pré-eclâmpsia e descolamento prematuro de placenta; b) histórico de trombose venosa profunda (TVP) prévia – localização e tipo TVP; riscos associados à TVP e histórico familiar prévio; c) presença de marcadores séricos para trombofilias. Os pontos são somados e o resultado final representa o escore a ser considerado.

Gestantes consideradas de baixo risco (escore até cinco pontos) para eventos trombóticos durante a gestação deveriam iniciar com dose de HBPM de 20 mg/dia. Nas gestantes em risco intermediário (escore de seis a dez pontos) a dose inicial deveria ser de 40 mg/dia. As que apresentaram alto risco (escore de 11 a 14 pontos) iniciariam com 60 mg/dia e, finalmente, aquelas de risco muito alto (escore acima de 15 pontos), a dose inicial de HBPM deveria ser de 80 mg/dia. As mulheres grávidas foram classificadas de acordo com a pontuação¹⁷ e receberam a prescrição da intervenção terapêutica para trombofilias adquiridas e/ou hereditárias da seguinte forma:

Gestantes portadoras de SAAF (Trombofilia Adquirida): ácido acetilsalicílico (AAS) 100 mg/dia, via oral, em dose única, iniciada a partir do diagnóstico, e continuado até a 36ª semana gestacional. Enoxaparina sódica (HBPM) no intervalo de dose de 20 mg a 80 mg/dia¹⁷, via subcutânea, uma vez ao dia²⁰, utilizada durante toda a gravidez e descontinuada no início do trabalho de parto, quando espontâneo ou 24 horas antes da interrupção da gestação quando possível planejar^{8,9}.

Gestantes portadoras de trombofilias hereditárias: Enoxaparina sódica na faixa de dose de 20 mg a 80 mg/dia¹⁷, via subcutânea, a partir do diagnóstico de trombofilias⁸, norteado pela Sistema de Pontuação proposto por Sarig et al.¹⁷.

Gestantes com diagnóstico de hiper-homocisteinemia: Enoxaparina sódica na faixa de dose de 20 mg a 80 mg/dia¹⁷, via subcutânea, suplementação com ácido fólico até 15 mg/dia e vitaminas B6 e B12²¹, nas doses de 10 e 0,1 mg/dia, respectivamente.

Os dados obstétricos e perinatais, ambos coletados antes da intervenção terapêutica para trombofilias adquiridas e/ou hereditárias foram comparados com dados obstétricos e perinatais obtidos após o diagnóstico e intervenção terapêutica de acordo com o protocolo descrito anteriormente. As análises foram baseadas na contagem do número de gestações e seus desfechos antes e depois do diagnóstico e intervenção terapêutica. Variáveis perinatais consideradas para análises foram: número de óbitos fetais/perinatais, partos pré-termo com fetos vivos (<37 semanas completas) e partos a termo com fetos vivos (>37 semanas).

A associação entre as variáveis foi avaliada pelo teste do χ^2 com correção de Yates nas tabelas de contingência, apresentando o valor p e *Odds Ratio* (OR) com intervalo de confiança de 95% (IC95%) com aproximação de Woolf para a comparação antes e depois da intervenção terapêutica. Valor p<0,05 foi considerado estatisticamente significativo para as associações.

Este estudo e o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa, sob protocolo número 1571, em 29 de outubro de 2009.

Resultados

Foram selecionadas 84 gestantes que tiveram diagnóstico confirmado de trombofilias na gestação atual e satisfizeram todos os critérios de inclusão. A maioria das pacientes eram caucasianas (70,2%), com idade média de $30,7 \pm 5,7$ anos. Foram relatadas 175 gestações (das 84 pacientes) anteriormente ao estudo e o número de gestações após o diagnóstico e intervenção terapêutica foi de 84. Avaliou-se o total de 259 gestações.

A presença de trombofilias adquiridas distribuiu-se da seguinte forma: anticorpos anticardiolipina IgM/IgG em 18/84 (21,4%), anticoagulante lúpico em 19/84 (22,6%) e anticorpos anti- $\beta 2$ -glicoproteína I em 2/84 (2,3%). A distribuição das trombofilias hereditárias foi 6/84 (7,14%) para deficiência de proteína C, 35/84 (41,6%) para deficiência da proteína S, 34/84 (40,4%) para deficiência de antitrombina, 7/84 (8,3%) para presença de hiperhomocisteína e 2/84 (2,4%) para presença de mutação do fator V de Leiden. Observou-se que 32/84 (38,1%) das pacientes possuíam um ou mais marcadores para trombofilias hereditárias e/ou adquiridas.

Entre as 175 gestações anteriores à intervenção, 20,0% (35/175) evoluíram para óbito fetal ou perinatal, 40,0% (70/175) para aborto, 17,7% (31/175) desenvolveram

pré-eclâmpsia grave ou eclâmpsia, 29,7% (18/175) foram partos pré-termo e 10,3% (52/175) resultaram em partos a termo.

Entre as gestantes que foram diagnosticadas e seguiram o protocolo de intervenção terapêutica, 58,3% (49/84) receberam apenas HBPM, 33,3% (28/84) HBPM e AAS, 6,0% (5/84) receberam HBPM, AAS, ácido fólico e vitamina do complexo B, e 2,4% (2/84) HBPM associada ao ácido fólico e vitaminas do complexo B.

Após a intervenção terapêutica observou-se que 6,0% de todas as gestações (5/84) resultaram em óbito fetal ou perinatal, 1,2% (1/84) resultou em aborto, 4,8% (4/84) desenvolveram pré-eclâmpsia grave/eclâmpsia, 22,6% (19/84) resultaram partos pré-termo e 70,2% (59/84) em partos a termo.

De acordo com o sistema de pontuação estabelecido por Sarig et al.¹⁷, 20/84 (23,8%) das gestantes foram classificadas como baixo risco, 59/84 (70,2%) risco intermediário, 1/84 (1,2%) alto risco e 4/84 (4,8%) como risco muito alto. Comparando-se 49 (58,3%) gestantes com diagnóstico de trombofilias hereditárias e 35 (41,6%) gestantes com diagnóstico de trombofilias adquiridas, não se encontrou quaisquer diferenças estatísticas em relação à idade, número de gestações e abortos anteriores à intervenção ($p > 0,05$). A dose média da HBPM nos dois grupos não diferiu ($35,9 \pm 12,2$ mg/dia e $34,5 \pm 9,0$ mg/dia para trombofilias hereditárias e adquiridas, respectivamente).

Observou-se redução significativa no número de óbitos fetais ou perinatais ($p < 0,05$) – [OR3,95; IC95% 1,48-10,49] e abortos ($p < 0,0001$) – [OR0,04; IC95% 0,02-0,09] após a intervenção como demonstra a Tabela 1.

Houve elevação significativa ($p < 0,05$) no número de nascidos vivos com partos a termo após a intervenção terapêutica nas gestantes com trombofilias hereditárias e/ou adquiridas. O percentual de nascidos vivos com parto a termo antes da intervenção terapêutica era de 10,3% (18/175), e após o diagnóstico e intervenção esse percentual elevou-se para 70,2% (59/84). Observou-se que as gestantes com trombofilias adquiridas e/ou hereditárias que receberam tratamento adequado durante a gestação apresentaram fator de proteção para a ocorrência de nascimentos de fetos vivos a termo – [OR0,04; IC95% 0,02-0,09] (Tabela 1). A taxa de partos pré-termo detectada antes e após o diagnóstico e tratamento das trombofilias não atingiu significância estatística, como demonstrado na Tabela 1. A ocorrência de pré-eclâmpsia grave ou eclâmpsia também apresentou diferença estatisticamente significativa entre o período basal do estudo (gestações anteriores) e o período final do estudo ($p < 0,05$). No basal, foram relatados 17,7% desses eventos com diminuição para 4,8% após a intervenção. (Tabela 1).

Tabela 1. Resultados perinatais – óbito fetal ou perinatal, nascidos vivos, aborto, parto pré-termo e pré-eclâmpsia grave ou eclâmpsia antes e após diagnóstico e intervenção terapêutica em gestantes com trombofilias

Diagnóstico e intervenção terapêutica nas trombofilias		Antes n (%)	Depois n (%)	Valor p*	OR (IC95%)
Resultados perinatais					
Óbito fetal ou perinatal					
Sim (presente)		25 (20,0)	5 (6,0)	0,006	3,95 0,48-10,49
Não (ausente)		140 (80,0)	79 (94,0)		
Parto a termo					
Sim (presente)		18 (10,3)	59 (70,2)	<0,0001	0,04 0,02-0,09
Não (ausente)		157 (89,7)	25 (29,8)		
Abortos					
Sim (presente)		70 (40,0)	1 (1,2)	<0,0001	55,20 7,52-406,94
Não (ausente)		105 (60,0)	83 (98,8)		
Parto pré-termo					
Sim (presente)		52 (29,7)	19 (22,6)	0,2	1,44 0,78-2,63
Não (ausente)		123 (70,3)	65 (77,4)		
Pré-eclâmpsia grave/ eclâmpsia					
Sim (presente)		31 (17,7)	4 (4,8)	0,007	4,30 0,46-12,63
Não (ausente)		144 (82,3)	80 (95,2)		

*Comparações usando o teste do χ^2 com correção de Yates.

Discussão

O tratamento com anticoagulante está indicado em várias circunstâncias durante a gestação, mesmo na falta de marcadores trombofílicos^{34,35-37}. A tromboprofilaxia tem sido associada a desfechos favoráveis em mulheres com perda fetal recorrente. Acredita-se que além de sua ação anticoagulante, a enoxaparina tenha um efeito anti-inflamatório, que pode neutralizar os mecanismos pró-inflamatórios e citocinas envolvidas nas perdas gestacionais^{34,35}.

A heparina não fracionada (HNF) e a HBPM não atravessam a barreira placentária e não apresentam efeitos teratogênicos em estudos com animais. A HBPM apresenta diversas vantagens em relação à HNF: melhor efeito antitrombótico, menor incidência de sangramento, meia-vida mais longa e melhor biodisponibilidade¹. Contudo, seu uso prolongado tem sido associado a efeitos colaterais maternos, incluindo a trombocitopenia, hemorragia e osteoporose¹⁶. Embora a hemorragia seja possível complicação da terapia anticoagulante, o uso da HBPM durante a gravidez está associado a redução na incidência de eventos hemorrágicos maternos, e não se associa a sangramentos fetais³⁶.

Observou-se no estudo conduzido em gestantes com histórico de perdas gestacionais e portadoras de trombofilias, que a utilização de HBPM sozinha ou combinada com AAS foi eficaz nos desfechos gestacionais, quando comparada à utilização de AAS isolado¹⁴. A taxa de sucesso gestacional em gestantes com marcadores trombofílicos, apresentada em estudo recente foi de 76% (29/38), indicando que a HBPM pode ser opção terapêutica promissora em gestantes com perdas fetais e trombofilias²⁷.

Estudo multicêntrico, prospectivo, randomizado comparando duas doses de enoxaparina (40 e 80 mg ao dia, administrado duas vezes ao dia, a cada 12 horas) em mulheres com marcadores trombofílicos e histórico de perdas gestacionais, mostra que a taxa de nascidos vivos antes do estudo foi de 28%, e após o tratamento elevou-se para 84% no grupo que recebeu 40 mg/dia e para 78% no grupo que recebeu 80 mg/dia. A incidência de pré-eclâmpsia nas gestantes tratadas com enoxaparina foi de 3,9% em comparação a 10,5% nas gestações anteriores³⁶.

Esses resultados são semelhantes aos presentes, demonstrando taxa de 70,2% (59/84) de fetos nascidos vivos a termo após diagnóstico e intervenção farmacológica, comparado com 10,3% (52/175) de fetos vivos nas gestações anteriores. A taxa de insucesso gestacional nas mulheres não tratadas diagnósticas com SAAF foi de aproximadamente 90%¹². Esses dados são reforçados nesta pesquisa, pois 89,7% das gestações anteriores à

intervenção farmacológica evoluíram para desfechos gestacionais adversos.

As opções de tratamento para as gestantes diagnosticadas com trombofilias ainda são limitadas e várias opções terapêuticas estão sob investigação. Os resultados de sucesso variam de 77 a 86% nas mulheres que referem abortos recorrentes e perdas fetais^{23,28}. O presente estudo possui concordância com a literatura corrente, visto que após a intervenção terapêutica, houve elevação no número de nascidos vivos a termo, de 10,0 para 70,2%.

Ressalta-se que todas as gestantes que receberam intervenção medicamentosa possuíam resultado positivo para a presença de trombofilias adquiridas e/ou hereditárias, fator que torna a população do presente estudo diferente da apresentada pela literatura, onde os estudos são conduzidos empiricamente, sem a confirmação laboratorial da presença de marcadores para trombofilias hereditárias e/ou adquiridas^{11,13,29}.

Vários estudos são focados no uso profilático de agentes antitrombóticos, isoladamente ou em combinação com prednisona, aspirina, ácido fólico e progesterona^{14,34,37,38} em gestantes com ou sem trombofilias. No presente estudo, a utilização da terapia anticoagulante foi indicada em gestantes com histórico obstétrico anterior adverso e portadoras de marcadores sorológicos para trombofilias hereditárias/adquiridas.

Para avaliar a eficácia de diferentes estratégias de tratamento nos desfechos gestacionais, em mulheres com perdas fetais, realizou-se estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo para comparar a enoxaparina sozinha e em combinação com prednisona, aspirina e progesterona. Verificou-se que ambas as opções de tratamento resultaram em taxas melhores de nascidos vivos em comparação ao placebo²⁷.

Pressupõe-se que os agentes antiplaquetários, particularmente, a aspirina em baixas doses, podem impedir ou postergar o desenvolvimento da pré-eclâmpsia⁶, pois essa condição está associada à produção insuficiente de prostaciclina e produção excessiva de tromboxano, vasoconstrictor que estimula a agregação plaquetária. Descreve-se redução do risco de 17% no desenvolvimento de pré-eclâmpsia com o uso de agentes antiplaquetários³. Neste estudo, foi detectada redução significativa no desenvolvimento de pré-eclâmpsia grave após intervenção com enoxaparina, como se observa na Tabela 1.

Os agentes antiplaquetários também estão associados à redução no risco relativo (RR) de 8% no parto pré-termo, redução do RR de 14% para óbitos fetais/perinatais e RR de 10% em recém-nascidos com baixo peso ao nascimento³. Esses resultados vêm ao encontro dos apresentados nesta pesquisa, uma vez que se observa

redução significativa no número de abortos e óbitos fetais/perinatais após instituição das estratégias de diagnóstico e intervenção para as trombofilias.

Em relação ao pequeno número de pacientes deste estudo, embora reconhecida como limitação, estudos semelhantes nesta área, com amostragem semelhante^{15,30-34} também demonstraram que a implementação de tratamento com base em HPBM em gestantes melhora o prognóstico perinatal. O tratamento instituído pode ter levado a efeito direto na minimização da disfunção placentária nas gestantes estudadas, como é apresentado pela literatura². Outros autores descrevem que a presença de controle histórico³⁵ é subótima, e ressaltam que mulheres com histórico obstétrico adverso não estão dispostas a ser distribuídas aleatoriamente em estudos com intervenção farmacológica ou Grupo Controle. Além disso, a utilização de enoxaparina, independentemente de outras medicações (aspirina, vitaminas do complexo B e ácido fólico), mostrou-se benéfica na prevenção de resultados obstétricos adversos na população do presente estudo.

Controvérsias sobre a melhor opção de tratamento em gestantes com trombofilias apresentam-se ainda de forma marcante na literatura médica. Os próprios *Guidelines* são discordantes entre si na indicação de rastreamento, tratamento e doses iniciais de HPBM em gestantes com histórico obstétrico anterior adverso^{3,9} em razão das deficiências metodológicas dos estudos já publicados. Deste modo defende-se a necessidade de mais ensaios clínicos randomizados para esclarecer esta questão e orientar a melhor abordagem na prática clínica.

Foi possível confirmar que a implementação de tratamento baseado na utilização de enoxaparina em gestantes com trombofilias com desfechos obstétricos prévios adversos ocasionou melhora no prognóstico perinatal das gestações subsequentes, com redução na taxa de abortos e óbitos fetais ou perinatais e aumento do número de nascidos a termo. O Sistema de Pontuação proposto por Sarig et al.¹⁷ foi particularmente útil na função norteadora de definição da dose inicial de enoxaparina para as gestantes ora estudadas.

Referências

- Walker MC, Ferguson SE, Allen VM. Heparin for pregnant women with acquired or inherited thrombophilias. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD003580.
- Dodd JM, McLeod A, Windrim RC, Kingdom J. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(6):CD006780.
- Duley L, Henderson-Smith DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2):CD004659.
- Figueiredo-Filho EA, Oliveira VM. Association of recurrent abortion, fetal loss and severe pre-eclampsia with hereditary thrombophilias and antiphospholipid antibodies in pregnant women of central Brazil. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2007;29(11):561-7.
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295-306.
- Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD002859.
- Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet.* 2003;361(9361):901-8.
- Bates SM, Graer IA, Pabinger I, Solfer S, Hersh J; American College of Chest Physicians. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133(6 Suppl):844S-886S.
- Bates SM, Graer IA, Middeldorp S, Veerstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e691S-736S.
- Visser J, Ulander VM, Helmerhorst FM, Lampinen K, Marin-Papunen L, Bloemenkamp KW, et al. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. HABENOX: a randomised multicentre trial. *Thromb Haemost.* 2011;105(2):295-301.
- Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA, Hultén BA, Verhoeve HR, Hamulyák K, et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med.* 2010;362(17):1586-96.
- Mo D, Saravelos S, Mahwally M, Makris M, Li TC. Treatment of recurrent miscarriage and antiphospholipid syndrome with low-dose enoxaparin and aspirin. *Reprod Biomed Online.* 2009;19(2):216-20.
- de Vries JJ, van Pampus MG, Hague WM, Bazemar PD, Joosten JH; FRUIT Investigators. Low-molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with inheritable thrombophilia: the FRUITRCT. *J Thromb Haemost.* 2012;10(1):64-72.
- Giancotti A, La Torre R, Spagnuolo A, D'Ambrasio V, Cerakja A, Piazza J, et al. Efficacy of three different antithrombotic regimens on pregnancy outcome in pregnant women affected by recurrent pregnancy loss. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(7):1191-4.
- Sucak A, Acar K, Celan S, Danisman N, Sucak GT. Outcome of pregnancies in women with thrombophilic disorders. *J Obstet Gynaecol.* 2010;30(8):847-51.
- James AH. Pregnancy and thrombotic risk. *Crit Care Med.* 2010;38(2 Suppl):557-63.
- Sarig G, Vidergor G, Brenner B. Assessment and management of high-risk pregnancies in women with thrombophilia. *Blood Rev.* 2009;23(4):143-7.

18. Jackson BR, Holmes K, Pharsalkar A, Rodgers GM. Testing for hereditary thrombophilia: a retrospective analysis of testing referred to a national laboratory. *BMC Clin Pathol.* 2008;8:3.
19. Ubbink JB, Hayward Yarmack WJ, Blitsbort S. Rapid high-performance liquid chromatographic assay for total homocysteine levels in human serum. *J Chromatogr.* 1991;565(1-2):441-6.
20. Brenner B, Hoffman R, Carp H, Dulitzky M, Younis J, LIVE-ENOX Investigators. Efficacy and safety of two doses of enoxaparin in women with thrombophilia and recurrent pregnancy loss: the LIVE-ENOX study. *J Thromb Haemost.* 2005;3(2):227-9.
21. Brazão ML, Silva AS, Caspar J, Barros C, Pereira H, Araújo JN. Trombofilias e perdas embriofetais. *Med Intem.* 2010;17(4):213-21.
22. Deruelle P, Denervaud M, Hachulla E, Ducloy-Bouthors AS, Yalat AS, Pusch F, et al. Use of low-molecular-weight heparin from the first trimester of pregnancy: a retrospective study of 111 consecutive pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;127(1):73-8.
23. Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin or anticoagulants for treating recurrent miscarriage in women without antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):CD004734.
24. Dulitzky M, Inbal A, Segal Y, Weiss A, Brenner B, Carp H. A randomized study of thromboprophylaxis in women with unexplained consecutive recurrent miscarriages. *Fertil Steril.* 2006;86(2):362-6.
25. Fawzy M, Shokair T, El-Talawy M, Warda O, El-Rafalay AA, Masbah A. Treatment options and pregnancy outcome in women with idiopathic recurrent miscarriage: a randomized placebo-controlled study. *Arch Gynecol Obstet.* 2008;278(1):33-8.
26. Brenner B, Bar J, Ellis M, Yarom I, Yohai D, Samueloff A, et al. Effects of enoxaparin on late pregnancy complications and neonatal outcome in women with recurrent pregnancy loss and thrombophilia: results from the Live-Enox study. *Fertil Steril.* 2005;84(3):770-3.
27. Milic G, Navakov Milic A, Pavazan I, Mitreki A, Koptovic V, Vajnovic T. Thromboprophylaxis implementation during pregnancy in women with recurrent foetal losses and thrombophilia. *Med Pregl.* 2011;64(9-10):471-5.
28. Tempfer CB, Kurz C, Bantz EK, Unfried G, Walch K, Crtzak U, et al. A combination treatment of prednisone, aspirin, folate, and progesterone in women with idiopathic recurrent miscarriage: a matched-pair study. *Fertil Steril.* 2006;86(1):145-8.
29. Clark P, Walker ID, Langhorne P, Crichton I, Thomson A, Greaves M, et al. SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage. *Blood.* 2010;115(21):4162-7.
30. Fouda UM, Sayed AM, Ramadan DI, Fouda IM. Efficacy and safety of two doses of low molecular weight heparin (enoxaparin) in pregnant women with a history of recurrent abortion secondary to antiphospholipid syndrome. *J Obstet Gynaecol.* 2010;30(8):842-6.
31. Said JM, Higgins JR, Moses EK, Walker SP, Monagle PT, Brannecke SP. Inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: a case-control study in an Australian population. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012;91(2):250-5.
32. Grandone E, De Stefano V, Rossi E, Cappucci F, Colazzo D, Margaglione M. Antithrombotic prophylaxis during pregnancy in women with deficiency of natural anticoagulants. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2008;19(3):226-30.
33. Glueck CJ, Prankoff J, Khan N, Riaz K, Chavan K, Raj P, et al. High factor XI, recurrent pregnancy loss, enoxaparin. *Fertil Steril.* 2010;94(7):2828-31.
34. Andersen AS, Berthelsen JG, Bergholt T. Venous thromboembolism in pregnancy: prophylaxis and treatment with low molecular weight heparin. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(1):15-21.
35. Leduc L, Dubois E, Takser L, Rey E, David M. Dalteparin and low-dose aspirin in the prevention of adverse obstetric outcomes in women with inherited thrombophilia. *J Obstet Gynaecol Can.* 2007;29(10):787-93.

Trombofilias hereditárias e adquiridas na gestação e puerpério: revisão sistemática e recomendações atuais

Hereditary and acquired thrombophilia in pregnancy and postpartum: systematic review and current recommendations

Ernesto Antonio Figueiró-Filho¹
 Cristiane Munaretto Ferreira²
 Vanessa Marcon de Oliveira³
 Alex Magno Coelho Horimoto³

Palavras-chave

Trombofilia
 Complicações na gravidez
 Diagnóstico
 Terapêutica
 Heparina de baixo peso molecular

Keywords

Thrombophilia
 Pregnancy complications
 Diagnosis
 Therapeutics
 Heparin, low-molecular-weight

Resumo

A presença de trombofilias adquiridas e hereditárias durante a gestação desafia o binômio materno-fetal, visto que, além de fator de risco para ocorrência de tromboembolismos, também estão associadas a desfechos gestacionais desfavoráveis, como perdas fetais recorrentes, restrição de crescimento fetal, natimortalidade, parto pré-termo e pré-eclâmpsia grave. A terapia antitrombótica com heparina de baixo peso molecular combinada ou não ao ácido acetilsalicílico mostra resultados promissores na prevenção de complicações na gravidez e elevação das taxas de nascidos vivos em gestantes portadoras de trombofilias com perdas fetais anteriores. Entretanto, não existem critérios claros para abordagem e controle das trombofilias no ciclo gravídico-puerperal e o benefício da profilaxia antitrombótica na redução dos desfechos gestacionais adversos é controverso. Diante das persistentes divergências, a presente revisão propôs-se a informar os gineco-obstetras na prática clínica em relação às recomendações e medidas terapêuticas atuais para tratamento das trombofilias na gestação e puerpério.

Abstract

The presence of acquired and inherited thrombophilia during pregnancy challenges the maternal fetal binomial, in that they are associated with adverse pregnancy outcomes such as recurrent fetal loss, fetal growth restriction, stillbirth, preterm birth and severe preeclampsia, and are also a risk factor for the occurrence of thromboembolism. Antithrombotic therapy with low molecular weight heparin with or without aspirin have shown promising results in preventing pregnancy complications and higher rates of live births in pregnant women with thrombophilia and previous fetal loss. However, there are no clear criteria for approach and control of thrombophilia during pregnancy and postpartum, and the benefit of antithrombotic prophylaxis in reducing adverse pregnancy outcomes is controversial. In the face of persistent differences, this review aimed to inform obstetricians and gynecologists in clinical practice in relation to the recommendations and current therapeutic approaches for treatment of thrombophilia in pregnancy and postpartum.

¹Professor Doutor Diretor da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) – Campo Grande (MS), Brasil.
²Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento da Região Centro-Oeste da Faculdade de Medicina da UFMS – Campo Grande (MS), Brasil.
³Docentes do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento da Região Centro-Oeste da Faculdade de Medicina da UFMS – Campo Grande (MS), Brasil.
 Endereço para correspondência: Ernesto Antonio Figueiró-Filho – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – Caixa

Introdução

As trombofilias são condições hereditárias ou adquiridas, capazes de causar distúrbios no equilíbrio hemostático, facilitando a ocorrência de eventos trombogênicos potencialmente fatais. Sua presença durante a gravidez desafia o binômio materno-fetal, pois, além de agravarem o estado de hipercoagulabilidade fisiológica induzido pela gestação, constituem fator de risco para ocorrência de complicações obstétricas¹ (D).

As alterações hemostáticas causadas pelas trombofilias estão associadas a disfunções vasculares da placenta que prejudicam a invasão trofoblástica² (A), resultando em desfechos obstétricos adversos como pré-eclâmpsia grave, restrição de crescimento fetal (RCF), descolamento prematuro da placenta (DPP), abortamentos recorrentes e morte fetal^{3,4} (D, B, A, B).

Em metanálise, o *Odds Ratio* calculado para as principais trombofilias revela que, exceto homozigose para mutação da enzima metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR), todas as outras trombofilias foram significativamente associadas ao aumento da ocorrência de tromboembolismo venoso (TEV) na gestação⁵ (A). Revisão sistemática e metanálise revelaram existência de associação estatisticamente significativa entre trombofilias hereditárias, presença de anticorpos antifosfolípide e a ocorrência de abortos/perdas fetais⁶ (A).

Em virtude dessas graves complicações, o interesse nas trombofilias durante a gestação elevou-se consideravelmente nos últimos anos⁷ (B). Devido à ligação entre esses eventos, a intuição clínica primária foi tratar as pacientes com terapia antiagregante e/ou anticoagulante preventiva durante a gravidez^{8,9} (D, B). Sugere-se que a terapia anticoagulante em mulheres portadoras de trombofilias, ao reduzir a formação de trombina, possa restabelecer o balanço hemostático e modular a receptividade do endométrio, melhorando a fase inicial de implantação placentária e elevando a taxa de nascidos vivos⁷ (A). Contudo, estudos que avaliam a eficácia dessa estratégia terapêutica na redução dos eventos gestacionais adversos apresentam resultados discordantes, gerando conflito quanto às orientações para tratamento das trombofilias na gravidez e puerpério^{10,9} (D), prevalecendo, muitas vezes, o julgamento clínico⁹ (B).

Há necessidade substancial de saber se esses resultados gestacionais adversos podem ser amenizados pela terapia antitrombótica. Contudo, o conhecimento sobre a história natural das trombofilias ainda é limitado e ensaios clínicos de boa qualidade avaliando o resultado da terapia antitrombótica nessas pacientes são escassos⁹ (B).

O *American College of Chest Physicians (ACCP)* publica orientações sobre terapia antitrombótica desde 1986, e suas diretrizes são con-

sideadas fonte de informação para o tratamento antitrombótico e trombolítico na gravidez. A 8ª edição do *Guidelines on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy*⁸ (D) argumentou favoravelmente a proficiência com heparina de baixo peso molecular (HBPM) em gestantes com trombofilia hereditária sem evento tromboembólico anterior, porém a 9ª edição publicada em 2012 passou a não ser favorável à implementação dessa terapia nesse grupo de pacientes⁹ (D).

Neste sentido, não é clara qual a melhor opção diagnóstica e terapêutica para a abordagem das trombofilias durante o ciclo gravídico-puerperal.

Com base nas mais recentes evidências científicas disponíveis, este artigo objetivou informar os gineco-obstetras na prática clínica em relação às recomendações e medidas terapêuticas para tratamento das trombofilias na gestação e puerpério.

Metodologia

A busca por evidências científicas para elaboração da revisão bibliográfica foi realizada nas bases de dados eletrônicas PubMed e LILACS, com os seguintes descritores: "*pregnancy complication*"; "*thrombophilia*"; "*antithrombotic therapy*"; "*anticoagulant agents*"; "*heparin*"; "*low molecular weight heparin*", combinados usando-se "AND". Durante o período de busca, setembro de 2013, foram encontrados 105 artigos publicados entre 2008 e 2013.

Foram considerados na presente revisão sistemática artigos que abordassem a associação entre trombofilias e ocorrência de complicações obstétricas ou avaliassem o impacto da terapia anticoagulante com HBPM em gestantes ou puérperas e cujo grau de evidência fossem preferencialmente A ou B, conforme classificação proposta pela Associação Médica Brasileira citada a seguir:

- A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência (metanálises ou ensaios clínicos randomizados);
- B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência (ensaios clínicos não randomizados, ou estudos observacionais ou estudo caso-controle);
- C: Relato ou séries de casos (estudos não controlados);
- D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

A fim de complementar a pesquisa de evidências publicadas para a revisão sistemática, também foram buscadas manualmente referências clássicas citadas pelos trabalhos nas referidas bases de dados e metanálises de grande impacto. Artigos em outros idiomas que não o inglês, o espanhol ou o português foram excluídos. Com base nesses critérios, 41 artigos foram selecionados para leitura e incluídos neste estudo.

Discussão

Trombofilias adquiridas na gestação e puerpério

As trombofilias adquiridas derivam da presença de anticorpos antifosfolípides, que incluem o anticoagulante lúpico (AL), anticorpos anticardiolipina (aCL) e anti- β 2-glicoproteína I (anti- β 2GPI)¹⁰ (B). A distribuição desses anticorpos na população obstétrica varia de 1 a 9%¹¹ (A) e sua presença durante a gestação está associada a elevado risco de TEV e perdas gestacionais⁸ (D). Em uma metanálise, revelou-se existência de ligação estatisticamente significativa entre presença de anticorpos antifosfolípides e a ocorrência de abortos/perdas fetais⁷ (A). Pacientes com anticorpos antifosfolípides positivos apresentaram elevado risco relativo para a ocorrência de pré-eclâmpsia durante a gestação¹¹ (A).

A síndrome antifosfolípide (SAF) é a principal representante das trombofilias adquiridas¹⁰ (B) e caracteriza-se pela presença persistente de níveis séricos moderados a elevados de anticorpos antifosfolípides em associação com eventos trombóticos, perda fetal ou ambos¹² (B). Além de aborto/perda fetal, sua presença durante o ciclo gestacional pode ocasionar pré-eclâmpsia/eclâmpsia, RCF grave e DPP^{8,13} (D).

Em 2012, foi publicado um escore de risco para SAF a fim de avaliar a eficácia do diagnóstico e o valor preditivo para trombose¹⁴ (B). No ano seguinte, foi proposto um novo escore de risco global para SAF derivado da combinação de risco independente para trombose e perda gestacional, considerando-se perfil de anticorpos antifosfolípides, fatores de risco cardiovasculares, uso de medicação antitrombótica e perfil autoimune de anticorpos. Esse sistema de pontuação ainda necessita ser validado em pacientes com SAF primária e portadoras assintomáticas de anticorpos antifosfolípides¹⁵ (B).

Trombofilias hereditárias na gestação e puerpério

Trombofilias hereditárias estão presentes em pelo menos 15% da população e associadas a aproximadamente 50% dos eventos tromboembólicos na gestação⁸ (D), manifestando-se, muitas vezes, como complicações gestacionais que elevam significativamente os riscos maternos e fetais⁴ (A).

Entre as trombofilias hereditárias, citam-se as variantes genéticas que determinam hipercoagulabilidade, como fator V Leiden (FVL) — resistência à proteína C ativada, mutação do gene G20210A da protrombina, deficiência de inibidores naturais da coagulação — antitrombina (AT), proteína C (PC) e proteína S (PS), mutação do gene da enzima MTHFR e hiper-homocisteinemia⁴ (A).

A associação entre trombofilia hereditária e perdas fetais recorrentes foi detectada pela primeira vez em 1996, concluindo-se

que a perda fetal é duas vezes maior em mulheres com deficiências de PC e PS ou antitrombina, quando comparadas a mulheres sem essas deficiências³ (B). Verificou-se frequência de 6,0, 37,3 e 3,0% para deficiências de PC, PS e AT, respectivamente, nas gestantes com perdas fetais⁴ (A).

Em metanálise, observou-se associação significativa entre a presença de mutação no FVL, resistência à proteína C ativada, mutação da protrombina, hiper-homocisteinemia e ocorrência de perda gestacional precoce. Gestantes com deficiência de PS, mutação heterozigótica no FVL e gene da protrombina apresentaram maior risco de perdas tardias⁷ (A).

Destaca-se que trombofilias hereditárias devem ser consideradas como fator etiológico de abortamentos recorrentes, sendo estes mais comumente observados na presença de trombofilias hereditárias combinadas ou somadas a trombofilias adquiridas⁴ (A).

Rastreamento das trombofilias durante a gestação

Desfechos gestacionais adversos não são incomuns na população — 25% das concepções humanas terminam em aborto. Duas ou mais perdas sucessivas ocorrem em 5% das mulheres e, em 1 a 2%, ocorrem três ou mais perdas sucessivas. Problemas anatômicos, genéticos, endócrinos ou imunológicos são detectados em pequeno número dos casos, permanecendo a maior parte sem causa identificável⁸ (D).

Na tentativa de identificar possíveis causas de desfechos gestacionais adversos e implementar algum tratamento, o rastreamento de trombofilias é prática comum em serviços de atendimento a gestantes^{16,18} (B, D, D). *Guielines* encontrados na presente revisão trazem algumas orientações quanto à prática do rastreamento de marcadores para trombofilias^{14,15,18} (D).

O rastreio de anticorpos antifosfolípides (aCL, AL e anti- β 2GPI) em mulheres com complicações gestacionais (pré-eclâmpsia, perdas gestacionais recorrentes, síndrome HELLP - *Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count* - RCF e DPP), evento tromboembólico anterior ou história familiar de TEV são recomendações estabelecidas^{14,15,18} (D).

A 9ª edição do *Guideline Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis* do ACCP, publicada em 2012⁹ (D), é clara em recomendar o rastreamento de anticorpos antifosfolípides em mulheres com abortamento recorrente. Entretanto, passou a não assumir posição definida em relação à triagem para anticorpos antifosfolípide em mulheres com pré-eclâmpsia, uma única perda gestacional tardia ou RCF⁹ (D).

Em relação às trombofilias hereditárias, recomenda-se que mulheres com evento tromboembólico anterior ou história familiar de TEV sejam rastreadas para presença de deficiência de anticoagulantes naturais (AT, PC e PS), mutações (resi-

tência à proteína C ativada e/ou FVL, gene da protrombina) e hiper-homocisteinemia^{1,4,33,34} (D). Nos demais casos, tal rastreamento pode ser necessário, caso os resultados obtidos influenciem na decisão da conduta terapêutica¹⁸ (D).

Resalta-se que os níveis de PC, PS e AT sofrem redução fisiológica durante a gravidez, cujos valores de atividade inferiores a 65, 30 e 60%, respectivamente, nesse período, sugerem deficiência dos anticoagulantes naturais¹⁸ (B).

A triagem para trombofilias hereditárias em mulheres com histórico de complicações gestacionais não é recomendada pela 9ª edição do *Guideline Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*, visto que estudos são falhos em apontar ou excluir associação entre algumas complicações gestacionais (RCF e DPP) e trombofilias hereditárias, principalmente as menos prevalentes⁹ (D). Recomendações quanto ao rastreamento de trombofilias durante a gestação encontram-se resumidas no Quadro 1.

Anticoagulação na gestação e puerpério

A terapêutica anticoagulante nas gestantes com trombofilia é apoiada pela elevada taxa de recorrência de complicações gestacionais⁹ (B) com reduzida chance de desfechos gestacionais favoráveis¹⁰ (B). Entretanto, a baixa prevalência de algumas trombofilias e as dificuldades em realizar pesquisas envolvendo mulheres grávidas tem limitado essa abordagem^{3,20} (D, B).

No Brasil, recomenda-se que a anticoagulação profilática seja iniciada na segunda fase do ciclo menstrual de possível concepção⁹ (D). Caso a gestação ocorra na ausência da profilaxia, tal cuidado deverá ser iniciado o mais precocemente possível¹³ (D). Relata-se que, sem intervenção medicamentosa, mulheres com trombofilia e abortos recorrentes possuem menos de 20% de chance de ter um nascido vivo²¹ (B); todavia, com tratamento anticoagulante, o sucesso gestacional é de 60 a 80% em portadoras de trombofilia hereditária e superior a 90% em portadoras de SAPI²² (A).

Os fármacos anticoagulantes rotineiramente utilizados durante a gestação são ácido acetilsalicílico (AAS), HBPM e heparina

não fracionada (HNF)²³ (B). Os antagonistas de vitamina K são desaconselhados durante a gestação, mas, quando indicados, podem ser introduzidos no puerpério^{24,25} (D).

A utilização do AAS em baixa dosagem (75 a 100 mg/dia) está recomendada na síndrome antifosfolípide e na pré-eclâmpsia^{26,27} (D).

As heparinas são consideradas os agentes anticoagulantes mais seguros para utilização durante a gravidez e seu potencial efeito benéfico no campo obstétrico é bastante explorado^{24,25,28,29} (D, B, B, A). Além do efeito anticoagulante, as heparinas são capazes de inibir a ativação do sistema complemento e diminuir a resistência vascular, favorecendo o desempenho da artéria uterina e facilitando a invasão do trofoblasto^{3,24} (A, B).

Devido aos menores efeitos colaterais, boa eficácia e segurança, a HBPM é preferencialmente recomendada^{24,25,28,29} (A, B, B, B, A). Em comparação à HNF, a HBPM apresenta meia-vida plasmática mais longa, permitindo administração subcutânea (SC) em dose única diária fixa para profilaxia ou peso ajustada para tratamento, e não necessita de monitorização biológica constante⁹ (D). Em caso de uso prolongado de dose terapêutica (40 mg a cada 12 horas), terapia com dose ajustada ao peso (1 mg/kg a cada 12 horas) e situações de diminuição da depuração de creatinina, aconselha-se monitorar o efeito anticoagulante da HBPM utilizando-se os níveis de atividade do fator Xa da coagulação³⁰ (D).

Orienta-se que a terapia com HBPM seja suspensa pelo menos 24 horas antes da indução do trabalho de parto ou cesariana e reiniciada na mesma dose 8 a 12 horas pós-parto, mantendo-se por pelo menos 6 semanas^{31,32} (D). A anticoagulação é fortemente recomendada no puerpério devido ao elevado risco de TEV desse período^{8,32} (D, D, B).

Determinação de doses terapêuticas

Quando houver impossibilidade de uso da HBPM, recomenda-se o emprego da HNF na dose de 2.500 a 5.000 UI, de 12 em 12 horas, a fim de não alterar o tempo de tromboplastina parcial ativada³³ (D).

Quadro 1 - Recomendações para rastreamento de trombofilias adquiridas e hereditárias durante a gestação

Autor	Ano	Evidência	Rastreamento de trombofilia adquirida	Rastreamento de trombofilia hereditária
Lussana et al. ¹	2009	D	Favorável – mulheres com histórico obstétrico prévio de abortamento recorrente; parto tardio inexplicado; pré-eclâmpsia; síndrome HELLP; RCF; TEV	Favorável – mulheres com histórico familiar de TEV ou trombofilia hereditária; mulheres com histórico pessoal de TEV ou complicações obstétricas prévias
Bates et al. ⁸	2008	D	Favorável – mulheres com histórico obstétrico prévio de pré-eclâmpsia; parto gestacional recorrente; parto tardio inexplicado; RCF; DPP	Sem recomendação
Bates et al. ⁹	2012	D	Favorável – mulheres com histórico obstétrico prévio de abortamento recorrente	Favorável – mulheres com histórico pessoal de TEV
Brasil ¹⁸	2012	D	Favorável – mulheres com histórico obstétrico prévio de complicações	Favorável – mulheres com histórico obstétrico prévio de complicações
Baglin et al. ¹⁸	2010	D	Sem recomendação	Favorável – mulheres com histórico familiar (1ª grau) ou pessoal de TEV. Realizar rastreamento caso os resultados obtidos influenciem na conduta terapêutica

RCF: restrição de coágulo fetal; DPP: descolamento prematuro de placenta; TEV: tromboembolismo venoso; HELLP: Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count

Estudos referem como regime anticoagulante profilático: enoxaparina 40 mg (SC) a cada 24 horas ou deltaparina 5.000 UI (SC) a cada 24 horas; regime terapêutico: enoxaparina 40 mg (SC) a cada 12 horas ou deltaparina 5.000 UI (SC) a cada 12 horas e regime terapêutico dose-ajustada: enoxaparina 1 mg/kg (SC) a cada 12 horas ou deltaparina 100 UI/kg (SC) a cada 12 horas^{13,23} (D, D, B).

A determinação da dose de HBPM pode ser norteada de acordo com a estratificação do grau de risco da gestante, segundo sistema de pontuação. Este é útil para avaliação individualizada das gestantes e orientação da estratégia terapêutica mais adequada²⁷ (B).

Em mulheres com trombofilia e histórico de perdas gestacionais, o sistema de pontuação composto por quatro categorias principais (história obstétrica, eventos tromboembólicos anteriores, história familiar e tipo de trombofilia) orienta a dose inicial de HBPM a ser prescrita às gestantes (20 a 80 mg/dia). A aplicabilidade desse sistema foi avaliada retrospectivamente e considerou-se a profilaxia com enoxaparina segura e potencialmente eficaz na redução de complicações tardias da gravidez²⁸ (B). Pesquisa avaliando os defeitos perinatais de mulheres com trombofilia utilizou esse modelo como base para determinação da dose inicial de enoxaparina²⁴ (B).

Avaliação prospectiva de outro protocolo de estratificação de risco sugeriu redução efetiva da taxa de eventos tromboembólicos pré-parto em mulheres com alto risco de TEV²⁷ (B). Nesse protocolo, todas as pacientes utilizaram meias elásticas classe II de compressão no anteparto. Mulheres consideradas de muito alto risco receberam HBPM profilática (40 mg/dia) desde o início da gestação, enquanto mulheres de alto risco foram tratadas a partir do terceiro trimestre de gestação²⁷ (B).

Tratamento da síndrome antifosfolípide na gestação e puerpério

O tratamento estabelecido para síndrome antifosfolípide na gestação é a intervenção farmacológica com heparinas e AAS^{25,28} (D).

Para mulheres que preenchem os critérios para SAF com base em histórico de morbidade gestacional, recomenda-se administração pré-natal profilática de HBPM ou HNF associada a baixas doses de AAS (75–100 mg/dia) e profilaxia puerperal com HBPM^{23,28} (D). Em gestantes com SAF e trombose prévia, recomenda-se manter dose tratamento de HBPM associada ao AAS durante a gestação²⁸ (D). Verificou-se que o uso diário combinado de AAS (75 mg/dia) e enoxaparina (40 mg/dia) proporcionou 93% de sucesso gestacional em portadoras de SAF²⁴ (B).

Apesar de o tratamento da SAF no contexto gestacional focar na anticoagulação, a prednisona é considerada estratégia terapêutica para regular anomalias inflamatórias durante a

gestação^{28,30} (B). Embora não seja rotineiramente prescrita, a combinação do tratamento anticoagulante e anti-inflamatório parece prevenir complicações obstétricas em mulheres com anomalias imunológicas e trombofilia²⁹ (B).

Primíparas com anticorpos antifosfolípidos e sem antecedentes de evento trombótico são consideradas de baixo risco e não necessitam receber tratamento tromboprofilático durante a gravidez²⁸ (D). No entanto, a tromboprofilaxia pode ser considerada em pacientes com triplíce positividade (aCL, AL e anti- β_2 GPI)³¹ (D).

Tratamento das trombofilias hereditárias na gestação e puerpério

Mulheres que possuem história pessoal de TEV e trombofilia devem receber tromboprofilaxia com HBPM durante a gravidez e HBPM ou antagonista de vitamina K durante seis semanas no puerpério³⁰ (D). Antagonistas de vitamina K podem ser usados no pós-parto em mulheres que não possuam deficiência de PC ou PS³ (D). Nas gestantes conhecidamente homocigóticas para FVL ou mutantes do gene da protrombina G20210A sem história pessoal de TEV, mas com histórico familiar, sugere-se profilaxia pré-natal e puerperal com HBPM. Para mulheres grávidas com outras trombofilias e somente histórico familiar de TEV, sugere-se vigilância clínica pré-parto e tromboprofilaxia com HBPM ou HNF apenas no pós-parto³ (D).

Apesar de o uso de anticoagulantes para a prevenção de complicações gestacionais em mulheres com trombofilia hereditária ser cada vez mais frequente, a conduta terapêutica para pacientes sem TEV prévio permanece controversa^{1,28,32} (D). Recomenda-se realizar avaliação de risco individualizada^{4,27} (D, B).

A atual edição do ACCP sugere não utilizar profilaxia anticoagulante em mulheres com trombofilia hereditária e histórico anterior de complicações gestacionais³ (D); entretanto, parte da literatura recomenda que seja feita anticoagulação profilática com enoxaparina, tanto no pré-natal quanto no puerpério, em todas as gestantes com trombofilia hereditária, especialmente naquelas com deficiência de antitrombina^{1,3} (D).

Apesar de o papel do AAS nas trombofilias hereditárias ser considerado limitado²⁸ (B), há indicação de associação do AAS à HBPM em mulheres portadoras de deficiência de PC ou PS, mutação do gene G20210A da protrombina, FVL e enzima MTHFR³³ (D).

A elevação do nível sérico de homocisteína pode ser decorrente da mutação da enzima MTHFR ou ingestão deficiente de vitaminas do complexo B e ácido fólico. Dessa forma, alguns estudos associam multivitamínicos à terapia anticoagulante^{4,16,21} (A, B, B).

De maneira geral, observa-se que o tratamento anticoagulante em mulheres com trombofilia hereditária/adquirida é benéfico^{1,3,16,21,23,24,32,33} (B, A, B, B, A, B, B, B, B). No entanto,

alguns estudos não replicaram tais efeitos^{14,34}(A). Ressalta-se que o número relativamente pequeno de mulheres com trombofilia hereditária incluídas nos estudos compromete a exclusão dos efeitos benéficos da intervenção com HBPM^{15,34}(A). O resumo dos estudos quanto ao tratamento proposto e suas conclusões encontram-se descritos no Quadro 2.

Treatment de complicações obstétricas não associadas à presença da trombofilia

A ocorrência de complicações obstétricas como DPP, RCF, abortos recorrentes inexplicados, parto pré-termo e pré-eclâmpsia têm sido relacionada a alterações inflamatórias exageradas durante a gestação³⁵(B). Para regulação do estado inflamatório e consequente tratamento dessas complicações gestacionais, alguns estudos utilizam HBPM, AAS e/ou prednisona em pacientes não portadoras de trombofilia^{35,36,37,38}(A, A, B, A).

O tratamento combinado de prednisona, progesterona e AAS é tão efetivo quanto a enoxaparina sozinha na prevenção de

complicações obstétricas e melhora das taxas de nascidos vivos em pacientes com abortamentos idiopáticos recorrentes³²(A).

Os dados disponíveis sobre o uso de HBPM em mulheres com complicações gestacionais não associadas à presença de trombofilia são escassos³⁹(D). Alguns trabalhos não apoiam a prescrição de terapia anticoagulante em pacientes sem desordens da coagulação^{36,39}(A, B), visto que a terapia com enoxaparina (40 mg/dia) associada ao AAS (75 mg/dia) não se mostrou superior à vigilância clínica intensiva³⁶(A). O *guideline* atual da ACCP não recomenda profilaxia anti-trombótica em mulheres com dois ou mais abortos espontâneos sem trombofilia ou anticorpos antifosfolípidos⁹(D).

Entretanto, outros autores consideram eficaz o uso de HBPM terapêutica em casos de abortamentos recorrentes, independentemente da presença de trombofilias^{37,40}(B). A profilaxia diária com HBPM em mulheres com complicações obstétricas não portadoras de trombofilia associou-se à redução significativa da incidência de complicações vasculares de placenta^{34,34,41}(A). Alguns estudos e suas conclusões encontram-se descritos no Quadro 3.

Quadro 2 - Análise dos artigos quanto à trombofilia proposta para tratamento das trombofilias na gestação e sua conclusão

Autor	Ano	Evidência	Amostra	Tratamento	Conclusão
Kapfeminc et al. ⁷	2011	B	Pacientes com mutação Fator V Leiden ou F1G20210A, deficiência de proteína C ou S e complicações obstétricas anteriores	HBPM (1 mg/kg/dia)	Favorável – redução significativa das complicações obstétricas
Rosar et al. ⁸	2011	A	Pacientes com trombofilia hereditária associada a abortamento recorrente ou TEV anterior	AAS (80 mg/dia) + HBPM (3.000 ou 6.000 UI/dia) associado ou não ao ácido fólico (5 mg/dia)	Favorável – 71,9% de nascidos vivos
Kovac et al. ⁹	2014	B	Pacientes com mutação Fator V Leiden ou F1G20210A, deficiência de proteína C, S ou AT e abortamento recorrente	HBPM (2.850–5.700 UI/dia)	Favorável – aumento significativo de nascidos vivos em portadoras de mutação no Fator V Leiden e F1G20210A
Riquelme-Filho et al. ¹⁰	2012	B	Pacientes com trombofilia e complicações gestacionais anteriores	1. HBPM (20–80 mg/dia) 2. HBPM (20–80 mg/dia) + AAS (100 mg/dia) 3. HBPM (20–80 mg/dia) + polivitamínico	Favorável – aumento significativo de nascidos vivos
Sucak et al. ¹¹	2010	B	Pacientes com trombofilia e perdas fetais prévias	1. HBPM (40 mg/dia) + AAS (100 mg/dia) 2. HBPM (40 mg/dia) 3. HBPM (40 mg/dia) + AAS (100 mg/dia) + polivitamínico	Favorável – resultados significativos em pacientes com menos de 4 perdas
de Vries et al. ¹²	2012	A	Pacientes com trombofilia hereditária e complicações obstétricas anteriores	1. HBPM (2.500–7.500 UI/dia) + AAS (75–100 mg/dia) 2. AAS (75–100 mg/dia)	Favorável – terapia combinada conferiu redução significativa das complicações obstétricas
Tamrese et al. ¹³	2012	B	Pacientes com mutação Fator V Leiden e/ou gene da protrombina 20210A e complicações obstétricas anteriores	1. HBPM (3.800–5.000 UI/dia) 2. HBPM (3.800–5.000 UI/dia) + AAS (75–100 mg/dia) 3. AAS (75–100 mg/dia) 4. Vigilância clínica	Favorável – HBPM conferiu proteção para ocorrência de aborto e TEV. O AAS não conferiu benefícios adicionais
Grandone et al. ¹⁴	2008	B	Deficiência de proteína C, S ou antitrombina associada ou não a TEV prévia	HBPM (4.000 UI/dia)	Favorável – aumento significativo no número de nascidos vivos
Milic et al. ¹⁵	2011	B	Pacientes com trombofilia e perdas fetais repetidas	1. HBPM (30–150 UI/kg/dia) + AAS (100 mg/dia) 2. HBPM (30–150 UI/kg/dia)	Favorável – aumento significativo do sucesso gestacional
Kaandorp et al. ¹⁶	2010	A	Pacientes com perdas recorrentes inexplicadas associadas ou não à presença de trombofilia	1. HBPM (2.850 UI/dia) + AAS (80 mg/dia) 2. AAS (80 mg/dia) 3. Placebo	Desfavorável – não houve aumento significativo de nascidos vivos em qualquer grupo
Visser et al. ¹⁷	2011	A	Pacientes com perdas gestacionais anteriores sem causa conhecida ou associada à presença de trombofilia	1. HBPM (40 mg/dia) + placebo 2. HBPM (40 mg/dia) + AAS (100 mg/dia) 3. AAS (100 mg/dia)	Indefinido – ausência de diferença significativa comparando as três estratégias terapêuticas
Clark et al. ¹⁸	2010	A	Pacientes com dois ou mais abortos consecutivos associados ou não à presença de trombofilia	1. HBPM (40 mg/dia) + AAS (75 mg/dia) 2. Vigilância clínica	Desfavorável – ausência de redução significativa das perdas gestacionais

TEV: tromboembolismo venoso; HBPM: heparina de baixo peso molecular; AAS: ácido acetilsalicílico.

Quadro 3 - Análise dos artigos quanto à intervenção proposta para tratamento de complicações obstétricas não associadas à presença de trombofilia

Autor	Ano	Evidência	Amostra	Tratamento	Conclusão
Fawzy et al. ³⁶	2008	A	Pacientes com aborto recorrente idiopático (≥3)	1. HBPM (20 mg/dia) 2. Prednisona (20 mg/dia) + AAS (75 mg/dia) + Progesterona (20 mg/dia) 3. Placebo	Favorável – redução significativa de abortos nos grupos de tratamento
Clark et al. ³⁸	2010	A	Pacientes com abortos recorrentes (≥2) associados ou não à presença de trombofilia	1. HBPM (40 mg/dia) + AAS (75 mg/dia) 2. Vigilância clínica	Desfavorável – intervenção antitrombótica não superior à vigilância clínica na redução das perdas fetais
Monken et al. ³⁷	2009	B	Pacientes com abortamentos de repetição associados ou não a trombofilia	HBPM (5.000 UI/dia) + AAS (100 mg/dia)	Favorável – HBPM foi eficaz na redução de abortamento recorrente, independentemente da presença de marcadores para trombofilia
Roy et al. ³⁹	2009	A	Pacientes com complicações obstétricas não associadas à trombofilia	HBPM (4.000 ou 6.000 UI/dia)	Favorável – HBPM associou-se a redução significativa de complicações obstétricas
Berbar et al. ³⁹	2011	B	Pacientes com falhas de implantação (≥2) não associada à trombofilia	HBPM (40 mg/dia)	Desfavorável – HBPM não forneceu qualquer efeito benéfico sobre os resultados gestacionais
Giancotti et al. ⁴⁰	2012	B	Pacientes com perda fetal recorrente (≥2) associada ou não a trombofilia	1. AAS (100 mg/dia) 2. HBPM (40 mg/dia) 3. AAS (100 mg/dia) + HBPM (40 mg/dia)	Favorável – todos os tratamentos reduziram significativamente as perdas fetais
Gris et al. ⁴¹	2010	A	Pacientes com complicações placentárias não associadas à trombofilia	1. HBPM (4.000 UI/dia) + AAS (100 mg/dia)* 2. Vigilância clínica + AAS (100 mg/dia)*	Favorável – redução significativa de complicações vasculares de placenta no grupo com HBPM

*Quando hipertensão preexistente ou pré-eclâmpsia em gestação anterior.
HBPM: heparina de baixo peso molecular; AAS: ácido acetilsalicílico.

Para mulheres consideradas em risco de pré-eclâmpsia ou pré-eclâmpsia recorrente sem associação com trombofilias, recomenda-se o uso de AAS em baixas doses a partir do segundo trimestre de gestação^{40,43} (D), visto que seu uso está associado à redução do risco relativo de pré-eclâmpsia⁹(D).

Conclusão

A prevenção de complicações gestacionais decorrentes da presença de trombofilias é, provavelmente, a melhor abordagem para reduzir a morbimortalidade materna e perinatal associada a essa condição. Todavia, o diagnóstico e a conduta terapêutica das trombofilias no ciclo gravídico-puerperal, especialmente nas gestantes com trombofilia hereditária sem evento tromboembólico anterior, permanecem controversos.

O rastreamento de trombofilias em pacientes com complicações gestacionais anteriores ou histórico de TEV pode ser necessário durante o início da gravidez, caso a indentificação pré-gestacional não tenha ocorrido.

Para pacientes com diagnóstico de SAF, o tratamento pré-natal estabelecido é administração profilática de HBPM ou HNF com associação a baixas doses de AAS.

Em gestantes portadoras de trombofilia hereditária não associada à TEV, o uso de HBPM para a prevenção de complicações gestacionais é cada vez mais frequente. Em casos específicos, a profilaxia pré-natal com HBPM pode estar combinada com AAS e/ou multivitamínicos. Apesar de os estudos relatarem benefícios adicionais dessa terapia, sugere-se avaliação de risco individualizada para evitar o uso rotineiro da profilaxia anticoagulante.

Devido ao elevado risco de TEV no puerpério, utiliza-se preferencialmente HBPM para tratamento das trombofilias nesse período.

Estudos sobre o uso da terapêutica anticoagulante em mulheres com complicações gestacionais não associadas a trombofilias são escassos. Apesar de o tratamento sinalizar eficácia na redução de complicações obstétricas, a profilaxia antitrombótica não está recomendada.

A estratificação de risco individual, considerando-se histórico obstétrico anterior e presença de trombofilias, pode ser o ponto de partida para avaliação racional dos riscos e decisão da estratégia terapêutica mais adequada. Contudo, em algumas situações, o julgamento clínico ainda é essencial.

Leituras suplementares

- Luzzana F, Dentali F, Abbate R, d'Alajo E, D'Angelo A, De Stefano V, et al. Screening for thrombophilia and antithrombotic prophylaxis in pregnancy: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SGET). *Thromb Res.* 2008;124(5):e19-25.
- Potlari N, Galbaya TA, Konje JC, Nardo LG. Adjunct low-molecular-weight heparin to improve live birth rate after recurrent implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2013;19(6):674-84.
- Kupferminc MI, Rimon E, Marry A, Sharon M, Lessing JB, Gemzu B. Low molecular weight heparin treatment during subsequent pregnancies of women with inherited thrombophilia and previous severe pregnancy complications. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24(8):1042-5.
- Kosar A, Kesapoglu B, Kalyoncu S, Tunen H, Balci O, Gumus EI. Treatment of adverse perinatal outcome in inherited thrombophilias: a clinical study. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2011;22(1):14-8.
- Kovac M, Mikovic Z, Mitic G, Djordjevic V, Mendic V, Rakicovic L, et al. Does anticoagulant therapy improve pregnancy outcome equally regardless of specific thrombophilia type? *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014;20(2):184-9.
- do Prado AD, Povean DM, Staub HL, Horta BL. Association of anticardiolipin antibodies with preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010;116(6):1433-43.
- Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark R, Lowe GD, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol.* 2006;132(2):171-96.
- Bates SM, Greer IA, Palinger L, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy. *American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (9th Edition).* *Chest.* 2008;133(6 Suppl):844S-865S.
- Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veerstra DL, Prabutz AM, Vandvik PO. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy. *American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (9th Edition).* *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e61S-e73S.
- Fawad S. Role of anti-thrombotic therapy for recurrent pregnancy loss due to anti-phospholipid syndrome. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2010;22(3):197-200.
- Abou-Nasser K, Carrier M, Ramsay T, Rodger MA. The association between antiphospholipid antibodies and placenta mediated complications: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2011;128(1):77-85.
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Bey R, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295-306.
- Brazil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. *Gestação de Alto Risco. Manual Técnico.* 5ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2012 (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
- Otomo K, Atsumi T, Amengual O, Fujieda Y, Kato M, Oku K, et al. Efficacy of the antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events. *Arthritis Rheum.* 2012;54(2):504-12.
- Sciaccia S, Sanna G, Mumu V, Roccateello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. *Rheumatology.* 2013;52(8):1397-403.
- Figuero-Filho EA, de Oliveira VM, Bracle J, Coelho LR, Ferreira CM. [Usefulness of a scoring system on perinatal outcomes in pregnant women with thrombophilia in the effectiveness of an enoxaparin-based intervention]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2012;34(10):459-65.
- Norris G, Farquharson RG, Greaves M. Screening and treatment for heritable thrombophilia in pregnancy failure: inconsistencies among UK early pregnancy units. *Br J Haematol.* 2009;144(2):241-4.
- Baglin T, Gray E, Greaves M, Hunt BJ, Keeling D, Machin S, Mackie I, Makris M, Nokes T, Peary D, Tai RC, Walker I, Watson R. British Committee for Standards in Haematology. *Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia.* *Br J Haematol.* 2010;149(2):208-20.
- Abbassi-Ghanavati M, Greer LG, Cunningham FG. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. *Obstet Gynecol.* 2009;114(5):1326-31.
- Saig G, Vidarar G, Brenner B. Assessment and management of high-risk pregnancies in women with thrombophilia. *Blood Rev.* 2009;23(4):143-7.
- Sucak A, Acar K, Calen S, Danieman N, Sucak GT. Outcome of pregnancies in women with thrombotic disorders. *J Obstet Gynaecol.* 2010;30(8):847-51.
- Fawzy M, Shokeir T, El-Tatary M, Warda O, El-Rafiqy AA, Mostafa A. Treatment options and pregnancy outcome in women with idiopathic recurrent miscarriage: a randomized placebo-controlled study. *Arch Gynecol Obstet.* 2008;278(1):33-8.
- de Vries JJ, van Pampus MG, Hague WM, Beemer PD, Joosten JH. Low-molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset preeclampsia in women with inheritable thrombophilia: the FRUIT-RCT. *J Thromb Haemost.* 2012;10(1):64-72.
- Tormene D, Grandone E, De Stefano V, Tosetto A, Palareti G, Margaglione M, et al. Obstetric complications and pregnancy-related venous thromboembolism: the effect of low-molecular-weight heparin on their prevention in carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation. *Thromb Haemost.* 2009;107(3):477-84.
- De Sancto MT, Khalid S, Christa RJ. Outcomes in women receiving low-molecular-weight heparin during pregnancy. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2012;23(8):751-5.
- Gris JC, Chaleur C, Molinari N, Mares P, Febbro-Perey R, Quere I, et al. Addition of enoxaparin to aspirin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with severe preeclampsia. The pilot randomized controlled NOH-PE trial. *Thromb Haemost.* 2011;106(6):1053-61.
- Dargaud Y, Rugeri L, Vergnes MC, Amati B, Mirande R, Negrier C, et al. A risk score for the management of pregnant women with increased risk of venous thromboembolism: a multicentre prospective study. *Br J Haematol.* 2009;145(6):825-35.
- Danowski A, Rago J, Kakehasi AM, Funke A, Carvalho F, Lima IVS, et al. Guidelines for the treatment of antiphospholipid syndrome. *Rev Bras Reumatol.* 2013;53(2):184-92.
- Han AR, Ahn H, Yu P, Park JC, Gilman-Sachs A, Beaman K, et al. Obstetrical outcome of anti-inflammatory and anticoagulation therapy in women with recurrent pregnancy loss or unexplained infertility. *Am J Reprod Immunol.* 2012;68(5):418-27.
- Xiao J, Xiong L, Zhu F, He L. Effect of prednisone, aspirin, low molecular weight heparin and intravenous immunoglobulin on outcome of pregnancy in women with antiphospholipid syndrome. *Exp Ther Med.* 2013;5(1):287-91.
- Ruiz-Inatorza G, Cuachado MI, Ruiz-Arriaza I, Bray R, Crowther M, Derksen R, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus.* 2011;20(2):206-18.
- Grandone E, De Stefano V, Rossi E, Cappucci F, Colaiuso D, Margaglione M. Antithrombotic prophylaxis during pregnancy in women with deficiency of natural anticoagulants. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2008;19(3):226-30.
- Mitic G, Novakovic M, Povean D, Mitrak A, Koptovic V, Vojnovic T. Thrombophilia implementation during pregnancy in women with recurrent foetal losses and thrombophilia. *Med Pregl.* 2011;64(9):471-5.
- Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA, Hutten BA, Verhoeve HR, Hamulyak K, et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med.* 2010;362(17):1586-96.
- Visser J, Ulander VM, Helmerhorst FM, Lempiainen K, Morin-Papunen L, Bloemenkamp KW, et al. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. *HABENOX: a randomized multicentre trial.* *Thromb Haemost.* 2011;105(2):295-301.
- Clerk R, Walker ID, Langhorne P, Crichton L, Thomson A, Greaves M, et al. SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage. *Blood.* 2010;115(12):4162-7.
- Monien S, Kadecki O, Baumgarten S, Selama A, Dornier T, Kasewetter H. Use of heparin in women with early and late miscarriages with and without thrombophilia. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2009;15(6):636-44.
- Ray E, Gameau P, David M, Gauthier R, Leduc L, Michon N, et al. Dalteparin for the prevention of recurrence of placental-mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial. *J Thromb Haemost.* 2008;7(1):58-64.
- Berber B, Taskin S, Kahraman K, Taskin EA, Atabakoglu C, Sonmez M. The role of low-molecular-weight heparin in recurrent implantation failure: a prospective, quasi-randomized, controlled study. *Fertil Steril.* 2011;95(8):2499-502.
- Giancotti A, La Torre R, Spagnuolo A, D'Ambrosio V, Carlija A, Piazze J, et al. Efficacy of three different antithrombotic regimens on pregnancy outcome in pregnant women affected by recurrent pregnancy loss. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(7):1191-4.
- Gris JC, Chaleur C, Faillie JL, Beer G, Mares P, Febbro-Perey R, et al. Enoxaparin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with abruptio placentae. The pilot randomized controlled NOH-AP trial. *Thromb Haemost.* 2010;104(4):771-9.

APÊNDICE F - ARTIGO 3



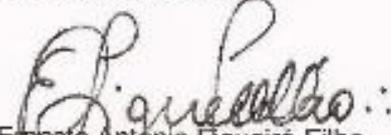
Detailed Status Information

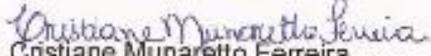
Manuscript #	4701
Current Revision #	0
Submission Date	2015-01-13 13:06:35
Current Stage	Under Review
Title	Thromboprophylaxis and maternal-fetal outcomes of women with serum markers for hereditary thrombophilia and previous obstetric complications
Running Title	Enoxaparin and maternal-fetal outcomes
Manuscript Type	Full Paper
Corresponding Author	Cristiane Ferreira (Universidade Federal de Mato Grosso do Sul)
Contributing Authors	Ernesto Figueiró-filho, Vanessa Oliveira, Érica Pereira, Kelly Pillon
Abstract	<p>The management of thrombophilia during pregnancy and postpartum frequently involves anticoagulant therapy. However, the effectiveness of anticoagulant therapy to prevent obstetrical complications in thrombophilic pregnant women with previous adverse perinatal outcomes, has been a controversial issue. The aim of the study was to evaluate the maternal-fetal outcomes of thromboprophylaxis with enoxaparin based on scoring system in women with serum markers for hereditary thrombophilia and previous obstetric complications. A retrospective study was undertaken based on data collected from clinical records. We included 54 pregnant women with serum markers for hereditary thrombophilia undergoing therapeutic intervention with enoxaparin in the period from November 2009 to December 2013. The initial dose of low molecular weight heparin was guided by a scoring system. The maternal-fetal outcomes of previous pregnancies and, subsequently, the treatment were compared using the chi-square (χ^2) test with the Yates correction and Fisher's Exact Test; $P < 0.05$ was considered significant. The fetal/perinatal deaths ($P < 0.05$) and spontaneous abortions ($P < 0.0001$) reduced after intervention. The live births at full-term delivery ($P < 0.0001$) and live births at preterm delivery ($P < 0.05$) increased after intervention. The therapeutic intervention with enoxaparin based on scoring system during pregnancy seems to improve the fetal prognosis.</p>
Section Editor	Assigned
Key Words	Thrombophilia, hereditary, Pregnancy outcome, Low molecular weight heparin, Enoxaparin
Subject Areas	Clinical Investigation/Reproductive medicine
Conflict of Interest	No, there is no conflict of interest that I should disclose, having read the above statement.
Publication Charges	CMF

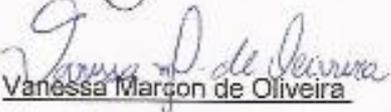
Stage	Start Date
Under Review	2015-01-27 06:21:40
Reviewing Editor Assigned	2015-01-14 14:18:32
Initial QC	2015-01-13 13:06:36
Manuscript Submission	2015-01-13 07:45:10

Cover letter

This article entitled "Thromboprophylaxis and maternal-fetal outcomes of women with serum markers for hereditary thrombophilia and previous obstetric complications" was written by Ernesto Antonio Figueiró-Filho, Cristiane Munaretto Ferreira, Vanessa Marcon de Oliveira, Érica Freire de Vasconcelos Pereira and Kelly Regina Alves Pereira Pillon and these authors meet all the requirements for authorship. This study was approved by the Research Ethics Committee, Federal University of Mato Grosso do Sul, under protocol number 1586 as of October 29, 2009, CAAE: 15330913.6.0000.0021. This research is original, has not been previously published and has not been submitted for publication elsewhere, while under consideration on Brazilian Journal of Medical and Biological Research. The authors declare no conflicts of interest regarding the article. No grants, equipment or drugs were received. All authors agree of this version submitted solely to Braz. J. Med. Biol. Res.


Ernesto Antonio Figueiró-Filho
 Universidade Federal de Mato Grosso do Sul


Cristiane Munaretto Ferreira
 Universidade Federal de Mato Grosso do Sul


Vanessa Marcon de Oliveira
 Universidade Federal de Mato Grosso do Sul


Érica Freire de Vasconcelos Pereira
 Universidade Federal de Mato Grosso do Sul


Kelly Regina Alves Pereira Pillon
 Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Correspondence:

Cristiane Munaretto Ferreira

Rua Sílvia Romero, 420, Jardim São Lourenço, Campo Grande – MS

CEP: 79041-610

Phone: (67) 3345-3381 / 8101 – 5974

E-mail: cristianemunaretto@gmail.com

**Thromboprophylaxis and maternal-fetal outcomes of women with serum markers
for hereditary thrombophilia and previous obstetric complications**

Running title: Enoxaparin and maternal-fetal outcomes

E. A. Figueiró-Filho¹, C. M. Ferreira², V. M. de Oliveira², E. F. V. Pereira², K. R. A. P.
Pillon³

¹ Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS –
Campo Grande (MS), Brasil.

² Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento da Região Centro-
Oeste, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul –
UFMS – Campo Grande (MS), Brasil.

³ Programa de Pós-Graduação em Farmácia, Centro de Ciências Biológicas e da
Saúde, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS – Campo Grande (MS),
Brasil.

Correspondence:

Cristiane Munaretto Ferreira

Rua Sílvio Romero, 420, Jardim São Lourenço

Campo Grande - MS

CEP: 79041-610

Phone: (67) 3345-3381 / 8101 - 5974

E-mail: cristianemunaretto@gmail.com

ABSTRACT

The management of thrombophilia during pregnancy and postpartum frequently involves anticoagulant therapy. However, the effectiveness of anticoagulant therapy to prevent obstetrical complications in thrombophilic pregnant women with previous adverse perinatal outcomes, has been a controversial issue. The aim of the study was to evaluate the maternal-fetal outcomes of thromboprophylaxis with enoxaparin based on scoring system in women with serum markers for hereditary thrombophilia and previous obstetric complications. A retrospective study was undertaken based on data collected from clinical records. We included 54 pregnant women with serum markers for hereditary thrombophilia undergoing therapeutic intervention with enoxaparin in the period from November 2009 to December 2013. The initial dose of low molecular weight heparin was guided by a scoring system. The maternal-fetal outcomes of previous pregnancies and, subsequently, the treatment were compared using the chi-square (χ^2) test with the Yates correction and Fisher's Exact Test; $P < 0.05$ was considered significant. The fetal/perinatal deaths ($P < 0.05$) and spontaneous abortions ($P < 0.0001$) reduced after intervention. The live births at full-term delivery ($P < 0.0001$) and live births at preterm delivery ($P < 0.05$) increased after intervention. The therapeutic intervention with enoxaparin based on scoring system during pregnancy seems to improve the fetal prognosis.

Keywords: Thrombophilia, hereditary • Pregnancy outcome • Low molecular weight heparin • Enoxaparin

Running title: Enoxaparin and maternal-fetal outcomes

Introduction

Hereditary thrombophilia is associated with approximately 50% of thromboembolic events and is listed as a risk factor for the occurrence of pregnancy complications, significantly increasing the maternal and fetal risks, including early and late pregnancy loss, placental abruption, growth restriction fetal and preeclampsia (1,2).

Although there is consistent evidence that therapy with low molecular weight heparin (LMWH) reduces the occurrence of adverse obstetric outcomes in women with acquired thrombophilia (3), the benefits of this therapy in women with hereditary thrombophilia are less conclusive (4). The results regarding the efficacy of LMWH for preventing obstetric complications in this group of patients are conflicting in consequence of the range of different methodologies applied (5). Most of these variations in methods are due to different inclusion criteria and definitions of poor pregnancy outcomes (6). The routine use of anticoagulation in the setting of inherited thrombophilia is considered experimental (7). Ideally large placebo - controlled trials should be advocated, however, logistic and ethical difficulties limit such approach (8).

Due to dilemmas in the literature about how to act and possibly intervene in situations involving pregnant and postpartum women with inherited thrombophilia, the present study was performed to evaluate the maternal-fetal outcomes following intervention with enoxaparin based on a non-validated scoring system (8) in women with serum markers of hereditary thrombophilia and obstetric complications within whose previous pregnancies.

Material and Methods

A retrospective study with data collected from the clinical records of women undergoing the Local Assistance Protocol for thrombophilia in pregnancy of Clinic of Gynecology and Obstetrics (9) of Faculty of Medicine of Federal University of Mato Grosso do Sul (FAMED/UFMS), was carried out from November 2009 to December 2013.

This study included pregnant women whose pregnancies were complicated by at least one of the following options: recurrent miscarriages (two or more previous losses up to the 20th week of pregnancy), fetal/perinatal death, and/or preeclampsia; all had at least one serum marker for hereditary thrombophilia in the current pregnancy; classified by the Scoring System proposed by Sarig *et al.*, (2009) (8) prior to therapeutic intervention; and used enoxaparin started from < 20th week of pregnancy and correctly followed the local clinical protocol for thrombophilia. Fetal/perinatal death

was considered as intrauterine death between the 20th week of pregnancy and perinatal death within the first 7 days of life. Preeclampsia was defined as a blood pressure of 140/90 mmHg or higher after 20 weeks of pregnancy, which was accompanied by proteinuria of 0.3 g or more in a 24-hour urine collection. The scoring system proposed by Sarig *et al.*, (2009) is composed of four major categories: obstetrical history, previous thromboembolic events, family history and type of thrombophilia. Based on the score obtained by the sum of the categories, it is possible to highlight the pregnant women's risk level - low (score 5), intermediate (score 6–10), high (score 11–14) and extremely high (score 15) - and get the corresponding dose of LMWH for thromboprophylaxis of patients, ranging from 20 to 80 mg/day (8).

The exclusion criteria were: the previous presence of anticardiolipin antibodies (IgG and IgM), lupus anticoagulant or anti- β 2 glycoprotein I, previous systemic lupus erythematosus, previous diagnosis of gestational diabetes mellitus, a prior episode of arterial or venous thrombosis and/or those patients that have followed a specific protocol for thrombophilia in previous pregnancies.

The presence of markers for hereditary thrombophilia was identified by serum levels of proteins C and S, antithrombin, homocysteine and screening of the Q508 mutation of factor V (factor V Leiden). The laboratory investigation was performed at the first prenatal consultation of the current pregnancy prior to 20th week of gestation.

The level of protein C was performed by the chromogenic method (10,11), and values lower than 65% of activity were considered as deficiency of protein C. The determination of serum protein S was conducted using the chromogenic method, considering disability under 30% of activity (10,11). For measuring antithrombin, the method chosen was the chromogenic (10,11), which was considered deficiency when the values were lower than 60% of activity.

The values of plasma homocysteine were determined using a chemiluminescence - competitive immunoassay, and results higher than 12 μ mol/l were considered hyperhomocysteinemia (12). The search for the factor V Leiden mutation was carried out using the polymerase chain reaction (PCR) according to the read restriction enzyme MNLI, considering the presence of a homozygous positive or heterozygous mutation (10,11).

According to the Local Assistance Protocol for thrombophilia in pregnancy (9), all pregnant women with serum markers of hereditary thrombophilia received enoxaparin from antepartum to the sixth week postpartum. The medication was discontinued at the beginning of labor when spontaneous or 24 hours prior to termination of pregnancy when planned. Pregnant women with hyperhomocysteinemia

were additionally supplemented with folic acid (15 mg/day) and vitamins B6 and B12 at doses of 10 and 0.1 mg/day, respectively (13).

The initial dose of LMWH was guided by a Scoring System proposed by Sarig *et al.*, (2009) (8) and defined according to clinical judgment. When the scoring system indicated initial therapeutic doses, between 60 and 80 mg/day, we started with doses of 40 or 60 mg/day LMWH (clinical judgment) and as needed to adjust the actual risk. In cases of dose changing, we considered the highest dosage during pregnancy.

The information in this study was obtained from reviewing the medical records of pregnant women who met the inclusion criteria. The maternal-fetal variables studied were the following: number of miscarriages, number of fetal/perinatal deaths, number of live births with preterm delivery (birth at fewer than 37 completed weeks of pregnancy), number of live births with full-term delivery (≥ 37 completed weeks of pregnancy) and the occurrence of preeclampsia. The control variables were: maternal age, gestational age, previous pregnancies and ethnicity. Statistical analysis was based on counting the absolute number of pregnancies and comparing the maternal-fetal outcomes before and after treatment with enoxaparin.

The software package SPSS version 10 (SPSS, Chicago, IL, USA) was used to perform the statistical analysis. The Chi-square (χ^2) test with the Yates correction was used to evaluate the association between the maternal-fetal variables. The Fisher exact test was applied where appropriate. Data are presented as the relative risk (RR) with a confidence interval of 95% (95% CI). P-values < 0.05 were considered statistically significant.

This study was approved by the Research Ethics Committee, Federal University of Mato Grosso do Sul, under protocol number 1586 as of October 29, 2009, CAAE: 15330913.6.0000.0021.

Results

A total of 54 patients met the inclusion criteria and had their records analyzed. We evaluated 182 pregnancies, of which 128 were from before diagnosis and therapeutic intervention for thrombophilia and 54 were following follow-up with the Local Assistance Protocol for thrombophilia in pregnancy (9). The majority of pregnant women in the study were Caucasian (57.4%), with a mean age of 30.74 ± 6.09 (18 - 46) years in the current pregnancy, and had an average of 2.37 ± 1.29 (1 - 6) pregnancies prior to therapeutic intervention.

Table 1 shows the maternal-fetal outcomes of pregnancies before and after the intervention with LMWH. The frequency of live births increased from 32.0% (41/128) to 98.3% (52/54) ($P < 0.0001$) after therapeutic intervention with enoxaparin. In these

women, the number of fetal/perinatal deaths and miscarriages decreased significantly. Additionally, there were significantly more live births with full-term delivery than pregnancies without LMWH treatment. However, the occurrence of preeclampsia between pregnancies with and without treatment with LMWH did not reach statistical significance.

Based upon the scoring system proposed by Sarig et al., (2009), 24.1% (13/54) of the pregnancies were at low risk, 51.8% (28/54) intermediate risk, 20.4% (11/54) high risk and 3.7% (2/54) extremely high risk.

Of the fifty-four pregnancies treated, 74.1% (40/54) used only LMWH, and 25.9% (14/54) used LMWH combined with folic acid and B vitamins. The dose of 20 mg/day of LMWH was used in 25.9% (14/54) of pregnancies, 40 mg/day in 76.2% (34/54) and 60 mg/day in 1.9% (1/54) of cases.

Discussion

The management of thrombophilia during pregnancy and postpartum frequently involves anticoagulant therapy. The potential beneficial effect of LMWH in preventing obstetric complications in women with hereditary thrombophilia has been partially extrapolated from the documented efficacy in cases of antiphospholipid antibody syndrome (4, 5). However, the results on the role of LMWH during pregnancy have substantial heterogeneity (14).

Although the mechanisms that explain the beneficial effects of LMWH are not fully understood, it is suggested that beyond its anticoagulation action, heparin can inhibit activation of the complement system, decrease vascular resistance and modulate trophoblastic invasion by stimulating specific activity of proteases, such as matrix metalloproteinases, or reducing the epithelial cell adhesion complex, such as protein E-cadherin. Abnormal expression of E-cadherin protein has been related to the history of fetal loss and recurrent miscarriages (15,16).

The probability of fetal loss decreases significantly with the use of LMWH (17). This premise was reinforced by present study because the use of enoxaparin during pregnancy has prevented the occurrence of spontaneous abortions and significantly reduced the number of fetal/perinatal deaths.

The reports of successful pregnancy with the use of anticoagulant therapy in women with hereditary thrombophilia and fetal loss, previous history of preeclampsia and other complications range from 60.0 to 93.0% (1,17). These results are comparable to those described in our study, wherein 98.3% of the cases had live births after intervention with enoxaparin. Term births reached 72.2% of the treated

pregnancies, indicating that thromboprophylaxis with enoxaparin sodium increased the number of live births at term 2.8-fold (RR 2.80; 95% CI 1.99 - 3.92).

Despite treatment, 24.1% of live births were preterm deliveries. It is likely that individual patient factors, such as maternal age, risk behaviors during pregnancy, the type of complications in previous pregnancies, and the presence of infection or hypertensive comorbidities that led to therapeutic interruption of pregnancy, influenced the frequency of this outcome (18,19). The percentage of preterm cases in our study infants was similarly verified by Elmahashi *et al.*, (2014) (20). According to these authors, labor occurred spontaneously in most cases; however, in some cases, there was premature induction due to the presence of preeclampsia and intrauterine growth restriction (20).

Preeclampsia is a major cause of maternal fetal morbidity and mortality. In women with a previous episode, the risk of recurrence in subsequent pregnancies is important, ranging from 25.0% to 65.0% (21). In agreement with the literature, our study observed the recurrence of severe preeclampsia in 27.8% (5/18) of the patients. Unfortunately, it was not possible to confirm the effects of LMWH on the risk of preeclampsia. Although the effect of LMWH in reducing the risk of preeclampsia is expected due to the reduction in the formation of thrombosis and anti-apoptotic effect on trophoblasts, it is important to note that the risk of preeclampsia is mainly influenced by other patients' characteristics, such as hypertension, diabetes mellitus, underlying renal disease, high body mass index, age and previous episodes of preeclampsia (22,23).

There are still no definite conclusions about the optimal diagnostic and treatment approaching for hereditary thrombophilia in pregnancy (5,24). Some guidelines do not support screening for serum markers of hereditary thrombophilia unless they are present prior to a personal or family history of thromboembolism (5,25). However, many obstetrical services consider clinically useful for investigating the presence of hereditary thrombophilia in women with a history obstetric complications (26,27). In this study, most of the women had at least one fetal loss over 20 weeks of pregnancy or at least two consecutive miscarriages. In this context, tracking markers for hereditary thrombophilia was considered beneficial. The individualized approach for cases, based on the type of the thrombophilic defect, family history and presence of additional risk factors, is essential for clinical decisions about whether to initiate anticoagulant therapy (8). Additionally, it is important to consider investigating thrombophilia to more precisely define the impact this condition has on adverse obstetric outcomes, as well as determine the best evidence-based intervention.

Finally, the limitations of this study include the small sample size due to the low prevalence of some thrombophilic defects and the inability to measure the presence of a mutation in the methylentetrahydrofolate reductase gene and prothrombin due to the high cost of this test for the Brazilian Health System. Regarding the study's retrospective nature, although recognized as a limitation, pregnant women with adverse obstetric histories are unwilling to be randomly distributed in studies with pharmacological intervention or comparison groups (17). Therefore, the inclusion of results from several pregnancies for the same woman in the analysis offers advantages to counter selection bias and allows for ideal matching of maternal genetic factors, age and obstetric history (28). Nevertheless, the present study contributes to the small number of actual studies reported in the literature that evaluate treatment with LMWH in pregnant women with thrombophilia and adverse obstetric outcomes, even though it might be a low grade level of evidence, due to the study design. There are randomized clinical trials questioning the ability of LMWH to reduce adverse pregnancy outcomes. However, the relatively low number of women with thrombophilia compromises beneficial results in this group of patients (8,29,30).

In conclusion, women with serum markers for hereditary thrombophilia and previous obstetric complications may benefit from treatment with enoxaparin in terms of increasing the number of live births. Despite the Scoring System proposed by Sarig *et al.*, (2009) (8) has not been validated, it was particularly useful for guiding the initial dose of enoxaparin administered during pregnancy. In the patients studied herein however, the prescribed dose was determined by clinical judgment.

References

1. Kosar A, Kasapoglu B, Kalyoncu S, Turan H, Balcik O, Gumus E. Treatment of adverse perinatal outcome in inherited thrombophilias: a clinical study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2011; 22: 14-8.
2. De Stefano V, Martinelli I, Rossi E, Battaglioli T, Za T, Mannucci PM, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in pregnancy and puerperium without antithrombotic prophylaxis. *Br J Haematol* 2006; 135: 386-91.
3. Hoppe B, Burmester GR, Dörner T. Heparin or aspirin or both in the treatment of recurrent abortions in women with antiphospholipid antibody (syndrome). *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23: 299-304.
4. Rambaldi MP, Mecacci F, Guaschino S, Paidas MJ. Inherited and Acquired Thrombophilias. *Reprod Sci* 2014; 21: 167-82.

5. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO, et al. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(Suppl2): e691S-736S.
6. Mutlu I, Mutlu MF, Biri A, Bulut B, Erdem M, Erdem A. Effects of anticoagulant therapy on pregnancy outcomes in patients with thrombophilia and previous poor obstetric history. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014; 27.
7. Rodger MA, Carrier M, Le Gal G, Martinelli I, Perna A, Rey E, et al. Meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications. *Blood* 2014; 123: 822-8.
8. Sarig G, Vidergor G, Brenner B. Assessment and management of high-risk pregnancies in women with thrombophilia. *Blood Rev* 2009; 23: 143-7.
9. Figueiro-Filho EA, de Oliveira VM, Breda I, et al. (Usefulness of a scoring system on perinatal outcomes in pregnant women with thrombophilia in the effectiveness of an enoxaparin-based intervention). *Rev Bras Ginecol Obstet* 2012; 34: 459-65.
10. Jackson BR, Holmes K, Phansalkar A, Rodgers GM. Testing for hereditary thrombophilia: a retrospective analysis of testing referred to a national laboratory. *BMC Clin Pathol* 2008; 8:3.
11. Walker ID, Greaves M, Preston FE. Haemostasis and thrombosis task force, British Committee for standards in haematology. Investigation and management of heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2001; 114: 512-28.
12. Stauffenberg MTLR, Hillis D, Cogarroa J, Hsu RM, Devaraj S, et al. Hyperhomocysteinemia measured by immunoassay. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128: 1263-6.
13. Brazão ML SA, Gaspar J, Barros C, Pereira H, Araújo JN. Thrombophilia and recurrent miscarriages. *Medicina Interna* 2010; 17: 191-9.
14. D'Ippolito S, Ortiz AS, Veglia M, Tersigni C, Di Simone N. Low molecular weight heparin in obstetric care: a review of the literature. *Reprod Sci* 2011; 18: 602-13.
15. Erden O, Imir A, Guvenal T, Muslehiddinoglu A, Arici S, Cetin M, et al. Investigation of the effects of heparin and low molecular weight heparin on E-cadherin and laminin expression in rat pregnancy by immunohistochemistry. *Hum Reprod* 2006; 21: 3014-8.
16. Mulla MJ, Myrtolli K, Brosens JJ, Chamley LW, Kwak-Kim JY, Paidas MJ, et al. Antiphospholipid antibodies limit trophoblast migration by reducing IL-6 production and STAT3 activity. *Am J Reprod Immunol* 2010; 63: 339-48.

17. Kovac M, Mikovic Z, Mitic G, Djordjevic V, Mandic V, Rakicevic L, et al. Does Anticoagulant Therapy Improve Pregnancy Outcome Equally, Regardless of Specific Thrombophilia Type? *Clin Appl Thromb Hemost* 2013; 20: 184-9.
18. Bittar RE, Fonseca EBd, Zugaib M. Prediction and prevention of preterm delivery. *Femina* 2010; 38: 13-22.
19. Araujo BF, Tanaka AC. (Risk factors associated with very low birth weight in a low-income population). *Cad Saude Publica* 2007; 23: 2869-77.
20. Elmahashi MO, Elbareg AM, Essadi FM, Ashur BM, Adam I. Low dose aspirin and low-molecular-weight heparin in the treatment of pregnant Libyan women with recurrent miscarriage. *BMC Research Notes* 2014; 7(23).
<http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1756-0500-7-23.pdf>. Accessed June 11, 2014.
21. Cudihy D, Lee RV. The pathophysiology of pre-eclampsia: current clinical concepts. *J Obstet Gynaecol* 2009; 29: 576-82.
22. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *Bmj* 2005; 330(7491): 565.
23. Pabinger I. Thrombophilia and its impact on pregnancy. *Thromb Res* 2009; 123(Suppl 3): S16-21.
24. Riva E. (Hereditary thrombophilia: association with venous thromboembolic disease and obstetric complications). *Arch Med Int* 2011; 33(supl.2): 3-5.
25. Baglin T, Gray E, Greaves M, Beverley JH, Keeling D, Machin S, et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2010; 149: 209-20.
26. Hoffmann E, Hedlund E, Perin T, Lyndrup J. Is thrombophilia a risk factor for placenta-mediated pregnancy complications? *Arch Gynecol Obstet* 2012; 286: 585-9.
27. Davenport WB, Kutteh WH. Inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: a review of screening patterns and recommendations. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2014; 41: 133-44.
28. Leduc L, Dubois E, Takser L, Rey E, David M. Dalteparin and low-dose aspirin in the prevention of adverse obstetric outcomes in women with inherited thrombophilia. *J Obstet Gynaecol Can* 2007; 29: 787-93.
29. Clark P, Walker ID, Langhorne P, Crichton L, Thomson A, Greaves M, et al. SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage. *Blood* 2010; 115: 4162-7.
30. Visser J, Ulander VM, Helmerhorst FM, Lampinen K, Morin-Papunen L, Bloemenkamp KW, et al. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with

Table 1: Maternal-fetal outcomes of pregnancies before and after therapeutic intervention with LMWH

	Therapeutic intervention for thrombophilia		<i>P</i> value	RR (CI 95%)
	Before	After		
	(n = 128) N (%)	(n = 54) N (%)		
Miscarriage				
Present	63 (49.2)	0 (0.0)	<0,0001**	–
Absent	65 (50.8)	54 (100.0)		
Fetal/perinatal death				
Present	24 (18.7)	2 (3.7)	<0,05**	0.20 (0.05 - 0.81)
Absent	104 (81.3)	52 (96.3)		
Preeclampsia				
Present	18 (14.1)	7 (13.0)	ns	0.92 (0.41 - 2.07)
Absent	110 (85.9)	47 (87.0)		
Live births				
Present	41 (32.0)	52 (96.3)	<0,0001*	7.70 (4.38 - 13.5)
Absent	87 (68.0)	2 (0.7)		
Full-term delivery (GA≥37weeks)				
Present	29 (22.6)	39 (72.2)	<0,0001*	2.80 (1.99 - 3.92)
Absent	99 (77.4)	15 (27.8)		
Preterm birth (GA>37weeks)				
Present	12 (9.4)	13 (24.1)	<0,0001*	2.57 (1.25 – 5.26)
Absent	116 (90.6)	41 (75.9)		

^{*} χ^2 Test with the Yates correction; ^{**}Fisher exact test. GA – gestational age; RR - relative risk; CI – confidence interval; ns - not significant.

ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética



Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Comitê de Ética em Pesquisa /CEP/UFMS



Carta de Aprovação

A minha assinatura neste documento, atesta que o protocolo nº 1506 do Pesquisador Ernesto Antônio Figueiró Filho intitulado "Gestação e Trombofilias: Resultado peri-natal após intervenção medicamentosa em gestantes com histórico de complicações obstétricas", foi revisado por este comitê e aprovado em reunião ordinária no dia 29 de outubro de 2009, encontrando-se de acordo com as resoluções normativas do Ministério da Saúde.

Prof. Paulo Roberto Haidamus de Oliveira Bastos

Coordenador em exercício do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMS

Campo Grande, 29 de outubro de 2009.