

## Trombopprofilaxia e desfechos materno-fetais de mulheres com marcadores séricos para trombofilias hereditárias e antecedentes de complicações obstétricas

Cristiane Munaretto Ferreira <sup>1</sup>  
Ernesto Antonio Figueiró-Filho <sup>2</sup>  
Vanessa Marcon de Oliveira <sup>3</sup>  
Érica Freire de Vasconcelos Pereira <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento da Região Centro-Oeste. Faculdade de Medicina. Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - UFMS. Código postal 549. Cidade Universitária. Vila Ipiranga. Campo Grande, MS, Brasil. CEP: 79070-900. E-mail: cristianemunaretto@gmail.com

<sup>2</sup> Departamento de Gynecologia e Obstetria. Faculdade de Medicina. Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - UFMS. Campo Grande, MS, Brasil.

<sup>3,4</sup> Faculdade de Farmácia. Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - UFMS. Campo Grande, Brasil.

### Resumo

*Objetivos: avaliar os desfechos maternos-fetais da trombopprofilaxia com enoxaparina com base em sistema de pontuação em mulheres com marcadores séricos para trombofilia hereditária e antecedentes de complicações obstétricas.*

*Métodos: realizou-se estudo retrospectivo com base em dados coletados de prontuários. Foram Incluídas 54 mulheres grávidas com marcadores séricos de trombofilia hereditária submetidos à intervenção terapêutica com enoxaparina no período de novembro de 2009 a dezembro de 2013. A dose inicial de heparina de baixo peso molecular foi norteadada por um sistema de pontuação. Os resultados maternos-fetais de gestações anteriores e subsequentes ao tratamento foram comparados utilizando Teste qui-quadrado com correção de Yates ou Exato de Fisher;  $p < 0,05$  foi considerado significativo.*

*Resultados: observou-se significativa redução de mortes fetais / perinatais ( $p < 0,05$ ) e abortos espontâneos ( $p < 0,001$ ) após intervenção. Os nascidos vivos com parto a termo ( $p < 0,001$ ) e nascidos vivos no parto prematuro ( $p < 0,05$ ) elevaram-se significativamente após a intervenção.*

*Conclusão: a intervenção terapêutica com enoxaparina com base no sistema de pontuação durante a gravidez parece melhorar o prognóstico fetal.*

**Palavras-chave** Trombofilia, Resultado da gravidez, Heparina de baixo peso molecular, Enoxaparina

## Introdução

Trombofilia hereditárias estão associadas com aproximadamente 50% dos eventos tromboembólicos e listada como fator de risco para ocorrência de complicações gestacionais, elevando significativamente os riscos materno e fetais, incluindo aborto precoce e tardio, descolamento prematuro da placenta, restrição de crescimento fetal e pré-eclâmpsia.<sup>1,2</sup>

Embora existam evidências consistentes de que a intervenção terapêutica com heparina de baixo peso molecular (HBPM) reduz a ocorrência de desfechos obstétricos adversos em mulheres com trombofilias adquiridas,<sup>3</sup> os benefícios desta estratégia terapêutica em mulheres com trombofilias hereditárias são menos conclusivos.<sup>4</sup> Os estudos relativos à eficácia da HBPM para a prevenção de complicações obstétricas neste grupo de pacientes são contraditórios em consequência das diferentes metodologias aplicadas.<sup>5</sup> A maioria das variações nos métodos devem-se a diferentes critérios de inclusão e definições de resultados gestacionais adversos.<sup>6</sup> O uso rotineiro da anticoagulação no cenário das trombofilias hereditárias ainda é considerado experimental.<sup>7</sup> A necessidade de ensaios controlados por placebo é reconhecida, no entanto, dificuldades logísticas e éticas limitam essa abordagem.<sup>8</sup>

Devido a dilemas na literatura sobre a forma de atuar e, possivelmente, intervir em situações envolvendo grávidas e puérperas com trombofilia hereditária, o presente estudo objetivou avaliar os desfechos materno-fetais subsequentes à intervenção com enoxaparina baseada em sistema de pontuação não validado<sup>8</sup> em mulheres com marcadores séricos para trombofilia hereditária e antecedentes de complicações obstétricas.

## Métodos

Estudo retrospectivo a partir de dados obtidos de registros clínicos de mulheres submetidas ao Protocolo Assistencial local para trombofilias na gravidez do Ambulatório de Ginecologia e Obstetrícia<sup>9</sup> da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (FAMED/UFMS), Brasil, realizado no período de novembro de 2009 a dezembro de 2013.

Foram incluídas neste estudo gestantes cujas gestações anteriores foram complicadas por pelo menos uma das seguintes opções: abortos espontâneos recorrentes (duas ou mais perdas anteriores a 20ª semana de gestação), óbito fetal/perinatal e/ou pré-eclâmpsia; apresentaram pelo menos um

marcador sérico para trombofilias hereditárias na gestação atual; possuíam classificação pelo Sistema de Pontuação adaptado de Sarig *et al.*,<sup>8</sup> antes da intervenção terapêutica; iniciaram uso enoxaparina sódica antes da 20ª semana de gestação e seguiram corretamente o protocolo clínico local para trombofilias. Óbito fetal/perinatal foi considerada como óbito intra-útero superior a 20ª semana de gestação ou que foram a óbito até 7 dias de vida completos. Ocorrência de pré-eclâmpsia foi definida como pressão arterial de 140/90 mmHg ou superior, após 20 semanas de gravidez, acompanhada de proteinúria de 0,3 g ou mais em uma coleta de urina de 24 horas. O sistema de pontuação proposto por Sarig *et al.*,<sup>8</sup> é composto por quatro categorias principais: história obstétrica, eventos tromboembólicos anteriores, história familiar e tipo de trombofilia. Com base na pontuação obtida pela soma das categorias, é possível destacar o nível de risco das gestantes - baixo (até 5 pontos), intermediário (6-10 pontos), alto (11-14 pontos) e extremamente alto (a partir de 15) - e obter a dose correspondente de HBPM para trombopprofilaxia das pacientes, variando de 20 a 80 mg/dia.<sup>8</sup>

Os critérios de exclusão foram: presença prévia de anticorpos anticardiolipina (IgG e IgM), anticoagulante lúpico ou anti-β2 glicoproteína I, lúpus eritematoso sistêmico prévio, diagnóstico prévio de diabetes mellitus gestacional, episódio prévio de trombose arterial ou venosa, e/ou pacientes que seguiram protocolo específico para trombofilia em gestações anteriores.

A presença de marcadores para trombofilia hereditária foi identificada pelos níveis de proteínas C e S, antitrombina, homocisteína e pesquisa de mutação Q506 do fator V (fator V Leiden). A investigação laboratorial foi realizada na primeira consulta pré-natal da gravidez atual, anterior à 20ª semana de gestação.

A determinação do nível plasmático da proteína C foi realizada pelo método cromogênico<sup>10,11</sup> e valores inferiores a 65% de atividade foram considerados como deficiência de proteína C. A determinação plasmática da proteína S foi conduzida pelo método cromogênico, considerando-se deficiência valores inferiores a 30% da atividade.<sup>10,11</sup> Para avaliar a antitrombina, o método escolhido foi o cromogênico,<sup>10,11</sup> considerando-se deficiência valores inferiores a 60% da atividade.

Os valores de homocisteína plasmática foram determinados por imunoensaio competitivo de quimioluminescência, cujos resultados superiores a 12 μmol/l foram considerados hiper-homocisteinemia.<sup>12</sup> A pesquisa de mutação fator V de Leiden

foi realizada por meio da reação em cadeia da polimerase (PCR) segundo leitura da enzima de restrição MNLI, considerando-se positiva presença de uma mutação homozigótica ou heterozigótica.<sup>10,11</sup>

De acordo com Protocolo Assistencial Local para trombofilia na gravidez,<sup>9</sup> todas as gestantes com marcadores séricos para trombofilias hereditárias receberam enoxaparina, do início do pré-natal até a sexta semana pós-parto. A medicação foi suspensa no início do trabalho de parto quando espontânea ou 24 horas antes da interrupção da gestação quando planejada. Gestantes com hiperhomocisteinemia, além da enoxaparina, receberam suplementação com ácido fólico (15 mg/dia) e vitaminas B6 e B12 em doses de 10 e 0,1 mg/dia, respectivamente.<sup>13</sup>

A dose inicial de HBPM foi norteada pelo sistema de pontuação adaptado de Sarig *et al.*,<sup>8</sup> e definida segundo juízo clínico. Quando o sistema de pontuação indicava doses terapêuticas iniciais, entre 60 e 80 mg/dia, optou-se por iniciar com doses de 40 ou 60 mg/dia de HBPM (juízo clínico) e, conforme necessidade ajustar para o risco real. Em casos de mudança de dose, considerou-se a maior dose utilizada durante a gravidez.

As informações deste estudo foram obtidas por meio de revisão dos registros médicos de gestantes que atenderam aos critérios de inclusão. As variáveis materno-fetais pesquisadas foram: número de abortos espontâneos, número de óbitos fetal/perinatal, número de nascidos vivos de parto pré-termo (nascimento com menos de 37 semanas completas de gravidez), número de nascidos vivos de parto a termo ( $\geq 37$  semanas completas de gravidez) e ocorrência de pré-eclâmpsia. As variáveis de controle foram: idade materna, idade gestacional, gestação anterior e etnia. A análise estatística baseou-se na contagem do número absoluto de gestações e comparação dos seus desfechos materno-fetais antes e após o tratamento com enoxaparina.

O *software* SPSS versão 10 (SPSS, Chicago, IL, EUA) foi usado para realizar a análise estatística. O teste do qui-quadrado com a correção de Yates foi utilizado para avaliar associação entre as variáveis materno-fetais. O teste exato de Fisher foi aplicado quando apropriado. Os dados são apresentados como risco relativo (RR) com intervalo de confiança de 95% (IC95%). Os valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, sob protocolo 1586, em 29 de outubro de 2009, número de Certificado de

Apresentação para apreciação Ética: 15330913.6.0000.0021.

## Resultados

Durante o período do estudo, 54 pacientes atenderam aos critérios de inclusão e tiveram seus prontuários analisados. Avaliamos o total de 182 gestações, das quais 128 foram anteriores ao diagnóstico e intervenção terapêutica para trombofilias e 54 subsequentes ao seguimento do Protocolo Assistencial Local para trombofilia na gravidez.<sup>9</sup> A maioria das gestantes do estudo eram caucasianas (57,4%), com idade média de  $30,74 \pm 6,09$  (18 - 46) anos na gravidez atual e média de  $2,37 \pm 1,29$  (1 - 6) gestações anteriores à intervenção terapêutica.

A Tabela 1 mostra os desfechos materno-fetais das gestações anteriores e subsequentes à intervenção com HBPM. A frequência de nascidos vivos passou de 32,0% (41/128) para 96,3% (52/54) ( $p < 0,001$ ) após intervenção terapêutica com enoxaparina. Nestas mulheres, o número de óbitos fetal/perinatal e abortos espontâneos reduziram significativamente. Ademais, houve significativamente mais nascidos vivos de parto a termo comparado à gestações prévias ao tratamento com HBPM. No entanto, a comparação entre ocorrência de pré-eclâmpsia em gestações anteriores e posteriores ao tratamento com HBPM não atingiu significância estatística.

De acordo com o sistema de pontuação proposto por Sarig *et al.*,<sup>8</sup> 24,1% (13/54) das gestações foram classificadas como baixo risco, 51,8% (28/54) risco intermediário, 20,4% (11/54) alto risco e 3,7% (2/54) com risco extremamente elevado.

Dentre as cinquenta e quatro gestações tratadas, 74,1% (40/54) utilizaram apenas HBPM e 25,9% (14/54) utilizaram HBPM associada ao ácido fólico e vitaminas do complexo B. A dose de 20 mg/dia de HBPM foi utilizada em 25,9% (14/54) de gestações, 40 mg/dia em 76,2% (34/54) e 60 mg/dia em 1,9% (1/54) dos casos.

## Discussão

O manejo das trombofilias durante a gravidez e pós-parto frequentemente envolve terapia anticoagulante. O potencial efeito benéfico da HBPM na prevenção de complicações obstétricas em mulheres com trombofilias hereditárias foi, em parte, explorado a partir da eficácia documentada nos casos de síndrome de anticorpos antifosfolípidos.<sup>4,5</sup> No entanto, os resultados disponíveis sobre o papel da HBPM durante a gravidez apresentam

Tabela 1

Desfechos materno-fetais das gestações prévias e subsequentes à intervenção terapêutica com HBPM.

	Intervenção terapêutica para trombofilias				p	RR (IC95%)
	Antes (N=128)		Depois (N=54)			
	n	%	n	%		
Aborto espontâneo						
Presente	63	49,2	0	-	<0,001**	-
Ausente	65	50,8	54	-		
Óbito fetal/perinatal						
Presente	24	18,7	2	3,7	<0,05**	0,20 (0,05 – 0,81)
Ausente	104	81,3	52	96,3		
Pré-eclâmpsia						
Presente	18	14,1	7	13,0	ns	0,92 (0,41 – 2,07)
Ausente	110	85,9	47	87,0		
Nascidos vivos					<0,001*	
Presente	41	32,0	52	96,3		7,70 (4,38 – 13,5)
Ausente	87	68,0	2	0,7		
Nascimento a termo (IG ≥ 37semanas)					<0,001*	
Presente	29	22,6	39	72,2		2,80 (1,99 – 3,92)
Ausente	99	77,4	15	27,8		
Nascimento pré-termo (IG < 37semanas)					<0,001*	
Presente	12	9,4	13	24,1		2,57 (1,25 – 5,26)
Ausente	116	90,6	41	75,9		

HBPM =heparina de baixo peso molecular; \*  $\chi^2$  com correção de Yates; \*\*Teste exato de Fisher. IG = idade gestacional; RR = risco relativo; CI = intervalo de confiança; ns = não significativo.

heterogeneidade substancial.<sup>14</sup>

Embora os mecanismos que explicam os efeitos benéficos da HBPM não estejam totalmente compreendidos, sugere-se que, além da ação anticoagulante, a heparina é capaz de inibir a ativação do sistema complemento, diminuir a resistência vascular e modular a invasão trofoblástica, estimulando a atividade das proteases específicas, como as metaloproteinases de matriz, ou reduzindo o complexo epitelial de adesão celular, tal como a proteína E-caderina. A expressão anormal da proteína E-caderina tem sido relacionada ao histórico de perda fetal e aborto espontâneo recorrente.<sup>15,16</sup>

A probabilidade de perda fetal parece diminuir significativamente com o uso de HBPM.<sup>17</sup> Esta premissa foi reforçada pelo presente estudo, visto que o uso de enoxaparina durante a gestação evitou a ocorrência de abortos espontâneos e reduziu significativamente o número de óbitos fetal/perinatal.

Os relatos de sucesso gestacional com o uso de terapia anticoagulante em mulheres com trombofilias hereditárias que referem história prévia

de perda fetal, pré-eclâmpsia entre outras complicações, variam de 60,0 a 93,0%.<sup>2,18</sup> Estes resultados são comparáveis aos descritos em nosso estudo, em que 96,3% dos casos resultaram em nascidos vivos após a intervenção com enoxaparina. Os partos pré-termos perfizeram 72,2% das gestações tratadas, indicando que a tromboprofilaxia com enoxaparina sódica elevou em 2,8 vezes as chances de nascimentos de fetos vivos a termo (RR=2,80; IC95% = 1,99-3,92).

Apesar do tratamento, 24,1% dos nascidos vivos foram de parto pré-termo. É provável que fatores individuais das pacientes como idade materna, comportamentos de risco durante a gravidez, tipo de complicações em gestações anteriores, presença de infecções ou comorbidades hipertensivas que levaram à interrupção terapêutica da gestação, tenham influenciado a frequência deste desfecho.<sup>18,19</sup> Percentual de nascidos pré-termo semelhante ao relato por nosso estudo foi verificada por Elmahashi *et al.*<sup>20</sup> Segundo estes autores, na maioria dos casos o trabalho de parto ocorreu espontaneamente. No entanto, em alguns casos, houve indução prematura devido à presença de pré-

eclâmpsia e restrição de crescimento intra-uterino.<sup>20</sup>

A pré-eclâmpsia é uma das principais causas de morbimortalidade materno fetal. Em mulheres com episódio prévio, o risco de recorrência em gestações subsequentes é importante, variando entre 25,0% a 65,0%.<sup>21</sup> Em concordância com a literatura, nosso estudo observou recorrência de pré-eclâmpsia grave em 27,8% (5/18) das pacientes. Infelizmente, não foi possível confirmar os efeitos da HBPM sobre o risco de pré-eclâmpsia. Apesar do efeito da HBPM na redução do risco de pré-eclâmpsia ser esperado, devido à redução na formação de trombose e ao efeito anti-apoptótico sobre os trofoblastos, o risco de pré-eclâmpsia é influenciado principalmente pelas características da paciente como hipertensão, diabetes mellitus, doença renal subjacente, alto índice de massa corporal, idade avançada e episódios anteriores de pré-eclâmpsia.<sup>22,23</sup>

Ainda não há conclusões definitivas sobre a ideal abordagem diagnóstica e terapêutica das trombofilias hereditárias na gravidez.<sup>5,24</sup> Algumas diretrizes não apoiam a pesquisa de marcadores séricos para trombofilia hereditária, a menos que esteja presente história pessoal ou familiar prévia de tromboembolismo.<sup>5,24</sup> No entanto, a maioria dos serviços de ginecologia e obstetrícia consideram clinicamente útil investigar presença de trombofilias hereditárias em mulheres com antecedentes de complicações obstétricas.<sup>25,26</sup> No presente estudo, a maioria das gestantes envolvidas possuía pelo menos uma perda fetal após a 20ª semana de gravidez ou no mínimo dois abortos espontâneos consecutivos. Neste contexto, o rastreamento de marcadores para trombofilia hereditária foi considerado benéfico. 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 decisão clínica de instituir ou não terapia anticoagulante.<sup>8</sup> Além disso, é importante considerar a investigação das trombofilias para definir com maior precisão o impacto que esta condição desempenha sobre os resultados obstétricos adversos, bem como apontar a melhor intervenção baseada em evidências.

## Referências

1. De Stefano V, Martinelli I, Rossi E, Battagliole T, Za T, Mannuccio MP, Leone G. The risk of recurrent venous thromboembolism in pregnancy and puerperium without antithrombotic prophylaxis. *Br J Haematol.* 2006; 135: 386-91.
2. Kosar A, Kasapoglu B, Kalyoncu S, Turan H, Balcik OS, Gümüs EI. Treatment of adverse perinatal outcome in

Finalmente, as limitações deste estudo incluem o reduzido tamanho da amostra devido à baixa prevalência de alguns defeitos trombofílicos e a impossibilidade de mensurar a presença de mutação no gene da metilentrãhidrofolato redutase e mutação da protrombina, devido ao alto custo destes testes para o Sistema Único de Saúde (SUS). Em relação à natureza retrospectiva do estudo, embora reconhecido como limitação, verifica-se que mulheres grávidas com histórico obstétrico adverso não estão dispostas a serem distribuídas aleatoriamente em estudos com intervenção farmacológica e grupo comparação.<sup>17</sup> Portanto, a inclusão de resultados de várias gestações da mesma mulher na análise oferece vantagens em relação ao viés de seleção e permite correspondência ideal frente a fatores maternos, genéticos, idade e história obstétrica.<sup>27</sup> Todavia, os dados obtidos contribuíram com o reduzido número de estudos atuais relatados na literatura que avaliam o tratamento com HBPM em gestantes com trombofilia e desfechos obstétricos adversos, embora possa ser considerado nível de evidência de baixo grau, devido ao desenho do estudo. Existem ensaios clínicos randomizados questionando a capacidade da HBPM na redução de desfechos gestacionais adversos. No entanto, o número relativamente baixo de gestantes com trombofilia incluídas compromete a exclusão dos efeitos benéficos neste grupo de pacientes.<sup>6,28,29</sup>

Em conclusão, as gestantes com marcadores séricos para trombofilia hereditária e história anterior de complicações obstétricas podem beneficiar-se do tratamento com enoxaparina em termos de elevação do número de nascidos vivos. Apesar do sistema de pontuação proposto por Sarig *et al.*,<sup>8</sup> não ter sido validado, foi particularmente útil para orientar a dose inicial de enoxaparina administrada durante a gravidez. Contudo, nos pacientes aqui estudados, a dose prescrita foi determinada pelo julgamento clínico.

inherited thrombophilias: a clinical study. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2011; 22: 14-8.

3. Hoppe B, Burmester GR, Dorner 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, Prabulo AM, Vandvik PO. 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.
  6. Mutlu I, Mutlu MF, Biri A, Erdem M, Erdem A. Effects of anticoagulant therapy on pregnancy outcomes in patients with thrombophilia and previous poor obstetric history. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2015; 26 (3): 267-73.
  7. Rodger MA, Carrier M, Le Gal G, Martinelli I, Perna A, Rey E, de Vries JI, Gris JC. Meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications. *Blood.* 2014; 123 (6): 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, Oliveira VM, Breda I, 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.
  10. 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 (3): 512-28.
  11. Jackson BR, Holmes K, Phansalkar A, Rodger GM. Testing for hereditary thrombophilia: a retrospective analysis of testing referred to a national laboratory. *BMC Clin Pathol.* 2008; 8: 3.
  12. Stauffenberg MT, Lange RA, Hillis D, Cigarroa J, Hsu RM, Devaraj S, Jialal I. Hyperhomocysteinemia measured by immunoassay: a valid measure of coronary artery atherosclerosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2008; 128 (11): 1263-6.
  13. Brazão ML, Silva AS, Gaspar J, Barros C, Pereira H, Araújo JN. [Thrombophilia and recurrent miscarriages]. *Medicina Interna.* 2010; 17 (4): 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 (7): 602-13.
  15. Erden O, Imir A, Guvenal T, Muslehiddinoglu A, Arici S, Cetin M, Cetin A. 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 (11): 3014-8.
  16. Mulla MJ, Myrtolli K, Brosens JJ, Chamley LW, Kwak-Kin JY, Paidas MJ, Abrahams VM. Antiphospholipid antibodies limit trophoblast migration by reducing IL-6 production and STAT3 activity. *Am J Reprod Immunol.* 2010; 63 (5): 339-48.
  17. Kovac M, Mikovic Z, Mitic G, Djordjevic V, Mandic V, Rakicevic L, Radojkovic D. Does Anticoagulant Therapy Improve Pregnancy Outcome Equally, Regardless of Specific Thrombophilia Type? *Clin Appl Thromb Hemost.* 2013; 20 (2) :184-9.
  18. Bittar RE, Fonseca EB, Zugaib M. [Prediction and prevention of preterm delivery]. *Femina.* 2010; 38 (1): 13-22.
  19. Araujo BF, Tanaka AC. [Risk factors associated with very low birth weight in a low-income population]. *Cad Saúde Pública.* 2007; 23 (12): 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 Res Notes.* 2014; 7:23. Available: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1756-0500-7-23.pdf> via the INTERNET. Accessed June 11, 2014.
  21. Cudihy D, Lee RV. The pathophysiology of pre-eclampsia: current clinical concepts. *J Obstet Gynaecol.* 2009; 29 (7): 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. Available: <http://www.bmj.com/content/bmj/330/7491/565.full.pdf> via the INTERNET. Accessed June 11, 2014.
  23. Pabinger I. Thrombophilia and its impact on pregnancy. *Thromb Res.* 2009; 123 (Suppl. 3): S16-S21.
  24. Riva E. [Hereditary thrombophilia: association with venous thromboembolic disease and obstetric complications]. *Arch Med Int.* 2011; 33 (supl. 2): S3-S5.
  25. Hoffmann E, Hedlund E, Perin T, Lyndrup J. Is thrombophilia a risk factor for placenta-mediated pregnancy complications? *Arch Gynecol Obstet.* 2012; 286 (3): 585-9.
  26. 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.
  27. 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.
  28. Clark P, Walker ID, Langhorne P, Crichton L, Thomson Greaves M, Whyte S, Greer IA. 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.
  29. Visser J, Ulander VM, Helmerhorst FM, Lampinen K, Morin Papunen L, Bloemenkamp KW, Kaaja RJ. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. Habenox: a randomised multicentre trial. *Thromb Haemost.* 2011; 105 (2): 295-301.

---

Recebido em 16 de Março de 2017

Versão final apresentada em 12 de Setembro de 2017

Aprovado em 3 de Outubro de 2017