

Aborto recorrente e trombofilia gestacional: de aspectos epidemiológicos à profilaxia

Recurrent abortion and gestational thrombophilia: from epidemiological aspects to prophylaxis

DOI:10.34119/bjhrv4n3-227

Recebimento dos originais: 08/05/2021

Aceitação para publicação: 08/06/2021

Yves Henrique Faria Dias

Acadêmico de Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (FCMS/JF)

Endereço: Alameda Salvaterra, 200, Salvaterra, Juiz de Fora - MG, Brasil

E-mail: yvesdias1@gmail.com

Mariana Vanon Moreira

Acadêmica de Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (FCMS/JF)

Endereço: Alameda Salvaterra, 200, Salvaterra, Juiz de Fora - MG, Brasil

E-mail: marianavanon@outlook.com

Bárbara Gomes Muffato

Acadêmica de Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (FCMS/JF)

Endereço: Alameda Salvaterra, 200, Salvaterra, Juiz de Fora - MG, Brasil

E-mail: barbaragomesm@hotmail.com

Gabriel Vinícius Trindade de Abreu

Acadêmico de Medicina pela Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF)

Endereço: Avenida Eugênio do Nascimento, s/nº, Dom Bosco, Juiz de Fora - MG, Brasil

E-mail: gabriel.abreu@medicina.ufjf.com

Ana Luísa Scafura da Fonseca

Acadêmica de Medicina pela Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF)

Endereço: Avenida Eugênio do Nascimento, s/nº, Dom Bosco, Juiz de Fora - MG, Brasil

E-mail: ana.scafura@medicina.ufjf.br

Ana Luíza de Castro Carvalho

Acadêmica de Medicina pela Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF)

Endereço: Avenida Eugênio do Nascimento, s/nº, Dom Bosco, Juiz de Fora - MG, Brasil

E-mail: analuizac1255@gmail.com

Gabriel Leite Citrangulo

Acadêmico de Medicina pela Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF)

Endereço: Avenida Eugênio do Nascimento, s/nº, Dom Bosco, Juiz de Fora - MG, Brasil

E-mail: gabrielcitran@gmail.com

Maria Clara Lopes Rezende

Acadêmica de Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (FCMS/JF)

Endereço: Alameda Salvaterra, 200, Salvaterra, Juiz de Fora - MG, Brasil

E-mail: mariaclaracaca@gmail.com

Daniel Camargo de Andrade

Acadêmico de Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora(FCMS/JF)

Endereço: Alameda Salvaterra, 200, Salvaterra, Juiz de Fora - MG, Brasil

E-mail: danielcamargodeandrade@hotmail.com

Rafael Liziero Tavares

Médico generalista pela Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (FCMS/JF)Endereço: Alameda Salvaterra, 200, Salvaterra, Juiz de Fora - MG, Brasil

E-mail: rafaelliziero@outlook.com

RESUMO

Introdução: Ao longo da história humana, a gestação e o parto sempre estiveram associados a uma etapa de muita atenção, já que o risco de um desfecho negativo tanto para a mãe quanto para o fetoé presente desde o início do processo. Nesse quadro, destaca-se o abortamento de repetição (AR) em mulheres com trombofilia hereditária (TH) que apesar do avanço da tecnologia e das ciências médicas, continua sendo um desafio, uma vez que são responsáveis por elevadas taxas de óbitos materno-fetal. **Objetivo:** Investigar, interpretar e revisar os achados sobre epidemiologia, AR, TH, a relação entre eles, e, por fim, métodos diagnósticos e profiláticos referente à TH. **Metodologia:** Utilizou-se a base Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE/PubMed), sob os descritores Recurrent abortion; Thrombophilia; Pregnancy, com a seleção de artigos de revisão e artigos originais, seguindo critérios de elegibilidade. Foram encontrados 549 textos, com seleção inicial de 60, dos quais restaram 23 artigos elegíveis. **Resultados:** Os artigos, em sua maioria redigidos em língua inglesa, contemplavam também publicações de autores e periódicos de diferentes nacionalidades. A maioria dos artigos abrangiam os anos de 2012 (cinco) e 2016 (três), e grande parte foi publicada nos últimos seis anos. **Considerações finais:** O AR em mulheres comTH continua sendo um desafio médico apesar do avanço da medicina, uma vez que são responsáveis por elevadas taxas de óbitos materno-fetal, entre outras comorbidades.

Palavras-Chave: Aborto Recorrente, Trombofilia, Gravidez.

ABSTRACT

Introduction: Throughout human history, pregnancy and childbirth have always been associated with a stage of great attention, since the risk of a negative outcome for both mother and fetus has been present since the beginning of the process. In this context, recurrent abortion (RA) in women with hereditary thrombophilia (HT) stands out, which despite the advancement of technology and medical sciences, remains a challenge, since they are responsible for high rates of maternal-fetal deaths. **Objective:** Investigate, interpret and review findings on epidemiology, RA, HT, the relationbetween them, as well as the diagnostic and prophylactic methods for this clinical condition.**Methodology:** The Medical Literature Analyzes and Retrieval System Online (MEDLINE/PubMed) databases were used, under the descriptors Recurrent abortion; Thrombophilia;

Pregnancy, with the selection of review articles and original articles, following criteria of eligibility. 549 texts were found, with an initial selection of 60, of which 23 eligible articles remained. Results: The articles, mostly written in English, also included publications by authors and journals of different nationalities. Most articles covered the years 2012 (five) and 2016 (three), and most of them were published in the last six years. Final considerations: RA in women with HT remains a medical challenge despite the advancement of medicine, since they are responsible for high rates of maternal-fetal deaths, among other comorbidities.

Keywords: Recurrent Abortion, Thrombophilia, Pregnancy.

1 INTRODUÇÃO

Ao longo da história humana, a gestação e o parto sempre estiveram associados a uma etapa de muita atenção, já que o risco de um desfecho negativo tanto para a mãe quanto para o feto é presente desde o início do processo (DAVENPORT WB e KUTTEH WH, 2014). Nesse quadro, destaca-se o abortamento de repetição (AR) em mulheres com trombofilia hereditária (TH) que apesar do avanço da tecnologia e das ciências médicas, continua sendo um desafio, uma vez que são responsáveis por elevadas taxas de óbitos materno-fetal (EWINGTON LJ, et al., 2019; PRITCHARD AM, et al., 2016).

O aborto espontâneo é um evento comum que acomete de 15% a 25% das mulheres que engravidam e é caracterizado pela perda fetal antes de 22 semanas de gestação ou com peso inferior a 500g (FEBRASGO, 2017). O AR, por sua vez, é determinado quando ocorrem três ou mais abortos sucessivos, tendo como principais causas alterações cromossômicas e genéticas, alterações anatômicas maternas, problemas imunológicos, trombofilias, alterações endócrino-metabólicas, infecções e fatores masculinos (FEBRASGO, 2017 e EWINGTON LJ, et al., 2019).

A TH é a propensão genética ao desenvolvimento de eventos tromboembólicos devido a anormalidades do sistema de coagulação que predisõem a hipercoagulabilidade (MCNAMEE K, et al., 2012; PRITCHARD AM, et al., 2016). Trata-se de uma condição de difícil diagnóstico durante a gestação, tanto pela limitação ao uso de métodos de imagem que dependem de radiação, quanto pela fácil interferência medicamentosa (MCNAMEE K, et al., 2012; ARACHCHILLAGE DRJ e MAKRIS M, 2019). Dentre as diversas TH que existem, o fator V de Leiden, a deficiência de proteína S, a deficiência de proteína C, a mutação no gene da protrombina e a mutação do inibidor do ativador de plasminogênio são as que mais frequentemente se relacionam ao AR (PRITCHARD AM, et al., 2016; ARACHCHILLAGE DRJ e MAKRIS M, 2019). As complicações na

gravidez relacionadas à trombose variam desde edema e alterações cutâneas até ao desprendimento placentário, à pré-eclâmpsia, à restrição de crescimento fetal, ao parto prematuro e à AR, sendo, portanto, uma das principais causas de morbimortalidade materna-fetal (SIMCOX LE, et al., 2015).

Diante do exposto, o objetivo deste artigo é investigar, interpretar e revisar os achados sobre epidemiologia, AR, TH, a relação entre eles, e, por fim, métodos diagnósticos e profiláticos referente à TH.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, com pesquisa de artigos na base de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE/PubMed). As buscas foram realizadas com o seguinte descritor inserido na plataforma Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Recurrent abortion; Thrombophilia; Pregnancy. Utilizou-se os operadores booleanos “AND” e “OR” em diferentes combinações. Foram selecionados artigos de revisão e artigos originais, mediante os seguintes critérios de inclusão: 1) Somente estudos que abordam os descritores e palavras-chave selecionados; 2) O descritor Recurrent abortion e suas variações foram obrigatórios em todas as pesquisas; 3) Aqueles os quais foram se encontram nos idiomas em inglês; 4) Estudos publicados nos últimos 10 anos; 5) Artigos envolvendo apenas humanos.

Encontrou-se, inicialmente, 549 textos na base de dados MEDLINE/PubMed. A seguir, foi realizada a leitura dos títulos e resumos, sendo excluídos 489, pois não se enquadraram nos critérios de inclusão. Em uma nova etapa de avaliação, tendo em vista o objetivo principal desta pesquisa, dos 60 restantes, foram excluídos mais 37 restando 23 artigos para inclusão no estudo.

3 RESULTADOS

Dentre os 23 artigos previamente selecionados, os dez de maior relevância estão expostos na tabela a seguir, correspondendo a uma síntese dos principais referenciais teóricos obtidos na busca bibliográfica deste estudo. A escolha dos artigos contemplou publicações de autores e periódicos de diferentes nacionalidades, embora as obras sejam redigidas em língua inglesa.

Tabela 1. Características dos estudos sobre aborto de repetição e trombofilia gestacional: título, autores, periódico e metodologia.

Título	Autores	Periódico	Metodologia
Thrombophilia and Pregnancy Complications	SIMCOX LE, et al.	International Journal of Molecular Sciences	Revisão
Hereditary Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss	PRITCHARD AM, et al.	Clinical Obstetrics and Gynecology	Revisão
Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia	DE JONG PG, et al.	Cochrane Database Systematic Reviews	Revisão Sistemática
Thrombophilia and early pregnancy loss	MCNAMEE K, et al.	Best Practices Research Clinical Obstetrics Gynaecology	Revisão
Recurrent miscarriage and thrombophilia: an update	MCNAMEE K, et al.	Current Opinion in Obstetrics and Gynecology	Revisão
The Role of Anticoagulants in the Prevention of Pregnancy Complications	LEAF RK, et al.	Clinical and Applied Thrombosis Hemostasis	Revisão

gulation in pregnancy complications	MIDDELDORP S	Hematology American Society of Hematology Education Program	Revisão
Inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: a review of screening patterns and recommendations	DAVENPORT WB, et al.	Obstetrics and Gynecology Clinics of North America	Revisão
A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia	SKEITH L, et al.	Blood	Metanálise
New insights into the mechanisms underlying recurrent pregnancy loss	EWINGTON LJ, et al.	Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	Revisão

Fonte: Aatoria própria, 2021.

4 DISCUSSÃO

Este fragmento do artigo irá discutir algumas das características referente à TH e à AR, como a epidemiologia, fisiopatologias, a relação entre eles, e, por fim, métodos diagnósticos e profiláticos referente à TH.

4.1 EPIDEMIOLOGIA

O aborto espontâneo é a complicação mais frequente da gravidez, ocorrendo em cerca de 15% a 25% das gestações (MCNAMEE K, et al., 2012). No entanto, considerando-se as perdas que não são detectadas – ocorridas nas primeiras semanas após a concepção - a taxa de aborto espontâneo se aproxima de 60% (PRITCHARD AM, et al., 2016). O AR em âmbito universal ocorre em 3 a cada 100 casais, porém existe grande subnotificação de casos, uma vez que o risco de aborto se relaciona com o número de perdas e de filhos vivos anteriores. Isto é, mulheres com antecedentes de um aborto no primeiro trimestre têm um risco de recorrência de 12 a 14%, ao passo que mulheres com

anteriores de duas perdas têm um risco muito mais expressivo (26%), elevando-se para 45% após três abortos consecutivos (MCNAMEE K, et al., 2012; ARACHCHILLAGE DRJ e MAKRIS M, 2019).

A trombofilia é considerada uma das principais causas de morbimortalidade gestacional, ocorrendo com frequência similar nos três trimestres e no pós-parto (SIMCOX LE, et al., 2015). Em grávidas com histórico prévio de tromboembolismo venoso (TEV), a taxa de mortalidade materna pode variar entre 12 e 15% (PRITCHARD AM, et al., 2016).

4.2 ABORTO DE REPETIÇÃO

O AR se define pela ocorrência de três ou mais perdas gestacionais sucessivas - sendo consideradas apenas as perdas que ocorrem antes da 22ª semana de gestação ou as em que o feto apresenta peso inferior a 500g - de acordo com a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (2017).

A determinação da causa do AR é considerada um fator crítico e sua caracterização é essencial para o correto manejo, diagnóstico e tratamento (MCNAMEE K, et al., 2012; PRITCHARD AM, et al., 2016). Dentre elas, destacam-se: 1) alterações cromossômicas e genéticas no embrião, sendo as mais frequentes duplicações ou perda de cromossomos ou de parte dele; 2) alterações anatômicas maternas, como malformações müllerianas (septo uterino, útero bicorno, unicorno e didelfo), miomas, pólipos e sinéquias uterinas; 3) aumento da expressão de células Natural Killer no útero ou incompatibilidade de antígenos leucocitários entre o casal, que facilitam com que o sistema imune materno rejeite o embrião; 4) alterações endócrino-metabólicas, como diabetes mellitus, síndrome dos ovários policísticos, hiperprolactinemia e hipotireoidismo; 5) infecções como toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e sífilis; 6) fatores masculinos como idade e aumento da fragmentação do DNA do espermatozoide; 7) trombofilias do tipo TH ou do tipo adquirida (MIDDELDORP S, et., 2014; PRITCHARD AM, et al., 2016).

Das causas supracitadas, a TH é uma das mais preocupantes, uma vez que além do AR, pode provocar desde edema e alterações cutâneas até o desprendimento placentário, pré-eclâmpsia, restrição de crescimento fetal, e morbimortalidade materno-fetal (MCNAMEE K, et al., 2012; SIMCOX LE, et al., 2015).

4.3 SISTEMA DE COAGULAÇÃO E TROMBOFILIA

A formação de coágulos ocorre naturalmente no organismo para evitar hemorragias (KACPRZAK M, et al., 2016; SKEITH L, et al., 2016). No entanto, quando se formam em excesso no interior dos vasos, podem provocar uma obstrução que impede o fluxo sanguíneo (KARADAC C, et al., 2020; PRITCHARD AM, et al., 2016).

O sistema de coagulação consiste em uma cascata proteolítica de duas vias: a) intrínseca, na qual o fator XII, o cininogênio de alto peso molecular, a pré-caliceína e o fator XI ativado (fator XIa) produzem o fator IXa, que se combina com o fator VIIIa e com fosfolipídio pró-coagulante para formar um complexo que ativa o fator X; e b) extrínseca, na qual o fator VIIa e o fator tecidual (FT) ativam diretamente o fator X. Ambas as vias culminam na ativação do fator X que, por sua vez, desencadeia a via comum - resultando na formação do coágulo de fibrina. Três passos estão envolvidos nessa cascata: a) a convertase da protrombina é gerada na superfície das plaquetas, células endoteliais e células teciduais ativadas e é um complexo formado por uma enzima, o fator Xa, um cofator e o fator FVa na superfície de um fosfolipídio pró-coagulante; b) a convertase da protrombina cliva a protrombina em trombina; c) a trombina induz a produção de monômeros e polímeros de fibrina a partir do fibrinogênio (LEAF RK e CONNORS JM, 2017).

Esse sistema é uma etapa da hemostasia regular que apresenta feedbacks positivo e negativo, além de anticoagulantes naturais, como a proteína C, a proteína S e a antitrombina (MCNAMEE K, et al., 2012). A proteína C ativada regula a ação do FVa ao degradá-lo, impedindo o prosseguimento da cascata de coagulação (MCNAMEE K, et al., 2012). A proteína S é um cofator para clivagem dos fatores FVa e VIIIa. Por fim, a antitrombina inibe a trombina e os fatores Xa, IXa e XIa (MCNAMEE K, et al., 2012; LEAF RK e CONNORS JM, 2017).

Em portadores de trombofilia, existe uma predisposição à formação desses trombos, denominado trombose, decorrente de alterações hereditárias ou adquiridas da coagulação (MCNAMEE K, et al., 2012). A trombofilia adquirida ocorre por meio de doenças autoimunes, como a Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide (SAF), na qual há formação contínua de anticorpos antifosfolípidos (aPL) que atuam contra o revestimento interno dos vasos sanguíneos, o que estimula a coagulação e a formação de trombo (LEAF RK e CONNORS JM, 2017; TAN WK, et al., 2012).

Por outro lado, a TH corresponde à propensão genética ao desenvolvimento de eventos tromboembólicos, gerada por dois mecanismos: a) distúrbios qualitativos e/ou

quantitativos de anticoagulantes naturais, no qual se destaca a mutação do inibidor do ativador de plasminogênio e do fator V de Leiden, que diminui a formação de anticoagulantes naturais, como a proteína C, a proteína S e a antitrombina; e b) a produção de fatores pró-coagulantes com aumento de sua atividade, como a protrombina, essencial para a coagulação sanguínea (ARACHCHILLAGE DRJ e MAKRIS M, 2019; TRASCA LF, et al., 2019). Dessa forma, pode-se aumentar as chances de desenvolver coágulos sanguíneos anormais, mais comumente nos membros inferiores ou nos pulmões (ARACHCHILLAGE DRJ e MAKRIS M, 2019).

4.4 RELAÇÃO ENTRE TH, GRAVIDEZ E AR

O tromboembolismo tem sua incidência aumentada em cerca de cinco vezes na mulher grávida quando comparada à não-gestante, e esta relação piora naquelas que sabidamente possuem trombofilia (MCNAMEE K, et al., 2012; TRASCA LF, et al., 2012). Isso se deve ao fato de que a trombose ocorre tendo como base os componentes da Tríade de Virchow, isto é, alterações do fluxo sanguíneo normal (turbulência ou estase venosa), lesão endotelial e um estado de hipercoagulabilidade - que é o fator componente da trombofilia (SIMCOX LE, et al., 2015).

Durante a gravidez normal, há a presença desses três fatores de maneira fisiológica com o objetivo de conter a hemorragia que ocorre no momento do parto (SIMCOX LE, et al., 2015; MCNAMEE K, et al., 2012; LEAF RK e CONNORS JM, 2017). Assim, ocorre: a) estase venosa pela diminuição do tônus venoso e obstrução do fluxo venoso pelo aumento do útero; b) lesão endotelial, devido à nidação e ao remodelamento vascular das artérias uteroespiraladas, com o parto e com a dequitação placentária; e c) o estado de hipercoagulabilidade, com o aumento da geração de fibrina, a diminuição da atividade fibrinolítica e aumento dos fatores de coagulação II, VII, VIII e X, além da queda progressiva nos níveis de proteína S e uma resistência adquirida à proteína C ativada. Dessa forma, as gestantes com TH têm probabilidade aumentada de apresentar trombose, uma vez que a gestação se torna um fator de hipercoagulabilidade secundária (SIMCOX LE, et al., 2015; MCNAMEE K, et al., 2012).

A TH pode afetar o crescimento uterino, como na Tríade de Virchow, além de ocasionar um trombo espaço intervilosos placentário, o que interrompe ou prejudica a obtenção dos nutrientes necessários para o desenvolvimento fetal (YOUSSEF A, et al., 2019). Dessa forma, os abortamentos causados pelas TH podem ocorrer por mais de um

mecanismo que guarda estreita relação com o tipo de TH (TRASCA LF, et al., 2012; ARACHCHILLAGE DRJ e MAKRIS M, 2019).

Portanto, mulheres com TH possuem maiores chances de desenvolver comorbidades, como edema, alterações cutâneas, desprendimento placentário, pré-eclâmpsia grave, tromboembolismo venoso (TEV), acidente vascular encefálico, embolismo pulmonar e restrição de crescimento fetal, condições que podem levar ao AR e à morbimortalidade materno-fetal (TRASCA LF, et al., 2012; YOUSSEF A, et al., 2019).

4.5 DIAGNÓSTICO DE TH

O diagnóstico de TH requer a realização de exames de alto custo e recomenda-se que a triagem de trombofilias seja limitada a pacientes que tenham histórico de trombose e/ou de AR, história familiar de trombose em parente de primeiro grau (ALIJOTAS-REIG J e GARRIDO-GIMENEZ C, 2013). As investigações de TH não são realizadas rotineiramente em mulheres, e por isso, essa condição genética só passa a ser conhecida pela mulher após os AR e os traumas psicológicos e fisiológicos gerados (ALIJOTAS-REIG J e GARRIDO-GIMENEZ C, 2013). Além disso, o diagnóstico durante a gestação é limitado pelo uso de métodos de imagem que independem de radiação e pela interferência medicamentosa nos exames laboratoriais (ALIJOTAS-REIG J e GARRIDO-GIMENEZ C, 2013).

A TH não tem cura, e seu rastreamento contribui para a prevenção de recorrência de trombos e para a definição do tipo, dosagem e tempo de tratamento profilático em situações de risco, como cirurgias, imobilidade ou gravidez (YOUSSEF A, et al., 2019; TRASCA LF, et al., 2012). O rastreamento pode ser feito através da análise de DNA e testes laboratoriais (TRASCA LF, et al., 2019). A análise de DNA verifica a mutação do Fator V de Leiden, a mutação G20210A no gene da protrombina, a dosagem de proteína C funcional e a dosagem de proteína S livre ou dosagem de proteína S funcional (SKEITH L, et al., 2016; ARACHCHILLAGE DRJ e MAKRIS M, 2019). Já o diagnóstico laboratorial consiste na dosagem sanguínea em duas ou mais ocasiões com intervalo mínimo de 12 semanas e se avalia o anticoagulante lúpico, anticardiolipinas IgG ou IgM e anti-beta2 glicoproteína 1 IgG ou IgM (MIDDELDORP S, 2014).

4.6 PROFILAXIA

Os métodos de prevenção consistem tanto no tratamento medicamentoso com anticoagulantes e antiagregantes plaquetários, quanto em mudanças no estilo de vida.

4.6.1 Anticoagulantes

A anticoagulação é realizada nas seis semanas subseqüentes ao parto e pode ser efetuada durante o pré-natal se a gestante: a) possuir uma história pessoal de TEV com risco moderado a alto de

recorrência (único episódio não provocado; TEV relacionado a gravidez ou anticoncepção hormonal contendo estrogênio; ou múltiplos TEV prévios não provocados); b) diagnóstico de SAF comprovado clínico e laboratorialmente; ou c) trombofilia de alto risco e história de TEV em parente de primeiro grau (AREIA AL, et al., 2016; ARACHCHILLAGE DRJ e MAKRIS M, 2019). Recomenda-se a utilização da heparina de baixo peso molecular pela sua alta atividade anti-Xa (dosagem aproximada de 100 UI/mg) e baixa atividade anti-IIa ou antitrombina (dosagem aproximada de 28 UI/mg), além das suas propriedades antiinflamatórias (CHECK JH, 2012; MCNAME K, et al., 2012). Atua impedindo a coagulação ao se ligar na antitrombina III, formando um complexo que potencializa a sua ação, inibindo os fatores de coagulação (DE JONG PG, et al., 2014; GREER IA, 2011). É um fármaco de baixa depuração, com média de clearance plasmático anti-Xa de 0,74 L/h após infusão intravenosa de 1,5 mg/kg em seis horas (DE JONG PG, et al., 2014). A eliminação parece ser monofásica, com meia-vida de aproximadamente quatro horas após uma dose subcutânea única e de até sete horas, aproximadamente, após doses repetidas (CHECKJH, 2012; DE JONG PG, et al., 2014).

4.6.2 Antiagregante plaquetário

O ácido acetilsalicílico é um antiagregante plaquetário que bloqueia a síntese do tromboxano A₂ nas plaquetas, através da inibição irreversível da ciclooxigenase 1 (DE JONG PG, et al., 2015). Após a administração oral, é rapidamente e completamente absorvido pelo trato gastrointestinal e é convertido em ácido salicílico, seu principal metabólito ativo (GIANCOTTI A, et al., 2021). Os níveis plasmáticos máximos de ácido acetilsalicílico são atingidos após 10 a 20 minutos e os de ácido salicílico, após 0,3 a 2 horas (GREER IA, 2011; EWINGTON LJ, et al., 2019). A posologia utilizada é de um a dois comprimidos de 500 mg a cada 4 a 8 horas e a cinética da eliminação é dose-dependente, pois o metabolismo é limitado pela capacidade das enzimas hepáticas e a

meia-vida de eliminação varia de 2 a 3 horas, após doses baixas, até cerca de 15 horas com doses altas (GIANCOTTI A, et al., 2021; GREER IA, 2011).

4.6.3 Mudanças no estilo de vida

As mudanças no estilo de vida são indicadas para evitar a hipercoagulação durante o período gestacional e para diminuir o risco de recorrência de coágulos (FEBRASGO, 2017). Elas incluem:

1) dieta balanceada, com uma variedade de alimentos nutritivos que não interferem na eficácia de qualquer anticoagulante; 2) ingestão adequada de líquidos; 3) prática de exercícios físicos, que ajudam a melhorar a circulação sanguínea e a função pulmonar, além da perda ou manutenção do peso corporal; 4) evitar ficar sentado por longos períodos ou, quando for necessário, levantar-se

periodicamente, alongar e fazer pequenas caminhadas; 5) suspensão do tabagismo, uma vez que esse contribui para a vasoconstrição e, quando associado a uma dieta gordurosa, aumenta o risco de eventos tromboembólicos (FEBRASGO, 2017; ARACHCHILLAGE DRJ e MAKRIS M, 2019).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O AR em mulheres com TH continua sendo um desafio médico, uma vez que são responsáveis por elevadas taxas de óbitos materno-fetal. A partir dos conhecimentos das características referentes à TH e AR, como a epidemiologia, fisiopatologia, métodos diagnósticos e profiláticos, busca-se a identificação precoce de gestantes com esse quadro. O adequado manejo terapêutico e profilático dos casos pode minimizar os desfechos negativos.

REFERÊNCIAS

ALIJOTAS-REIG, J., GARRIDO-GIMENEZ, C. Current concepts and new trends in the diagnosis and management of recurrent miscarriage. *Obstetrical and Gynecological Survey*. v. 68, n. 6. p. 445-466, 2013.

ARACHCHILLAGE, D. R. J., MAKKRIS, M. Inherited Thrombophilia and Pregnancy Complications: Should We Test? *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. v. 45, n. 1. p. 50-60, 2019.

AREIA, A. L., et al. Low-molecular-weight heparin plus aspirin versus aspirin alone in pregnant women with hereditary thrombophilia to improve live birth rate: meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. v. 293, n. 1. p. 81-86, 2016.

CHECK, J. H. The use of heparin for preventing miscarriage. *American Journal of Reproduction and Immunology*. v. 67, n. 4. p. 326-333, 2012.

DAVENPORT, W. B., KUTTEH, W.H. Inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: a review of screening patterns and recommendations. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. v. 41, n. 1. p. 133-144, 2014.

DE JONG, P. G., et al. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. *Cochrane Database Systematic Reviews*. v. 2014, n. 7. p.CD004734, 2014.

DE JONG, P. G., et al. Antithrombotic therapy for pregnancy loss. *Human Reproduction Update*. v. 19, n. 6. p. 656-673, 2013.

DE JONG, P. G., et al. ALIFE2 study: low-molecular-weight heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia--study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. v.16. p. 208, 2015.

EWINGTON, L. J., et al. New insights into the mechanisms underlying recurrent pregnancy loss. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. v. 45, n. 2. p. 258-265, 2019.

FEBRASGO. Health Topics: Avaliação do risco e prevenção de tromboembolismo no pré-natal, 2 Abr 2021.

GIANCOTTI, A., et al. Efficacy of three different antithrombotic regimens on pregnancy outcome in pregnant women affected by recurrent pregnancy loss. *Journal of Maternal, Fetal and Neonatal Medicine*. v. 25, n. 7. p. 1191-1194, 2012.

GREER, I. A. Antithrombotic treatment for recurrent pregnancy loss? *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. v. 9, n. 1. p. 302-305, 2011.

KACPRZAK, M., et al. Genetic causes of recurrent miscarriages. *Ginekologia Polska*. v. 87, n. 10. p. 722-726, 2016.

KARADAG, C. et al. Aspirin, low molecular weight heparin, or both in preventing pregnancy complications in women with recurrent pregnancy loss and factor V Leiden mutation. *Journal of Maternal, Fetal and Neonatal Medicine*. v. 33, n. 11. p. 1934-1939, 2020.

LEAF, R. K., CONNORS, J. M. The Role of Anticoagulants in the Prevention of Pregnancy Complications. *Clinical and Applied Thrombosis and Hemostasis*. v. 23, n.2. p. 116-123, 2017.

MCNAMEE, K., et al. Thrombophilia and early pregnancy loss. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. v. 26, n. 1. p. 91-102, 2012.

MCNAMEE, K., et al. Recurrent miscarriage and thrombophilia: an update. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. v. 24, n. 4. p. 229-234, 2012.

MIDDELDORP, S. Anticoagulation in pregnancy complications. *Hematology American Society Hematology Education Program*. v. 2014, n. 1. p. 393-399, 2014.

PRITCHARD, A. M., et al. Hereditary Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. v. 59, n. 3. p. 487-497, 2016.

SIMCOX, L. E., et al. Thrombophilia and Pregnancy Complications. *International Journal of Molecular Sciences*. v. 16, n. 12. p. 28418-28428, 2015.

SKEITH, L., et al. A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia. *Blood*. v. 127, n. 13. p. 1650-1655, 2016.

TAN, W. K., et al. Does low-molecular-weight heparin improve live birth rates in pregnant women with thrombophilic disorders? A systematic review. *Singapore Medical Journal*. v. 53, n. 10. p. 659-663, 2012.

TRASCA, L. F., et al. Therapeutic Implications of Inherited Thrombophilia in Pregnancy. *American Journal of Therapy*. v. 26, n. 3. p. e364-e374., 2019.

YOUSSEF, A., et al. Comparison and appraisal of (inter)national recurrent pregnancy loss guidelines. *Reproductive Biomedicine Online*. v. 39, n. 3. p. 497-503, 2019.