

## TROMBOFILIAS E GRAVIDEZ THROMBOPHILIA AND PREGNANCY

*Jorge Lima\**

### SUMMARY

Thrombophilia is a term that refers to several specific abnormalities that result in an increased tendency toward hemocoagulation, which increases the risk of venous thromboembolic disease. Acquired or hereditary thrombophilias occur in almost two thirds of women who present with recurrent miscarriages, pre-eclampsia, intrauterine restriction, abruption placentae, or stillbirth that are associated with microvascular thrombosis in placental blood vessels.

Prophylaxis is recommended for those who are at increased risk of thrombosis. Therapeutic anticoagulation is recommended for those women who have the most serious thrombophilias (antithrombin III deficiency, antiphospholipid antibody syndrome, homozygous for factor V Leiden mutation or the Prothrombin 20210A mutation, two or more coexisting thrombophilias).

Low molecular weight heparin (either combined with or without aspirin) is safe and effective for improving pregnancy outcome and reducing late pregnancy complications in thrombophilic women.

The author reviews the screening and diagnosis of thrombophilias and proposed a systematized approach.

**Key-words:** *Thrombophilia; Thrombosis; Obstetric complications; Low molecular weight heparin; Aspirin*

### RESUMO

Trombofilia é assim um termo que denomina um conjunto de várias anormalias específicas que condicionam um estado de hipercoagulabilidade e um aumento do risco de doença tromboembólica. As trombofilias adquiridas e hereditárias ocorrem em cerca de dois terços das mulheres com aborto recorrente, pré-eclâmpsia, restrição de crescimento intra-uterino, descolamento prematuro de placenta normalmente inserida ou morte fetal associada a trombose microvascular dos vasos placentários.

A profilaxia está recomendada nas situações de risco aumentado de trombose. A terapêutica anticoagulante está indicada nas mulheres com trombofilias mais graves (deficiência de antitrombina III, síndrome de anticorpos

\*Especialista em Ginecologia e Obstetrícia, Hospital CUF Descobertas, Lisboa, Portugal, E-mail: jorgeramoslima@sapo.pt

antifosfolípidos, homozigotia para a mutação do factor V Leiden ou da mutação da Protrombina 20210A e a coexistência de duas ou mais trombofilias).

A heparina de baixo peso molecular (combinada ou não com a aspirina) é segura e eficaz melhorando o desfecho da gravidez e reduzindo as complicações tardias da gravidez nas mulheres trombofílicas.

O autor faz uma revisão da metodologia de rastreio e diagnóstico das trombofilias e propõe uma abordagem sistematizada.

**Palavras-chave:** Trombofilia, Trombose, Complicações obstétricas, Heparina de baixo peso molecular, Aspirina

## INTRODUÇÃO

Durante a gravidez e logo nas fases iniciais ocorrem múltiplas adaptações fisiológicas<sup>1</sup>. Estas alterações vão permitir a tolerância materna à unidade feto-placentária geneticamente incompatível, a nutrição e desenvolvimento fetal e a preparação e prevenção das eventuais adversidades que possam ocorrer no parto. As adaptações fundamentais da gravidez incluem resistência à ação da insulina, imunossupressão, hipervolemia e alterações pró-coagulantes. As mulheres jovens e saudáveis conseguem interagir perfeitamente com estas alterações e a gravidez termina com sucesso. No entanto, a presença de determinados factores hereditários ou adquiridos podem ter como consequência a ocorrência de complicações graves na gravidez.

As complicações vasculares gestacionais são a principal causa de morbidade materno-fetal. As trombofilias têm sido implicadas como uma importante causa dessas complicações e as mulheres com estas alterações hematológicas têm um risco aumentado de complicações na gravidez, tal como aborto recorrente, pré-eclâmpsia, restrição de crescimento intra-uterino, descolamento prematuro de placenta normalmente inserida (DPPNI) e morte fetal *in útero*<sup>2</sup>.

É fundamental conhecer a bioquímica e a fisiologia da hemostase para melhor compreensão de alguns aspectos fisiopatológicos e da terapêutica das trombofilias.

## Hemostase

As propriedades da hemostase são confinar o sangue circulante ao leito vascular, manter a fluidez do sangue e prevenir a perda excessiva de sangue após uma lesão dos vasos<sup>3</sup>. Os três importantes compartimentos hemostáticos envolvidos neste equilíbrio são os vasos (endotélio e restante parede vascular), as proteínas plasmáticas (pró-coagulantes, anticoagulantes e do sistema fibrinolítico) e as plaquetas que devem ser normais em número e em função.

Quando ocorre uma lesão vascular, independentemente do “agente agressor”, a exposição do colagénio subendotelial e da membrana basal conduz à adesão e agregação plaquetárias e activação da coagulação, levando à formação de um trombo hemostático que previne a saída de sangue do compartimento vascular e permite os eventos de reparação subsequentes (Figura 1).

Duas vias distintas (intrínseca e extrínseca) conduzem à formação do

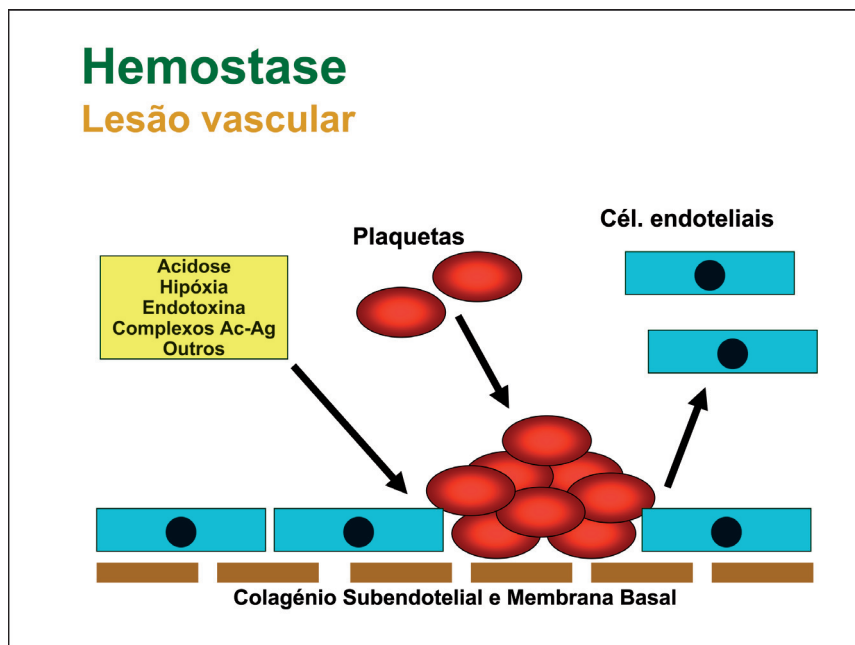


Figura 1

coágulo de fibrina. Apesar de serem iniciadas por mecanismos distintos, ambas convergem para uma via comum. A via intrínseca é activada em resposta a alterações da parede vascular na ausência de lesão tecidual, enquanto a via extrínseca é activada quando ocorre uma agressão tecidu-

al. A cascata é complexa e envolve a interacção de múltiplos factores, pelo que o potencial de disfunção pode ocorrer em qualquer uma das várias etapas (Figura 2).

Tal como a formação do coágulo, também a sua destruição é importante no processo de reparação da lesão. A fibrinólise é mediada pelo activador tecidual do plasminogénio que se liga à fibrina activando a plasmina. A plasmina por sua vez degrada a fibrina podendo ser inactivada pela  $\alpha$ 2-antiplasmina e pela  $\alpha$ 2-macroglobulina. A fibrinólise é primariamente bloqueada pelo inibidor do activador do plasminogénio produzido pelo endotélio (PAI-1) e pela placenta (PAI-2) (Figura 3).

Tal como noutros processo biológicos, o sistema da coagulação é regulado por vários mecanismos inibidores que têm por objectivo limitar a extensão das várias reacções bioquímicas e a possível disseminação do processo de coagulação, onde se destacam o sistema da proteína C / proteína S e a antitrombina III. A proteína C é activada na superfície endotelial, enquanto a trombina se liga à tromboomodulina (receptor específico para a trombina), transformando a enzima prócoagulante (factor II) num potente activador da proteína C. A proteína C activada, na presença de fosfolípidos da membrana, cálcio e de um cofactor não enzimático (proteína S), inactiva os factores activados, Va e VIIIa, inibindo a coagulação (Figura 4). Outro mecanismo fundamental na regulação da hemostase é a inibição de serino-proteases (factores activados II, X, IX, XI, XII e calicreína), pela antitrombina III. A heparina, quando utilizada em terapêutica, vai interferir com a estrutura bioquímica

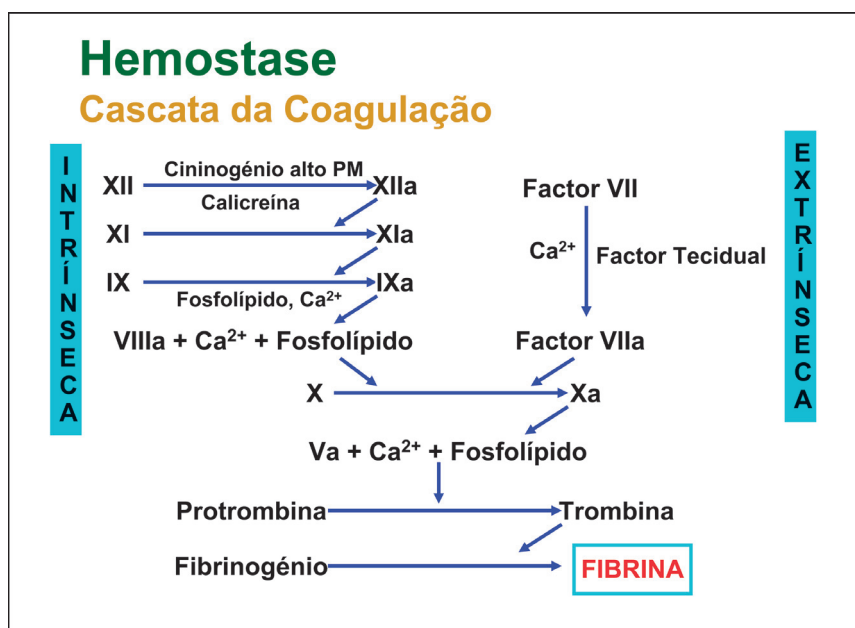


Figura 2

da antitrombina III, aumentando assim a sua actividade inibitória sobre a hemostase (acção anticoagulante) (Figura 5).

As prostaglandinas desempenham também uma função importante na fisiologia da hemostase (Figura 6). Os fosfolípidos das membranas das plaquetas e das células endoteliais são convertidos em ácido araquidónico pela enzima fosfolipase A<sub>2</sub>, que é activada pela trombina e pelo colagénio. O ácido araquidónico é convertido em prostaglandinas intermédias pela ciclo-oxigenase (COX). Nas plaquetas esses endoperóxidos cíclicos são convertidos em tromboxano A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>), um vasoconstritor e dos mais potentes agregantes plaquetários descritos. Nas células endoteliais esses mesmos produtos têm um destino diferente sendo convertidos em prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), um potente antiagregante plaquetário e vasodilatador.

### Adaptações Hematológicas da Gravidez

Na gravidez normal ocorrem profundas alterações fisiológicas nos mecanismos hemostáticos com o desenvolvimento de um estado de hipercoagulabilidade<sup>4</sup>. Este estado prótrombótico, condicionado pelos estrogénios, é devido ao aumento dos prócoagulantes (factores II, V, VIII, IX, X, XII, aumento major do fibrinogénio), à diminuição dos anticoagulantes naturais (proteína S, aumento marginal da resistência à proteína C activada na ausência da mutação do factor V Leiden) e à supressão da fibrinólise (aumento do PAI-2 placentário). Estas adaptações fisiológicas, em conjunto com o aumento da volémia, previnem a hemorragia

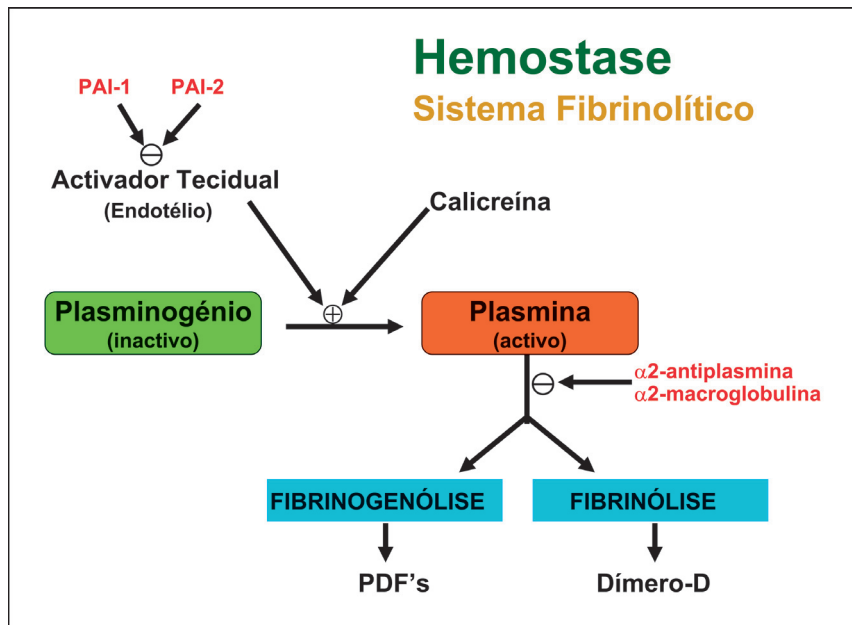


Figura 3

anormal pós-parto e desempenham uma função sinérgica com a contracção miometrial.

A tríade de Virchow está presente na gravidez sendo caracterizada por hipercoagulabilidade, estase venosa e por lesão vascular (lesão endotelial dos vasos pélvicos), que pode ocorrer

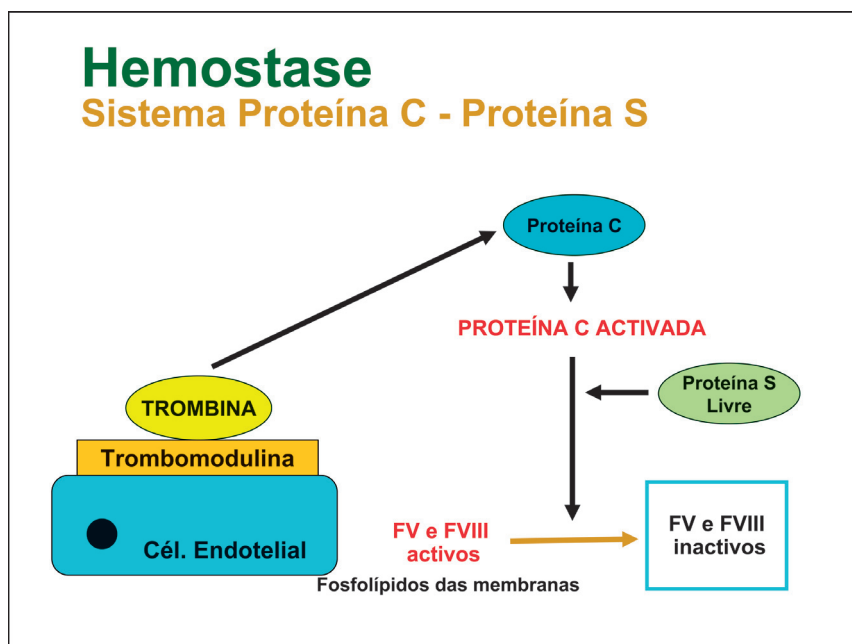


Figura 4

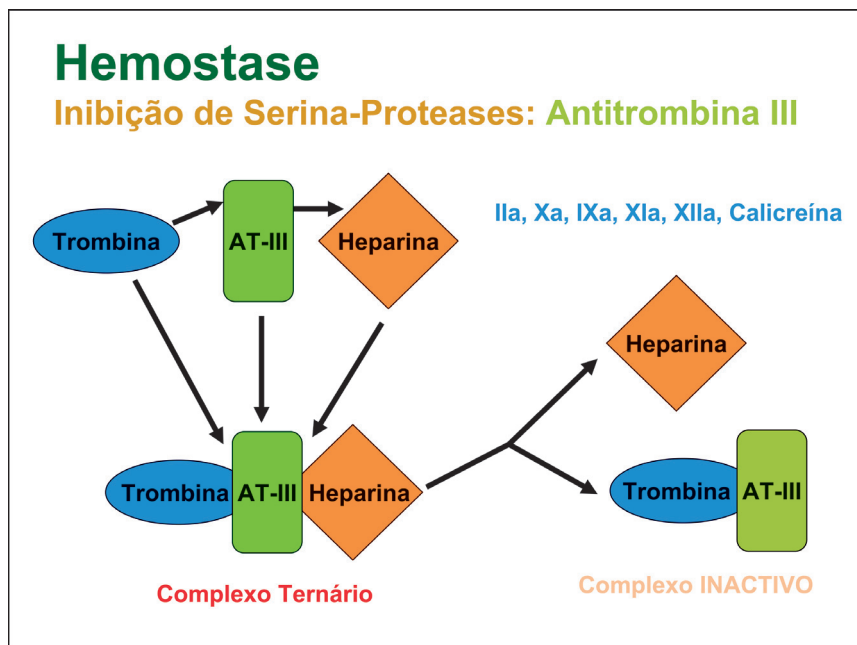


Figura 5

rer mesmo no parto vaginal. Este conjunto de alterações favorece um aumento do risco de tromboembolismo venoso na gravidez e puerpério, mesmo em mulheres sem trombofilias hereditárias ou adquiridas.

O número de plaquetas tende a diminuir cerca de 10% durante a gravi-

dez normal<sup>5</sup>. A descida mais pronunciada ocorre no último trimestre, mas apesar dos valores se manterem dentro dos de referência, pode ocorrer uma trombocitopenia gestacional ligeira em cerca de 6 a 7% das grávidas<sup>6</sup>.

Relativamente às proteínas reguladoras da hemostase, a concentração de proteína C e de antitrombina III não sofrem qualquer alteração durante a gravidez<sup>4</sup>. A concentração sérica de proteína S total não varia na gravidez enquanto a proteína S livre sofre uma redução significativa (40%) no 2.º e 3.º trimestres<sup>4</sup>. Do ponto de vista laboratorial, na gravidez normal não há alterações do tempo de protrombina e do tempo de tromboplastina parcial activado (aPPT).

Na gravidez é fundamental a manutenção de um rigoroso equilíbrio entre as propriedades prótrombóticas e as antitrombóticas do sangue/parede vascular prevenindo quer a trombose quer a hemorragia.

**Definição**

A doença tromboembólica é a principal causa de mortalidade materna nos países desenvolvidos. A morte fetal *in útero*, a restrição de crescimento fetal intra-uterina, a pré-eclâmpsia grave e de início precoce são causas importantes de morbi-mortalidade perinatal. No exame histológico dos vasos útero-placentários e da arquitectura intervilositárias dessas gestações patológicas são típicos o aumento da deposição de fibrina, a trombose e as alterações endoteliais e do trofoblasto associados à hipoxia. Estes achados sugerem que a trombose da circulação útero-placentária está implicada na fisiopatologia destes quadros obstétri-

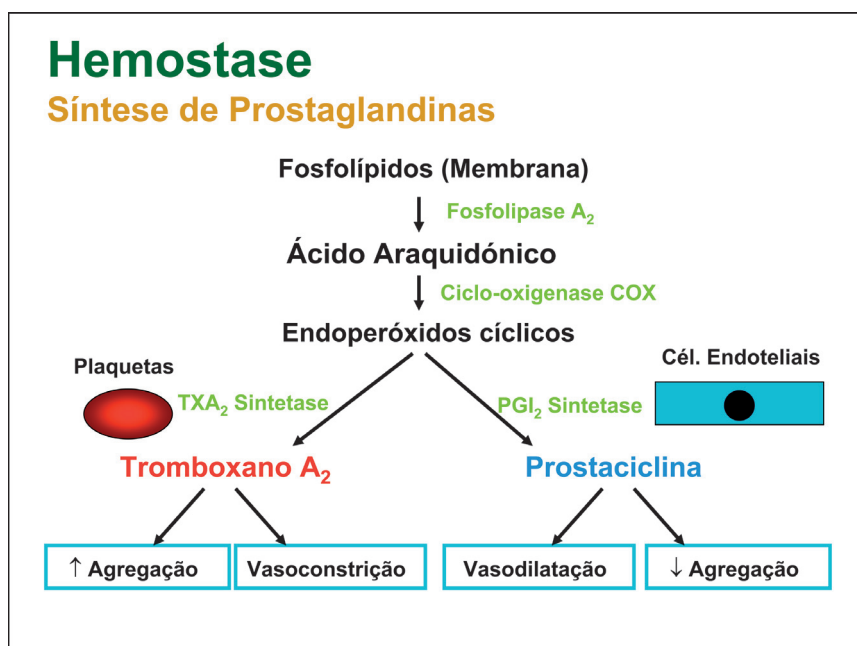


Figura 6

cos. Actualmente, a presença de trombofilias têm sido relacionadas com a maioria dos eventos trombóticos venozos maternos e com complicações adversas da gravidez<sup>2,7</sup>.

Trombofilia é assim um termo que denomina um conjunto de várias anomalias específicas, adquiridas ou hereditárias que condicionam um estado de hipercoagulabilidade e um aumento do risco de trombose venosa (Figura 7)<sup>7</sup>.

A existência de uma predisposição para a trombose, mesmo quando mais de um gene está afectado, é insuficiente para causar um evento trombótico clínico. Os trombofílicos estão em constante risco de trombose, o que é demonstrado bioquimicamente pelo aumento de trombina no plasma, mesmo durante os períodos assintomáticos. Quase sempre nesses indivíduos é necessário um estímulo trombogénico para iniciar o evento trombótico. Outro aspecto interessante das trombofilias é a grande variabilidade fenotípica, o que sugere uma complexa interacção entre múltiplos genes que determina uma predisposição hereditária para a trombose. Um evento trombótico atípico, isto é, início em idade precoce, recidiva frequente, história familiar marcada, localizações involgares migratórias ou generalizadas e com gravidade desproporcional a um determinado estímulo reconhecido deve levantar sempre a suspeita de trombofilia.

### Investigação

As trombofilias hereditárias são a principal causa de tromboembolismo materno e estão associadas a um aumento de complicações na gravidez:

## Trombofilias

### ■ Hereditárias

- Mutação Factor V Leiden / Resistência APC (APCR)
- Mutação do gene da Protrombina 20210A
- Mutação da MTHFR
- Deficiência da Antitrombina III
- Deficiência da Proteína C
- Deficiência da Proteína S
- Disfibrinogemias

### ■ Adquiridas

- Síndrome de Ac antifosfolípidos (SAAF)

### ■ Mistos

- Hiperhomocisteinémia
- ↑ Actividade Factor VIII
- Fibrinogénio

Figura 7

perdas fetais no 2.º e 3.º trimestres, descolamento de placenta normalmente inserida, restrição de crescimento intra-uterino grave e pré-eclâmpsias graves e de início precoce. Todas as mulheres com estes antecedentes obstétricos graves e com antecedentes de trombose venosa devem ser investigadas e excluída uma trombofilia (Figura 8)<sup>2,7,8</sup>.

As trombofilias mais frequentes e com significado clínico são as heterozigotias para o factor V Leiden e para a Protrombina 20210A. Os défices de proteína C e S têm um potencial trombogénico comparável, mas são muito mais raras. A homozigotia para as mutações do PAI-1 e da metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR C677T), a principal causa de hiperhomocisteinémia, embora relativamente frequentes têm um baixo risco trombótico. O défice de antitrombina III, as homozigotias (factor V Leiden e Protrombina 20120A) e as heterozigotias combinadas, ape-

## Trombofilias

### Critérios para Rastreio

- História pessoal ou familiar de tromboembolismo venoso
- 3 ou mais perdas 1ºT
- 2 ou mais perdas 2ºT
- 1 perda 3ºT
- RCIU grave
- PE grave
- DPPNI
- Parente do 1º grau com mutação específica

Figura 8

sar de muito raras, são altamente trombogénicas. A síndrome de anticorpos antifosfolípidos é a principal trombofilia adquirida. A gravidez aumenta o potencial trombogénico de todas estas trombofilias.

#### Deficiência de Antitrombina III

A deficiência de antitrombina III, apesar da sua baixa prevalência, é a trombofilia hereditária mais trombogénica com um risco de tromboembolismo durante a vida de 70 a 90%<sup>7-9</sup>. As deficiências em antitrombina III resultam de numerosas mutações, deleções e inserções e são herdadas de forma autossómica dominante. Existem duas classes de deficiência: a tipo I (associada a diminuição dos níveis antigénicos e da actividade funcional da enzima) e a tipo II (com níveis normais antigénicos, mas com diminuição da actividade funcional enzimática). O risco de trombose entre as mulheres afectadas é de 60%

durante a gravidez e de 33% no puerpério. Na gravidez ocorre um aumento de risco tromboembólico de 50 a 250 vezes. Nas grávidas com esta deficiência o risco de morte fetal *in útero* é também elevado<sup>8,9</sup>.

Devido ao tipo de padrão de transmissão hereditário o feto tem 50% de probabilidade de adquirir a deficiência e, como tal, deverá ser testado logo após o nascimento. Níveis de antitrombina III inferiores a 30% dos valores de referência implicam o tratamento com concentrados de antitrombina III ou plasma fresco de forma a prevenir a trombose neonatal fatal<sup>7</sup>.

#### Deficiência de Proteína C

A deficiência de proteína C está também associada a um aumento de risco de complicações na gravidez, nomeadamente de morte fetal *in útero* e de pré-eclâmpsia<sup>7,8</sup>. A deficiência de proteína C é herdada de forma autossómica dominante e caracteriza-se por uma ausência de inactivação dos factores activados V e VIII com consequente hipercoagulabilidade<sup>9</sup>. A heterozigotia para a deficiência de proteína C existe em 0,3% da população geral e é um risco significativo para trombose venosa. O risco de uma mulher com esta deficiência ter doença tromboembólica durante a sua vida é de 50%<sup>7,8</sup>. O risco de trombose durante a gravidez varia entre 10 a 30%. O risco de trombose no puerpério é de 7 a 19%.

#### Deficiência de Proteína S

A deficiência de proteína S é transmitida de forma autossómica dominante e tem uma prevalência de

0,08%<sup>7</sup>. Estão descritas várias mutações, variando a gravidade da doença com o local da mutação<sup>9</sup>. Os doentes heterozigóticos têm, tal como na deficiência de proteína C, 50% dos níveis de proteína dos indivíduos normais. A maioria dos heterozigóticos são assintomáticos, no entanto, 50% dos com história familiar positiva vão ter provavelmente uma complicação tromboembólica. As mulheres com deficiência de proteína S têm um risco de 10 a 30% de terem pelo menos um episódio trombótico durante a gravidez<sup>7,8</sup>. O risco de uma mulher afectada ter doença tromboembólica durante a vida é de 50%. Devido ao tipo de transmissão hereditária e, tal como, na deficiência de proteína C, o recém-nascido pode estar afectado pelo que este deve ser avaliado após o nascimento. As complicações da gravidez associadas à deficiência de proteína S incluem um aumento de risco (2 a 3 vezes) de morte fetal, pré-eclâmpsia (16%), DPPNI e RCIU<sup>2,7,8</sup>.

### **Resistência à Proteína C Activada (APCR) / Mutação do Factor V Leiden**

A mutação do Factor V Leiden tem uma frequência relativamente mais elevada nas populações caucasianas (9%), do que nos indivíduos oriundos de África, Médio-Oriente, Ásia, Austrália e Américas, o que explica em parte a raridade de fenómenos tromboembólicos nessas populações<sup>10</sup>. A mutação focal no gene do factor V, identificada como sendo o defeito genético responsável pelo fenótipo APCR (Resistência à Proteína C Activada) numa vasta maioria de indivíduos afectados, envolve a transição da gua-

nina para adenina no nucleótido 1691 no exão 10, com conseqüente síntese de uma variante da molécula do factor V (factor V Leiden), onde a arginina (R) 506 está substituída pela glutamina (Q)<sup>11,12</sup>. O mecanismo, através do qual esta mutação condiciona esta resistência à proteína C activada, parece estar relacionado com o facto da substituição da arginina 506 pela glutamina promover uma alteração conformacional a nível da Arg306 ou da Arg506, o que bloqueia a clivagem do factor Va pela proteína C activada (APC), com o conseqüente aumento do tempo de vida média deste factor da coagulação. O aumento do factor V activado em circulação forma complexos activos de protrombinase com o factor Xa, conduzindo a um aumento da formação de trombina e ao desenvolvimento dum estado de hipercoagulabilidade, conferindo um risco permanente e aumentado de trombose nos indivíduos portadores desta resistência à proteína C activada.

A heterozigotia para a mutação do factor V Leiden está presente em 20-40% das mulheres não grávidas com doença tromboembólica<sup>13</sup>. A homozigotia para esta mutação, apesar de rara, confere um risco muito mais elevado (100 vezes) de tromboembolismo<sup>13</sup>.

Como já foi referido, a gravidez induz uma redução da proteína S, o que poderá agravar os efeitos prótrombóticos do factor V Leiden. A proporção de grávidas com eventos tromboembólicos atribuíveis ao factor V Leiden é cerca de 40%<sup>8</sup>. Apesar de não haver consenso sobre a associação entre a mutação do factor V Leiden e perda precoce da gravidez (inferior a 10 semanas), existe evidência científica da associação entre esta mutação e a perda fetal tardia do 1.º trimestre,



do 2.º e 3.º trimestres, RCIU grave, DPPNI e pré-eclâmpsia grave<sup>2,7,8,14-16</sup>.

### Hiperhomocisteinémia / Mutação da MTHFR

A homocisteína é gerada no metabolismo de um aminoácido a metionina e normalmente circula no plasma a uma concentração de 5-16 mmol/L (Figura 9)<sup>17</sup>. A hiperhomocisteinémia é um estabelecido factor de risco de trombose venosa e arterial e pode ser exacerbada pela deficiência de cofactores desse metabolismo: vitamina B6, B12 e ácido fólico. A hiperhomocisteinémia induz disfunção endotelial (com perda das propriedades vasodilatadoras e antitrombóticas dependentes do endotélio) e proliferação do músculo liso vascular, ambos processos chave nos modelos actuais de aterogénese e trombose<sup>18</sup>. Esta perturbação pode ser classificada em 3 categorias de acordo com o aumento da homocisteína em jejum: grave (mais de 100

mmol/L); moderada (25-100 mmol/L) e ligeira (16-24 mmol/L)<sup>8</sup>. As formas graves resultam da deficiência homozigótica autossómica recessiva de cistationina β-sintase ou da metilente-tetrahidrofolato redutase (MTHFR) e manifestam-se com sintomatologia neurológica, aterosclerose prematura e tromboembolismo recorrente<sup>19</sup>. As formas ligeira e moderada resultam das deficiências autossómicas dominantes (heterozigotia) de cistationina β-sintase ou, com mais frequência, da homozigotia para a variante termolábil de MTHFR 667CT<sup>19</sup>. Esta última mutação existe em cerca de 11% da população caucasiana europeia. As mulheres com hiperhomocisteinémia ligeira a moderada estão também em risco de aterosclerose e tromboembolismo, assim como de defeitos de tubo neural e abortos recorrentes. A hiperhomocisteinémia tem sido associada a complicações na gravidez, tal como DPPNI, enfartes placentares, morte fetal, pré-eclâmpsia grave e RCIU grave<sup>7,8,16</sup>. Existe, no entanto, alguma controvérsia relativa à associação entre hiperhomocisteinémia e aborto recorrente, principalmente antes das 16 semanas de gestação<sup>20</sup>.

### Mutação da Protrombina G20210A

A variante do gene da protrombina G20210A, transmitido de forma autossómica dominante, é hoje em dia, considerado um factor de risco genético de trombose. A heterozigotia para esta mutação está presente em cerca de 3% da população caucasiana europeia, condicionando um aumento da concentração plasmática de protrombina (> 115% IU/dL)<sup>8</sup>. Esta

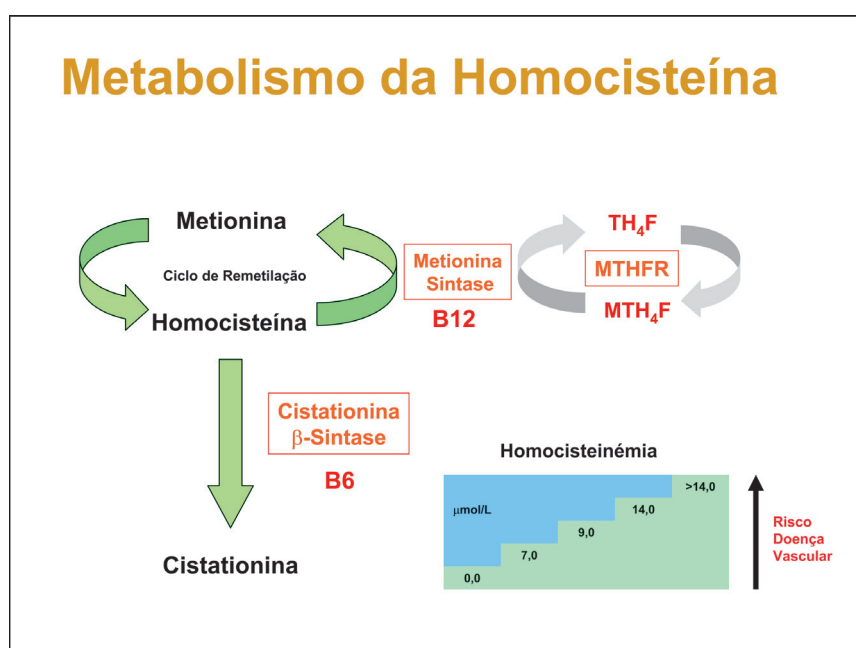


Figura 9

variante é responsável por 17% do tromboembolismo que ocorre na gravidez, no entanto o risco actual de trombose numa grávida portadora assintomática é apenas de 0,5%<sup>7,8</sup>. Além do risco de eventos tromboembólicos este gene tem também sido associado a complicações na gravidez, tal como, perda fetal, DPPNI, pré-eclâmpsia grave e RCIU<sup>2,14-16</sup>. Estudos recentes parecem demonstrar não haver associação entre esta trombofilia e a perda precoce da gravidez (inferior a 10 semanas)<sup>21</sup>. A homozigotia para esta mutação confere um risco de trombose equivalente à homozigotia para o factor V Leiden<sup>13</sup>.

### Mutação do PAI-1 4G/4G

Têm sido descritas várias anomalias genéticas associadas ao inibidor do activador tecidual do plasminogénio (PAI-1), que funciona como o principal inibidor circulante da fibrinólise. Os indivíduos homozigóticos para o alelo 4G/4G têm um nível 3 a 5 vezes superior de PAI-1 circulante com subsequente inibição do sistema fibrinolítico e desenvolvimento de um estado de hipercoagulabilidade<sup>22</sup>. Esta mutação do gene do PAI-1 é relativamente frequente e causa um aumento do risco de tromboembolismo venoso, perda fetal, RCIU, pré-eclâmpsia e parto pré-termo<sup>23</sup>.

### Aumento da Actividade do Factor VIII

Os níveis de factor VIII superiores a 150 IU/dL (1,5 IU/mL) têm sido associados a fenómenos tromboembólicos<sup>24</sup>. Em alguns casos, parece

haver um padrão hereditário, mas não foi identificado ainda nenhum defeito genético. O painel de trombofilias a pesquisar tem sido alargado nos últimos tempos, por exemplo, o aumento da concentração deste factor da coagulação tem sido associado ao aborto recorrente<sup>25,26</sup>. Quando a concentração de factor VIII é avaliada como um factor de risco de trombose venosa é importante utilizar o “ratio” factor VIII/fibrinogénio de forma a excluir uma “reação de fase aguda”. O tipo de grupo de sangue AB0 e os níveis de factor von Willebrand são também factores de risco trombótico, mas apenas porque são determinantes do factor VIII:C.

### Síndrome de Anticorpos Antifosfolípidos (SAAF)

O SAAF é uma situação de importante diagnóstico não só devido à sua prevalência como uma forma de trombofilia adquirida, mas também devido à sua significativa morbilidade e mortalidade<sup>27</sup>. O síndrome inclui não apenas o anticoagulante lúpico e os anticorpos anticardioplipina, mas também um subgrupo de anticorpos recentemente identificados: anticorpos dirigidos contra  $\beta$ -2-glicoproteína I, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol, fosfatidilcolina e anexina V<sup>28</sup>. Os fenómenos trombo-oclusivos associados a estes anticorpos incluem trombose no sistema venoso e no sistema arterial, trombose das artérias coronárias, trombose cérebro-vascular, acidentes isquémicos transitórios, trombose vascular da retina e trombose vascular placentária. De todos estes anticorpos os mais bem

caracterizados são o anticoagulante lúpico e o anticorpos anticardiolipina, sendo os estudos mais recentes sobre a antianexina V. A anexina V, um potente anticoagulante, tem uma elevada expressão na membranas apicais do sinciotrofoblasto da placenta, formando uma camada bidimensional sobre os fosfolípidos da membrana, evitando assim que esses sirvam de “suporte” para o sistema enzimático da coagulação. A ausência ou bloqueio desta proteína predispõe assim, para a activação da coagulação nos espaços intervilositários placentários, contribuindo de forma importante na fisiopatologia do aborto recorrente associado ao SAAF<sup>29</sup>.

Estão descritos 2 tipos de SAAF: o primário (que ocorre na ausência de doença subjacente), e o secundário (relacionado com o lupus eritematoso sistémico, com outras doenças auto-imunes, com doenças neoplásicas ou com condições patológicas)<sup>30</sup>. De forma a facilitar a consistência do diagnóstico de SAAF estão definidas recomendações consensuais relacionadas com os critérios clínicos (trombose vascular e morbidade obstétrica) e com os critérios laboratoriais (anticorpos anticardiolipina e anticoagulante lúpico)<sup>31</sup>. Deve estar presente pelo menos um critério clínico e um critério laboratorial para se efectuar o diagnóstico de SAAF. Os testes serológicos devem ser consistentes e positivos, em pelo menos, 2 ocasiões com 6 semanas de diferença, de forma a excluir anticorpos transitórios, como os induzidos pela infecção, e que normalmente não têm tradução clínica. A relativa sensibilidade, especificidade e valor preditivo dos testes clínicos não está bem definida, todavia é consensual a aceitação de<sup>27-30,32</sup>: títulos elevados de an-

ticorpos antifosfolípidos (> 40 GPL) são mais preditivos de doença do que os títulos baixos; títulos de anticorpos anticardiolipina têm relevância clínica; anticorpos anti- $\beta$ 2-GPI são mais específicos do que os anticorpos anticardiolipina; o anticoagulante lúpico está mais correlacionado com a trombose e é mais importante que os anticorpos anticardiolipina; em relação aos anticorpos anticardiolipina as IgGs têm maior significado clínico que as IgMs; e nenhum teste isolado atinge a máxima sensibilidade e especificidade, pelo que são sempre necessários múltiplos testes para uma correcta identificação de doentes com risco de doença vascular.

Uma grande proporção de perdas fetais relacionadas com o SAAF ocorre no 2.º e 3.º trimestres<sup>7,27</sup>. O aborto espontâneo recorrente ( $\geq$  10 semanas gestação) está também associado ao SAAF<sup>28,30</sup>. Ao contrário do aborto recorrente, os anticorpos antifosfolípidos estão raramente associados às perdas da gravidez esporádicas e precoces<sup>30,32</sup>. A pré-eclâmpsia precoce e grave, a insuficiência útero-placentária e a RCIU são complicações da gravidez de mulheres com SAAF e todas contribuem para o aumento do parto pré-termo associada a esta trombofilia<sup>27,28,30,32</sup>.

### Laboratório

Perante uma suspeita de trombofilia devem ser pedidos estudos genéticos e análises, das quais devem fazer parte o estudo imunológico, uma vez que é frequente a associação com doenças auto-imunes (Figura 10 e 11).

É fundamental antes da avaliação analítica saber qual a medicação que

a mulher ou que a grávida estão a fazer, uma vez que os anticoagulantes orais, a heparina não fraccionada, os contraceptivos orais, a terapêutica hormonal podem interferir com os resultados. Por outro lado, se o rastreio for efectuado durante a gravidez ou durante um episódio trombótico agudo, estes induzem alterações dos parâmetros da hemostase. Sendo assim, o diagnóstico de uma deficiência congénita deverá sempre ser confirmado após a normalização dos parâmetros da hemostase, isto é, 6 semanas após o parto e após resolução da trombose.

O rastreio deve começar por uma contagem de plaquetas e o estudo básico da coagulação (tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial activado, doseamento do fibrinogénio). É preciso não esquecer que: a anticoagulação oral aumenta o INR (International Normalized Ratio) e o tempo de protrombina; a heparina não fraccionada, ao contrário da heparina de baixo peso molecular, altera o APTT; e que o fibrinogénio aumenta fisiologicamente com a gravidez. Para o rastreio das disfibrinogénias recomenda-se a realização de testes funcionais e imunológicos para o fibrinogénio, assim como a determinação do tempo de trombina.

A determinação da actividade antigénica da proteína C, da proteína S (livre e total) e da antitrombina III é efectuada através de testes imuno-reactivos que detectam, quer defeitos quantitativos, quer qualitativos ou funcionais. A terapêutica com heparina induz um declínio nos níveis de antitrombina III e os anticoagulantes orais fazem o mesmo às concentrações de proteína C e S. Se os níveis de actividade da proteína S estiverem diminuídos (valores de referência na

## Trombofilias

### Laboratório – Avaliação Geral

- Contagem de Plaquetas
- Tempo de Protrombina TP
- Tempo de Tromboplastina Parcial APTT
- Fibrinogénio
- Antitrombina III
- Proteína C
- Teste de resistência à proteína C activada (APCR)
- Proteína S total e livre
- Actividade Factor VIII
- PAI-1 plasma
- Homocisteinémia jejum
- Genotipagem de Mutações com risco trombótico
  - Factor V Leiden
  - Protrombina G/A 20210A
  - MTHFR C677T
- Anticoagulante Lúpico
- Anti-Cardiolipina IgM e IgG
- Anti-β2 Glicoproteína I IgM e IgG

Figura 10

na não grávida 360% e na grávida 335%) a determinação das 2 fracções livre e total (funcional) permite definir melhor o defeito, uma vez que a gravidez diminui a actividade desta proteína. Em alguns casos de deficiência hereditária de proteína S podemos encontrar níveis baixos da fracção li-

## Trombofilias

### Laboratório - Estudo Imunológico

- Anticorpos anti-nucleares
  - ANA
  - Anti-DNA de cadeia dupla
  - Anti-DNA de cadeia simples
  - Anti-Scl-70
  - Anti-RNA
  - Anti-Histona
  - Anti-ENA:
    - Anti-SM
    - Anti-RNP
    - Anti-SSA/Ro
    - Anti-SSB/La
- Anticorpos anti-mitocôndria
- Anticorpos anti-músculo liso (ASMA)
- Anticorpos anti-neutrófilos (ANCA)
- C3, C4, CH50
- Imunocomplexos circulantes
- PCR
- RATest
- Teste Coombs directo e indirecto

Figura 11

vre com concentrações normais ou “borderline” da proteína S total.

Os testes para a avaliação da actividade da proteína C e S podem dar valores falsamente positivos se a mutação para o factor V Leiden estiver presente, pelo que é importante excluir esta mutação perante valores alterados destas proteínas. O teste de resistência à proteína C activada (valor de referência 2-5) é um teste funcional que serve para excluir a mutação para o factor V Leiden. Um APCR (Ratio) inferior a 2 significa resistência e implica a genotipagem para o factor V Leiden que é efectuada a partir na análise do ADN, obtido das células mononucleares de sangue periférico. Na gravidez ocorre com frequência uma resistência fisiológica à proteína C activada, devido à diminuição dos níveis de proteína S, pelo que é necessário a identificação da mutação do factor V Leiden (por “Polymerase Chain Reaction”) para fazer o diagnóstico.

A hiperhomocisteinémia pode ser diagnosticada pelo doseamento da homocisteína em jejum, por cromatografia gasosa ou por outro método bioquímico. A sobrecarga com metionina melhora a sensibilidade diagnóstica da técnica. O diagnóstico de hiperhomocisteinémia ( $\geq 12$  mmol/L na grávida e  $\geq 16$  mmol/L na não grávida) implica sempre a pesquisa do genótipo para a MTHFR. A deficiência de vitaminas (B6, B12 e ácido fólico) envolvidas na regulação e controlo do ciclo da metionina e dos níveis de homocisteína podem condicionar falsos doseamentos de homocisteinémia (hiperhomocisteinémia adquirida).

O diagnóstico da presença do alelo para a mutação da protrombina G20210A assenta na análise do ADN.

A genotipagem para a mutação

4G/4G ainda não está disponível na maior parte dos laboratórios, no entanto, os testes quantitativos para doseamentos dos níveis plasmáticos de PAI-1 estão disponíveis na maior parte dos hospitais e laboratórios de análises. Na mulher não grávida, um aumento da concentração plasmática de PAI-1 superior a 3 vezes o valor de referência levanta a suspeita de homozigotia para essa mutação.

Enquanto não surgem estudos que determinem a base molecular e genética subjacente ao aumento da concentração plasmática do factor VIII:C (actividade  $\geq 150\%$  normal aumento do risco de trombose de 5 vezes) associado a fenómenos tromboembólicos é necessário excluir sempre uma “reação de fase aguda” através dos doseamentos do fibrinogénio, da proteína C reactiva e da velocidade de sedimentação.

Na prática clínica são utilizados 2 tipos de testes para identificar os anticorpos antifosfolípidos. O anticoagulante lúpico é detectado através de testes de coagulação e os anticorpos antifosfolípidos contra proteínas específicas são determinados através de testes de ELISA. São necessários 4 critérios para comprovar a presença de anticoagulante lúpico: prolongamento de um teste de rastreio dependente de fosfolípidos; ausência de correcção após a adição de plasma normal; encurtamento do tempo de coagulação após a adição de fosfolípidos; e exclusão de factores inibitórios específicos, tais como anticorpos dirigidos aos factor VIII e ao factor V. Uma vez que os anticorpos antifosfolípidos podem ser transitórios e secundários a outras patologias, recomenda-se a sua repetição com pelo menos 6 a 12 semanas de intervalo.

## Abordagem e Terapêutica

Baseado no tipo ou tipos de trombofilias presentes é útil, do ponto de vista da abordagem, a classificação da trombofilia em Moderado ou Alto Risco trombótico. As trombofilias de Alto Risco e que exigem uma vigilância mais apertada e uma abordagem terapêutica mais agressiva são: o défice de antitrombina III, o síndrome de anticorpos antifosfolípidos, as homozigotias para o factor V Leiden e para a Protrombina 20210A e os défices combinados (heterozigotia para o factor V Leiden associado à heterozigotia para a Protrombina 20210A, outros) (Figura 12).

Apesar desta tentativa de sistematização (Figura 13 e 14) cada caso requer uma abordagem individualizada tendo por base o tipo de defeito, a história familiar e a presença de factores de risco adicionais. Estes factores de risco são cruciais na determinação da dose e duração da terapêutica antitrombótica durante a gravidez e no puerpério, e na estratégia tromboprolifática das futuras gestações. Existem, no entanto, algumas particularidades relacionadas com esta abordagem que são importantes referir.

Os concentrados de antitrombina podem ser utilizadas em mulheres com deficiência em antitrombina III, durante o trabalho de parto, ou quando ocorrem complicações obstétricas nas quais o risco de hemorragia devido à anticoagulação aumenta (placenta prévia e DPPNI).

Mulheres com SAAF e com antecedentes trombóticos ou complicações obstétricas devem, além da aspirina em baixa dosagem (iniciar preferencialmente no período pré-concepcional), fazer HBPM em dose terapêuti-



Figura 12

ca durante a gravidez e pós-parto (6-8 semanas)<sup>30</sup>. Devido ao risco de trombose arterial a anti-agregação plaquetária com aspirina ou outro antiagregante, como o clopidogrel, deverá ser mantido a longo prazo. A terapêutica do SAAF na gravidez com corticosteroídes ou com imunoglobulina intra-

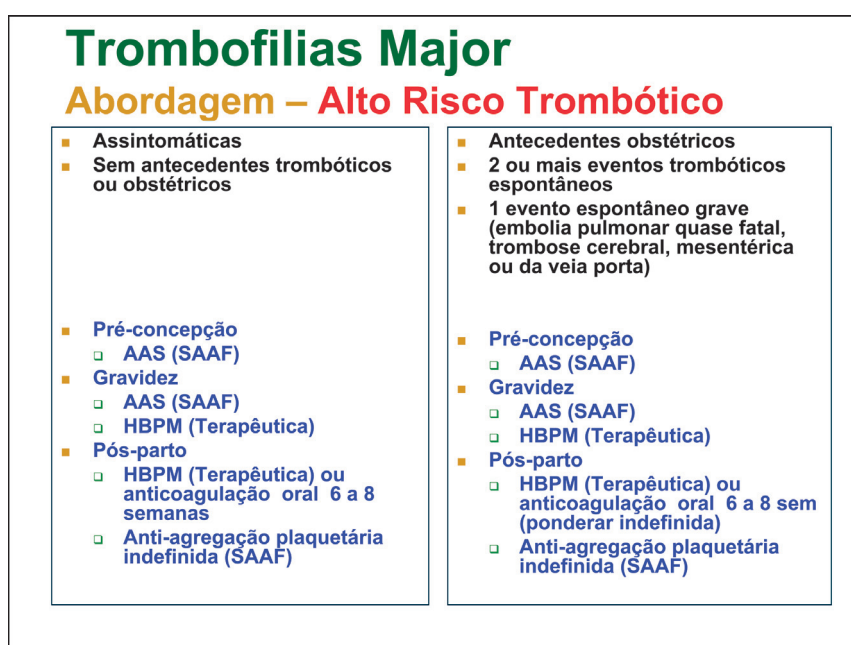


Figura 13

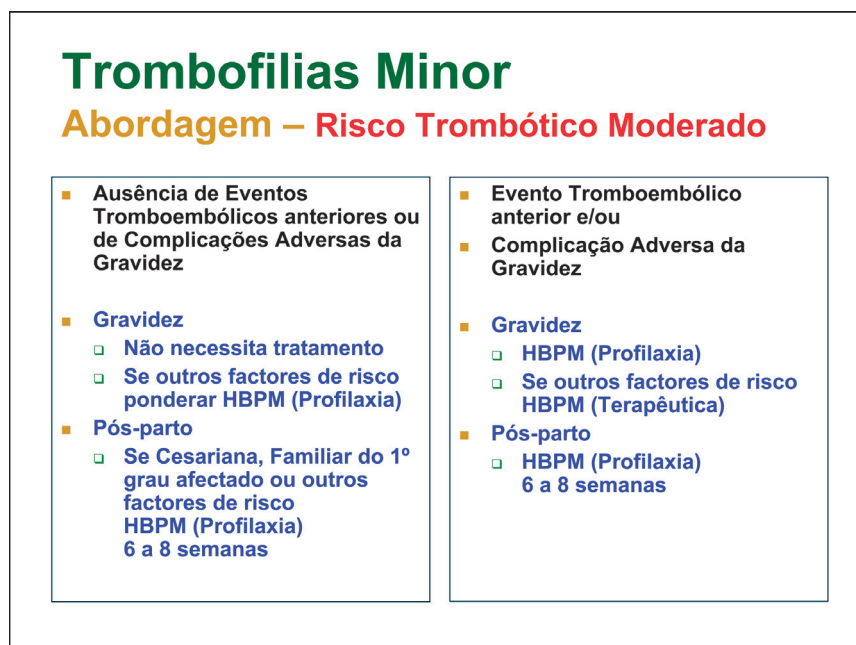


Figura 14

venosa não demonstrou melhor eficácia que as referidas atrás.

Se a hiperhomocisteinémia for o único defeito da coagulação deverá ser efectuada suplementação com vitaminas B6, B12 e ácido fólico antes e durante toda a gravidez. Apesar de não existirem ensaios clínicos que sustentem esta conduta, a toxicidade desta terapêutica é nula e, por outro lado, o ácido fólico tem a vantagem de reduzir a ocorrência de defeitos do tubo neural. Devemos considerar a utilização de HBPM nas grávidas com hiperhomocisteinémia, cujos níveis não descem com as vitaminas, se houver antecedentes de tromboembolismo ou surgirem complicações obstétricas típicas das trombofilias.

As mulheres que desenvolvem trombose venosa durante a gravidez actual (com ou sem trombofilia Minor) devem fazer terapêutica com HBPM durante 4 meses e depois manter profilaxia com HBPM até ao fim da gravidez. Após o parto poderá iniciar anticoagulação oral após so-

breposição com HBPM até INR terapêutico (2-3). A duração dessa anticoagulação vai depender da localização e da gravidade do fenómeno tromboembólico.

Outro situação que pode suscitar dúvidas de conduta tem a ver com grávidas com antecedentes de trombose venosa com factor de risco transitório bem identificado e que após investigação não têm trombofilia. Nesses casos deverá ser efectuada apenas profilaxia com HBPM no puerpério, se o tromboembolismo venoso esteve associado a gravidez anterior, ou ao uso de estrogénios.

### Anticoagulação e Gravidez

As alterações trombóticas identificadas nas placentas das mulheres com trombofilias e perdas fetais, sugerem que os fármacos antitrombóticos possam ter benefícios terapêuticos nas mulheres com complicações vasculares gestacionais.

As heparinas de baixo peso molecular (HBPM) (Figura 15), obtidas por despolimerização (química ou enzimática) da heparina não fraccionada de forma a não ocorrer degradação do pentassacárido essencial, têm sido usadas com segurança durante a gravidez e são fármacos úteis na prevenção e tratamento do tromboembolismo venoso<sup>33-36</sup>. As suas vantagens sobre as heparinas não fraccionadas são várias: mais antitrombóticas e menos hemorrágicas (acção inibitória mais selectiva sobre o factor X activado do que sobre a trombina); semivida mais longa com intervalos de administração mais alargados; biodisponibilidade de 90% por via subcutânea; menor necessidade de

monitorização da actividade antifactor Xa; menor risco de osteopénia e trombocitopénia (menor activação plaquetária). As moléculas de HBPM são, no entanto, suficientemente grandes para não atravessarem a barreira placentária, não causando hemorragia fetal e teratogenicidade<sup>37</sup>.

Foram realizados alguns estudos de mulheres com trombofilias e com antecedentes de complicações obstétricas que fizeram HBPM com melhoria do desfecho da gravidez<sup>33,37-40</sup>.

As HBPM quando indicadas nas grávidas com trombofilias devem ser iniciadas logo após confirmação ecográfica da viabilidade embrionária ou fetal. Durante a gravidez ocorrem adaptações fisiológicas (cardiovasculares, hemostáticas e renais) e produção de heparinase placentária que conduzem a alterações da farmacocinética das HBPM. Sendo assim, a monitorização da terapêutica anticoagulante com HBPM (actividade antifactor Xa) e o ajuste da dose ao peso fica restringida a situações de: diminuição da depuração da creatinina, mulheres magras ou obesas e de terapêutica prolongada<sup>37</sup>.

Apesar, da quase total ausência de complicações hemorrágicas no parto com HBPM, estas devem ser suspensas 24 horas antes de quaisquer procedimentos invasivos ou indução de trabalho de parto. É preciso ter presente que os níveis de antifactor Xa das HBPM não são preditivos do risco de hemorragia. As complicações neurológicas resultantes da hemorragia são muito raras com as HBPM, no entanto, para prevenir o hematoma epidural a colocação do cateter deve ser adiada, após a última injeção de HBPM, em 12 horas se estiver a fazer dose profilática e 24 ho-

<b>Heparinas de Baixo Peso Molecular HBPM</b>				
HBPM	Nome Comercial	Laboratório	Método de Produção	PM Médio (Dalton)
Dalteparina	Fragmin®	Pfizer	Despolimerização pelo ácido nítrico	6000
Enoxaparina	Lovenox®	Aventis Pharma	Benzilação pelo ácido nítrico	4500
Nadroparina	Fraxiparina®	GlaxoSmithKline	Despolimerização pelo ácido nítrico	4300
Tinzaparina	Innohep®	Leo-Farmacêuticos	Digestão por heparinase	6500

Figura 15

ras se estiver sob dose terapêutica. A administração pode ser reiniciada 2 horas após a remoção do catéter epidural.

A profilaxia ou a terapêutica com HBPM deve ser mantida no puerpério. A HBPM deve ser continuada por um período de sobreposição de pelo menos 4 dias após o início do anticoagulante oral e só deve ser descontinuada após estabilização do INR entre níveis terapêuticos (2-3). Os anticoagulantes orais são antagonistas da vitamina K e derivados da 4-hidroxicumarina (varfarina e o acenocumarol) e vão inibir a  $\gamma$ -carboxilação dos resíduos de ácido glutâmico das serino-proteases dependentes da vitamina K (factores II, VII, IX, X, proteínas C e S). A paragem prematura da HBPM pode causar uma trombose paradoxal uma vez que a anticoagulação oral diminui os níveis de proteína C e S antes de afectar a concentração dos factores de coagulação dependentes da vitamina K. Os anticoagulantes orais não deverão ser utilizados no 1.º



trimestre devido ao risco de embriopatia, nem no fim da gravidez devido ao risco de hemorragia. Trombofilias como défices graves de antitrombina III podem reiniciar anticoagulação oral no 2.º trimestre e substituir por volta das 35 semanas por uma HBPM em dose terapêutica. Os anticoagulantes orais podem também ser utilizados com segurança na amamentação.

A aspirina ou ácido acetilsalicílico promove uma inibição mais eficaz da COX plaquetária do que a endotelial condicionando um desequilíbrio no “ratio” prostaciclina/tromboxano A<sub>2</sub> favorecendo o aumento da concentração da prostaciclina, que é um potente vasodilatador e antiagregante plaquetário. A sua função, no contexto das trombofilias e das anomalias vasculares gestacionais, ainda está por ser confirmada. Nas trombofilias hereditárias o seu valor é limitado<sup>41</sup>, estando actualmente apenas indicada no SAAF, por se tratar de uma trombofilia que além de dar trombose venosa também dá trombose nos territórios arteriais. No SAAF deverá ser utilizado desde o período pré-concepcional até às 33-35 semanas de gestação numa baixa dosagem de 100 mg/dia.

### Comentários Finais

Todas as mulheres com o diagnóstico de trombofilia devem ser referenciadas após o parto, à Medicina Interna ou à Hematologia, para seguimento a longo prazo, eventual controlo da anticoagulação oral, estudo familiar e para avaliação de outros riscos de doença cardiovascular.

Não existem dúvidas de que as trombofilias condicionam um aumen-

to de risco tromboembólico e de complicações da gravidez. Por outro lado, parece fraca a associação entre as trombofilias e as perdas precoces da gravidez, inferiores às 10 semanas de gestação.

A nossa capacidade de prever quais as mulheres trombofílicas em risco de tromboembolismo e quais delas irão desenvolver complicações na gravidez continua muito baixa. É muito provável que a profilaxia com HBPM de mulheres com aborto recorrente venha a revelar-se benéfica, tendo em conta que se trata de um problema de saúde pública e dessa forma possamos oferecer alguma esperança às mulheres afectadas e às suas famílias. Cada vez mais novas trombofilias hereditárias e adquiridas estão a ser investigadas, pelo que alguns clínicos optam por fazer profilaxia em mulheres com aborto recorrente, que não têm nenhum defeito trombofílico identificado. Por isso, serão necessários mais ensaios clínicos para avaliar a eficácia da anticoagulação e os efeitos adversos materno-fetais dessa mesma terapêutica. Enquanto aguardamos, a nossa conduta deverá assentar no bom senso clínico e na experiência dos especialistas.

### REFERÊNCIAS

1. Kaaja R. J., Greer IA. Manifestations of chronic disease during pregnancy. *JAMA* 2005; 294:2751-2757.
2. Kujovich J. L., Thrombophilia and pregnancy complications. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:414-424.
3. Bick L. R., Murano G. Physiology of hemostasis. *Clin Lab Med* 1994; 14(4):677-707.
4. Stirling Y., Woolf L., North W. R., et al. Haemostasis in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 1984; 52(2):176-182.
5. Ratnam S., Arulkumaran S., Biswas A., Disorders of platelets in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1994; 49(8):585-594.

6. Kelton J.G., Burrows R., Sherata N., Gestational thrombocytopenia. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42(2):327-334.
7. Monga M., Doyle N. M., Thromboembolic disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2004; 31:319-344.
8. Lockwood C. J., Inherited thrombophilias in pregnant patients: detection and treatment paradigm. *Obstet Gynecol* 2002; 99:333-341.
9. Bick R. L., Prothrombin G20210A mutation, antithrombin, heparin cofactor II, protein C, and protein S defects. *Hematol Oncol Clin N Am* 2003; 17:9-36.
10. Rees D. C., Cox M, Clegg JB, et al. World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 1995; 346: 1133-1134.
11. Bertina R. M., Koeleman B. P. C., Kopster T., et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369: 64-67.
12. Nicolaes G. A., Dahlbäck B., Activated protein C resistance (FV Leiden) and thrombosis: factor V mutations causing hypercoagulable states. *Hematol Oncol Clin Am* 2003; 17:37-61.)
13. Lockwood C. J., Inherited thrombophilias in pregnant patients. *Prenat Neonat Med* 2001; 6:3-14.
14. Brenner B., Thrombophilia and pregnancy loss. *Thromb Res* 2003; 108:197-202.
15. Rodger M. A., Walker M, Howley HEA. A systematic review of the association between factor V Leiden or prothrombin gene variant and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:694-708.
16. August P, Lin J., Genetic thrombophilias and preeclampsia: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2005; 105:182-192.
17. Cole D. E. C., Evrovski J., Miner S. E. S., Clinical chemistry and molecular biology of homocysteine metabolism: an update. *Clin Biochem* 1997; 30:198-201.
18. Kooner J. S., Obeid OA, Chambers JC. Physiological increments in plasma homocysteine induce vascular endothelial dysfunction in normal human subjects. *Arterioscler Thromb* 1999; 19:2922-2927.
19. Frenkel E. P., Lee R. Hyperhomocysteinemia and thrombosis. *Hematol Oncol Clin N Am* 2003; 17:85-102.
20. Nelen W. L., Blom HJ, Seegers EA et al. Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2000; 74:1196-1199.
21. Roque H., Paidas M., Rebarber A., et al. There is no association between maternal thrombophilia and recurrent first-trimester loss. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:S15.
22. Glueck C. J., Phillips H., Cameron D., et al. The 4G/4G polymorphism of the hypofibrinolytic plasminogen activator inhibitor type 1 gene: an independent risk factor for serious pregnancy complications. *Metabolism* 2000; 49:845-852.
23. Glueck C. J., Kupfermanc MJ, Fontaine RN, et al. Genetic hypofibrinolysis in complicated pregnancies. *Obstet Gynecol* 2001; 97:44-48.
24. Koster T., Blann A. D., Briet E., et al. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep vein thrombosis. *Lancet* 1995; 345:152-155.
25. Dossenbach-Glaninger A., Van Trotsenburg M., Krugluger W., et al. Elevated coagulation factor VIII and the risk for recurrent early pregnancy loss. *Thromb Haemost* 2004; 91(4):694-699.
26. Glueck C. J., Pranikoff J., Aregawi D., et al. The factor V Leiden mutation, high factor VIII, and high plasminogen activator inhibitor activity: etiologies for sporadic miscarriage. *Metabolism* 2005; 54(10):1345-1349.
27. Silver R. M., Warren JB. Autoimmune disease in pregnancy: systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2004; 31:345-372.
28. Bick R. L., Antiphospholipid thrombosis syndromes. *Hematol Oncol Clin N Am* 2003; 17:115-147.
29. Rand J., Eerden P. V., Wu X. X., et al. Defective annexin A5 crystallization: a mechanism for pregnancy losses in the antiphospholipid syndrome. *Tromb Res* 2005; 115(1):77-81.
30. ACOG Practice Bulletin #68: Antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol* 2005; 106(5 Pt 1):1113-1121.
31. Wilson W. A., Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1309-1311.
32. Greaves M., Antiphospholipid syndrome: clinical manifestations and management. *Tromb Res* 2005; 115(1):27-30.
33. Brenner B., Hoffman R., Blumenfeld Z., et al. Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin. *Thromb Haemost* 2000; 83(5):693-697.
34. Sanson B. J., Lensing A. W., Prins M. H., et al. Safety of low-molecular heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost* 1999; 81(5):668-672.
35. Norris L. A., Bannar J, Smith MP, et al. Low molecular weight heparin (tinzaparin) therapy for moderate risk thromboprophylaxis during pregnancy. A pharmacokinetic study. *Thromb Haemost* 2004; 92(4):791-796.
36. Smith M. P., Norris LA, Steer PJ, et al. Tinzaparin sodium for thrombosis treatment and prevention during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190(2):495-501.
37. Brenner B., Sarig G. Monitoring of low molecular weight heparin (LMWH) in pregnancy. *Thromb Res* 2005; 115(1):84-86.
38. Sanson B.J., Lensing A. W. A., Prins M. H., et al. The use of low-molecular weight heparin in pregnancy. *Blood* 1998; 92(Suppl 1):360a.
39. Gris J. C., Neveu S., Tailland M. L., Use of low-molecular weight heparin (enoxaparin) or of a phenformin-like substance (moroxydine chloride) in primary early recurrent aborters with an impaired fibrinolytic capacity. *Thromb Haemost* 1995; 73:362-367.
40. Brenner B., Hoffman R., Carp H., 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. *JTH* 2005; 3:227-229.
41. Gris J. C., Mercier E., Quere I., et al. Low-molecular heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood* 2004; 103:3695-3699.