

As trombofilias na perda gestacional de repetição: uma revisão de prevalência e condutas

Thrombophilias in recurrent pregnancy loss: a review of prevalence and conduct

Elaine Cristina Fontes de Oliveira¹, Caio Ribeiro Vieira Leal¹

Descritores

Aborto; Aborto habitual; Aborto espontâneo; Trombofilia; Síndrome antifosfolípide; Protocolos

Keywords

Abortion; Habitual abortion; Spontaneous abortion; Thrombophilia; Antiphospholipid syndrome; Protocols

Submetido:

08/03/2023

Aceito:

14/07/2023

1. Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Conflitos de interesse:

Nada a declarar.

Autor correspondente:

Elaine Cristina Fontes de Oliveira
Avenida Professor Alfredo Balena,
110, 30130-100, Belo Horizonte, MG,
Brasil
emedmg@gmail.com

Como citar:

Oliveira EC, Leal CR. As trombofilias na perda gestacional de repetição: uma revisão de prevalência e condutas. Femina. 2023;51(9):550-6.

RESUMO

Objetivo: Discutir o papel das trombofilias na perda gestacional de repetição, com foco em prevalência/associação dessas patologias com perdas de repetição e seu tratamento, por meio de resultados de ensaios clínicos, revisões sistemáticas e metanálises. **Métodos:** Trata-se de uma revisão não sistemática de artigos publicados nas bases eletrônicas PubMed, Cochrane e SciELO nos últimos cinco anos, utilizando os seguintes descritores: “recurrent pregnancy loss”, “recurrent abortion”, “habitual abortion”, “thrombophilia”, “antiphospholipid syndrome” e “treatment”.

Resultados: A maioria dos estudos relatou forte associação entre os anticorpos antifosfolípides específicos e a síndrome do anticorpo antifosfolípide com perda gestacional de repetição. Mulheres portadoras da mutação do fator V de Leiden, mutação do gene da protrombina e deficiência de proteína S apresentaram alto risco de perda gestacional de repetição em uma grande revisão sistemática. Estudos recentes demonstraram taxas de prevalência das trombofilias hereditárias e da síndrome do anticorpo antifosfolípide, em mulheres com perda gestacional de repetição, semelhantes às da população em geral. Os estudos atuais endossam o uso da heparina associada à aspirina em mulheres com síndrome do anticorpo antifosfolípide, com aumento da taxa de nascidos vivos, mas sem diferença em relação às complicações obstétricas. **Conclusão:** Apesar de novos estudos demonstrarem que a prevalência das trombofilias hereditárias e adquiridas em mulheres com perda gestacional de repetição é semelhante à da população em geral, recomenda-se a pesquisa rotineira de síndrome do anticorpo antifosfolípide nessas pacientes. O uso de aspirina em baixas doses associada à heparina é a intervenção farmacológica de primeira linha para a prevenção de perda gestacional de repetição em pacientes com síndrome do anticorpo antifosfolípide.

ABSTRACT

Objective: To discuss the role of thrombophilias in recurrent pregnancy loss, focusing on the prevalence/association of these pathologies with recurrent abortion and treatment, through results of clinical trials, systematic reviews and meta-analyses.

Methods: This is a non-systematic review of articles published in electronic databases PubMed, Cochrane, SciELO in the last five years, using the following descriptors: “recurrent pregnancy loss”, “recurrent abortion”, “habitual abortion”, “thrombophilia”, “antiphospholipid syndrome”, and “treatment”. **Results:** Most studies have reported a strong association between specific antiphospholipid antibodies and antiphospholipid antibody syndrome with recurrent pregnancy loss. Women carrying the factor V Leiden mutation, prothrombin gene mutation, and protein S deficiency were shown to be at high risk of recurrent pregnancy loss in a large systematic review. Recent studies

have shown prevalence rates of hereditary thrombophilias and antiphospholipid antibody syndrome, in women with recurrent pregnancy loss, similar to those of the general population. Current studies endorse the use of heparin plus aspirin in women with antiphospholipid antibody syndrome, with an increase in live birth rate, but with no difference in obstetric complications. **Conclusion:** Although new studies demonstrate that the prevalence of hereditary and acquired thrombophilias in women with recurrent pregnancy loss is similar to that of the general population, routine investigation of antiphospholipid antibody syndrome in these patients is recommended. The use of low-dose aspirin plus heparin is the first-line pharmacological intervention for the prevention of recurrent pregnancy loss in patients with antiphospholipid antibody syndrome.

INTRODUÇÃO

A perda gestacional de repetição (PGR) é definida classicamente como três perdas consecutivas de gravidezes antes de 20 semanas de gestação.⁽¹⁾ Em virtude da prevalência semelhante de resultados anormais entre pacientes com duas ou mais perdas, a pesquisa de fator causal é recomendada a partir de dois abortamentos.⁽²⁾ Fatores de risco bem estabelecidos para PGR incluem alterações anatômicas uterinas, distúrbios endócrinos, alterações imunológicas, alterações genéticas ou cromossômicas no casal ou no embrião, além das trombofilias adquiridas.⁽³⁻⁷⁾

“Trombofilia” é um termo usado para descrever um grupo de desordens que resultam em aumento do risco de coagulação anormal, com consequente aumento do risco de tromboembolismo venoso ou arterial.⁽⁸⁻¹⁰⁾ Elas podem ser classificadas como trombofilias hereditárias ou trombofilias adquiridas.

As trombofilias hereditárias ou inerentes são aquelas causadas por mutações genéticas que afetam a quantidade ou função de uma proteína do sistema de coagulação.⁽⁸⁻¹²⁾ Elas estão presentes em aproximadamente 15% da população e podem ser identificadas em até 50% das pacientes com história de trombose. Existe ganho de função com as mutações que alteram os seguintes fatores pró-coagulantes: fator V de Leiden (FVL) e mutação do gene 20210 A/G da protrombina.⁽⁸⁾ Por outro lado, podem ocorrer mutações que resultam em perda de função de proteínas que são anticoagulantes endógenos: antitrombina III, proteína C e proteína S.⁽⁸⁾ As mutações variam entre os diferentes grupos étnicos, e a propensão à trombose varia entre os diferentes tipos de trombofilias (Quadro 1).^(8,11) Além disso, o risco de trombose conferido por determinada trombofilia aumenta na gravidez.^(8,9) Existem controvérsias em relação à associação das trombofilias hereditárias com complicações gestacionais como aborto espontâneo, perda fetal, pré-eclâmpsia (PE), crescimento intrauterino restrito (CIUR) e descolamento prematuro de placenta (DPP).^(9,11,13)

Já as trombofilias adquiridas estão relacionadas a condições clínicas que aumentam o risco de trombose.

Quadro 1. Risco de trombose de acordo com o tipo de trombofilia

Alto risco	Baixo risco
Deficiência de antitrombina	Mutação do fator V de Leiden em heterozigose
Mutação do fator V de Leiden em homozigose	Mutação do gene da protrombina em heterozigose
Mutação do gene da protrombina em homozigose	Deficiência de proteína C
Mutação do fator V de Leiden em heterozigose associada à mutação do gene da protrombina	Deficiência de proteína S

Fonte: Stevens SM, et al. (2016).⁽⁸⁾ Lockwood CJ (2002).⁽¹¹⁾

A síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAAF) é uma condição autoimune caracterizada pela presença de anticorpos, trombose vascular e morbidade gestacional.^(9,14,15) Estão mais claramente relacionadas às perdas de repetição.^(9,10) Nessa condição, os autoanticorpos se dirigem contra as plaquetas e o endotélio vascular, predispondo à trombose por meio de adesão plaquetária e vasoconstrição. Além disso, sabe-se que existe uma redução na concentração de anexina V, uma proteína antitrombótica da superfície dos trofoblastos e das células endoteliais. Os anticorpos antifosfolípidos inibem a invasão trofoblástica e a produção de gonadotrofina coriônica humana (HCG) e, no tecido endometrial, geram redução do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), inibindo a angiogênese. Tais modificações aumentam, portanto, o risco de tromboses e infartos placentários – associados a perdas e complicações gestacionais tardias. Quanto às perdas precoces, o mecanismo envolvido parece estar relacionado à formação de um sistema tampão ineficaz, secundário à falha na invasão trofoblástica inicial, o que aumenta a exposição aos agentes estressantes ou à própria lesão direta do trofoblasto pelos anticorpos.^(16,17) As trombofilias adquiridas representam um dos fatores causais mais frequentes em PGR (Quadro 2).⁽²⁾ Estudos demonstram que a SAAF é encontrada em 15%-20% das mulheres com perdas de repetição.^(2,18)

Quadro 2. Prevalência de resultados anormais em testes diagnósticos em 1.020 pacientes com PGR

Alterações genéticas parentais	4,4%
Alterações uterinas	18,1%
Anticoagulante lúpico	3,6%
Anticardiolipina	15,1%
Fator V de Leiden	6,8%
Hormônio tireoestimulante (TSH)	7,2%
Glicemia de jejum	0,3%

Fonte: Jaslow CR, et al. (2010).⁽²⁾

As taxas de nascidos vivos em gestações subsequentes de mulheres com PGR sem SAAF variam entre 50%-65% nos diferentes estudos.⁽¹⁹⁾ Já em pacientes com doença tromboembólica de base, essas taxas podem chegar a 70%-85%.⁽⁴⁾ Este artigo fará uma breve revisão do papel das trombofilias na PGR, com foco em sua prevalência/associação com as perdas de repetição e no tratamento dessas patologias, por meio dos resultados de ensaios clínicos, revisões sistemáticas e metanálises.

MÉTODOS

Foi realizada uma busca abrangente e não sistemática sobre o papel das trombofilias na PGR, com foco em sua prevalência/associação com perdas de repetição e no tratamento dessas patologias, em bases de dados *on-line* (PubMed, Cochrane e SciELO), utilizando-se os termos “*recurrent pregnancy loss*”, “*recurrent abortion*”, “*habitual abortion*”, “*thrombophilia*”, “*antiphospholipid syndrome*” e “*treatment*”, como palavras-chave. Cerca de 30 artigos tiveram seus títulos e resumos lidos pelos autores. Os critérios de inclusão foram: referências bibliográficas em inglês, artigos publicados nos últimos cinco anos, artigos que se encaixassem no critério de ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e metanálises.

RESULTADOS

Uma revisão sistemática e metanálise de Santos *et al.*⁽²⁰⁾ avaliou a contribuição da SAAF e dos anticorpos antifosfolípides em mulheres com PGR. Foram selecionados artigos publicados entre 2010-2014. A idade das pacientes nessa revisão variou de 20-45 anos, sendo consideradas para análise mulheres com dois ou mais abortamentos. Os estudos apresentaram alta heterogeneidade, com valores de corte para a positividade dos anticorpos antifosfolípides variando entre os diferentes estudos, bem como as técnicas utilizadas para a mensuração deles. A maioria dos estudos relatou forte associação entre aborto recorrente e anticorpos antifosfolípides específicos, como anticorpos anticardiolipina (aCL), anticoagulante lúpico (LA), antibeta-2-glicoproteína-I (aB2GPI) e antifosfatidilserina (aPS) (*odds ratio* [OR]: 0,279; intervalo de confiança [IC] de 95%: 0,212-0,366). Houve também associação entre SAAF e PGR (OR: 0,083; IC de 95%: 0,036-1,189).⁽²⁰⁾

Entre as trombofilias hereditárias, talvez a mutação do FVL seja a mais prevalente e a que parece ter maior importância em relação à PGR. Acredita-se que o pilar da fisiopatogenia da mutação do FVL nas perdas de repetição seja a formação de microtrombos e de múltiplos infartos placentários, causando disfunção na circulação materno-fetal.⁽²⁰⁾ De maneira geral, parece que a mutação do FVL possui relação com a PGR, como evidenciou a recente revisão sistemática e metanálise de Liu *et al.*⁽²¹⁾ que mostrou que mulheres portadoras da mutação do FVL (OR: 2,44; IC de 95%: 1,96-3,03), mutação do gene da

protrombina (OR: 2,08; IC de 95%: 1,61-2,68) e deficiência de proteína S (OR: 3,45; IC de 95%: 1,15-10,35) tiveram alto risco de PGR. Em comparação com o grupo controle, não houve relação observada entre deficiência de antitrombina III ou proteína C e PGR ($p > 0,05$).⁽²¹⁾

No entanto, a mutação do FVL é muito mais prevalente na população caucasiana do que em algumas populações pretas ou asiáticas, e essa diferença étnica pode ser a responsável pela diferença de resultados apresentados em estudo populacionais.⁽²²⁾ A revisão sistemática produzida por Hamed *et al.*⁽²²⁾ mostrou que em mulheres do Oriente Médio há associação entre a mutação do FVL e PGR (OR: 2,37; IC de 95%: 1,50-3,75), o que contrasta com o estudo de Reddy *et al.*,⁽²³⁾ que não mostrou a mesma associação em mulheres indianas (OR: 1,72; IC de 95%: 0,0681-43,8257; $p > 0,05$).

O estudo retrospectivo multicêntrico caso-controle de Vomstein *et al.*⁽²⁴⁾ avaliou a prevalência de trombofilia inerente ou adquirida em mulheres com aborto recorrente. Foram avaliadas as seguintes trombofilias: deficiência de proteína C/S, antitrombina III, elevação da atividade do fator VIII, resistência da proteína C ativada (incluindo a mutação do FVL), mutação do gene da protrombina e anticorpos antifosfolípides. Oitocentas e vinte pacientes com aborto recorrente (definidos como três ou mais abortos) foram comparadas com um grupo controle ($n = 141$) de mulheres saudáveis que fizeram o rastreio de trombofilias antes da prescrição de contraceptivos hormonais combinados. Não houve diferença na prevalência de deficiência de proteína C/S, FVL ou mutação do gene da protrombina entre pacientes com aborto de repetição e o grupo controle. As mutações em homozigose foram identificadas somente no grupo de aborto recorrente. A prevalência de anticorpos antifosfolípides não diferiu entre os grupos (Quadro 3). Os autores recomendam que, apesar da menor prevalência das trombofilias, em relação à anteriormente descrita, os anticorpos antifosfolípides ainda devem ser rastreados, em virtude de sua associação com complicações gestacionais graves.⁽²⁴⁾

Outro estudo de coorte retrospectivo e revisão sistemática de Shehata *et al.*⁽²⁵⁾ avaliou a prevalência das trombofilias hereditárias e adquiridas em mulheres com história de aborto recorrente precoce. Foram avaliadas 1.155 mulheres, entre 2012 e 2017, com história de pelo menos três abortamentos e rastreio completo para trombofilias. Foram avaliadas as mutações em homozigose ou heterozigose para FVL e mutação do gene da protrombina. Os testes para trombofilia adquirida incluíram LA e aCL. A prevalência de trombofilia na população estudada foi de 9,2%, com 8,1% dos casos positivos para trombofilia hereditária, o que é similar à população em geral, segundo dados da literatura. A mutação em heterozigose do FVL (4,9%) e a mutação em heterozigose do gene da protrombina (2,9%) foram as trombofilias hereditárias mais frequentes. Apenas 1% das pacientes apresentaram teste positivo para trombofilia adquirida,

Quadro 3. Prevalência de trombofilias inerentes e adquiridas em mulheres com aborto de repetição, comparadas com grupo controle de mulheres saudáveis que fizeram o rastreo de trombofilias antes da prescrição de contraceptivos hormonais combinados

Tipo de trombofilia	Grupo aborto de repetição (%) n = 820	Controle (%) n = 141	p-value
Anticorpos anticardiolipina ^a	3,66	0	0,097
Antibeta-2-glicoproteína-I ^b	2,5	0	0,098
Anticoagulante lúpico	0,78	0,7	1,0
Fator VIII > 150%	5,8	11,42	0,038
Mutação do fator V Leiden em heterozigose	7,4	7,1	1,0
Mutação do fator V Leiden em homozigose	0,26	0	1,0
Mutação do gene da protrombina em heterozigose	3,69	0,71	0,07
Mutação do gene da protrombina em homozigose	0,53	0	1,0
Proteína C < 70%	0,39	0	1,31
Proteína S < 70%	2,77	3,55	0,78
Antitrombina III < 80%	0,76	1,5	0,5

Nota: Dados apresentados como %; ^a anticorpos anticardiolipina IgG ≥ 10 U/mL e IgM ≥ 5 U/mL; ^b antibeta-2-glicoproteína I IgG e/ou IgM ≥ 10 U/mL.

Fonte: Adaptado de Vomstein K, et al. (2021).⁽²⁸⁾

sendo 0,5% com teste positivo persistente para LA e 0,5% com anticorpos aCL persistentes ≥ 40 U/mL. Os autores concluíram que a prevalência das trombofilias hereditárias é similar em mulheres com aborto recorrente e na população em geral. Da mesma maneira, a prevalência de trombofilia adquirida, utilizando os critérios revisados de Sapporo como definição, foi similar à da população em geral. Os autores não recomendam a investigação ou tratamento das trombofilias hereditárias ou adquiridas em mulheres com aborto recorrente.⁽²⁵⁾

Recentemente, tem-se aprofundado no estudo das intervenções farmacológicas para melhora de desfechos gestacionais em pacientes com SAAF e PGR. Tais intervenções têm como embasamento teórico a atuação direta do bloqueio dos mecanismos que estabelecem o perfil pró-coagulatório nessas pacientes, sendo as mais utilizadas a aspirina em baixas doses, a heparina não fracionada (HNF) e a heparina de baixo peso molecular (HBPM). A metanálise de Liu et al.⁽²⁶⁾ comparou o uso da aspirina isoladamente com HBPM mais aspirina e com HNF mais aspirina em pacientes com SAAF. O uso de aspirina isoladamente foi relacionado a menores taxas de nascidos vivos, quando comparado ao uso de HBPM mais aspirina (OR: 0,37; 95% CrI: 0,17-0,71). O uso de HNF mais aspirina também apresentou altas taxas de nascidos vivos, quando comparado ao uso da aspirina isolada (OR: 2,63; 95% CrI: 1,04-5,39). O tratamento com HBPM mais aspirina ou HNF mais aspirina não teve diferença entre eles. A HNF associada à aspirina melhorou o peso no nascimento dos recém-nascidos em relação ao uso da HBPM mais aspirina. Não houve diferença estatisticamente significativa na idade gestacional do parto, taxas de parto pré-termo, parto vaginal, parto cesáreo ou CIUR entre essas duas associações.⁽²⁶⁾

Tais resultados são endossados pela revisão sistemática com metanálise feita por Yang et al.,⁽²⁷⁾ na qual foram avaliados 54 ensaios clínicos controlados e randomizados e quase 5.000 participantes. Há evidências robustas suficientes para definir o uso de aspirina em baixas doses associada à heparina (seja HNF ou HBPM) como intervenção farmacológica de primeira linha para a prevenção de PGR em pacientes com SAAF. No que se refere à comparação entre as duas heparinas e a taxa de nascidos vivos, a metanálise em rede não mostrou diferença significativa, porém a metanálise pareada evidenciou que a HNF mais aspirina apresentou taxa de sucesso 4,9 vezes maior que a aspirina isolada, enquanto a HBPM mais aspirina apresentou taxa de sucesso 2,9 vezes maior que a aspirina isolada. Outras medidas farmacológicas (imunoglobulina intravenosa, aspirina mais prednisona ou aspirina isolada) também foram analisadas quanto ao seu impacto nas taxas de nascidos vivos e, comparadas a placebo, nenhuma delas apresentou benefício significativo.⁽²⁷⁾

Outra recente metanálise de Hamulyák et al.⁽²⁸⁾ avaliou o uso da aspirina ou heparina ou ambas na melhora dos resultados gestacionais em pacientes com níveis persistentes (mensurados em duas ocasiões separadas) de anticorpos antifosfolípidos (anticorpos aCL, LA ou aB2GPI) e PGR. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, randomizados por *cluster* ou quase-randomizados. Uma vez que os estudos eram bastante heterogêneos e o risco de complicações diferente entre os subgrupos, os grupos foram avaliados distintamente: subgrupo com complicações mediadas pela placenta (PE, CIUR, DPP), subgrupo com perdas gestacionais de repetição e subgrupos com altos títulos de anticorpos. As doses e tipos de heparina e aspirina variaram entre

os diferentes estudos incluídos, bem como o início e a duração deles. Os autores concluíram que a associação de heparina mais aspirina pode aumentar a taxa de nascidos vivos (RR – *risk ratio*: 1,27; IC de 95%: 1,09-1,49), quando comparada à aspirina somente. Porém, não se pode afirmar sobre o efeito da heparina associada à aspirina nos riscos de PE, parto pré-termo e CIUR.⁽²⁸⁾

O estudo de Lu *et al.*⁽²⁹⁾ avaliou a eficácia da aspirina de baixa dose ou heparina ou ambas no tratamento de aborto espontâneo recorrente em mulheres com SAAF. Foram incluídas no estudo 1.251 pacientes grávidas com diagnóstico de PGR (três ou mais abortos consecutivos espontâneos) e SAAF. Em relação à taxa de nascidos vivos, houve melhora com o uso da aspirina de baixa dose mais HBPM ou HNF (RR – *relative risk*: 1,23; IC de 95%: 1,12-1,36) ou heparina isoladamente (RR: 1,18; IC de 95%: 1,03-1,35). Não houve diferença estatisticamente significativa na taxa de nascidos vivos em pacientes que receberam aspirina isoladamente, comparada ao placebo (RR: 0,97; IC de 95%: 0,80-1,16). Entretanto, a aspirina associada à heparina não reduziu o risco de complicações gestacionais mediadas pela placenta, incluindo parto prematuro, CIUR, diabetes gestacional e sangramento menor.⁽²⁹⁾

O quadro 4 resume os principais resultados encontrados nessa revisão não sistemática.

DISCUSSÃO

A maioria dos estudos relata forte associação entre os anticorpos antifosfolípides específicos e a SAAF com PGR. Em relação às trombofilias hereditárias, apenas a mutação do FVL, a mutação do gene da protrombina e a deficiência de proteína S apresentaram alto risco de PGR em uma grande revisão sistemática.

Estudos antigos relatam alta prevalência de trombofilias hereditárias em mulheres com PGR. Entretanto, existe grande variação da prevalência de trombofilias, como FVL e mutação do gene da protrombina, de acordo com as diferentes populações estudadas. Estudos recentes demonstraram taxas de prevalência das trombofilias hereditárias e da SAAF em mulheres com PGR semelhantes à da população em geral. A redefinição dos critérios de SAAF, por meio dos critérios revisados de Sapporo, que definiram um alto nível de anticorpos (anticorpos aCL ≥ 40 U/mL e taxa de dRVVT $\geq 1,2$ para LA) como critério diagnóstico, bem como a reavaliação dos níveis deles após 12 semanas de intervalo, contribuiu para a redução de prevalência da SAAF em mulheres com PGR.

Os estudos atuais endossam o uso da heparina associada à aspirina, com aumento da taxa de nascidos vivos, em mulheres com SAAF, porém não houve diferença em relação às complicações obstétricas. Em relação à eficácia do tratamento da SAAF, é necessária, primeiramente, a padronização do diagnóstico da doença e, posteriormente, a estratificação do risco individual de cada paciente, uma vez que um triplo teste positivo para SAAF aumenta o risco de trombose e de complicações obstétricas.

É importante que seja definido claramente o papel de cada trombofilia, seja ela hereditária ou adquirida, na PGR, e o rastreio delas deve ser solicitado apenas no caso de evidência de relação causal. O rastreio inadequado gera custos, e o tratamento, além de custos, pode apresentar diversos efeitos colaterais. As baixas prevalências das trombofilias hereditárias em populações sem história pessoal ou familiar de trombose, associadas à fraca evidência de relação causal com PGR,

Quadro 4. Estudos incluídos em revisão não sistemática de artigos publicados sobre a prevalência/associação das trombofilias hereditárias e adquiridas com perdas de repetição e seu tratamento

Autoria e ano de publicação	Título do artigo	Delineamento metodológico	Resultados
Santos <i>et al.</i> (2017) ⁽²⁰⁾	<i>Antiphospholipid syndrome and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analyses</i>	Revisão sistemática e metanálise	Forte associação entre aborto recorrente e anticorpos antifosfolípides específicos (OR: 0,279; IC de 95%: 0,212-0,366). Associação entre SAAF e PGR (OR: 0,083; IC de 95%: 0,036-1,189).
Liu <i>et al.</i> (2021) ⁽²¹⁾	<i>Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis</i>	Revisão sistemática e metanálise	Mulheres portadoras da mutação do FVL (OR: 2,44; IC de 95%: 1,96-3,03), mutação do gene da protrombina (OR: 2,08; IC de 95%: 1,61-2,68) e deficiência de proteína S (OR: 3,45; IC de 95%: 1,15-10,35) tiveram alto risco de PGR.
Hamed <i>et al.</i> (2020) ⁽²²⁾	<i>Association between factor V Leiden mutation and recurrent pregnancy loss in the middle east countries: a Newcastle-Ottawa meta-analysis</i>	Metanálise	Associação entre a mutação do FVL e PGR (OR: 2,37; IC de 95%: 1,50-3,75) em mulheres do Oriente Médio.
Reddy <i>et al.</i> (2019) ⁽²³⁾	<i>Recurrent pregnancy loss: can factor V Leiden mutations be a cause</i>	Estudo transversal de prevalência	Não houve associação entre FVL e PGR em mulheres indianas (OR: 1,72 IC de 95%: 0,0681-43,8257; $p > 0,05$).

Vomstein et al. (2021) ⁽²⁴⁾	<i>Recurrent miscarriage is not associated with a higher prevalence of inherited and acquired thrombophilia</i>	Estudo caso-controle multicêntrico	Não houve diferença na prevalência de deficiência de proteína C/S, FVL ou mutação do gene da protrombina entre pacientes com aborto de repetição e o grupo controle. As mutações em homozigose foram identificadas somente no grupo de aborto recorrente. A prevalência de anticorpos antifosfolípidos não diferiu entre o grupo PGR e o controle.
Shehata et al. (2022) ⁽²⁵⁾	<i>Thrombophilia screening in women with recurrent first trimester miscarriage: is it time to stop testing? - a cohort study and systematic review of the literature</i>	Estudo de coorte retrospectivo e revisão sistemática	A prevalência das trombofilias hereditárias é similar em mulheres com aborto recorrente (8,1%) e na população em geral. Da mesma maneira, a prevalência de trombofilia adquirida (1%), utilizando os critérios revisados de Sapporo como definição, foi similar à da população em geral.
Liu et al. (2020) ⁽²⁶⁾	<i>Comparison of therapeutic interventions for recurrent pregnancy loss in association with antiphospholipid syndrome: a systematic review and network meta-analysis</i>	Revisão sistemática e metanálise	O uso de aspirina isoladamente foi relacionado a menores taxas de nascidos vivos, quando comparado ao uso de HBPM mais aspirina (OR: 0,37; 95% CrI: 0,17-0,71) em pacientes com SAAF e PGR. O uso de HNF mais aspirina também apresentou altas taxas de nascidos vivos, quando comparado ao uso da aspirina isolada (OR: 2,63; 95% CrI: 1,04-5,39). O tratamento com HBPM mais aspirina ou HNF mais aspirina não teve diferença entre eles. A HNF associada à aspirina melhorou o peso no nascimento dos recém-nascidos em relação ao uso da HBPM mais aspirina.
Yang et al. (2021) ⁽²⁷⁾	<i>Prevention of recurrent miscarriage in women with antiphospholipid syndrome: a Systematic review and network meta-analysis</i>	Revisão sistemática e metanálise	Há evidências robustas suficientes para definir o uso de aspirina em baixas doses associada à heparina (seja HNF ou HBPM) como intervenção farmacológica de primeira linha para prevenção de PGR em pacientes com SAAF. A metanálise pareada evidenciou que a HNF mais aspirina apresentou taxa de sucesso 4,9 vezes maior que a aspirina isolada, enquanto a HBPM mais aspirina apresentou taxa de sucesso 2,9 vezes maior que a aspirina isolada, em relação à taxa de nascidos vivos.
Hamulyák et al. (2020) ⁽²⁸⁾	<i>Aspirin or heparin or both for improving pregnancy outcomes in women with persistent antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss</i>	Revisão sistemática e metanálise	A associação de heparina mais aspirina pode aumentar a taxa de nascidos vivos (RR – <i>risk ratio</i> : 1,27; IC de 95%: 1,09-1,49), quando comparada à aspirina somente, em pacientes com SAAF e PGR.
Lu et al. (2019) ⁽²⁹⁾	<i>Aspirin or heparin or both in the treatment of recurrent spontaneous abortion in women with antiphospholipid antibody syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials</i>	Metanálise	Houve melhora da taxa de nascidos vivos em pacientes com SAAF e PGR com o uso da aspirina de baixa dose mais HBPM ou HNF (RR – <i>relative risk</i> : 1,23; IC de 95%: 1,12-1,36) ou heparina isoladamente (RR: 1,18; IC de 95%: 1,03-1,35). Não houve diferença estatisticamente significativa na taxa de nascidos vivos em pacientes que receberam aspirina isoladamente, comparada ao placebo (RR: 0,97; IC de 95%: 0,80-1,16).

FVL: fator V de Leiden; HBPM: heparina de baixo peso molecular; HNF: heparina não fracionada; PGR: perda gestacional de repetição; SAAF: síndrome do anticorpo antifosfolípide; IC: intervalo de confiança.

reforçam a ausência de necessidade de rastreio universal delas em mulheres com abortos de repetição. Em relação à SAAF, o rastreio deve ser realizado rotineiramente, uma vez que o tratamento melhora o prognóstico gestacional.

CONCLUSÃO

Apesar de novos estudos demonstrarem que a prevalência das trombofilias hereditárias e adquiridas em mulheres com PGR é semelhante à da população em geral, recomenda-se a pesquisa rotineira de SAAF nessas pacientes. O uso de aspirina em baixas doses associada à heparina é a intervenção farmacológica de primeira linha para a prevenção de PGR em pacientes com SAAF.

REFERÊNCIAS

- Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet*. 2006;368(9535):601-11. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69204-0
- Jaslow CR, Carney JL, Kutteh WH. Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2010;93(4):1234-43. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.01.166
- Kiwi R. Recurrent pregnancy loss: evaluation and discussion of the causes and their management. *Cleve Clin J Med*. 2006;73(10):913-21. doi: 10.3949/ccjm.73.10.913
- Li TC, Makris M, Tomsu M, Tuckerman E, Laird S. Recurrent miscarriage: aetiology, management and prognosis. *Hum Reprod Update*. 2002;8(5):463-81. doi: 10.1093/humupd/8.5.463
- Jeve YB, Davies W. Evidence-based management of recurrent miscarriages. *J Hum Reprod Sci*. 2014;7(3):159-69. doi: 10.4103/0974-1208.142475
- Garrido-Gimenez C, Alijotas-Reig J. Recurrent miscarriage: causes, evaluation, and management. *Postgrad Med J*. 2015;91(1073):151-62. doi: 10.1136/postgradmedj-2014-132672
- Homer HA. Modern management of recurrent miscarriage. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2019;59(1):36-44. doi: 10.1111/ajo.12920
- Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, Kasthuri R, Cushman M, Streiff M, et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):154-64. doi: 10.1007/s11239-015-1316-1
- Alecsandru D, Klimczak AM, Garcia Velasco JA, Pirtea P, Franasia JM. Immunologic causes and thrombophilia in recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2021;115(3):561-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.01.017
- Rambaldi MP, Mecacci F, Guaschino S, Paidas MJ. Inherited and acquired thrombophilias. *Reprod Sci*. 2014;21(2):167-82. doi: 10.1177/1933719113497282
- Lockwood CJ. Inherited thrombophilias in pregnant patients: detection and treatment paradigm. *Obstet Gynecol*. 2002;99(2):333-41. doi: 10.1016/s0029-7844(01)01760-4
- Pritchard AM, Hendrix PW, Paidas MJ. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol*. 2016;59(3):487-97. doi: 10.1097/GRF.0000000000000226
- Rodger MA, Paidas M, McLintock C, Middeldorp S, Kahn S, Martinelli I, et al. Inherited thrombophilia and pregnancy complications revisited. *Obstet Gynecol*. 2008;112(2 Pt 1):320-4. doi: 10.1097/AOG.0b013e31817e8acc
- Chaturvedi S, McCrae KR. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *Blood Rev*. 2017;31(6):406-17. doi: 10.1016/j.blre.2017.07.006
- Schreiber K, Humt BJ. Managing antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Thromb Res*. 2019;181 Suppl 1:S41-6. doi: 10.1016/S0049-3848(19)30366-4
- Fritz MA, Speroff L. Endocrinologia ginecológica clínica e infertilidade. 8ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2015. Perda recorrente de gravidez inicial; p. 1227-58.
- Fritz MA, Speroff L. Endocrinologia ginecológica clínica e infertilidade. 8ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2015. Endocrinologia da gravidez; p. 275-335.
- Dimitriadis E, Menkhorst E, Saito S, Kutteh WH, Brosens JJ. Recurrent pregnancy loss. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):98. doi: 10.1038/s41572-020-00228-z
- Brezina PB, Kutteh WH. Classic and cutting-edge strategies for management of early pregnancy loss. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2014;41(1):1-18. doi: 10.1016/j.ogc.2013.10.011
- Santos TD, Ieque AL, de Carvalho HC, Sell AM, Lonardoni MV, Demarchi IG, et al. Antiphospholipid syndrome and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *J Reprod Immunol*. 2017;123:78-87. doi: 10.1016/j.jri.2017.09.007
- Liu X, Chen Y, Ye C, Xing D, Wu R, Li F, et al. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2021;36(5):t213-29. doi: 10.1093/humrep/deab010
- Hamed B, Feulefack J, Khan A, Sergi C. Association between factor V Leiden mutation and recurrent pregnancy loss in the middle east countries: a Newcastle-Ottawa meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;302(2):345-54. doi: 10.1007/s00404-020-05610-6
- Reddy RR, Mutreja D, Moorchung N, Mukhopadhyay I. Recurrent pregnancy loss: can factor V Leiden mutations be a cause. *Obstet Gynecol Sci*. 2019;62(3):179-82. doi: 10.5468/ogs.2019.62.3.179
- Vomstein K, Herzog A, Voss P, Feil K, Goeggel T, Strowitzki T, et al. Recurrent miscarriage is not associated with a higher prevalence of inherited and acquired thrombophilia. *Am J Reprod Immunol*. 2021;85(1):e13327. doi: 10.1111/aji.13327
- Shehata H, Ali A, Silva-Edge M, Haroon S, Elfuturi A, Viswanatha R, et al. Thrombophilia screening in women with recurrent first trimester miscarriage: is it time to stop testing? - a cohort study and systematic review of the literature. *BMJ Open*. 2022;12(7):e059519. doi: 10.1136/bmjopen-2021-059519
- Liu X, Qiu Y, Yu ED, Xiang S, Meng R, Niu K, et al. Comparison of therapeutic interventions for recurrent pregnancy loss in association with antiphospholipid syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Am J Reprod Immunol*. 2020;83(4):e13219. doi: 10.1111/aji.13219
- Yang Z, Shen X, Zhou C, Wang M, Liu Y, Zhou L. Prevention of recurrent miscarriage in women with antiphospholipid syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Lupus*. 2021;30(1):70-9. doi: 10.1177/0961203320967097
- Hamulyák EN, Scheres LJ, Marijnen MC, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin or heparin or both for improving pregnancy outcomes in women with persistent antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;5(5):CD012852. doi: 10.1002/14651858.CD012852.pub2
- Lu C, Liu Y, Jiang HL. Aspirin or heparin or both in the treatment of recurrent spontaneous abortion in women with antiphospholipid antibody syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(8):1299-311. doi: 10.1080/14767058.2017.1404979