

Anticoagulação e prevenção de morbidade obstétrica em trombofilias hereditárias: mito ou verdade?

Anticoagulation and prevention of obstetric morbidity in hereditary thrombophilia: myth or truth?

Lovily Duarte Toledo Paiva¹, Marina Matos de Moura Faíco¹, Nestor Nurdan Soares¹

Descritores

Trombofilia; Aborto habitual; Aborto espontâneo; Anticoagulantes; Heparina

Keywords

Thrombophilia; Habitual abortion; Spontaneous abortion; Anticoagulants; Heparin

Submetido:

09/06/2020

Aceito:

10/08/2020

1. Centro Universitário de Caratinga, Caratinga, MG, Brasil.

Conflitos de interesse:

Nada a declarar.

Autor correspondente:

Nestor Nurdan Soares
Rua Niterói, s/n, Caratinga, MG, Brasil.
nestornurdan@hotmail.com

RESUMO

Tem sido observado, corriqueiramente, o uso indiscriminado de anticoagulantes durante a gravidez com a finalidade de evitar perdas gestacionais. A eficácia do uso de anticoagulantes na prevenção de perdas, precoces e tardias, tem sido questionada, levando-se em consideração os impactos econômicos, sociais e psicológicos gerados nas famílias a partir da indicação da utilização dessa terapia. Dada a relevância do tema, realizou-se uma revisão da literatura nos bancos de dados PubMed, Cochrane Library e Medline com a finalidade de avaliar evidências científicas do uso e da eficácia de anticoagulação na gravidez. Na literatura revisada, não foi possível sustentar a hipótese de que a anticoagulação é capaz de intervir ativamente no sucesso do curso da gravidez. Conclui-se, portanto, que mais estudos devem ser realizados a fim de determinar intervenções eficazes ao casal, preservar a saúde do concepto e minimizar o impacto econômico, social e psicológico da utilização de anticoagulantes durante a gravidez.

ABSTRACT

In medical practice, the anticoagulants indiscriminate use during pregnancy has been commonly observed to prevent future pregnancy losses. The effectiveness of using anticoagulants in preventing losses, early and late, has been questioned taking into account the economic, social and psychological impacts generated on families from the indication of the use of such drugs. Given the relevance of the topic, a literature review was carried out in the PubMed, Cochrane Library and Medline databases in order to assess scientific evidence on the anticoagulation efficacy use in pregnancy. It was not possible to support the hypothesis that anticoagulation is able to actively intervene in the success of the course of pregnancy. It is concluded, therefore, that more studies should be carried out in order to determine effective interventions for the couple, preserve the health of the fetus and minimize the economic, social and psychological impact of the anticoagulants use during pregnancy.

INTRODUÇÃO

A trombofilia é um estado de hipercoagulabilidade sanguínea, ou seja, a suscetibilidade à formação de múltiplos trombos em todos os vasos sanguíneos do organismo. A gravidez produz modificações fisiológicas no cor-

po da mulher, entre as quais a predisposição à formação de trombos. Sendo assim, a gravidez é considerada como um quadro pró-trombótico, notadamente quando a futura mãe possui um histórico de trombofilia documentada.⁽¹⁾

Com o intuito de reduzir a incidência de perdas gestacionais, foi implementada a prática de heparinização durante a gravidez. No momento atual, observa-se que as mulheres que são consideradas como alvo da terapêutica de anticoagulação são aquelas que possuem histórico de uma gestação sem sucesso ou múltiplos abortos recorrentes não explicados, muitas vezes nem investigados.^(1,2)

Não é incomum, na prática clínica, associar as trombofilias às causas diretas de perdas gestacionais inexplicadas, tanto precoces quanto tardias; na maioria das vezes, sem investigação e sem histórico compatível com a doença, o que leva à prática terapêutica desnecessária.

Assim, o uso indiscriminado de anticoagulantes durante a gravidez tem sido questionado na última década, principalmente pelo fato de essa prática médica acarretar consequências desastrosas para as famílias submetidas à terapêutica, que vão desde impactos econômicos significativos até prejuízos sociais e psicológicos.⁽¹⁾

Contudo, a falta de clareza sobre o tema e os impactos acarretados por essa prática, muitas vezes desnecessária, trazem à tona a necessidade do levantamento de evidências científicas que endossem ou não a utilização empírica da anticoagulação durante a gravidez. Para isso, foi realizada uma revisão de artigos publicados nos últimos cinco anos, utilizando os descritores “*thrombophilia*” e “*pregnancy*”, nos bancos de dados PubMed, Cochrane Library e Medline.

RESULTADOS

Estima-se que 2,6 milhões de famílias, anualmente, experimentam a tragédia do insucesso de uma gravidez. Sabe-se que as consequências desse acontecimento são devastadoras para o casal e as famílias.

Estudo realizado pela Unifesp (Universidade Federal de São Paulo) avaliou 210 mulheres com alterações trombofílicas hereditárias e que tiveram abortamentos espontâneos recorrentes. Nessas mulheres, foi investigada a presença de alterações como polimorfismos dos genes para o fator V de Leiden, inibidor do ativador do plasminogênio tipo I, fator XIII, mutação do gene da protrombina e metilenotetra-hidrofolato redutase, mutações isoladas e/ou combinadas, e a relação destas com os episódios de perdas gestacionais precoces. A análise realizada não evidenciou associação entre a ocorrência de abortamentos consecutivos e a presença de trombofilias hereditárias. Desse modo, não foi possível recomendar a prescrição de terapia anticoagulante como prevenção de perdas gestacionais precoces em mulheres com trombofilias hereditárias e histórico de abortamentos repetidos.⁽³⁾

Wojcieszek *et al.*⁽⁴⁾ avaliaram a eficácia de cinco intervenções médicas em gestantes com histórico de perdas gestacionais, com a finalidade de evitar novas gestações sem sucesso. As intervenções avaliadas consistiram no uso de agentes antiplaquetários, baixa dose de ácido acetilsalicílico (AAS) ou heparina de baixo peso molecular (HBPM), ou ambos, na imunização de leucócitos de terceiros, na utilização de imunoglobulina intravenosa e de progestogênios. Nenhuma das intervenções avaliadas foi capaz de alterar o curso das novas gestações.⁽⁴⁾

A anticoagulação na gestação comumente é realizada por meio do uso de HBMP, uma droga segura para uso na gravidez, que se tornou a droga de eleição para essa terapia, já que não atravessa a barreira uteroplacentária.⁽⁵⁾ A principal medicação utilizada para esse fim existente no mercado é a enoxaparina, que é prescrita na dose de 40 mg/dia pela via subcutânea. Então, numa gravidez devidamente acompanhada e planejada, será utilizada uma média de 280 doses. Alguns autores recomendam também o uso de antiagregantes plaquetários como o AAS isolado ou concomitante com a HBPM, na ausência de trombofilia hereditária.⁽⁵⁾

Em metanálise realizada em 2016, considerada até o momento como um dos maiores estudos acerca da relação entre os benefícios da heparinização nas mulheres portadoras de trombofilia hereditária e a prevenção de futuras perdas gestacionais, as análises demonstraram que as trombofilias hereditárias contribuem pouco para o insucesso de uma gravidez, tanto precoce quanto tardia, e salientaram que a terapêutica anticoagulante proposta não foi capaz de impactar positivamente o porvir da gestação. Além do mais, o estudo ressaltou o potencial significativo dos efeitos colaterais da terapêutica anticoagulante e seu elevado custo.⁽⁶⁾

Corroborando o estudo anterior, Pasquier *et al.*⁽⁵⁾ realizaram um estudo com 256 mulheres provenientes de 13 centros hospitalares franceses distintos, com o objetivo de avaliar os resultados da utilização de enoxaparina na prevenção de abortos recorrentes inexplicáveis. A pesquisa foi motivada pela prática desenfreada de prescrição de antitrombóticos a mulheres com duas ou mais perdas gestacionais, mesmo na ausência de trombofilias documentadas. A avaliação da terapêutica com AAS, com o mesmo propósito, já havia sido realizada em estudo anterior, mostrando-se ineficaz para tal propósito. Os autores demonstraram que a terapêutica com enoxaparina 40 mg/dia não aumentou a chance de sucesso gestacional em mulheres não trombofílicas com histórico de abortos recorrentes idiopáticos.⁽⁵⁾

Outrossim, o Hospital Universitário de Split, na Croácia, realizou um estudo de coorte prospectivo que analisou a eficácia do uso de HBPM na prevenção de complicações obstétricas. O estudo contou com 50 gestantes portadoras de trombofilia hereditária e que possuíam histórico de intercorrências obstétricas em gestações anteriores. Os resultados evidenciaram números equivalentes na distribuição de abortos espontâneos e de

nascidos vivos em ambos os grupos de mulheres, tratadas e não tratadas com terapia anticoagulante.⁽⁷⁾

Revisão realizada pela Cochrane investigou a eficácia e a segurança da terapia anticoagulante em gestantes com história de pelo menos dois abortos inexplicáveis com ou sem trombofilia hereditária. Os resultados demonstraram que os anticoagulantes não alteraram o índice de nascidos vivos e que a terapia com HBPM aumenta de forma significativa a taxa de sangramentos durante a gravidez, uma das complicações obstétricas mais frequentes, além de desencadear reações locais na pele (dor, prurido e edema) em quase 40% das pacientes estudadas.^(8,9)

Quanto ao impacto econômico e psicossocial da terapia anticoagulante utilizada de forma indiscriminada e sem evidência científica, Wojcieszek *et al.*⁽¹⁰⁾ ressaltam que a perda gestacional por si já acarreta transtornos emocionais devastadores para o casal. Somada a isso, a utilização de drogas de alto custo como as HBPM, algumas vezes, exaure recursos não disponíveis da família que se abstém de financiar suas necessidades básicas,⁽¹⁰⁾ além de sobrecarregar os gastos no Sistema Único de Saúde com a prescrição de uma medicação de alto custo, sem comprovada eficácia clínica.

Estudos realizados no Brasil demonstraram o quão elevado é o custo com esse tipo de medicação durante todo o período gestacional. O preço de cada dose diária de HBPM varia entre R\$ 26,45 e R\$ 99,50 por unidade. Em média, considerando a duração da gravidez a termo, os gastos poderiam variar entre R\$ 7.406,00 e R\$ 27.860,00. Tais valores estão fora da realidade da maioria da população brasileira, que tem, em média, R\$ 1.373,00 de renda *per capita*.^(11,12)

DISCUSSÃO

As trombofilias são doenças decorrentes de alterações hereditárias ou adquiridas em fatores da cascata de coagulação, que colaboram com o desenvolvimento da tríade de Virchow. As gestantes são quatro a cinco vezes mais propensas a desenvolver tromboembolismo venoso do que as mulheres não grávidas. Durante a gravidez normal, há a presença dos três componentes da tríade de Virchow: a) estase venosa pela diminuição do tônus venoso e obstrução do fluxo venoso pelo aumento do útero; b) estado de hipercoagulabilidade com o aumento da geração de fibrina, diminuição da atividade fibrinolítica e aumento dos fatores de coagulação II, VII, VIII e X; além disso, há uma queda progressiva nos níveis de proteína S e resistência adquirida à proteína C ativada; e c) lesão endotelial devido a nidação, remodelamento vascular das artérias uteroespiraladas, com o parto e com a dequitação. O estado de hipercoagulabilidade da gravidez protege a gestante de sangramentos excessivos durante o aborto e o parto. Apesar do risco, a maioria das gestantes não precisa de anticoagulação, pois o risco de evento adverso com a anticoagulação supera o benefício.⁽¹³⁾

As trombofilias podem ser classificadas em hereditárias e adquiridas. As trombofilias hereditárias dependem de mutações em fatores sanguíneos, como deficiência de antitrombina, presença do fator V de Leiden, deficiência da proteína C, deficiência da proteína S, mutação no gene da protrombina e hiper-homocisteinemia, enquanto as trombofilias adquiridas compõem a síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAAF) e a hiper-homocisteinemia.^(14,15)

O diagnóstico de trombofilias em gestantes potencializa o risco para a formação de trombos e complicações obstétricas, como abortamento de repetição, óbito fetal, descolamento prematuro de placenta, restrição do crescimento fetal, parto prematuro, recorrência de pré-eclâmpsia, além de edema e alterações cutâneas.^(3,13)

A SAAF é uma trombofilia adquirida e associada à trombose vascular e complicações gestacionais (incluindo abortamentos de repetição e parto prematuro). Os eventos adversos dessa síndrome na gestação podem resultar de infartos placentários e alterações trombóticas nos microvasos decíduais. O uso de agentes antitrombóticos como heparina (heparina não fracionada ou HBPM) e AAS tem sido estudado nas mulheres com SAAF. Ambos os agentes apresentam propriedades anticoagulantes, mas agem de maneira diferente: a heparina aumenta o efeito natural anticoagulante da antitrombina, enquanto o AAS inibe a agregação plaquetária.⁽⁸⁾

Apesar do conhecimento em relação às complicações induzidas pelas trombofilias na gestação, o estudo realizado em 2015 por Lino *et al.*,⁽³⁾ no que diz respeito ao rastreamento de trombofilias hereditárias em mulheres com perdas gestacionais precoces (antes de 20 semanas de gestação), demonstrou que não há indicação desse tipo de investigação durante a gestação.⁽³⁾

Uma das alterações fisiológicas observadas durante a gravidez diz respeito à cascata de coagulação e ao sistema fibrinolítico. Observa-se um desequilíbrio nesse sistema que predispõe a um estado de hipercoagulabilidade, aumentando o risco de eventos tromboembólicos durante essa fase da vida da mulher. Há de se considerar o risco ainda maior que as mulheres apresentam de desenvolver eventos tromboembólicos durante a gravidez, uma vez que as alterações na composição corporal levam a limitações físicas, que podem favorecer o desenvolvimento de estase sanguínea.⁽¹⁴⁾

Dada a importância do tema, um estudo foi lançado em 2015 na Holanda, englobando vários países da Europa, com o objetivo de entender a relação entre trombofilia hereditária, aborto recorrente, morte fetal intrauterina e terapia anticoagulante na gestação. O estudo multicêntrico tem o nome de ALIFE 2 e busca, como desfecho primário, o número de nascimentos vivos com ou sem o uso da heparina e, como desfecho secundário, avaliar a segurança da droga, registrando possíveis complicações diretas, como sangramentos, reações alérgicas e trombocitopenias. Vários países têm aderido ao estudo e aguardam-se os resultados para maiores intervenções.⁽¹⁶⁾

CONCLUSÃO

A medicina baseada em evidências deve constituir a base teórica que norteia as condutas clínicas das especialidades médicas em geral. Diante disso, é de suma importância que todo assunto que gere divergências na prática clínica seja submetido primariamente a uma revisão literária de qualidade para sanar as dúvidas existentes. Dessa maneira, será possível evitar tratamentos desnecessários e invasivos, que, na maior parte das vezes, são empregados de maneira empírica, ou seja, sem fundamento científico documentado. A frequência de perdas gestacionais tendo como causa primária as trombofilias genéticas tem sido descrita na literatura médica como insignificante no insucesso gestacional. Não existe evidência científica de que o uso dos anti-coagulantes, notadamente as HBPMs, tem impacto no prognóstico da gravidez. Tais medicamentos são dispendiosos e passíveis de efeitos colaterais significativos e danos físicos e psicológicos. Portanto, os dados científicos demonstram que não há indicação para a utilização da terapia anticoagulante na prevenção de perdas gestacionais nas trombofilias genéticas e que tais perdas devem ser investigadas para tentar elucidar o real fator etiológico.

REFERÊNCIAS

- Leaf RK, Connors JM. The role of anticoagulants in the prevention of pregnancy complications. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017;23(2):116-23. doi: 10.1177/1076029615615972
- Gomaa MF, Elkholy AG, El-Said MM, Abdel-Salam NE. Combined oral prednisolone and heparin versus heparin: the effect on peripheral NK cells and clinical outcome in patients with unexplained recurrent miscarriage. A double-blind placebo randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;290(4):757-62. doi: 10.1007/s00404-014-3262-0
- Lino FL, Traina E, Barreto JA, Moron AF, Mattar R. Thrombophilic mutations and polymorphisms, alone or in combination, and recurrent spontaneous abortion. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2015;21(4):365-72. doi: 10.1177/1076029613520465
- Wojcieszek AM, Shepherd E, Middleton P, Lassi ZS, Wilson T, Murphy MM, et al. Care prior to and during subsequent pregnancies following stillbirth for improving outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;12(12):CD012203. doi: 10.1002/14651858.CD012203.pub2
- Pasquier E, de Saint Martin L, Bohec C, Chauleur C, Bretelle F, Marhic G, et al. Enoxaparin for prevention of unexplained recurrent miscarriage: a multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial. *Blood*. 2015;125(14):2200-5. doi: 10.1182/blood-2014-11-610857
- Skeith L, Carrier M, Kaaja R, Martinelli I, Petroff D, Schleuβner E, et al. A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia. *Blood*. 2016;127(13):1650-5. doi: 10.1182/blood-2015-12-626739
- Aracic N, Roje D, Jakus IA, Bakotin M, Stefanovic V. The impact of inherited thrombophilia types and low molecular weight heparin treatment on pregnancy complications in women with previous adverse outcome. *Yonsei Med J*. 2016;57(5):1230-5. doi: 10.3349/ymj.2016.57.5.1230
- de Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(7):CD004734. doi: 10.1002/14651858.CD004734.pub4
- Eckman MH, Alonso-Coello P, Guyatt GH, Ebrahim S, Tikkinen KA, Lopes LC, et al. Women's values and preferences for thromboprophylaxis during pregnancy: a comparison of direct-choice and decision analysis using patient specific utilities. *Thromb Res*. 2015;136(2):341-7. doi: 10.1016/j.thromres.2015.05.020
- Wojcieszek AM, Shepherd E, Middleton P, Gardener G, Ellwood DA, McClure EM, et al. Interventions for investigating and identifying the causes of stillbirth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;4(4):CD012504. doi: 10.1002/14651858.CD012504.pub2
- Enoxaparina sódica [Internet]. 2019 [cited 2019 Jun 30]. Available from: <https://consultaremedios.com.br/enoxaparina-sodica/pa>
- IBGE divulga o rendimento domiciliar per capita 2018 [Internet]. Agência IBGE Notícias. 2019 Feb 27 [cited 2019 Sep 26]. Available from: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/23852-ibge-divulga-o-rendimento-domiciliar-per-capita-2018>
- Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para a prevenção de tromboembolismo venoso em gestantes com trombofilia. Brasília (DF): Conitec; 2019.
- Nascimento CMDB, Machado AMN, Guerra JCC, Zlotnik E, Campêlo DHC, Kauffman P, et al. Consensus on the investigation of thrombophilia in women and clinical management. *Einstein (Sao Paulo)*. 2019;17(3):eAE4510. doi: 10.31744/einstein_journal/2019AE4510
- Graham N, Rashiq H, Hunt BJ. Testing for thrombophilia: clinical update. *Br J Gen Pract*. 2014;64(619):e120-2. doi: 10.3399/bjgp14X677310
- de Jong PG, Quenby S, Bloemenkamp KW, Braams-Lisman BA, de Bruin JP, Coomarasamy A, et al. ALIFE2 study: low-molecular-weight heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia – study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015;16:208. doi: 10.1186/s13063-015-0719-9