

ABORDAGEM TERAPÊUTICA DAS TROMBOFILIAS NA GRAVIDEZ / MANAGEMENT OF THROMBOPHILIA IN PREGNANCY

Jorge Lima* e Augusta Borges**

RESUMO

A terapêutica anticoagulante está indicada nas mulheres com trombofilias mais graves. O tratamento é baseado no uso de medicação que melhora o fluxo sanguíneo placentário, em parte através da prevenção de fenómenos trombóticos na circulação útero-placentária. 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.

Palavras-chave: *Trombofilia, complicações obstétricas, anticoagulação.*

SUMMARY

Therapeutic anticoagulation is recommended for those women who have the most serious thrombophilias, to decrease the risk of thrombosis and to improve pregnancy outcome. Treatment is based on the use of medications intended to improve placental blood flow, in part by preventing thrombosis in the uteroplacental circulation. 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.

Key-words: *Thrombophilia, obstetric complications, anticoagulation.*

* Especialista em Ginecologia e Obstetrícia. Hospital CUF Descobertas, Lisboa, Portugal.

E-mail: jorge.lima@hospitalcufdescobertas.pt

** Especialista em Medicina InternaMaternidade Dr. Alfredo da Costa, Lisboa, Portugal.

E-mail: augustaborges1@hotmail.com

INTRODUÇÃO

As trombofilias hereditárias são a principal causa de tromboembolismo venoso (TEV) materno e estão associadas a um aumento de complicações na gravidez: aborto recorrente, perdas fetais no 2.º e 3.º trimestres, descolamento de placenta normalmente inserida, restrição de crescimento intra-uterino grave e pré-eclâmpsia grave de início precoce. Todas as mulheres com estes antecedentes obstétricos graves e com antecedentes de trombose venosa devem ser investigadas e excluída uma trombofilia¹⁻³. 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 raros. A homozigotia para as mutações do PAI-1 e da metileno-tetra-hidrofolato 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, apesar de raras, são altamente trombogénicas. A síndrome de anticorpos antifosfolípidos é a principal trombofilia adquirida. A gravidez aumenta o potencial trombogénico de todas essas trombofilias.

TERAPÊUTICA ANTICOAGULANTE NA GRAVIDEZ

A anticoagulação durante a gravidez levanta problemas particulares, quer pela incidência aumentada de doença tromboembólica nesse período quer pelas potenciais reacções adversas da sua utilização, na grávida ou no feto.

Na gravidez, a anticoagulação está indicada na prevenção e tratamento do TEV, na prevenção e tratamento do embolismo sistémico em doentes com válvulas cardíacas mecânicas e, frequentemente combinada com a aspirina, na prevenção das complicações da gravidez, no síndrome de anticorpos anti-fosfolípidos (SAAF) e noutras trombofilias. Os antitrombóticos disponíveis para a prevenção e tratamento do TEV e do tromboembolismo arterial incluem a heparina, os derivados cumarínicos e a aspirina⁴⁻⁵.

As *heparinas de baixo peso molecular (HBPM)* (Quadro I), obtidas por despolimerização (química ou enzimática) da heparina não fraccionada (HNF) 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 venoso⁶⁻⁹. As suas

Quadro I - Heparinas de Baixo Peso Molecular HBPM

HBPM	Nome Comercial	Método de Produção	PM Médio (Dalton)
Tinzaparina	Innohep®	Digestão por heparinase	6500
Enoxaparina	Lovenox®	Benzilação pelo ácido nítrico	4500
Nadroparina	Fraxiparina®	Despolimerização pelo ácido nítrico	4300
Dalteparina	Fragmin®	Despolimerização pelo ácido nítrico	6000

vantagens sobre as heparinas não fraccionadas são várias: mais anti-trombóticas e menos hemorrágicas (acção inibitória mais selectiva sobre o factor X activado do que sobre a trombina); semi-vida 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 osteopenia e trombocitopenia (menor activação plaquetária).

Sabe-se que na gravidez a semi-vida das HBPM está encurtada pelo que preferencialmente a administração deverá ser em doses diárias repartidas (12/12 horas). Relativamente à tinzaparina os estudos demonstraram que é uma HBPM eficaz quando administrada em dose única diária em esquemas profiláticos ou mesmo terapêuticos⁹. As moléculas de HBPM são, no entanto, suficientemente grandes para não atravessarem a barreira placentária, sendo seguras para o feto, não causando hemorragia e teratogenicidade¹⁰. As reacções alérgicas cutâneas podem surgir sobre a forma de placas infiltradas, eritematosas e pruriginosas que podem ser resolvidas através da substituição por outra HBPM, no entanto a reactividade cruzada pode ocorrer. 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 prolongada⁴. 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. Foram realizados alguns estudos de mulheres com trombofilias e com antecedentes de complicações obstétricas que fizeram HBPM com melhoria do desfecho da gravidez^{6,11-13}. As HBPM quando indicadas nas grávidas com trombofilias devem ser iniciadas, na maioria dos casos, logo após confirmação ecográfica da viabilidade embrionária ou fetal. A profilaxia e/ou a terapêutica com HBPM devem ser mantidas no puerpério. As HBPM podem ser utilizadas com segurança na amamentação uma vez que não são secretadas para o leite materno.

Os *anticoagulantes orais* são antagonistas da vitamina K e derivados da 4-hidroxicumarina (varfarina e o acenocumarol) e vão inibir a γ -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 1º trimestre devido ao risco de embriopatia, nem no fim da gravidez devido ao risco de hemorragia. É provável que estes fármacos sejam seguros na gravidez durante as primeiras 6 semanas, sendo o risco de embriopatia elevado entre as 6 e as 12 semanas de gestação. Trombofilias graves como no défice de antitrombina III podem reiniciar anticoagulação oral no 2º trimestre e substituir

por volta das 35 semanas por uma HBPM em dose terapêutica. Após o parto, 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 (2-3 dias) entre níveis terapêuticos (2-3). Os anticoagulantes orais podem também ser utilizados com segurança na amamentação.

A aspirina ou ácido acetilsalicílico promove uma inibição mais eficaz da ciclo-oxigenase (COX) plaquetária do que a endotelial condicionando um desequilíbrio no “ratio” prostaciclina/tromboxano A₂ favorecendo o aumento da concentração da prostaciclina, que é um potente vasodilatador e anti-agregante plaquetário. Vários ensaios clínicos randomizados onde a aspirina foi administrada em baixas doses (60 a 150 mg/dia) no 2º e 3º trimestres em grávidas com risco de complicações hipertensivas na gravidez ou com restrição de crescimento intra-uterino demonstraram que o seu uso é seguro para a mãe e para o feto⁴. Sendo assim,

baseado na evidência actual, a aspirina em baixa dosagem (inferior a 150 mg/dia) é segura nos dois últimos trimestres da gravidez. A sua função, no contexto das trombofilias e das anomalias vasculares gestacionais, ainda está por confirmar. Nas trombofilias hereditárias o seu valor é limitado¹⁴, estando no presente apenas claramente indicada no SAAF, por se tratar de uma trombofilia que além de provocar trombose venosa também pode ser responsável por trombose nos territórios arteriais⁴. No SAAF deverá ser utilizado desde o período pré-concepcional até às 33-35 semanas de gestação numa baixa dosagem de 100 mg/dia.

ABORDAGEM 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** exigem uma vigilância mais apertada e uma abordagem terapêutica mais agressiva (Quadro II).

Apesar desta sistematização (Quadro III e IV) 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 anti-trombótica durante a gravidez e no puerpério, e na estratégia tromboprolifática das futuras gestações.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Não é demais referir que a nossa capacidade de prever quais as mulhe-

Quadro II - Trombofilias

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ■ Alto Risco Trombótico ■ Défice ATIII ■ SAAF ■ Homozigotias para FVL e PT20210A ■ Défices Combinados <ul style="list-style-type: none"> □ Heterozigotia FVL + mutação PT20210A □ Outros | <ul style="list-style-type: none"> ■ Moderado Risco Trombótico ■ Défice Proteína C ■ Défice Proteína S ■ Homozigotia para MTHFR 667CT ■ Hiperhomocisteinémia ■ ↑ FVIII ■ Outras |
|--|---|

res trombofílicas em risco de tromboembolismo e quais irão desenvolver complicações na gravidez continua baixa. 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 conhecer a história natural das trombofilias, avaliar a eficácia da anticoagulação e os efeitos adversos materno-fetais dessa mesma terapêutica. Enquanto aguardamos, a nossa conduta deverá assentar no perfil da mulher, no bom senso clínico e na experiência dos especialistas.

REFERÊNCIAS

1. Kujovich JL. Thrombophilia and pregnancy complications. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:414-424.
2. Monga M, Doyle NM. Thromboembolic disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2004;31:319-344.
3. Lockwood CJ. Inherited thrombophilias in pregnant patients: detection and treatment paradigm. *Obstet Gynecol* 2002;99:333-341.
4. Bates SM, Greer IA, Hirsh J et al. Use of anti-thrombotic agents during pregnancy. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126:627S-644S.
5. Dargaud Y, Rugeri L, Ninet J et al. Management of pregnant women with increased risk of venous thrombosis. *Int J Gynecol Obstet* 2005;90:203-207.
6. 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.
7. Sanson BJ, Lensing AW, Prins MH, et al. Safety of low-molecular heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost* 1999;81(5):668-672.
8. Norris LA, 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.
9. Smith MP, Norris LA, Steer PJ, et al. Tinzaparin sodium for thrombosis treatment and prevention during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(2):495-501.
10. Brenner B, Sarig G. Monitoring of low molecular weight heparin (LMWH) in pregnancy. *Thromb Res* 2005;115(1):84-86.
11. Sanson BJ, Lensing AWA, Prins MH, et al. The use of low-molecular weight heparin in pregnancy. *Blood* 1998;92(Suppl 1):360a.

Quadro III – Trombofilias de Moderado Risco Trombótico

- **Pré-concepção**
 - AAS (presença de Anticorpos Antifosfolípidos sem critérios de SAAF)
 - Vitaminas ácido fólico / B6 / B12 (MTHFR e/ou hiperhomocisteinémia)
- **Gravidez**
 - Ponderar HBPM (Profilaxia)
 - HBPM (Profilaxia) se outros factores de risco trombótico adicionais, eventos tromboembólicos anteriores e/ou complicações adversas da gravidez
 - AAS (considerar associação se risco de trombose arterial)
- **Pós-parto**
 - HBPM (Profilaxia) 6 a 8 semanas
 - Ponderar associação com AAS (casos particulares)

Quadro IV – Trombofilias de Alto Risco Trombótico

- **Pré-concepção**
 - AAS
 - Síndrome de Anticorpos Antifosfolípidos (SAAF)
 - Presença de Anticorpos Antifosfolípidos sem critérios de SAAF
 - Risco de trombose arterial
 - Vitaminas ácido fólico, B6, B12 (MTHFR e/ou hiperhomocisteinémia)
- **Gravidez**
 - HBPM (Terapêutica) ou HNF (casos particulares)
 - Anticoagulação oral (casos particulares)
 - AAS (considerar associação se risco de trombose arterial)
- **Pós-parto**
 - HBPM (Terapêutica) ou Anticoagulação oral 6 a 8 semanas (ponderar indefinida)
 - Ponderar antiagregação plaquetária indefinida (casos particulares)

12. Gris JC, Neveu S, Tailland ML. 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.
13. 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.
14. Gris JC, 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.