

ERNESTO ANTONIO FIGUEIRÓ-FILHO¹

VANESSA MARCON DE OLIVEIRA²

ILI BREDÁ³

LÍLIAN REZENDE COELHO³

CRISTIANE MUNARETTO FERREIRA²

Eficácia de intervenção com enoxaparina baseada em sistema de pontuação nos desfechos perinatais de gestantes com trombofilias

Usefulness of a scoring system on perinatal outcomes in pregnant women with thrombophilia in the effectiveness of an enoxaparin-based intervention

Artigo Original

Palavras-chave

Trombofilia/diagnóstico
Gravidez de alto risco
Heparina de baixo peso molecular/
administração & dosagem
Complicações hematológicas na
gravidez

Keywords

Thrombophilia/diagnosis
Pregnancy, high-risk
Heparin, low-molecular-weight/
administration & dosage
Pregnancy complications, hematologic

Resumo

OBJETIVO: Avaliar se a intervenção com heparina de baixo peso molecular (HBPM) — enoxaparina sódica — foi eficaz na melhora dos desfechos perinatais de mulheres com trombofilias com base em sistema de pontuação. **MÉTODOS:** Estudo prospectivo, não randomizado, não controlado, realizado em um Ambulatório de Gestação de Alto Risco, durante o período de novembro de 2009 a novembro de 2011. Foram incluídas gestantes com diagnóstico e intervenção terapêutica para trombofilias adquiridas e/ou hereditárias na gestação atual. Os dados obstétricos e perinatais das gestantes anteriores à intervenção foram comparados com os desfechos subsequentes à intervenção, sendo analisados estatisticamente através do teste do χ^2 , com correção de Yates, considerando significativos quando $p < 0,05$. A dosagem inicial de HBPM foi norteada por sistema de pontuação, baseado no histórico clínico e gestacional das pacientes, além de exames de rastreamento de trombofilias adquiridas e/ou hereditárias. **RESULTADOS:** Foram incluídas 84 mulheres grávidas com 175 gestações anteriores ao diagnóstico, das quais 20,0% resultaram em morte fetal ou perinatal, 40,0% resultaram em abortamento, 17,7% desenvolveram pré-eclâmpsia ou eclâmpsia, 10,3% foram partos a termo e 29,7% partos pré-termo. Nas 84 gestações após a intervenção, 6,0% resultaram em morte fetal ou perinatal, 1,2% em abortamento, 4,8% desenvolveram pré-eclâmpsia/eclâmpsia, 22,6% em parto prematuro e 70,2% parto a termo. Observou-se redução significativa na taxa de óbito fetal ou perinatal ($p < 0,05$) e abortos ($p < 0,0001$), e aumento significativo ($p < 0,05$) no número de nascidos vivos após a intervenção. **CONCLUSÃO:** A intervenção baseada na enoxaparina utilizando um sistema de pontuação em gestantes com trombofilia mostrou-se eficaz na melhora do desfecho perinatal.

Abstract

PURPOSES: To assess whether an enoxaparin-based intervention using a score system was effective in improving perinatal outcome in women with thrombophilia. **METHODS:** Study Design: Prospective, not randomized, uncontrolled, performed at a Clinic of High-Risk Pregnancy from November 2009 to November 2011. We included women with a diagnosis and therapeutic intervention for thrombophilia acquired and/or inherited in the current pregnancy. The obstetric and perinatal outcomes of pregnant women before the intervention were compared with outcomes after the intervention, and statistically analyzed using the χ^2 test with Yates correction, considered significant when $p < 0.05$. The initial dose of low-molecular-weight Heparin (LMWH) was guided by a scoring system based on the clinical and gestational history of the patients and screening tests for acquired and/or inherited thrombophilia. **RESULTS:** We included 84 pregnant women with 175 pregnancies before diagnosis, 20.0% of which resulted in fetal or perinatal death, 40.0% resulted in abortion, 17.7% developed preeclampsia/eclampsia, 10.3% resulted in full-term births, and 29.7% in premature births. In the 84 pregnancies after intervention, 6.0% resulted in fetal or perinatal death, 1.2% in abortion, 4.8% developed preeclampsia/eclampsia, 22.6% resulted in premature birth, and 70.2% in full-term birth. A significant reduction in the rate of stillbirths/perinatal death ($p < 0.05$) and abortion ($p < 0.0001$) and a significant increase ($p < 0.05$) in the number of live births were observed after intervention. **CONCLUSION:** Enoxaparin-based intervention using a score system in pregnant women with thrombophilia is effective in improving perinatal outcome.

Correspondência

Ernesto Antonio Figueiró-Filho
Núcleo do Hospital Universitário –
Divisão de Apoio Acadêmico e Científico – NHU-DIAC
Rua Senador Filinto Müller 355 – Cidade Universitária –
Vila Ipiranga
CEP: 79080-190
Campo Grande (MS), Brasil

Recebido

26/06/2012

Aceito com modificações

04/09/2012

Trabalho realizado no Hospital Universitário da Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS – Campo Grande (MS), Brasil.

¹Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS – Campo Grande (MS), Brasil.

²Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento da Região Centro-Oeste da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS – Campo Grande (MS), Brasil.

³Hospital Universitário, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS – Campo Grande (MS), Brasil.

Conflito de interesses: não há.

Introdução

Trombofilias adquiridas e/ou hereditárias conduzem a estado de hipercoagulabilidade, conseqüentemente aumentando o risco de trombose venosa. Diversos desfechos obstétricos adversos estão relacionados às trombofilias, como crescimento fetal restrito, natimortalidade, parto pré-termo, pré-eclâmpsia grave e disfunção placentária¹⁻⁴.

A literatura sugere a utilização de terapia antitrombótica em mulheres que apresentam trombofilias, a fim de reduzir a formação de trombina e restaurar o balanço hemostático^{5,6}. A anticoagulação é usada não apenas para tratar os eventos agudos e reduzir o risco de recorrência de tromboembolismo venoso (TEV) ou complicações em longo prazo, mas também para prevenir os eventos adversos durante a gravidez⁷.

Atualmente, a eficácia dos tratamentos antitrombóticos em gestantes portadoras de trombofilias é questão controversa^{1,8-11}. Estudos disponíveis embasam-se em pequeno número de pacientes e com critérios para a seleção das pacientes muito divergentes¹²⁻¹⁴. Cabe ressaltar que o impacto da tromboprofilaxia com a heparina de baixo peso molecular (HBPM) e a história obstétrica prévia ainda necessitam ser esclarecidos, pois não existem grandes casuísticas sobre anticoagulação na gravidez, e as recomendações são baseadas em séries de casos e opiniões de especialistas^{8,9,15,16}. Não existem critérios bem definidos para o diagnóstico ou tratamento das trombofilias e gravidez, e o manejo dessas pacientes é embasado essencialmente no julgamento clínico^{8,9,17}.

Recentemente, um sistema de pontuação foi proposto, com a finalidade de indicação de dose inicial de HBPM para gestantes portadoras de trombofilias. Os autores concluíram que esse sistema de pontuação possui correlação significativa entre a pontuação obtida e as doses de HBPM prescritas às gestantes¹⁷.

Portanto, em função das controvérsias persistentes, e considerando a experiência observada em serviços especializados de pré-natal, objetivou-se verificar se o diagnóstico e intervenção terapêutica com enoxaparina sódica, baseada no sistema de pontuação proposto por Sarig et al.¹⁷ em mulheres grávidas com histórico obstétrico prévio desfavorável, portadoras de trombofilias adquiridas e/ou hereditárias, foi eficaz na redução dos eventos adversos maternos e na melhora do prognóstico perinatal nas gestações subsequentes.

Métodos

Estudo observacional, comparativo, prospectivo, não randomizado e não controlado com gestantes de alto risco, atendidas no Ambulatório de Gravidez de Alto Risco da Faculdade de Medicina, no período de novembro de 2009 a novembro de 2011. Foram selecionadas mulheres com

diagnóstico de trombofilias adquiridas e/ou hereditárias na gestação atual, com antecedentes obstétricos adversos: abortos recorrentes, perdas fetais, pré-eclâmpsia grave ou eclâmpsia; seguiram corretamente o protocolo de intervenção terapêutica para trombofilias adquiridas e/ou hereditárias na gestação atual; possuíam pontuação pelo Sistema de Pontuação de Sarig et al.¹⁷ antes da intervenção na gestação atual; possuíam dados de parto de gestações anteriores e da gestação atual disponíveis nos prontuários; não seguiram nenhum protocolo específico para trombofilias adquiridas e/ou hereditárias nas gestações anteriores; não utilizaram nenhum medicamento nas doses indicadas pelo presente protocolo de pesquisa, em gestações anteriores; assinaram o consentimento informado livre e esclarecido.

Foram excluídas: gestantes sabidamente portadoras de trombofilias hereditárias e/ou adquiridas, de etnia indígena, menores de 18 anos, portadoras de lúpus eritematoso sistêmico, diabéticas, com episódio prévio de trombose (pois todas as gestantes com episódio prévio de trombose apresentavam diagnóstico de trombofilias hereditárias e/ou adquiridas).

As informações foram coletadas em entrevista e por meio da análise dos prontuários antes da intervenção. Nas pacientes rastreou-se a presença de anticorpos antifosfolípides com a dosagem de anticardiolipina IgM e IgG, anticoagulante lúpico e anticorpo anti- β 2 glicoproteína I (anti- β 2GPI). A presença de trombofilias hereditárias foi identificada através das dosagens de proteínas C e S da coagulação, antitrombina, homocisteína e pesquisa de mutação Q506 do fator V (fator V de Leiden). Nas gestantes do grupo de estudo, as dosagens foram realizadas na primeira consulta de pré-natal da gestação atual, anteriores à 20ª semana de gestação, não sendo repetidas no período puerperal.

A pesquisa de anticorpos anticardiolipina IgM e IgG foi processada pelo método de enzimoimunoensaio (ELISA), seguindo a metodologia internacional de padronização sugerida⁵. Considerou-se os resultados reagentes para IgM e IgG valores superiores a 11 UMPL e 11 UGPL. A presença do anticoagulante lúpico foi conduzida em três etapas: na primeira, foi realizado o teste de triagem com as técnicas de TTPa (tempo de tromboplastina parcial ativada) e dRWT (tempo do veneno de víbora Russel diluído). Quando se obteve valores superiores a 1,26 e/ou 1,14 para os testes de TTPa e dRWT, respectivamente, realizou-se a segunda etapa, na qual se procedeu ao teste de TTPa utilizando uma mistura de 50% de plasma do paciente e 50% de plasma normal. Não havendo correção, procedeu-se à terceira etapa, que consiste na realização do teste dRWT confirmatório, cujo resultado positivo para anticoagulante lúpico é superior a 1,21⁵. A pesquisa de anticorpos anti- β 2GPI foi realizada por ELISA, na qual considerou-se reagente valores superiores a 15 U/mL⁵. A dosagem de proteína C

foi realizada pelo método cromogênico¹⁸, cujo resultado de normalidade é o encontro de valor sérico superior ou igual a 65%. Valores inferiores a 65% de atividade são considerados como deficiência de proteína C¹⁸. A dosagem de proteína S foi conduzida pelo método cromogênico¹⁸, cujo resultado de normalidade é o encontro de valor sérico superior ou igual a 55%, considerando como deficiência de proteína S valores inferiores a 55%¹⁸. Para dosagem de antitrombina o método escolhido foi o cromogênico¹⁸, cujo resultado de normalidade é o encontro de valor sérico superior ou igual a 60%, sendo considerada deficiência de antitrombina valores inferiores a 60%¹⁸.

Para a dosagem de homocisteína realizou-se cromatografia líquida de alta pressão (HPLC), com eluição isocrática e detecção fluorimétrica¹⁹, cujo valor de referência é de 4 a 12 $\mu\text{mol/L}$, sendo considerada a presença de hiper-homocisteinemia resultados superiores a 12 $\mu\text{mol/L}$ ¹⁹.

A pesquisa de mutação no gene Q506 do fator V (fator V de Leiden) foi conduzida por meio da reação de polimerase em cadeia (PCR), segundo a enzima de restrição MnlI¹⁸, sendo considerado positivo a presença de mutação (homozigoto ou heterozigoto).

Foram consideradas portadoras de trombofilias hereditárias todas as gestantes que apresentaram resultados compatíveis com deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, deficiência de antitrombina, hiper-homocisteinemia e a presença de mutação no Fator V de Leiden (heterozigoto ou homozigoto afetado).

Todas as mulheres que atenderam os seguintes critérios foram definidas como portadoras da síndrome de anticorpos antifosfolípides (SAAF) e, portanto, portadoras de trombofilias adquiridas⁵: 1) presença de um ou mais anticorpos antifosfolípides (anticoagulante para lúpus, anticorpo anticardiolipina, anticorpo anti- β 2-glicoproteína I) e 2) presença de um ou mais dos seguintes achados clínicos: a) perdas gestacionais de repetição; b) trombose arterial ou venosa; c) trombocitopenia. Perda gestacional de repetição foi definida como: 1) três ou mais abortos precoces consecutivos (até a 10ª semana de gestação) ou 2) dois ou mais abortos tardios (acima da 10ª semana de gestação) e/ou óbito fetal.

Para definir a dose inicial de HBPM – enoxaparina sódica, utilizamos o Sistema de Pontuação proposto por Sarig et al.¹⁷ cujos pontos, que variam de 1 a 4, levam em consideração: a) história obstétrica prévia – partos pré-termo, número de perdas gestacionais, tempo de perda, restrição de crescimento intrauterino, pré-eclâmpsia e descolamento prematuro de placenta; b) histórico de trombose venosa profunda (TVP) prévia – localização e tipo TVP; riscos associados à TVP e histórico familiar prévio; c) presença de marcadores séricos para trombofilias. Os pontos são somados e o resultado final representa o escore a ser considerado.

Gestantes consideradas de baixo risco (escore até cinco pontos) para eventos trombóticos durante a gestação deveriam iniciar com dose de HBPM de 20 mg/dia. Nas gestantes em risco intermediário (escore de seis a dez pontos) a dose inicial deveria ser de 40 mg/dia. As que apresentaram alto risco (escore de 11 a 14 pontos) iniciariam com 60 mg/dia e, finalmente, aquelas de risco muito alto (escore acima de 15 pontos), a dose inicial de HBPM deveria ser de 80 mg/dia. As mulheres grávidas foram classificadas de acordo com a pontuação¹⁷ e receberam a prescrição da intervenção terapêutica para trombofilias adquiridas e/ou hereditárias da seguinte forma:

Gestantes portadoras de SAAF (Trombofilia Adquirida): ácido acetilsalicílico (AAS) 100 mg/dia, via oral, em dose única, iniciada a partir do diagnóstico, e continuado até a 36ª semana gestacional. Enoxaparina sódica (HBPM) no intervalo de dose de 20 mg a 80 mg/dia¹⁷, via subcutânea, uma vez ao dia²⁰, utilizada durante toda a gravidez e descontinuada no início do trabalho de parto, quando espontâneo ou 24 horas antes da interrupção da gestação quando possível planejar^{8,9}.

Gestantes portadoras de trombofilias hereditárias: Enoxaparina sódica na faixa de dose de 20 mg a 80 mg/dia¹⁷, via subcutânea, a partir do diagnóstico de trombofilias⁸, norteado pela Sistema de Pontuação proposto por Sarig et al.¹⁷.

Gestantes com diagnóstico de hiper-homocisteinemia: Enoxaparina sódica na faixa de dose de 20 mg a 80 mg/dia¹⁷, via subcutânea, suplementação com ácido fólico até 15 mg/dia e vitaminas B6 e B12²¹, nas doses de 10 e 0,1 mg/dia, respectivamente.

Os dados obstétricos e perinatais, ambos coletados antes da intervenção terapêutica para trombofilias adquiridas e/ou hereditárias foram comparados com dados obstétricos e perinatais obtidos após o diagnóstico e intervenção terapêutica de acordo com o protocolo descrito anteriormente. As análises foram baseadas na contagem do número de gestações e seus desfechos antes e depois do diagnóstico e intervenção terapêutica. Variáveis perinatais consideradas para análises foram: número de óbitos fetais/perinatais, partos pré-termo com fetos vivos (<37 semanas completas) e partos a termo com fetos vivos (>37 semanas).

A associação entre as variáveis foi avaliada pelo teste do χ^2 com correção de Yates nas tabelas de contingência, apresentando o valor p e *Odds Ratio* (OR) com intervalo de confiança de 95% (IC95%) com aproximação de Woolf para a comparação antes e depois da intervenção terapêutica. Valor p<0,05 foi considerado estatisticamente significativo para as associações.

Este estudo e o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa, sob protocolo número 1571, em 29 de outubro de 2009.

Resultados

Foram selecionadas 84 gestantes que tiveram diagnóstico confirmado de trombofilias na gestação atual e satisfizeram todos os critérios de inclusão. A maioria das pacientes eram caucasianas (70,2%), com idade média de 30,7±5,7 anos. Foram relatadas 175 gestações (das 84 pacientes) anteriormente ao estudo e o número de gestações após o diagnóstico e intervenção terapêutica foi de 84. Avaliou-se o total de 259 gestações.

A presença de trombofilias adquiridas distribuiu-se da seguinte forma: anticorpos anticardiolipina IgM/IgG em 18/84 (21,4%), anticoagulante lúpico em 19/84 (22,6%) e anticorpos anti-β2-glicoproteína I em 2/84 (2,3%). A distribuição das trombofilias hereditárias foi 6/84 (7,14%) para deficiência de proteína C, 35/84 (41,6%) para deficiência da proteína S, 34/84 (40,4%) para deficiência de antitrombina, 7/84 (8,3%) para presença de hiperhomocisteína e 2/84 (2,4%) para presença de mutação do fator V de Leiden. Observou-se que 32/84 (38,1%) das pacientes possuíam um ou mais marcadores para trombofilias hereditárias e/ou adquiridas.

Entre as 175 gestações anteriores à intervenção, 20,0% (35/175) evoluíram para óbito fetal ou perinatal, 40,0% (70/175) para aborto, 17,7% (31/175) desenvolveram

pré-eclâmpsia grave ou eclâmpsia, 29,7% (18/175) foram partos pré-termo e 10,3% (52/175) resultaram em partos a termo.

Entre as gestantes que foram diagnosticadas e seguiram o protocolo de intervenção terapêutica, 58,3% (49/84) receberam apenas HBPM, 33,3% (28/84) HBPM e AAS, 6,0% (5/84) receberam HBPM, AAS, ácido fólico e vitamina do complexo B, e 2,4% (2/84) HBPM associada ao ácido fólico e vitaminas do complexo B.

Após a intervenção terapêutica observou-se que 6,0% de todas as gestações (5/84) resultaram em óbito fetal ou perinatal, 1,2% (1/84) resultou em aborto, 4,8% (4/84) desenvolveram pré-eclâmpsia grave/eclâmpsia, 22,6% (19/84) resultaram partos pré-termo e 70,2% (59/84) em partos a termo.

De acordo com o sistema de pontuação estabelecido por Sarig et al.¹⁷, 20/84 (23,8%) das gestantes foram classificadas como baixo risco, 59/84 (70,2%) risco intermediário, 1/84 (1,2%) alto risco e 4/84 (4,8%) como risco muito alto. Comparando-se 49 (58,3%) gestantes com diagnóstico de trombofilias hereditárias e 35 (41,6%) gestantes com diagnóstico de trombofilias adquiridas, não se encontrou quaisquer diferenças estatísticas em relação à idade, número de gestações e abortos anteriores à intervenção ($p > 0,05$). A dose média da HBPM nos dois grupos não diferiu (35,9±12,2 mg/dia e 34,5±9,0 mg/dia para trombofilias hereditárias e adquiridas, respectivamente).

Observou-se redução significativa no número de óbitos fetais ou perinatais ($p < 0,05$) – [OR3,95; IC95% 1,48-10,49] e abortos ($p < 0,0001$) – [OR0,04; IC95% 0,02-0,09] após a intervenção como demonstra a Tabela 1.

Houve elevação significativa ($p < 0,05$) no número de nascidos vivos com partos a termo após a intervenção terapêutica nas gestantes com trombofilias hereditárias e/ou adquiridas. O percentual de nascidos vivos com parto a termo antes da intervenção terapêutica era de 10,3% (18/175), e após o diagnóstico e intervenção esse percentual elevou-se para 70,2% (59/84). Observou-se que as gestantes com trombofilias adquiridas e/ou hereditárias que receberam tratamento adequado durante a gestação apresentaram fator de proteção para a ocorrência de nascimentos de fetos vivos a termo – [OR0,04; IC95% 0,02–0,09] (Tabela 1). A taxa de partos pré-termo detectada antes e após o diagnóstico e tratamento das trombofilias não atingiu significância estatística, como demonstrado na Tabela 1. A ocorrência de pré-eclâmpsia grave ou eclâmpsia também apresentou diferença estatisticamente significativa entre o período basal do estudo (gestações anteriores) e o período final do estudo ($p < 0,05$). No basal, foram relatados 17,7% desses eventos com diminuição para 4,8% após a intervenção. (Tabela 1).

Tabela 1. Resultados perinatais – óbito fetal ou perinatal, nascidos vivos, aborto, parto pré-termo e pré-eclâmpsia grave ou eclâmpsia antes e após diagnóstico e intervenção terapêutica em gestantes com trombofilias

| Diagnóstico e intervenção terapêutica nas trombofilias | | | Valor p* | OR (IC95%) |
|--|-------------|--------------|----------|---------------------|
| Resultados perinatais | Antes n (%) | Depois n (%) | | |
| Óbito fetal ou perinatal | | | | |
| Sim (presente) | 35 (20,0) | 5 (6,0) | 0,006 | 3,95 (1,48–10,49) |
| Não (ausente) | 140 (80,0) | 79 (94,0) | | |
| Parto a termo | | | | |
| Sim (presente) | 18 (10,3) | 59 (70,2) | <0,0001 | 0,04 (0,02–0,09) |
| Não (ausente) | 157 (89,7) | 25 (29,8) | | |
| Abortos | | | | |
| Sim (presente) | 70 (40,0) | 1 (1,2) | <0,0001 | 55,33 (7,52–406,94) |
| Não (ausente) | 105 (60,0) | 83 (98,8) | | |
| Parto pré-termo | | | | |
| Sim (presente) | 52 (29,7) | 19 (22,6) | 0,2 | 1,44 (0,78–2,65) |
| Não (ausente) | 123 (70,3) | 65 (77,4) | | |
| Pré-eclâmpsia grave/ eclâmpsia | | | | |
| Sim (presente) | 31 (17,7) | 4 (4,8) | 0,007 | 4,30 (1,46–12,63) |
| Não (ausente) | 144 (82,3) | 80 (95,2) | | |

*Comparações usando o teste do χ^2 com correção de Yates.

Discussão

O tratamento com anticoagulante está indicado em várias circunstâncias durante a gestação, mesmo na falta de marcadores trombofílicos^{14,22-24}. A tromboprofilaxia tem sido associada a desfechos favoráveis em mulheres com perda fetal recorrente. Acredita-se que além de sua ação anticoagulante, a enoxaparina tenha um efeito anti-inflamatório, que pode neutralizar os mecanismos pró-inflamatórios e citocinas envolvidas nas perdas gestacionais^{24,25}.

A heparina não fracionada (HNF) e a HBPM não atravessam a barreira placentária e não apresentam efeitos teratogênicos em estudos com animais. A HBPM apresenta diversas vantagens em relação à HNF: melhor efeito antitrombótico, menor incidência de sangramento, meia-vida mais longa e melhor biodisponibilidade¹. Contudo, seu uso prolongado tem sido associado a efeitos colaterais maternos, incluindo a trombocitopenia, hemorragia e osteoporose^{1,6}. Embora a hemorragia seja possível complicação da terapia anticoagulante, o uso da HBPM durante a gravidez está associado a redução na incidência de eventos hemorrágicos maternos, e não se associa a sangramentos fetais²⁶.

Observou-se no estudo conduzido em gestantes com histórico de perdas gestacionais e portadoras de trombofilias, que a utilização de HBPM sozinha ou combinada com AAS foi eficaz nos desfechos gestacionais, quando comparada à utilização de AAS isolado¹⁴. A taxa de sucesso gestacional em gestantes com marcadores trombofílicos, apresentada em estudo recente foi de 76% (29/38), indicando que a HBPM pode ser opção terapêutica promissora em gestantes com perdas fetais e trombofilias²⁷.

Estudo multicêntrico, prospectivo, randomizado comparando duas doses de enoxaparina (40 e 80 mg ao dia, administrado duas vezes ao dia, a cada 12 horas) em mulheres com marcadores trombofílicos e histórico de perdas gestacionais, mostra que a taxa de nascidos vivos antes do estudo foi de 28%, e após o tratamento elevou-se para 84% no grupo que recebeu 40 mg/dia e para 78% no grupo que recebeu 80 mg/dia. A incidência de pré-eclâmpsia nas gestantes tratadas com enoxaparina foi de 3,9% em comparação a 10,5% nas gestações anteriores²⁶.

Esses resultados são semelhantes aos presentes, demonstrando taxa de 70,2% (59/84) de fetos nascidos vivos a termo após diagnóstico e intervenção farmacológica, comparado com 10,3% (52/175) de fetos vivos nas gestações anteriores. A taxa de insucesso gestacional nas mulheres não tratadas diagnósticas com SAAF foi de aproximadamente 90%¹². Esses dados são reforçados nesta pesquisa, pois 89,7% das gestações anteriores à

intervenção farmacológica evoluíram para desfechos gestacionais adversos.

As opções de tratamento para as gestantes diagnosticadas com trombofilias ainda são limitadas e várias opções terapêuticas estão sob investigação. Os resultados de sucesso variam de 77 a 86% nas mulheres que referem abortos recorrentes e perdas fetais^{23,28}. O presente estudo possui concordância com a literatura corrente, visto que após a intervenção terapêutica, houve elevação no número de nascidos vivos a termo, de 10,0 para 70,2%.

Ressalta-se que todas as gestantes que receberam intervenção medicamentosa possuíam resultado positivo para a presença de trombofilias adquiridas e/ou hereditárias, fator que torna a população do presente estudo diferente da apresentada pela literatura, onde os estudos são conduzidos empiricamente, sem a confirmação laboratorial da presença de marcadores para trombofilias hereditárias e/ou adquiridas^{11,13,29}.

Vários estudos são focados no uso profilático de agentes antitrombóticos, isoladamente ou em combinação com prednisona, aspirina, ácido fólico e progesterona^{14,24,27,28} em gestantes com ou sem trombofilias. No presente estudo, a utilização da terapia anticoagulante foi indicada em gestantes com histórico obstétrico anterior adverso e portadoras de marcadores sorológicos para trombofilias hereditárias/adquiridas.

Para avaliar a eficácia de diferentes estratégias de tratamento nos desfechos gestacionais, em mulheres com perdas fetais, realizou-se estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo para comparar a enoxaparina sozinha e em combinação com prednisona, aspirina e progesterona. Verificou-se que ambas as opções de tratamento resultaram em taxas melhores de nascidos vivos em comparação ao placebo²⁵.

Pressupõe-se que os agentes antiplaquetários, particularmente, a aspirina em baixas doses, podem impedir ou postergar o desenvolvimento da pré-eclâmpsia⁶, pois essa condição está associada à produção insuficiente de prostaciclina e produção excessiva de tromboxano, vasoconstrictor que estimula a agregação plaquetária. Descreve-se redução do risco de 17% no desenvolvimento de pré-eclâmpsia com o uso de agentes antiplaquetários³. Neste estudo, foi detectada redução significativa no desenvolvimento de pré-eclâmpsia grave após intervenção com enoxaparina, como se observa na Tabela 1.

Os agentes antiplaquetários também estão associados à redução no risco relativo (RR) de 8% no parto pré-termo, redução do RR de 14% para óbitos fetais/perinatais e RR de 10% em recém-nascidos com baixo peso ao nascimento³. Esses resultados vêm ao encontro dos apresentados nesta pesquisa, uma vez que se observa

redução significativa no número de abortos e óbitos fetais/perinatais após instituição das estratégias de diagnóstico e intervenção para as trombofilias.

Em relação ao pequeno número de pacientes deste estudo, embora reconhecida como limitação, estudos semelhantes nesta área, com amostragem semelhante^{15,30-34} também demonstraram que a implementação de tratamento com base em HPBM em gestantes melhora o prognóstico perinatal. O tratamento instituído pode ter levado a efeito direto na minimização da disfunção placentária nas gestantes estudadas, como é apresentado pela literatura². Outros autores descrevem que a presença de controle histórico³⁵ é subótima, e ressaltam que mulheres com histórico obstétrico adverso não estão dispostas a ser distribuídas aleatoriamente em estudos com intervenção farmacológica ou Grupo Controle. Além disso, a utilização de enoxaparina, independentemente de outras medicações (aspirina, vitaminas do complexo B e ácido fólico), mostrou-se benéfica na prevenção de resultados obstétricos adversos na população do presente estudo.

Controvérsias sobre a melhor opção de tratamento em gestantes com trombofilias apresentam-se ainda de forma marcante na literatura médica. Os próprios *Guidelines* são discordantes entre si na indicação de rastreamento, tratamento e doses iniciais de HPBM em gestantes com histórico obstétrico anterior adverso^{8,9} em razão das deficiências metodológicas dos estudos já publicados. Deste modo defende-se a necessidade de mais ensaios clínicos randomizados para esclarecer esta questão e orientar a melhor abordagem na prática clínica.

Foi possível confirmar que a implementação de tratamento baseado na utilização de enoxaparina em gestantes com trombofilias com desfechos obstétricos prévios adversos ocasionou melhora no prognóstico perinatal das gestações subsequentes, com redução na taxa de abortos e óbitos fetais ou perinatais e aumento do número de nascidos a termo. O Sistema de Pontuação proposto por Sarig et al.¹⁷ foi particularmente útil na função norteadora de definição da dose inicial de enoxaparina para as gestantes ora estudadas.

Referências

- Walker MC, Ferguson SE, Allen VM. Heparin for pregnant women with acquired or inherited thrombophilias. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD003580.
- Dodd JM, McLeod A, Windrim RC, Kingdom J. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(6):CD006780.
- Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2):CD004659.
- Figueiró-Filho EA, Oliveira VM. Association of recurrent abortion, fetal loss and severe pre-eclampsia with hereditary thrombophilias and antiphospholipid antibodies in pregnant women of central Brazil. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2007;29(11):561-7.
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295-306.
- Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD002859.
- Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet.* 2003;361(9361):901-8.
- Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J; American College of Chest Physicians. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133(6 Suppl):844S-886S.
- Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e691S-736S.
- Visser J, Ulander VM, Helmerhorst FM, Lampinen K, Morin-Papunen L, Bloemenkamp KW, et al. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. HABENOX: a randomised multicentre trial. *Thromb Haemost.* 2011;105(2):295-301.
- Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA, Hutten BA, Verhoeve HR, Hamulyák K, et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med.* 2010;362(17):1586-96.
- Mo D, Saravelos S, Metwally M, Makris M, Li TC. Treatment of recurrent miscarriage and antiphospholipid syndrome with low-dose enoxaparin and aspirin. *Reprod Biomed Online.* 2009;19(2):216-20.
- de Vries JJ, van Pampus MG, Hague WM, Bezemer PD, Joosten JH; FRUIT Investigators. Low-molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with inheritable thrombophilia: the FRUIT-RCT. *J Thromb Haemost.* 2012;10(1):64-72.
- Giancotti A, La Torre R, Spagnuolo A, D'Ambrosio V, Cerekja A, Piazze J, et al. Efficacy of three different antithrombotic regimens on pregnancy outcome in pregnant women affected by recurrent pregnancy loss. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(7):1191-4.
- Sucak A, Acar K, Celen S, Danisman N, Sucak GT. Outcome of pregnancies in women with thrombophilic disorders. *J Obstet Gynaecol.* 2010;30(8):847-51.
- James AH. Pregnancy and thrombotic risk. *Crit Care Med.* 2010;38(2 Suppl):S57-63.
- Sarig G, Vidergor G, Brenner B. Assessment and management of high-risk pregnancies in women with thrombophilia. *Blood Rev.* 2009;23(4):143-7.

18. Jackson BR, Holmes K, Phansalkar A, Rodgers GM. Testing for hereditary thrombophilia: a retrospective analysis of testing referred to a national laboratory. *BMC Clin Pathol*. 2008;8:3.
19. Ubbink JB, Hayward Vermaak WJ, Bissbort S. Rapid high-performance liquid chromatographic assay for total homocysteine levels in human serum. *J Chromatogr*. 1991;565(1-2):441-6.
20. Brenner B, Hoffman R, Carp H, Dulitsky M, Younis J, LIVE-ENOX Investigators. Efficacy and safety of two doses of enoxaparin in women with thrombophilia and recurrent pregnancy loss: the LIVE-ENOX study. *J Thromb Haemost*. 2005;3(2):227-9.
21. Brazão ML, Silva AS, Gaspar J, Barros C, Pereira H, Araújo JN. Trombofilias e perdas embriofetais. *Med Intern*. 2010;17(4):213-21.
22. Deruelle P, Denervaud M, Hachulla E, Ducloy-Bouthors AS, Valat AS, Puech F, et al. Use of low-molecular-weight heparin from the first trimester of pregnancy: a retrospective study of 111 consecutive pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006;127(1):73-8.
23. Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin or anticoagulants for treating recurrent miscarriage in women without antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD004734.
24. Dolitzky M, Inbal A, Segal Y, Weiss A, Brenner B, Carp H. A randomized study of thromboprophylaxis in women with unexplained consecutive recurrent miscarriages. *Fertil Steril*. 2006;86(2):362-6.
25. Fawzy M, Shokeir T, El-Tatongy M, Warda O, El-Refaiyy AA, Mosbah A. Treatment options and pregnancy outcome in women with idiopathic recurrent miscarriage: a randomized placebo-controlled study. *Arch Gynecol Obstet*. 2008;278(1):33-8.
26. Brenner B, Bar J, Ellis M, Yarom I, Yohai D, Samueloff A, 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. *Fertil Steril*. 2005;84(3):770-3.
27. Mitic G, Novakov Mikic A, Povazan L, Mitreski A, Kopitovic V, Vejnovic T. Thromboprophylaxis implementation during pregnancy in women with recurrent foetal losses and thrombophilia. *Med Pregl*. 2011;64(9-10):471-5.
28. Tempfer CB, Kurz C, Bentz EK, Unfried G, Walch K, Czizek U, et al. A combination treatment of prednisone, aspirin, folate, and progesterone in women with idiopathic recurrent miscarriage: a matched-pair study. *Fertil Steril*. 2006;86(1):145-8.
29. Clark P, Walker ID, Langhorne P, Crichton L, Thomson A, Greaves M, et al. SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage. *Blood*. 2010;115(21):4162-7.
30. Fouda UM, Sayed AM, Ramadan DI, Fouda IM. Efficacy and safety of two doses of low molecular weight heparin (enoxaparin) in pregnant women with a history of recurrent abortion secondary to antiphospholipid syndrome. *J Obstet Gynaecol*. 2010;30(8):842-6.
31. Said JM, Higgins JR, Moses EK, Walker SP, Monagle PT, Brennecke SP. Inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: a case-control study in an Australian population. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012;91(2):250-5.
32. Grandone E, De Stefano V, Rossi E, Cappucci F, Colaizzo D, Margaglione M. Antithrombotic prophylaxis during pregnancy in women with deficiency of natural anticoagulants. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2008;19(3):226-30.
33. Glueck CJ, Pranikoff J, Khan N, Riaz K, Chavan K, Raj P, et al. High factor XI, recurrent pregnancy loss, enoxaparin. *Fertil Steril*. 2010;94(7):2828-31.
34. Andersen AS, Berthelsen JG, Bergholt T. Venous thromboembolism in pregnancy: prophylaxis and treatment with low molecular weight heparin. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010;89(1):15-21.
35. Leduc L, Dubois E, Takser L, Rey E, David M. Dalteparin and low-dose aspirin in the prevention of adverse obstetric outcomes in women with inherited thrombophilia. *J Obstet Gynaecol Can*. 2007;29(10):787-93.