

A EFETIVIDADE DO TRATAMENTO PROFILÁTICO COM HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR PARA PACIENTES COM TROMBOFILIA GESTACIONAL.

THE EFFECTIVENESS OF PROPHYLACTIC TREATMENT WITH LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARIN FOR PATIENTS WITH GESTATIONAL THROMBOPHILIA.

¹GARCIA, Matheus Alves; ²OLIVEIRA, Larissa Bianca;
³GAZOLA, Juliane de Campos Inácio.

^{1a3}Departamento de Biomedicina – Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos – Unifio/FEMM Ourinhos, SP, Brasil

RESUMO

A trombofilia gestacional é uma doença multifatorial, onde pode apresentar diversas causas para o mesmo problema como a obesidade, diabetes mellitus, sedentarismo, uso de anticoncepcionais orais, síndrome antifosfolipídica outras causas relacionadas a mutações gênicas, como a deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, mutação no fator V Leiden e mutação no gene MTHFR. Com o objetivo de destacar a ocorrência de casos de trombofilia e algumas estratégias de tratamento profilático durante a gravidez, trazendo resultados relevantes para a comunidade científica; baseando-se em estudos recentes, podemos obter valores mais precisos das causas dessa síndrome, assim como a comprovação da efetividade do tratamento profilático com uso de heparina de baixo peso molecular ou administração de enoxaparina em associação a ácido acetilsalicílico, foi constatado em algumas pesquisas que gestantes que apresentavam óbitos fetais de repetição, ou complicações em gestações anteriores, conseguiram passar pela gravidez de forma saudável e sem esboçar nenhum efeito adverso, comprovando a efetividade do tratamento após o parto com uma maior taxa de recém-nascidos saudáveis.

Palavras-chave: Trombofilia gestacional; Trombose; Tromboprofilaxia; Heparina.

ABSTRACT

Gestational thrombophilia is a multifactorial disease, which can present different causes for the same problem, such as obesity, diabetes mellitus, physical inactivity, use of oral contraceptives, antiphospholipid syndrome, other causes related to gene mutations, such as protein C deficiency, protein deficiency S, mutation in factor V Leiden and mutation in the MTHFR gene. With the aim of highlighting the occurrence of cases of thrombophilia and some prophylactic treatment strategies during pregnancy, bringing relevant results to the scientific community; based on recent studies, we can obtain more precise values of the causes of this syndrome, as well as proof of the effectiveness of prophylactic treatment with the use of low molecular weight heparin or administration of enoxaparin in association with acetylsalicylic acid, it was found in some research that pregnant women who had repeated fetal deaths, or complications in previous pregnancies, managed to go through pregnancy healthily and without experiencing any adverse effects, proving the effectiveness of treatment after birth with a higher rate of healthy newborns.

Keywords: Gestational thrombophilia; Thrombosis; Thromboprophylaxis; Heparin.

INTRODUÇÃO

Trombofilia refere-se a um distúrbio da coagulação sanguínea que aumenta a probabilidade de formação de coágulos no sistema circulatório, a partir de eventos tromboembólicos decorrentes de anormalidades do sistema de coagulação, sendo o Tromboembolismo Venoso (TEV) a manifestação mais comum, onde se caracteriza por uma das causas principais da morbimortalidade materna se manifestando como Trombose Venosa Profunda (TVP). (BRASIL, 2021).

Virchow definiu a hipercoagulabilidade como sendo o mecanismo fisiopatológico responsável pela trombose, sendo a tríade de Virchow utilizada para elucidação dos casos, a própria hipercoagulabilidade faz parte dessa tríade, que ocorre pela diminuição da atividade fibrinolítica, aumento dos fatores de coagulação II, VII e X e ainda o aumento da geração e fibrina, o segundo componente é a estase venosa que ocorre pela obstrução do fluxo venoso pelo aumento uterino e conseqüente diminuição do tônus venoso, e o terceiro a lesão endotelial, que ocorre pela nidação e do remodelamento vascular das artérias uteroespiraladas com o parto e a dequitação. (TORRES, 2017) (BRASIL, 2021).

Olhando para uma situação fisiológica em uma gestação, a mulher fica em um estado de hipercoagulabilidade, onde ocorre uma queda nos fatores anticoagulantes, uma redução na atividade fibrinolítica e aumento dos fatores de coagulação, o que favorece a ocorrência de trombose venosa ou arterial, podendo haver presença de embolia ou não, pode acarretar também a uma deficiência placentária que leva a complicações na gestação como restrições do crescimento intraplacentário, pré-eclâmpsia, abortamento e em casos mais graves pode levar ao óbito materno. (VIEIRA-COIMBRA et al., 2023).

A trombofilia gestacional é uma doença multifatorial, onde pode apresentar diversas causas para o mesmo problema, segundo a literatura, os principais fatores externos para o desenvolvimento dessa patologia são a obesidade, diabetes mellitus, sedentarismo, uso de contraceptivos orais e síndrome antifosfolípídica, há também causas hereditárias para trombofilia, onde estão relacionados a mutações gênicas, como a deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, mutação no fator V Leiden, mutação no gene MTHFR e mutação no gene da protrombina. (GUTIÉRREZ-CASTAÑEDA, FONT-LOPEZ, 2017) (SOLIGO *et al.*, 2007).

De acordo com pesquisas relacionadas ao tema, a Síndrome Antifosfolípídica (SAF) é uma das maiores responsáveis pela trombofilia gestacional, ela se caracteriza como uma desordem auto-imune que gera complicações como trombose arterial ou venosa, trombocitopenia e, em gestantes, pode levar a abortos espontâneos recorrentes, cerca de 40% dos pacientes com SAF apresentam manifestações dermatológicas como o livedo reticular, ulcerações cutâneas e vasculite livedóide, essa síndrome imunológica foi primeiramente descrita em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico, seu

diagnostico laboratorial é feito com base na presença de anticorpo antifosfolípides (AAF) ou anticardiolipinas. (SANTAMARIA *et al.*, 2005).

A trombofilia ligada a deficiência na proteína S é uma doença autossômica recessiva, onde ocorre uma mutação no gene PROS1, essa mutação sendo expressa em homozigose gera uma forma mais grave dessa doença, podendo acarretar púrpura fulminante e trombose venosa massiva nos primeiros dias de vida, a forma mais branda da doença é encontrada em indivíduos heterozigóticos, onde os sintomas são mais aparentes na vida adulta, após traumas como cirurgias ou imobilizações de membros e durante a gravidez. (ORPHANET, 2009).

A deficiência de proteína C se comporta de modo parecido a da proteína S, sendo uma mutação no gene PROC, podendo se apresentar em homozigose ou heterozigose, sendo a segunda com prevalência estimada de 1 a cada 200 indivíduos, os que apresentam a forma grave da doença podem desenvolver púrpura fulminante ou trombose venosa massiva nos primeiros dias após nascimento, aqueles que apresentam deficiência parcial de proteína C podem desenvolver trombose venosa profunda, com ou sem embolia pulmonar e trombose venosa cerebral ou mesentérica, o risco aumenta durante a gravidez ou após cirurgias. (ORPHANET, 2009).

Uma das causas genéticas de trombofilia mais comuns é uma mutação no gene responsável pela síntese da metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) é uma enzima responsável pelo mecanismo do ácido fólico e homocisteína, onde uma mutação no gene que produz essa enzima pode levar a hiperhomocisteinemia, que é uma das causas de trombose. (INSTITUTO DE HEMATOLOGIA, HEMOSTASIA E TROMBOSE, 2020).

O projeto em si objetiva destacar a ocorrência de casos de trombofilia gestacional, com enfoque em modos de tratamento profilático durante a gravidez, visando melhorar a saúde fetal e o desenvolvimento intrauterino, o artigo também aborda algumas das principais causas dessa síndrome em gestantes.

METODOLOGIA

Esse trabalho foi elaborado como uma revisão de literatura, utilizando-se de bases de dados ligadas a divulgação científica como PubMed, SciELO e LILACS, os descritores utilizados para a seleção dos artigos foram Trombofilia Gestacional, Abortamentos de Repetição, Óbito Fetal, Tromboprofilaxia, Enoxaparina, Síndrome Antifosfolipídica, MTHFR, Proteína S, Proteína C e Fator V Leiden; foi dada preferência de artigos mais recentes em nossa busca, a amplitude nos anos de publicação ficou entre 2005 e 2023. Os artigos pesquisados reuniam materiais originais e outros artigos de revisão, sendo publicados em língua portuguesa, inglesa e espanhola.

DESENVOLVIMENTO

Um estudo observacional realizado no *Hospital General Fernando Quiroz Gutiérrez*, na Cidade do México entre os anos de 2010 e 2016, foi constatado um índice de prevalência da trombofilia gestacional, comparando as causas mais frequentes da síndrome, a pesquisa englobou 73 pacientes com diagnóstico fechado de trombofilia, onde 16% delas não apresentaram nenhum aborto prévio, 21% tiveram histórico de 1 aborto, 39% de 2 abortos, e 24% tiveram 3 ou mais abortos; a justificativa da trombofilia durante a gestação dessas pacientes foi constatada como sendo em 39,5% dos casos de Síndrome Antifosfolipídica, em 35,8% como deficiência da proteína S, 30,8% constatadas como deficiência da proteína C e 15,8% se englobam em tipos diferentes de trombofilia com origem genética como mutações nos genes da protrombina ou deficiência de antitrombina III, 15 pacientes apresentaram trombofilia de origens múltiplas, aumentando assim o número da estatística. (GUTIÉRREZ-CASTAÑEDA, FONT-LOPEZ, 2017).

Pesquisas recentes trazem resultados significantes de comparação entre 62 gestantes que se submeteram a um tratamento profilático da trombofilia sob uso de heparinas de baixo peso molecular, o tratamento teve início logo nas primeiras semanas de gestação, onde 82% das participantes do estudo o iniciou antes da quinta semana, os outros 18% deu início as atividades profiláticas após a sexta semana, dentre as causas das trombofilias dessas gestantes, as mais comuns foram a Síndrome Antifosfolipídica, presente em 53,2% dos casos, a outra mais frequente foi a *Sticky platelet syndrome* que foi diagnosticada em 29% das pacientes; (CASTILLO-GONZÁLEZ *et al.*, 2019).

A *Sticky platelet syndrome* (SPS) se caracteriza como uma desordem plaquetária, onde ocorre uma hiperaglutinação das plaquetas em resposta à algumas substâncias como epinefrina ou adenosina difosfato (ADP), as manifestações clínicas dessa síndrome se enquadram em trombose arterial e venosa, infarto agudo do miocárdio, acidentes vasculares encefálicos e trombofilia gestacional, sua origem em si é multifatorial, podendo ser de origem genética de característica autossômica dominante, no entanto ela pode ser resultado de fatores externos como estresse, infecções severas ou uso de alguns contraceptivos orais. (CARRASQUILLA; JARAMILLO, 2019) (CASTILLO-GONZÁLEZ *et al.*, 2019).

Como resultado dos testes, houve uma diferença significativa entre o peso dos recém-nascidos de mães que iniciaram o tratamento no início da gestação em comparação as que iniciaram a profilaxia de forma tardia, a média de peso dos neonatos foi de 3229g para o primeiro grupo, o peso médio registrado para o segundo grupo foi de 2624g; o peso fetal está diretamente relacionado com a taxa de desenvolvimento extrauterino do recém-nascido, dando assim maiores chances de sobrevivência e menor incidência de morbidade, o estudo conclui afirmando que em nenhum dos casos os fetos ou as gestantes apresentaram efeitos adversos ao tratamento, como hemorragias, trombocitopenia ou quaisquer malformações fetais, levando em conta o início antecipado do tratamento, o resultado após o parto é comparado ao de uma puérpera que não apresenta trombofilia. (CASTILLO-GONZÁLEZ *et al.*, 2019).

Outro estudo sobre o mesmo tema foi publicado em 2023, comparando o uso profilático de heparina de baixo peso molecular em gestantes com trombofilia, a pesquisa trouxe em evidência outros fatores correlatos como disfunções da tireoide, afetando o recém-nascidos, o artigo faz uma correlação entre a baixa idade gestacional ao momento do parto, altos índices de resistência da artéria umbilical e níveis aumentados de D-dímero, com a incidência de complicações ao feto no final da gravidez e logo após o parto, no entanto, quando se entra em questão a pacientes que iniciaram o tratamento tromboprolifático nas primeiras semanas de gestação, obtiveram um resultado superior em relação a saúde do útero e do feto; com uma amostragem de 203 gestantes, cerca de 16,3% delas apresentaram resultados adversos na gravidez atual, no entanto as outras 83,7% tiveram uma gravidez normal e com resultados satisfatórios conforme os monitoramentos, o estudo conclui confirmando que é possível reduzir os fatores de risco

em uma gravidez com o uso de heparina logo nas primeiras semanas de gestação. (DUGALIC *et al.*, 2023).

A trombofilia gestacional é grandemente relacionada a óbito fetal de repetição, segundo estudo realizado com dados entre novembro de 2009 a novembro de 2011 com 84 gestantes com histórico de abortos de repetição, a somatória das gestações anteriores foi de 175, com base nesse valor, foi constatado que em 40% desses casos resultou em abortamento, 20% em óbito fetal ou perinatal, 17,7% desenvolveram eclâmpsia ou pré-eclâmpsia, 29,7% obtiveram partos pré-termo e 10,3% obtiveram partos a termo; após o tratamento realizado com enoxaparina nessas gestantes, foi constatado uma melhora nos resultados das 84 gestações constatadas no estudo, onde a taxa de óbito fetal caiu para 6% e os abortamentos foram registrados em 1,2% dos casos, 4,8% desenvolveram pré-eclâmpsia ou eclâmpsia, 22,6% foram de parto pré-termo e 70,2% foram partos a termo, confirmando uma efetividade aparente no tratamento durante a gestação. (FIGUEIRÓ-FILHO *et al.*, 2012).

Uma pesquisa similar foi realizada em 2014, com 20 gestantes com histórico de abortos de repetição, onde 55% delas a causa era por trombofilia, dentre essas 11 pacientes, 7 delas foram diagnosticadas com Síndrome Antifosfolipídica, 3 foram confirmadas como sendo deficiência da proteína S e 1 foi identificado uma mutação em heterozigose no gene da protrombina; como tratamento para essas gestantes, foi proposto o uso de enoxaparina em associação com ácido acetilsalicílico (AAS), o que proporcionou resultados satisfatórios, visto que a taxa de nativos foi de 95%, em contrapartida, 75% dessas gestantes apresentaram complicações durante a gestação como índice de líquido amniótico diminuído e restrição de crescimento fetal. Mesmo com resultados de complicações sendo altos, o tratamento foi efetivo. (BARROS *et al.*, 2014).

Visto que a trombofilia está intimamente ligada a abortos, podemos entrar no mérito da infertilidade feminina, em uma análise de portuários de uma clínica particular, entre os anos de 2003 e 2005, foi observado que 104 mulheres dentre as 144 pacientes que se encaixavam como inférteis, apresentavam pelo menos um fator de trombofilia; onde 82 mulheres apresentavam uma mutação no gene MTHFR, os outros fatores responsáveis pela trombofilia como SAF, deficiências de proteína C e S, deficiência de antitrombina III e mutação na protrombina foram responsáveis por infertilidade em cerca de 35 mulheres, onde isoladamente cada fator corresponde a cerca de 3 a 8 pacientes,

o número de causas de trombofilia é maior que o número de indivíduos estudadas devido a algumas delas apresentarem mais de uma fator causal. (SOLIGO *et al.*, 2007).

A mutação no gene MTHFR pode ser encontrada tanto em mulheres férteis como inférteis, indicando que essa patologia não é um fator definitivo para infertilidade, mas pode ser avaliado como uma das possíveis causas de trombofilia; o estudo traz um dado sobre associação de fetos com síndrome de Down e mães com alteração genética na MTHFR, onde é possível concluir que a associação da idade materna elevada e alterações cromossômicas podem levar a abortamentos, gerando casos de infertilidade por abortos pré-clínicos. (SOLIGO *et al.*, 2007) (ACÁCIO *et al.*, 2005).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos estudos realizados sobre tratamento profilático baseado em administração de heparina de baixo peso molecular para pacientes com trombofilia gestacional, é possível concluir que há uma possibilidade de amenizar os riscos de complicações durante a gravidez, o tratamento tem surtido efetivo tanto em primigestas como em múltiparas, a maior taxa de sucesso está intrinsecamente relacionada a idade gestacional na qual o tratamento tem início, onde os melhores resultados se encontram com início da profilaxia nas primeiras semanas de gestação.

REFERÊNCIAS

ACÁCIO, G. L. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and their association with trisomy 21. **Prenatal diagnosis**, v. 25, n. 13, p. 1196–1199, 2005.

BARROS, V. I. P. V. L. DE et al. Resultados gestacionais e trombofilias em mulheres com história de óbito fetal de repetição. **Revista brasileira de ginecologia e obstetrícia: revista da Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 36, n. 2, p. 50–55, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de atenção especializada à saúde; Secretaria de ciência, tecnologia, inovação e insumos estratégicos em saúde. **Portaria conjunta nº 23, de 21 de dezembro de 2021**. Brasília, 2021.

CARRASQUILLA, K. M.; JARAMILLO, L. I. J. Síndrome de plaquetas pegajosas. **Revista cubana de medicina general integral**, v. 34, n. 4, 2019.

CASTILLO-GONZÁLEZ, D. DE LA C. et al. Caracterización de neonatos de madres con hipercoagulabilidad en régimen tromboprolifáctico. **Revista cubana de hematología, inmunología y hemoterapia**, v. 35, n. 4, 2019.

DUGALIC, S. et al. Hereditary thrombophilia and low -molecular -weight heparin in women: useful determinants, including thyroid dysfunction, incorporating the management of treatment and outcomes of the entity. **Revista da Associação Médica Brasileira (1992)**, v. 69, n. 2, p. 335–340, 2023.

FIGUEIRÓ-FILHO, E. A. et al. Eficácia de intervenção com enoxaparina baseada em sistema de pontuação nos desfechos perinatais de gestantes com trombofilias. **Revista brasileira de ginecologia e obstetrícia: revista da Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 34, n. 10, p. 459–465, 2012.

GOUDEMANT, Jenny. Trombofilia hereditária grave devida a deficiência de proteína S. **Orphanet**, 2009. Disponível em: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=PT&Expert=743>. Acesso em: 16 set. 2023.

GOUDEMANT, Jenny. Trombofilia hereditária grave por deficiência de proteína C congênita. **Orphanet**, 2009. Disponível em: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=PT&Expert=745>. Acesso em: 16 set. 2023.

GUTIÉRREZ-CASTAÑEDA, M. R.; FONT-LOPEZ, K. C. Trombofilias y embarazo: incidencia, factores de riesgo y resultados perinatales. **Ginecología y obstetricia de México**, v. 85, n. 10, p. 676–684, 2017.

MUTAÇÃO MTHFR E TROMBOFILIA – NEM TUDO QUE PARECE É! **Instituto de Hematologia Hemostasia e Trombose**. Disponível em: <<http://ihht.com.br/mutacao-mthfr-e-trombofilia-nem-tudo-que-parece-e/>>. Acesso em: 16 set. 2023.

SANTAMARIA, J. R. et al. Síndrome antifosfolípide. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 80, n. 3, p. 225–239, 2005.

SOLIGO, A. DE G. E. S. et al. Prevalência dos fatores trombofílicos em mulheres com infertilidade. **Revista brasileira de ginecologia e obstetrícia: revista da Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 29, n. 5, p. 235–240, 2007.

TORRES, Cibele de Oliveira. **A relação entre o Tromboembolismo Venoso (TEV) e o Ciclo Gravídico**. 2017. 33 f. Tese (Bacharelado) - Curso de Biomedicina, Centro Universitário de Brasília – Uniceub Faculdade de Ciências da Educação e Saúde – FACES, Brasília, 2017.

VIEIRA-COIMBRA, M. F. et al. Conduta obstétrica em caso de hipoplasia materna da veia cava inferior. **Medicina (Ribeirão Preto, Online)**, v. 56, n. 1, 2023.