

Anticoagulação em grávidas com valva metálica

Anticoagulation in pregnant women with metallic valve

DOI:10.34119/bjhrv5n5-178

Recebimento dos originais: 30/08/2022

Aceitação para publicação: 30/09/2022

Beatriz Oliveira Spina

Graduanda de Medicina pela Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP)

Instituição: Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP)

Endereço: Av. Dom Pedro I, Jardim Centenário, 1155, Guarujá, São Paulo, CEP: 11440-003

E-mail: beatrizspina0@gmail.com

Adolpho Santos de Moraes

Graduando de Medicina pela Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF)

Instituição: Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF)

Endereço: Rua Ataliba de Barros, 180, São Mateus, Juiz de Fora - Minas Gerais,

CEP: 36025-275

E-mail: adolpho_caproni@hotmail.com

Bernardo Faleiro Silvestrini

Graduando de Medicina pela Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF)

Instituição: Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF)

Endereço: Rua Ataliba de Barros, 180, São Mateus, Juiz de Fora - Minas Gerais,

CEP: 36025-275

E-mail: bernardofsilvestrini@gmail.com

Guilherme Miranda Fernandes

Médico pela Universidade Federal Fluminense

Instituição: Policlínica Naval de Niterói

Endereço: R. Barão de Jaceguai, 289, Ponta D'areia, Niterói - Rio de Janeiro, CEP: 24040-000

E-mail: guilhermemf@id.uff.br

Luca Constante Martins

Graduando de Medicina pela Instituição Católica de Pelotas (UCPEL)

Instituição: Universidade Católica de Pelotas (UCPEL)

Endereço: R. Gonçalves Chaves, 373, Centro, Pelotas - Rio Grande do Sul,

CEP 96010-000

E-mail: luca_cmartins@hotmail.com

Marcelo Borelli

Graduando de Medicina pela Universidade Feevale

Instituição: Universidade Feevale

Endereço: Av. Dr. Maurício Cardoso, 510, Hamburgo Velho, Novo Hamburgo - Rio Grande do Sul, CEP: 93510-235

Philippe Maia Leffa Silva

Graduando de Medicina pela Instituição Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS)

Instituição: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS)

Endereço: Avenida Ipiranga, 6681, Partenon, Porto Alegre - Rio Grande do Sul,

CEP: 90619-900

E-mail: philipe.m@edu.pucrs.br

Fabiana Alves de assis

Médica pela Faculdade UNIG - Itaperuna

Instituição: Faculdade UNIG - Itaperuna

Endereço: Rua Mariano Martins Ramos, 775, Marechal Castelo Branco, Itaperuna - Rio de Janeiro, CEP: 28300-000

E-mail: fabiana_aalves@yahoo.com.br

RESUMO

Este artigo analisou a produção científica sobre mulheres grávidas portadoras de Válvula Cardíaca Mecânica (VCM), que necessitam fazer o uso de anticoagulação, considerando as melhores opções terapêuticas, baseado no risco do uso de cada droga durante a gestação. A gravidez gera um estado de hipercoagulabilidade, que atrelado ao material sintético da prótese cardíaca, aumenta a chance de formação de trombo em relação às mulheres não grávidas. A literatura indica a possibilidade da utilização de Antagonista da Vitamina K (AVK) e Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM), tendo o AVK menos efeitos adversos na gestação. Porém, é aceito que o uso de heparina deve ser preconizado no primeiro trimestre de gestação, devido à possibilidade do AVK transpor a barreira placentária e gerar danos ao feto. Os resultados apontam a necessidade de adequação e monitorização da terapêutica desde o primeiro trimestre até o parto, conforme o impacto do fármaco em cada período gestacional. Apesar de haver um consenso sobre a necessidade das drogas, há discussão em relação aos riscos do uso na gestação, pois a incidência de efeitos adversos ainda é considerável.

Palavras-chave: anticoagulantes, próteses valvulares cardíacas, gestantes.

ABSTRACT

This article analyzed the scientific production on pregnant women with Mechanical Heart Valve (MHV), who need anticoagulation, considering the best therapeutic options, based on the risk of using each drug during pregnancy. Pregnancy generates a state of hypercoagulability, which, linked with the synthetic material of the cardiac prosthesis, increases the chance of thrombus formation in relation to non-pregnant women. The literature indicates the possibility of using Vitamin K Antagonist (VKA) and Low Molecular Weight Heparin (LMWH), with VKA having fewer adverse effects in pregnancy. However, it is accepted that the use of Heparin should be recommended in the first trimester of pregnancy, due to the possibility of VKA to cross the placental barrier and harm the fetus. The results point to the need of adequacy and monitoring therapy from the first trimester to childbirth. Although there is consensus on the need of the drugs, there is a discussion regarding their use in pregnancy, because there is a significant incidence of adverse effects that still exist.

Keywords: anticoagulants, heart valve prosthesis, pregnant women.

1 INTRODUÇÃO

O período gestacional é caracterizado como pró-coagulante, visto que ocorre aumento do consumo de plaquetas e hemodiluição (ZUGAIB; FRANCISCO, 2019). Nesse sentido, a taxa aumentada de coagulação eleva o risco de tromboembolismo em mulheres grávidas com Válvulas Cardíacas Mecânicas (VCM) e, sendo assim, faz-se necessário o uso de anticoagulantes durante a gestação, como Antagonistas da Vitamina K (AVK) e Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM). No entanto, sabe-se que tal uso pode ocasionar riscos ao feto e à gestante (SOUZA *et al.*, 2016).

Os antagonistas da vitamina k são capazes de passar através da placenta e, conseqüentemente, podem interferir na organogênese, causando embriopatia e fetopatia, entre a 6^o e 12^o semana gestacional. Seu uso a partir do segundo trimestre correlaciona-se com aumento do risco de hemorragia intracraniana do neonato no trabalho de parto (VERHAMME; HERREGODS; DEWERF, 2017).

Sabe-se que é imprescindível a escolha adequada de fármacos não teratogênicos para cada idade gestacional. Ademais, o planejamento da anticoagulação em gestantes com próteses mecânicas ainda é uma questão controversa. Notam-se a obrigatoriedade na manutenção da anticoagulação, a substituição da varfarina por heparina no primeiro trimestre e o retorno da varfarina ao segundo trimestre. Outrossim, a partir do terceiro trimestre, recomenda-se a anticoagulação parenteral (TARASOUTCHI *et al.*, 2020).

No que tange à incidência das complicações advindas das VCM em mulheres grávidas, há um risco de 1.4% para mortalidade materna e múltiplas complicações significativas, o que inclui um risco de 23% para hemorragia e de 18.4% para perdas fetais. Nesse grupo, há uma incidência de trombose de VCM de 4.7%, sendo que, em 50% dos casos, ela ocorre em mulheres submetidas à transição do uso de AVK para o de HBPM no primeiro trimestre de gestação (HAGEN *et al.*, 2015).

O objetivo do presente estudo consiste em analisar a produção científica sobre o uso de anticoagulantes em pacientes grávidas portadoras de VCM, analisando a relação desses fármacos com a ocorrência de complicações tanto maternas quanto fetais. Além disso, almeja comparar a utilização de AVK com os inibidores dos fatores de coagulação, como a HBPM, e avaliar o planejamento de uso de anticoagulantes de acordo com o tempo de gestação nessas pacientes.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A gestação é um grande desafio para o organismo manter sua hemostasia, devido às diversas alterações necessárias para nutrição do feto e, posteriormente, o trabalho de parto. A hipercoagulabilidade que ocorre durante a gravidez tem como principal objetivo preparar o organismo para o momento do parto, a fim de evitar um estado hemorrágico. Os principais fatores de coagulação sofrem aumento: VIII, IX e X; da mesma forma, os níveis plasmáticos de fibrinogênio aumentam aproximadamente 50% e, em contrapartida, a fibrinólise cai. A esse cenário soma-se a queda de anticoagulantes endógenos: antitrombina e proteína S. Esse panorama faz com que a mulher esteja mais propensa a desenvolver um trombo (PILLAY *et al.*, 2016).

Em função da trombogenicidade dos materiais utilizados na confecção das VCM e dos jatos de refluxo que danificam células sanguíneas e ativam cascatas de coagulação, pacientes com esse tipo de prótese dependem permanentemente da terapia anticoagulante para evitar a formação de coágulos sanguíneos. Indivíduos com VCM não submetidos à terapia anticoagulante possuem elevado risco de eventos trombóticos valvares e, mesmo quando anticoagulados, os riscos são aparentes quando o *International Normalized Ratio* (INR) não está na faixa ideal de 2,0-3,0. Por outro lado, níveis de INR elevados trazem consigo riscos de sangramento espontâneo ou sangramentos relacionados ao trauma. Mesmo pacientes muito dedicados em manter as faixas ideais de INR estão sujeitos a flutuações graves que aumentam o risco de eventos trombóticos (HEAD *et al.*, 2015).

Durante o período gestacional, o estado de hipercoagulabilidade e sobrecarga hemodinâmica gera riscos elevados de intercorrências cardiovasculares adversas tanto para mulheres com VCM quanto seus fetos. Podem ser observados nesse subgrupo incidência aumentada de mortalidade materna e perinatal do feto, tromboembolismo, hemorragia obstétrica, prematuridade, malformações congênitas e abortos. Diante desse panorama, a aplicação de protocolos de anticoagulação em grávidas com VCM torna-se indispensável para a melhora prognóstica (LAWLEY *et al.*, 2015).

A vitamina K, encontrada em folhas verdes e nos óleos vegetais, é responsável por fazer a ligação do cálcio a fatores de coagulação dependentes dessa vitamina, como o II, VII, IX e X, e posterior ativação dos mesmos. Fármacos como a varfarina impedem a ativação da vitamina K e por consequência a ligação do cálcio aos fatores supracitados (KASPER, 2017).

Detalhadamente, ocorre uma inibição do Componente 1 da Vitamina K Epóxido Redutase (VKORC1, em inglês, *Vitamin K Epoxide Reductase Component 1*). Isso impede a redução da vitamina K em sua forma ativa, a hidroquinona, sendo essa uma inibição competitiva

devido à semelhança estrutural da varfarina e da vitamina K (RANG *et al.*, 2016). A varfarina é um derivado sintético da cumarina, composto encontrado em plantas. Além disso, é antagonista da vitamina K, que age de forma a reduzir a atividade dos fatores de coagulação, tendo como resultado a anticoagulação (HERLIHY *et al.*, 2020).

Para o início da ação desse fármaco, são necessárias de 8 a 12 horas. Seu efeito anticoagulante é advindo tanto da síntese parcialmente inibida quanto da degradação inalterada dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K. Sendo assim, a anticoagulação depende da meia vida de degradação de cada fator, sendo 6, 24, 40 e 60 horas para os fatores VII, IX, X e II, respectivamente. Para acelerar o início de ação da droga, pode-se usar até 0,75mg/kg. É necessário que haja acompanhamento do INR, que é a relação do tempo de protrombina do paciente e um valor padrão do tempo de protrombina, durante o tratamento com a varfarina e esse, em se tratando de doença trombotica, deve ser mantido entre 2,5 e 3,5 (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014).

Quanto à heparina, sua descoberta aconteceu em 1916 por um estudante que pesquisava substâncias coagulantes em diversos tecidos e encontrou uma atividade anticoagulante potente. O nome heparina foi pensado pela substância ser encontrada, primeiramente, em tecido hepático (RANG *et al.*, 2016). Trata-se de um polissacarídeo sulfatado, retirado dos tecidos de mamíferos com muitos mastócitos, e sua principal fonte de comercialização é derivada da mucosa intestinal suína (KASPER, 2017).

Quanto ao mecanismo de ação da heparina, ela se liga às células endoteliais e às proteínas plasmáticas. A antitrombina, que é um anticoagulante endógeno, exerce grande influência na atividade biológica da heparina. Sendo assim, ambas se juntam, acelerando em até 1000 vezes a degradação da trombina, do fator X e de vários outros fatores. Além da afinidade da heparina pela antitrombina, a heparina de baixo molecular também inibe o fator X ativado, resultando em um efeito anticoagulante de eficácia igual ao das heparinas de alto peso molecular (como a heparina não fracionada), com maior biodisponibilidade e maior facilidade posológica, podendo ser aplicadas uma ou duas vezes por dia (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014).

A heparina tem ação imediata quando administrada por via endovenosa; contudo, quando por via subcutânea, seu início atrasa até 60 minutos. Sua meia vida é de aproximadamente 40-90 minutos. Para seu monitoramento, utiliza-se o Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPA), e ajusta-se a dose da heparina para uma faixa entre 1,5 a 2,5 vezes o controle. Já a heparina de baixo peso molecular é administrada somente por

via subcutânea, tem meia vida mais longa do que a não fracionada, não prolonga o TTPA e, por isso, não necessita de monitorização de rotina, sendo mais simples de usar (RANG *et al.*, 2016).

São grandes os benefícios das válvulas cardíacas mecânicas, porém devem ser ponderados os altos riscos de complicações tromboembólicas e a necessidade de anticoagulação ao longo da vida. Isso é observado, principalmente, em mulheres em idade reprodutiva, devido ao estado pró-trombótico da gravidez e aos efeitos teratogênicos das medicações, especialmente em altas doses, apresentando preocupações únicas em relação ao manejo clínico (DHILLON *et al.*, 2018).

Até o momento, não há consenso sobre o regime ideal de anticoagulação nessas mulheres (REGTIZ *et al.*, 2018). Os antagonistas da vitamina K orais estão associados a um risco trombótico menor do que as heparinas administradas por via parenteral, mas podem atravessar a placenta, resultando em perda gestacional e malformações fetais; enquanto as heparinas que não atravessam a placenta resultam em menores riscos para o feto, embora com maior risco materno de trombose e morte (SOUZA *et al.*, 2017). Por essas razões, esses dois anticoagulantes são comumente usados de forma estratégica, sendo a heparina no primeiro trimestre e os AVKs posteriormente, o que confere benefício materno máximo, minimizando o risco fetal (KEEPANASSERI *et al.*, 2021).

Durante o primeiro trimestre da gestação ainda é debatido qual o agente anticoagulante de escolha para mulheres em uso de válvula cardíaca mecânica. No entanto, sabe-se o potencial teratogênico da varfarina, restringindo seu uso durante o primeiro trimestre, apesar de sua melhor eficácia. Dessa maneira, *The American College of Cardiology e American Heart Association* indicam heparina não fracionada intravenosa contínua ajustada a dose ou heparina de baixo peso molecular subcutânea ajustada a dose, se dose de varfarina necessária para INR terapêutico maior que 5 mg/dia (ÍSCAN *et al.*, 2018).

No segundo e terceiro trimestres, orienta-se o retorno da anticoagulação oral heparínica, já que abreviar o tempo de anticoagulação heparínica reduz a incidência de efeitos adversos à gestante e risco de embriopatia. Objetiva-se manter as doses de varfarina com as metas de antes da gestação, fazendo controle semanal ou quinzenal da INR. A reintrodução da varfarina deve ser concomitante ao uso de HBPM ou HNF até que se atinja valores ideais de INR (AVILA *et al.*, 2020).

Com 36 semanas gestacionais, a hospitalização para o parto deve ser programada para que se possa utilizar HBPM por via subcutânea ou HNF por via endovenosa em doses terapêuticas. Em casos de partos prematuros sob anticoagulação, deve-se optar por cesárea e considerar o uso de complexo protrombínico. Em ausência de complicações 6h após o parto,

deve-se introduzir a anticoagulação similar ao do momento pré-parto. Após 48h, a varfarina deve ser prescrita e o INR acompanhado até alcançar o valor de 2, momento em que pode ser conferida a alta hospitalar da gestante (AVILA *et al.*, 2020).

A título de exemplificação, no Reino Unido, a incidência de mulheres com próteses valvares é de 3,7 por 100.000 gestantes e há uma taxa significativamente alta de morte materna e morbidade materna e fetal grave (VANAUSE *et al.*, 2017). Logo, nota-se a importância de identificar os principais acontecimentos que levam a esse desfecho. Para mulheres que tomam AVK durante a gravidez, há um risco de 2% de eventos adversos fetais/neonatais relacionados ao anticoagulante. Embora o tratamento sequencial elimine o risco de embriopatia relacionada ao anticoagulante, permanece o risco de 1.4% de fetopatia (SOUZA *et al.*, 2017).

Não há eventos adversos fetais relacionados ao medicamento em mulheres que tomam HBPM, pois as heparinas não atravessam a placenta, entretanto a incidência de trombose valvar no primeiro trimestre é significativamente maior nos pacientes em terapia anticoagulante com heparina. Ademais, a incidência de trombose valvar no primeiro semestre foi maior nos pacientes que fizeram anticoagulação com heparina do que nos que fizeram com a varfarina. Já quanto ao aborto espontâneo, por outro lado, a diferença entre esses dois grupos não teve significância estatística (WANG *et al.*, 2017).

Em outro trabalho, foi visto que o risco de trombose na gestação quando se usa varfarina é de 4%, 9% com o uso de heparina não fracionada no primeiro semestre e 33% só com heparina não fracionada. Sabe-se que os efeitos colaterais da varfarina no feto são dose-dependentes. Sendo assim, o risco de embriopatia foi maior que 8% nos pacientes que usaram mais de 5 mg por dia, enquanto nos que usaram menos de 5 mg por dia foi menor que 3%. Eventos tromboembólicos foram vistos em 4 a 22% das mulheres grávidas tratadas com heparina de baixo peso molecular. Por fim, a incidência de abortamentos espontâneos foi de 4,6 a 50 % e a troca do tipo de droga anticoagulante não demonstrou melhora nos resultados fetais (ISCAN *et al.*, 2018).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante dos dados apresentados, a AVK oral, comparada com a HBPM parenteral, apresenta um risco menor de desfecho adverso no período gestacional, embora seja mais fetotóxica por atravessar a barreira placentária. Apesar de ambas serem utilizadas, há preferência pelo uso de heparina no 1º trimestre da gestação. Além disso, a monitorização desses pacientes por INR ou TTPA é mandatória. O esquema de fármacos mais utilizados ainda é motivo de discussões, devido à incidência de efeitos adversos significativos, como o

abortamento e o risco de hemorragia, sendo necessário estudá-los, a fim de determinar um fator causal que possa ser eliminado e substituído, para a adoção de um regime terapêutico com menores riscos.

REFERÊNCIAS

- AVILA, W. S. *et al.* Posicionamento da Sociedade Brasileira de Cardiologia para Gravidez e Planejamento Familiar na Mulher Portadora de Cardiopatia – 2020. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 114, p. 849-942, jun. 2020.
- DHILLON, S. K. *et al.* “High-Versus Low-Dose Warfarin-Related Teratogenicity: A Case Report and Systematic Review.” **Journal of obstetrics and gynaecology Canada**, v. 40, n. 10, p.1348,2018.
- HAGEN, I. M. *et al.* Pregnancy in women with a mechanical heart valve. **Circulation**, v. 132, n. 2, p. 132–142, 2015.
- HEAD, S. J. *et al.* Mechanical versus bioprosthetic aortic valve replacement. **European heart journal**, v. 38, p. 2183-2191, abr. 2017.
- HERLIHY, D. *et al.* Primary prophylaxis for venous thromboembolism in people undergoing major amputation of the lower extremity. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 7, n. 7, p. CD010525, 2020.
- İSCAN, H. Z. *et al.* Anticoagulation therapy in pregnant women with mechanical heart valve. **Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.**, v. 26, n.1, p. 38-44, jan. 2018.
- KASPER, D. L. **Medicina interna de Harrison**. 19 ed. Porto Alegre: AMGH Editora, 2017. 3048p.
- KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia Básica e Clínica**. 12ª edição. Rio de Janeiro. McGraw-Hill, 2014. 1242p.
- KEEPANASSERIL, A. *et al.* Alternatives to Low Molecular Weight Heparin for Anticoagulation in Pregnant Women with Mechanical Heart Valves in Middle-Income Countries: A Cohort Study. **Global heart**, v. 16, p.168, 2021.
- LAWLEY, C. M. *et al.* Prosthetic heart valves in pregnancy, outcomes for women and their babies: a systematic review and meta-analysis. **BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology**, v. 122, p. 1446-1455, jun. 2015.
- PILLAY, P. *et al.* Physiological changes in pregnancy. **Cardiovasc J Afr.**, v. 27, n.2, p. 89-94, mar-abr. 2016.
- RANG, H. P. *et al.* **Henderson G. Rang & Dale. Farmacologia**. 8ª edição. Rio de Janeiro, Elsevier, 2016. 784p.
- REGTIZ, V. *et al.* 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. **European heart journal**, v. 1, n. 39, p. 34, 2018.
- SOUZA, R. *et al.* “Anticoagulation for pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review and meta-analysis.” **European heart journal**, v. 38, n. 19, p. 1509, 2017.
- SOUZA, R. *et al.* Optimal Anticoagulation for Pregnant Women with Mechanical Heart Valves. **Seminars in Thrombosis and Hemostasis**, v. 42, n. 7, p. 798–804, 2016.
- TARASOUTCHI, F. *et al.* Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias – 2020. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 115, n. 4, p. 720-775, out. 2020.

VANAUSE, S. *et al.* “Pregnancy outcomes in women with mechanical prosthetic heart valves: a prospective descriptive population based study using the United Kingdom Obstetric Surveillance System (UKOSS) data collection system.” **BJOG: an international journal of obstetrics and gynecology**, v. 124, n. 9, p. 1441, 2017.

VERHAMME, P.; HERREGODS, M. C.; DEWERF, F. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: Protecting mother or child? **European Heart Journal**, v. 38, n. 19, p. 1517–1519, 2017.

WANG, J. L. *et al.* “Comparison of anticoagulation regimens for pregnant women with prosthetic heart valves: A meta-analysis of prospective studies. **Cardiovasc Ther.**, v. 35, n. 10, p. 6, 2017.

ZUGAIB, M.; FRANCISCO, R. P. V. Zugaib obstetrícia. Barueri, SP: Manole, 2019. 1424p.