

Comparação da Aplicação da EER Hema-Obs a 250 Gestações da Consulta de Hematologia-Obstetrícia do Centro Hospitalar São João, Portugal Versus EER Galit Sarig a 90 Gestações no Rambam Health Care Campus, Israel



Comparing the Application of Hema-Obs RSS to 250 Pregnancies from Obstetrics/Hematology Consultation in Centro Hospitalar São João, Portugal with the Application of Galit Sarig RSS to 90 Pregnancies from Rambam Health Care Campus, Israel

Ana SALSELAS¹, Inês PESTANA², Francisco BISCHOFF¹, Mariana GUIMARÃES², J. (Nome próprio) Aguiar ANDRADE³
Acta Med Port 2015 Mar-Apr;28(2):xxx-xxx

RESUMO

Introdução: Na consulta de Hematologia-Obstetrícia do Centro Hospitalar São João EPE, as grávidas com trombofilias, episódios trombóticos anteriores e/ou história familiar de trombofilia são avaliadas e medicadas, recorrendo a uma escala de estratificação de risco (EER Hema-Obs).

Objetivos: Pretende-se, com este trabalho, avaliar a eficácia desta escala de estratificação de risco, comparando-a com uma escala semelhante, desenvolvida e publicada por Sarig (escala de estratificação de risco Sarig).

Material e Métodos: Procedeu-se às seguintes comparações: distribuição, por grupos de risco, obtida pela aplicação das duas escalas, em simultâneo, a 250 grávidas seguidas, na consulta do Centro Hospitalar São João EPE; sensibilidade e especificidade para cada uma das escalas (teste DeLong aplicado às curvas Receiver Operating Characteristic); desfechos nas gestações seguidas no Centro Hospitalar São João EPE e pelo grupo de Sarig no Rambam Health Care Campus (Israel).

Resultados: A estratificação de risco nas 250 grávidas foi: a) com a escala de estratificação de risco Hema-Obs - Risco Materno (29%), Alto Risco Materno-Fetal (47%), Muito **alto** Risco Materno-Fetal (24%); b) com a escala de estratificação de risco Sarig - Baixo (24%), Intermédio (53%), Alto (16%), Muito Alto (7%). Aplicando as curvas Receiver Operating Characteristic a ambas as escalas, resultam áreas calculadas de 58,8% para a escala de estratificação de risco Hema-Obs e de 38,7% para a escala de estratificação de risco de Sarig, correspondendo a uma diferença estatisticamente significativa ($p = 0,0006175$ pelo teste de DeLong). Nas gestações acompanhadas no Centro Hospitalar São João EPE verificaram-se 91% de gestações bem-sucedidas e 9% de abortamentos; nas gestações acompanhadas por Sarig verificaram-se 82% de gestações bem-sucedidas e 18% de abortamentos.

Conclusões: Conclui-se que a escala de estratificação de risco Hema-Obs constitui um suporte eficaz para estratégias terapêuticas de acompanhamento clínico.

Palavras-chave: Estudo Comparativo; Gravidez; Israel; Medição de Risco; Portugal. Trombofilia.

ABSTRACT

Introduction: Pregnant women with thromboembolic diseases, previous thrombotic episodes or thrombophilia family history were supervised in a multidisciplinary Obstetrics/Hematology consultation in Centro Hospitalar São João EPE, Porto, Portugal. For the evaluation and medication of these women, a risk stratification scale was used.

Purposes: The aim of this study was to validate a Risk Stratification Scale and thromboprophylaxis protocol by means of comparing it with a similar scale, developed and published by Sarig.

Material and Methods: We have compared: The distribution, by risk groups, obtained through the application of the two scales on pregnant women followed at Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal, consultation; the sensibility and specificity for each one of the scales (DeLong scale, applied to Receiver Operating Characteristic) curves; the outcomes in pregnancies followed in Hospital São João, Porto, Portugal

Results: According to our Hema-Obs risk stratification scale, 29% were allocated to low-risk, 47% to high-risk and 24% to very-high-risk groups. According to Galit Sarig risk stratification scale, 24% were considered low-risk, 53% moderate, 16% high-risk and 7% as very high-risk group. In our study we observed 9% of spontaneous abortions, in comparison with 18% in the Galit Sarig cohort. From the application of Receiver Operating Characteristic curve to both risk stratification scales, the results of the calculated areas were 58,8% to our Hema-Obs risk stratification scale and 38,7% to Galit Sarig risk stratification scale, with a Delong test significance of $p = 0.0006175$.

Conclusions: We concluded that Hema-Obs risk stratification scale is an effective support for clinical **monitoring** therapeutic strategies.

Keywords: Comparative Study; Israel; Portugal; Pregnancy; Risk Assessment comparative study; Thrombophilia.

1. Serviço de Imuno-Hemoterapia. Centro Hospitalar de S. João. Porto. Portugal.

2. Serviço de Ginecologia e Obstetrícia. Centro Hospitalar de S. João. Porto. Portugal.

3. Serviço de Hematologia Clínica. Centro Hospitalar de S. João. Porto. Portugal.

Recebido: 23 de Janeiro de 2014 - Aceite: 02 de Outubro de 2014 | Copyright © Ordem dos Médicos 2015

INTRODUÇÃO

A gravidez constitui um estado de hipercoagulabilidade de **fisiológica** que resulta do aumento da concentração de alguns factores da coagulação e da diminuição da concentração de inibidores, sobretudo da proteína S.^{1,2} Verifica-se, ainda, um decréscimo da actividade fibrinolítica, em resultado da diminuição dos níveis tecidulares do activador do plasminogénio e do aumento dos níveis do inibidor do activador do plasminogénio (PAI).^{2,5-7}

Por outro lado, produz-se um aumento da estase venosa a partir da fase inicial da gravidez, como resultado da actuação da progesterona nas paredes das veias e **por** factores mecânicos adversos ao retorno venoso, condicionado pelo crescimento do útero grávido.³

A gravidez associa-se, portanto, a um risco aumentado de doença tromboembólica venosa, sendo o tromboembolismo pulmonar a principal causa directa de mortalidade materna.⁹⁻¹¹ No entanto, o **seu** risco absoluto permanece baixo, verificando-se uma incidência de 1 caso para cada 1000 gestações.^{1,6,7,9-12}

Vários estudos sugerem, ainda, a existência da associação entre o risco tromboembólico e complicações gestacionais, nomeadamente, pré-eclâmpsia, abortamentos de repetição, restrição de crescimento intra-uterino (IUGR) e défice de perfusão placentária.^{4,13}

Por conseguinte, a presença de factores de risco trombóticos constitui uma forte indicação clínica para a anticoagulação profilática na gravidez com heparinas de baixo peso molecular (HBPM),⁹⁻¹⁴ eficazes e seguras quer para o feto, **quer para a mãe** (não atravessam a barreira placentária) com risco hemorrágico e de trombocitopenia induzida pela heparina (HIT) mínimos **para a mãe** e muito baixo **risco** de fracturas osteoporóticas (0,04%). O efeito anticoagulante das HBPM é, pois, previsível e confiável e a monitorização laboratorial quase nunca será necessária.^{3,10}

A consulta de Hematologia-Obstetrícia do Centro Hospitalar São João EPE (CHSJ), de natureza multidisciplinar, destina-se a grávidas com patologia hematológica e tromboembólica. No total das consultas, 60% dos casos acompanhados correspondem a mulheres com doença hematológica benigna, maligna e portadoras de défices de factores da coagulação. Os restantes 40% dos casos, correspondem a mulheres com trombofilias, **com** episódios trombóticos anteriores (associados ou não a gestações prévias) e/ou com história familiar de trombofilia, diagnosticados na sequência de investigação clínica orientada por situações anteriores de mau desfecho obstétrico. Estas mulheres são submetidas a estratificação de risco, através da aplicação sistemática de uma Escala de Estratificação de Risco durante a própria consulta (EER Hema-Obs), de forma a determinar o tratamento a instituir e **que visa** a prevenção de acidentes trombóticos maternos e/ou desfechos obstétricos materno-fetais **adversos**, de causa vascular placentar.

OBJECTIVOS

Os autores têm como objectivo principal a avaliação da eficácia da escala de estratificação de risco aplicada na

consulta de Hematologia-Obstetrícia, (EER Hema-Obs), tendo em vista a melhoria contínua da qualidade do serviço prestado às grávidas que apresentam risco trombótico. Mais especificamente, **pretende-se** através da análise comparativa com os resultados publicados da aplicação de outra escala de estratificação de risco (Galit Sarig, 2009),¹ aferir o grau de adequabilidade daquele instrumento de diagnóstico, relacionando as tipologias dos grupos de risco com as estratégias terapêuticas e os resultados finais do acompanhamento das gestações.

MÉTODOS E RESULTADOS

A metodologia utilizada desenvolveu-se ao longo de três etapas sequenciais: I) aplicação em simultâneo das EER Hema-Obs. (Tabela 1) e EER de Galit Sarig et al (2009)¹ a 250 gestações seguidas na consulta de Hematologia-Obstetrícia por um período de 10 anos (2000-2010) e análise comparativa da distribuição por grupos de risco, obtida para cada escala; II) aplicação da curva Receiver Operating Characteristic (ROC)¹⁵ e do teste DeLong,¹⁵ à escala Hema-Obs e à escala de Galit Sarig, III) comparação do desfecho das gestações acompanhadas: a) CHSJ (250 gestações), Porto, Portugal e b) Galit Sarig (90 gestações), no Rambam Health Care Campus, Israel.¹

I) Aplicação das duas escalas de estratificação de risco a 250 gestações seguidas na Consulta de Hematologia-Obstetrícia do CHSJ

Na escala proposta por Galit Sarig (2009),¹ os factores de risco encontram-se agrupados em quatro categorias: história obstétrica, tipo de trombofilia, existência de eventos trombóticos anteriores e história familiar de tromboembolismo. A cada factor de risco corresponde uma pontuação (**score**), de cuja soma resulta uma pontuação final que atribui à grávida, um de quatro possíveis níveis de risco: baixo, intermédio, alto e muito alto. Na tabela de Galit Sarig não há referência específica à terapêutica, sendo apenas referida a administração de HBPM em associação com aspirina, sem qualquer referência à optimização da dose a administrar a cada grupo de risco.¹

Na escala EER Hema-Obs, para além de factores clínicos e laboratoriais, são ainda incluídos o risco fetal e a existência/ausência de um tratamento anti-coagulante anterior, permitindo definir três grupos de risco com tratamentos bem definidos: a) Alto risco materno: HBPM em dose profilática durante o puerpério (primeiras seis semanas após o parto); b) Alto risco feto-materno: tratamento com HBPM em dose profilática durante a gravidez e puerpério); c) Muito alto risco feto-materno: tratamento com HBPM em dose terapêutica durante a gravidez e puerpério.

Os resultados da estratificação de risco com aplicação da escala Hema-Obs em 250 gestações foram os seguintes: Muito alto risco feto-materno em 24% (61 casos); Alto risco feto-materno em 47% (117 casos); Alto risco materno em 29% (72 casos), (Fig.1).

Com a aplicação da escala de Galit Sarig os resultados

Tabela 1 – EER Hema – Obs [J. Aguiar Andrade (JAA) & Mariana Guimarães (MG)]

Classificação de risco	Factores de risco
Muito alto risco feto-materno	Qualquer um dos seguintes: - Mulheres em tratamento anticoagulante - Antitrombina III < 0,70 - Episódio tromboembólico durante a gravidez actual ou em gravidez anterior - Síndrome anti- fosfolipídico (SAF) - Homozigotia /dupla heterozigotia para FV Leiden e/ou PT G20210A
Terapêutica instituída	Enoxaparina 1 mg/Kg 12/12h via sc ou dalteparin : 100 UI/ kg 12/12h via sc ou tinzaparina: 175 UI/ kg 1x dia via sc durante toda a gestação e puerpério
Alto risco feto-materno	Qualquer um dos seguintes: - Episódio tromboembólico anterior fora da gravidez, sem factores de risco trombótico* e com Prot. C < 0,75 ou Prot. S < 0,30 ou resistencia Prot C activada aumentada - Antecedentes obstétricos de risco** - Abortamentos de repetição antes da 10ª semana (≥ 2 consecutivos; ≥ 3 intercalados) ≥ 1 morte do feto com morfologia normal por exame directo ou ecográfico - Crítérios analíticos de SAF isolados (sem critérios clínicos ou em primíparas) - Antecedentes tromboembólicos em familiares directos - Heterozigotia FV Leiden ou PT G20210A associado com Prot. C < 0,75 ou Prot. S < 0,30 ou ≥ 3 factores de risco trombótico
Terapêutica instituída	Enoxaparina: 40 mg/ dia via sc ou dalteparina: 5000 UI/ dia ou 4500 UI/ dia via sc durante a gestação e puerpério
Alto risco materno	Qualquer um dos seguintes - Episódio tromboembólico fora da gravidez com factor de risco mantido - Episódio tromboembólico fora da gravidez com 0,30 < Prot. S < 0,50 1-2 factores de risco trombótico com 0,30 < Prot. S < 0,50 - Heterozigotia simples para FV Leiden ou PT G20210A
Terapêutica instituída	Enoxaparina: 40 mg/ dia via sc ou dalteparina: 5000 UI/ dia ou tinzaparina 4500 UI/ dia via sc durante o puerpério

* Factores de risco trombótico: obesidade (IMC > 30, hiperlipidemia, varizes extensas, idade > 35 anos; hábitos tabágicos, multiparidade > 3)

** Antecedentes obstétricos de risco: morte fetal após a 20ª semana; pré-eclâmpsia grave; Síndrome HELLP; descolamento prematuro da placenta normalmente inserida (DPPNI); restrição crescimento intra-uterino (RCIU) biometria fetal < percentil 5)

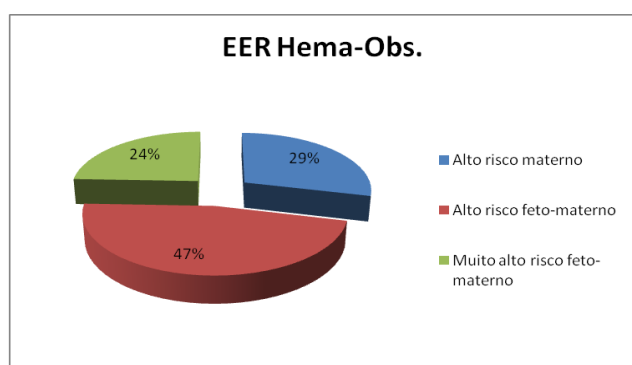


Figura 1 – Estratificação de risco com a EER Hema – Obs

foram: Muito alto risco em 7% (18 casos); Alto risco em 16% (40 casos); Risco intermédio em 53% (131 casos) e Baixo risco em 24% (61 casos), (Fig. 2).

A avaliação comparativa dos resultados **obtidos**, evidencia a elevada prevalência do grupo de alto risco feto-materno na EER Hema-Obs, enquanto que na EER de Galit Sarig a maior prevalência incide no grupo de risco

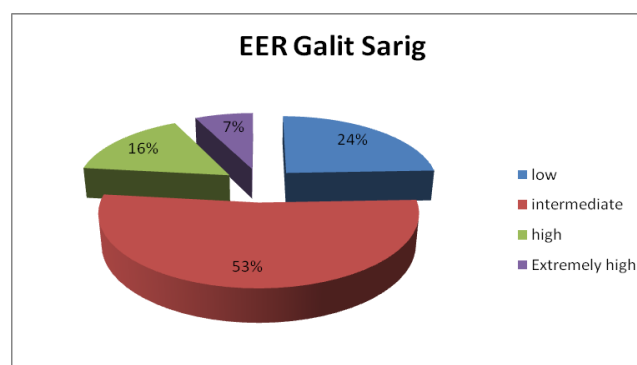


Figura 2 – Estratificação de risco com a EER Galit Sarig

intermédio.

Por outro lado, na EER de Galit, a percentagem de risco extremamente alta e que equivale ao muito alto risco feto-materno na EER Hema-Obs, é mais reduzida (7% vs 24%). Comparando de forma mais detalhada os casos de mais elevado risco, verifica-se que 7% das situações submetidas à EER de Galit têm classificação idêntica na EER

Hema-Obs, acrescentando esta última 43 casos (17%), quase todos resultando de riscos fetais.

Em síntese: da aplicação da escala EER Hema-Obs resulta uma sobrevalorização do risco, estratificando-o nos níveis alto e muito alto, enquanto que com a escala de Galit, o risco surge mais desvalorizado.

II) Aplicação da curva ROC e do teste DeLong às escalas Hema-Obs e de Galit Sarig

A curva ROC aplicada à escala Hema-Obs (Fig. 3) apresenta uma área calculada de 58,8%, comparativamente à área da curva ROC aplicada à escala de Sarig (Fig. 4), na qual se observa uma área calculada de 38,7%, traduzindo diferenças com elevada significância ($p = 0,0006175$, pelo teste de DeLong.)

As curvas ROC foram aplicadas à mesma população (250 grávidas do CHSJ).

III) Avaliação do desfecho das gestações acompanhadas

Nas 250 gestações acompanhadas no CHSJ, verificaram-se 91% de gestações bem-sucedidas (227 casos) e 9% de abortamentos/morte fetal (23 casos), (Fig. 5).

Nas 90 gestações acompanhadas no estudo de Galit Sarig,¹ são referenciadas 82% de gestações bem-sucedidas (74 casos) e 18% de abortamentos/morte fetal (16 casos), (Fig. 6).

DISCUSSÃO

Em comparação com a EER de Galit Sarig, a EER Hema-Obs revela uma aparente sobre-avaliação do risco, pois apresenta uma taxa significativa de gestações consideradas de muito alto risco (24% vs 7%).

Todavia, esta situação advém do facto de serem **ignorados** na EER de Galit Sarig, os riscos associados à própria gravidez, que são significativos. Consequentemente, a intervenção terapêutica que decorre desta última avaliação, menos intensa e sobretudo em menor número de gestações, parece ter consequências na taxa de abortamento/morte fetal, que surge duplicada em Galit Sarig (18%), relativamente ao CHSJ (9%).

O modelo logístico deste estudo não tem poder de discriminação para se poder afirmar que a EER Hema-Obs apresenta uma maior adequabilidade para a estratificação dos factores de risco em grávidas com risco trombótico. Esta afirmação justifica-se pelo facto desta última escala ter sido aplicada a um maior número de grávidas, o que se torna um factor **relevante**, na análise.

No entanto, podemos inferir que se a EER de Sarig fosse aplicada ao grupo de grávidas do CHSJ, menos mulheres seriam tratadas. Inversamente, se a EER Hema-Obs fosse aplicada ao grupo de grávidas do Rambam Health Care Campus, mais mulheres seriam tratadas.

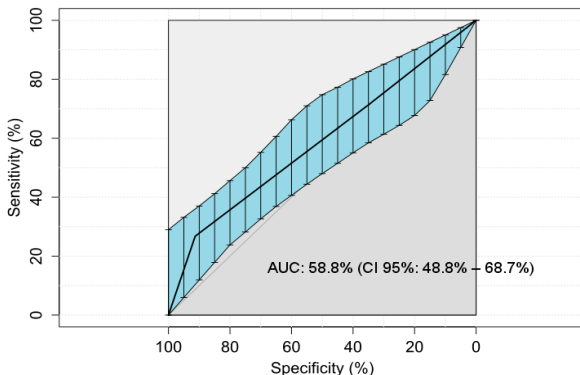


Figura 3 – Resultado da curva ROC aplicada à escala Hema-Obs

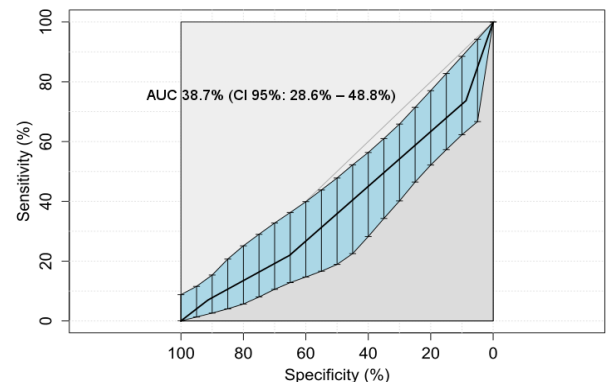


Figura 4 – Resultado da curva ROC aplicada à escala Galit Sarig

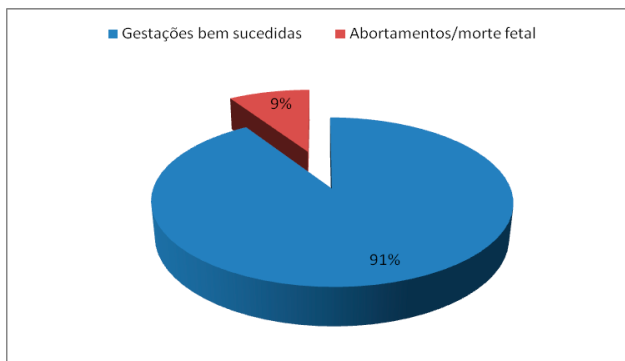


Figura 5 – Desfecho das gestações acompanhadas no CHSJ

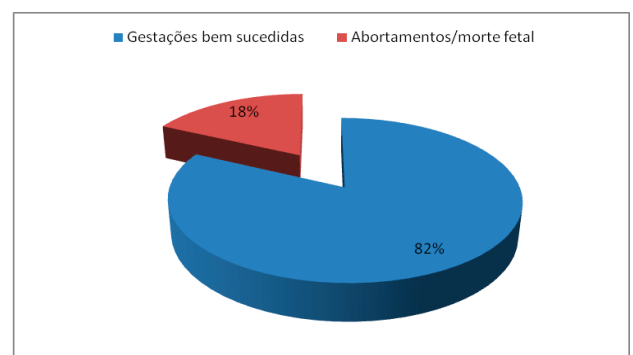


Figura 6 – Desfecho do grupo de grávidas acompanhado no Rambam Health Care Campus, Israel

CONCLUSÃO

Este estudo permite-nos concluir que, a EER Hema-Obs constitui um suporte eficaz de estratégias terapêuticas, melhorando os resultados finais do acompanhamento das gestações e, em última análise, a qualidade do serviço prestado à grávida e ao recém-nascido.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse relativamente ao presente artigo.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Os autores declaram não ter recebido qualquer subsídio relativo ao presente artigo.

REFERÊNCIAS

1. Sarig G, Vidergor G, Brenner B. Assessment and management of high-risk pregnancies in women with thrombophilia. *Blood Rev.* 2009;23:143-7.
2. Bremme K. Haemostasis in normal pregnancy, woman's issues in thrombosis and hemostasis. London: Martin Dunitz Ltd.; 2002.
3. Gray G, Nelson-Piercy C. Thromboembolic disorders in obstetrics. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2012;26:53-64.
4. Pabinger I. Thrombophilia and its impact on pregnancy. *Hamostaseologie.* 2008;28:130-4.
5. Lindqvist PG, Hellgren M. Obstetric thromboprophylaxis: the Swedish guidelines. *Adv Hematol.* 2011;2011:157483.
6. Macklon NS, Greer IA. Venous thromboembolic disease and gynaecology: the Scottish experience. *Scott Med J.* 1996;41:83-6.
7. Andersen BS, Steffensen FH, Sorensen HT, Nielsen GL, Olsen J. The cumulative incidence of venous thromboembolism during pregnancy and puerperium – an 11 year Danish population – based study of 63,000 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998;77:170–3.
8. Lewis G. Why Mothers Die 2000-2002. Sixth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Death. London: RCOG Press; 2004.
9. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: updates in diagnosis and management, *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012:203-7.
10. Jacobsen AF, Sandset PM. Venous thromboembolism associated with pregnancy and hormonal therapy. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2012;25319-32.
11. Lindqvist PG, Hellgren M. Obstetric thromboprophylaxis: the Swedish guidelines. *Adv Hematol.* 2011;2011:157483.
12. Wu P, Poole TC, Pickett JA, Bhat A, Lees CC. Current obstetric guidelines on thromboprophylaxis in the United Kingdom: evidence based medicine? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;168:7-11.
13. Martinelli I, Ruggerenti P, Cetin I, Pardi G, Perna A, Vergani P, et al. Heparin in pregnant woman with previous placenta-mediated pregnancy complications: a prospective, randomized, multicenter, controlled clinical trial. *Blood.* 2012;119:3269-75.
14. Bennett SA, Bagot CN, Arya R. Pregnancy and thrombophilia: the elusive link. *Br J Haematol.* 2012;157:529-42.
15. R-Project; [consultado 2014 Jan 8]. Disponível em: <http://www.r-project.org>.