

Eventos tromboembólicos na gestação e puerpério: revisão sistemática e recomendação atual

Thromboembolic events in pregnancy and puerperium: systematic review and current recommendation

Denise Medeiros Pontes¹
Leopoldo Gurgel Barroso Pimentel²
Francisco Herlânio Costa Carvalho³

Palavras-chave

Tromboembolia venosa
Prevenção de doenças
Gravidez
Período pós-parto

Keywords

Venous thromboembolism
Disease prevention
Pregnancy
Postpartum period

Resumo

Os eventos tromboembólicos são a principal causa de morte materna em países desenvolvidos. A incidência desses eventos varia entre 0,76 a 1,72 a cada 1.000 gestações, sendo quatro a cinco vezes mais frequente que em mulheres não grávidas. Dois terços dos casos de trombose venosa profunda ocorrem durante a gestação e são igualmente distribuídos nos três trimestres, enquanto 43 a 60% dos episódios de embolia pulmonar ocorrem no período puerperal. Os principais fatores de risco são: história familiar ou pessoal, trombofilia, idade maior que 35 anos, obesidade, multiparidade e cesariana. Este artigo propôs-se a revisar o mecanismo fisiopatológico dos eventos tromboembólicos na gestação, sua terapia e profilaxia; comparando as diversas opções terapêuticas quanto aos benefícios e aos riscos maternos e fetais. Sempre que disponíveis são oferecidos os graus de recomendação de cada conduta adotada.

Abstract

Thromboembolic events are the leading cause of maternal death in developed countries, with an incidence that varies from 0.76 to 1.72 per 1,000 pregnancies, four to five times more frequent than in non-pregnant women. Two-thirds of deep venous thrombosis cases occur during pregnancy, equally distributed within the three trimesters, while 43–60% of pulmonary embolism events occur during postpartum. Important risk factors include: personal or family history, thrombophilia, age over 35, obesity, multi-parity and prior cesarean. This article aimed to review the pathophysiological mechanism of thromboembolic events during pregnancy, its treatment and prophylaxis; analyzing various treatment options, their benefits and comparing their maternal and fetal risks. Each degree of recommendation is shown when available.

¹Acadêmica de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC) – Fortaleza (CE), Brasil.

²Médico pela Faculdade de Medicina da Universidade de Fortaleza (Unifor) – Fortaleza (CE), Brasil.

³Mestrado e Doutorado em Obstetrícia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) – São Paulo (SP); Professor Adjunto do Departamento de Saúde Materno Infantil da UFC – Fortaleza (CE); Professor do Mestrado em Saúde Pública da UFC – Fortaleza (CE), Brasil.

Endereço para correspondência: Denise Medeiros Pontes – Avenida Washington Soares, 5353, bloco 4, apto. 402 – CEP: 60830-005 – Fortaleza (CE), Brasil – E-mail: denimedeiros@hotmail.com

Introdução

Embolia pulmonar (EP) e trombose venosa profunda (TVP) constituem dois componentes de um só processo fisiopatológico chamado tromboembolismo venoso (TEV)¹ (D). A EP ocorre, geralmente, em consequência de uma TVP, mas muitas vezes a trombose não é diagnosticada antes da ocorrência da embolia² (D).

Os eventos tromboembólicos estão entre as principais causas de morbidade materna e mortalidade no período gestacional e puerperal^{2,3} (D). Enquanto a principal causa de morte materna em países em desenvolvimento é a hemorragia, os eventos tromboembólicos são a principal causa de morte materna em países desenvolvidos, onde o óbito por hemorragia é prevenido⁴ (B). A incidência desses eventos varia entre 0,76 a 1,72 a cada 1.000 gestações, sendo quatro a cinco vezes mais frequente que em mulheres não grávidas⁵ (B). Uma meta-análise mostrou que dois terços dos casos de TVP ocorriam durante a gestação e eram igualmente distribuídos nos três trimestres, enquanto 43 a 60% dos episódios de EP ocorriam no período puerperal^{4,6,7} (B). A TVP em membro inferior é o tipo mais comum de tromboembolismo venoso durante a gravidez⁸ (B). Aproximadamente 30% de episódios isolados de embolia pulmonar estão associados com TVP silenciosa, e em pacientes que apresentam sintomas de TVP a frequência de embolia pulmonar é em torno de 40–50%¹ (D).

O risco de tromboembolismo venoso, somado ao estado gravídico, é ainda maior se estiver associado a outros fatores, como história familiar ou pessoal de TEV, trombofilia, idade maior que 35 anos, obesidade e grande paridade^{9,10} (D). O parto cesáreo também aumenta significativamente o risco de fenômenos tromboembólicos se comparado ao parto vaginal¹¹ (B).

Em adição à morbidade imediata, o TEV também está associado à morbidade em longo prazo. A EP traz um risco de subsequente desenvolvimento de hipertensão pulmonar, enquanto a TVP está associada a um significativo risco de tromboes recorrentes e de insuficiência venosa, provocando sequelas que vão desde edema e alterações na pele até ulcerações e necrose tissular, caracterizando a síndrome pós-trombótica. Além das consequências para sua própria saúde, as mulheres que sofrem de TEV estão mais sujeitas a ter um desfecho gestacional desfavorável, incluindo descolamento prematuro de placenta, pré-eclampsia, restrição do crescimento intrauterino, óbito fetal e abortos recorrentes^{6,12} (B).

Este artigo teve como objetivo revisar os principais tópicos sobre tromboembolismo venoso na gravidez e puerpério e

as recomendações atuais para sua prevenção e tratamento, uma vez que a identificação precoce dos fatores de risco e instituição de uma profilaxia adequada podem diminuir a incidência de TEV durante o período gestacional e puerperal e se tornam de fundamental importância na prática obstétrica contemporânea¹³ (D).

Metodologia

Foi realizada uma pesquisa nas bases de dados PubMed e SciELO, com os seguintes descritores (em português e inglês) para a revisão bibliográfica: tromboembolismo venoso/*venous thromboembolism*; gravidez/*pregnancy*; puerpério/*puerperium*; tromboprofilaxia/*thromboprophylaxis*; tratamento/*treatment*; trombofilia/*thrombophilia*; heparina não fracionada/*unfractionated heparin*; heparina de baixo peso molecular/*low molecular weight heparin*. A pesquisa foi realizada para o período de 2000 a 2012. Também foram buscadas referências clássicas citadas pelos trabalhos das bases de dados. Foram selecionados 63 artigos; porém, após trabalhos em outros idiomas que não o inglês e o português, e trabalhos publicados em revistas com fator de impacto menor que 1,0 serem excluídos, permaneceram 35 artigos. Os critérios de inclusão foram trabalhos que avaliassem os fatores de risco de desenvolvimento de tromboembolismo na gravidez e no puerpério, métodos profiláticos e terapêuticos, assim como suas indicações, eficácia, potenciais complicações e contra-indicações.

Fatores de risco

A instituição de tromboprofilaxia específica depende da identificação do nível de risco em que uma grávida se encontra. Idealmente, tais avaliações de risco devem ser feitas antes ou no começo do período gestacional¹⁴ (D). A gravidez em si gera um estado de hipercoagulabilidade que, somado à estase sanguínea e a fatores endoteliais, predispõe a gestante ao TEV^{9,13} (D).

A trombofilia, uma entidade que inclui desordens hereditárias e adquiridas associadas a um aumento na tendência ao desenvolvimento de TEV, é um dos principais determinantes dessa complicação durante a gestação. As principais condições hereditárias de trombofilia incluem deficiência de antitrombina, proteína C e proteína S, mutações do gene da protrombina e fator V de Leiden, homozigose para metileno-tetraidrofolato redutase e hiperhomocisteinemia¹⁵ (D). Como estados trombofílicos adquiridos, podemos citar a síndrome

do anticorpo antifosfolípido (SAF) e a síndrome nefrótica com consequente diminuição dos níveis de antitrombina. É interessante notar que mulheres com SAF e hiperhomocisteinemia têm um risco elevado tanto para trombose venosa quanto para arterial. A abordagem terapêutica para essas gestantes deve incluir, portanto, doses baixas diárias de aspirina¹³ (D). Estudos sugerem que pelo menos 50% dos casos de TEV durante a gravidez estão associados com alguma trombofilia hereditária ou adquirida; no entanto, eventos tromboembólicos acontecem em apenas 0,1% das gestantes com trombofilia¹ (D). Portanto, o rastreamento de trombofilia não se faz necessário a todas as gestantes.

Fatores obstétricos, tais como parto cesáreo — especialmente se feito de emergência —, parto vaginal operatório, hemorragias obstétricas, hiperêmese gravídica e pré-eclâmpsia e fatores relacionados à paciente, como história pessoal ou familiar de TEV, idade maior que 35 anos, obesidade, presença de varizes, problemas clínicos significativos (síndrome nefrótica, cardiopatias), infecções ativas, paraplegia, desidratação, imobilidade, viagem longa recente, abuso de drogas intravenosas e hiperestimulação ovariana já estão bem estabelecidos como fatores que aumentam o risco de TEV na gravidez. É curioso observar que TEV em decorrência de hiperestimulação ovariana acontece usualmente na veia jugular interna, apresentando-se com dor no pescoço e edema¹⁴ (D).

Fisiopatologia do tromboembolismo venoso na gravidez

Hipercoagulabilidade, estase sanguínea e lesão endotelial caracterizam a tríade clássica de Virchow de fatores subjacentes ao TEV e ocorre fisiologicamente no curso da gravidez e pós-parto, mesmo não complicado^{2,12} (D). Mudanças associadas à gestação resultam em aumento fisiológico da capacidade e distensibilidade do sistema venoso³ (D).

Níveis plasmáticos de fatores da coagulação como os II, VII, VIII, X e de von Willebrand estão elevados durante a gravidez e contribuem para o estado pró-trombótico, assim como a produção elevada de fibrinogênio. Há também uma resistência adquirida ao anticoagulante endógeno, a proteína C ativada, e uma redução dos níveis de proteína S, um cofator da proteína C¹⁶ (D). Embora haja resistência à proteína C, seus níveis plasmáticos permanecem normais³ (D). Além disso, a fibrinólise é inibida pelo aumento dos níveis de inibidores 1 e 2 do fator ativador de plasminogênio, sendo este último derivado da placenta, principalmente durante o terceiro trimestre de gestação^{2,12} (D).

Relativa estase venosa em membros inferiores, medida por ultrassom, é observada durante a gravidez com uma

redução de até 50% no fluxo sanguíneo venoso por volta de 25–29 semanas de gestação, atingindo um pico em torno da 36ª semana e voltando ao fluxo não gravídico cerca de 6 semanas pós-parto¹² (D). Curiosamente, cerca de 70 a 90% das TVP ocorrem nas veias do membro inferior esquerdo, possivelmente em decorrência do efeito compressivo da artéria ilíaca sobre elas⁸ (B). Mais de 70% das TVP na gravidez são iliofemorais, enquanto em mulheres não grávidas esse território é acometido em aproximadamente 9% dos casos, a maioria comprometendo veias da panturrilha^{1,2} (D).

Finalmente, algum grau de lesão endotelial nos vasos pélvicos ocorre durante o parto vaginal ou a cesariana e pode contribuir na fisiopatogenia do tromboembolismo puerperal^{2,12} (D).

Terapia anticoagulante

Heparínicos X Cumarínicos

Extensa experiência clínica e estudos retrospectivos têm estabelecido a heparina como sendo o anticoagulante mais seguro para ser usado durante a gravidez, por não cruzar a placenta e, conseqüentemente, não causar efeito teratogênico ou hemorragia no feto^{1,3,12,17,18} (D). Agentes cumarínicos, como a warfarina, cruzam a barreira placentária e podem causar embriopatia (hipoplasia nasal, epífises com calcificação em pontilhado, membros e falanges encurtados), anormalidades no Sistema Nervoso Central, hemorragia fetal e aumento no risco de aborto e por isso seu uso não é indicado ou deve ser limitado a período de menor risco^{1,9,19,20} (D). O risco de desenvolver embriopatia por warfarina é maior entre a 6ª e 12ª semanas de gestação, enquanto as anormalidades do Sistema Nervoso Central podem ocorrer com exposição em qualquer trimestre. O uso de warfarina no segundo e começo do terceiro trimestre está associado com hemorragia intracraniana fetal e esquizocefalia¹⁸ (D).

Alguns autores recomendam o uso de warfarina durante a gravidez em algumas circunstâncias especiais, como em mulheres portadoras de válvulas cardíacas mecânicas²¹ (D), aquelas que tiveram recorrência enquanto recebiam heparina e aquelas com contra-indicações ao uso de heparina³ (D).

A warfarina não induz efeitos anticoagulantes em crianças que se alimentam de leite materno e, portanto, pode ser usada com segurança no período de pós-parto^{17,21,22} (D).

Heparina não fracionada X Heparina de Baixo Peso Molecular

Heparina não fracionada (HNF) é uma mistura heterogênea de cadeias com pesos moleculares entre 3.000 e 30.000 daltons, com apenas um terço dessas moléculas

exibindo atividade anticoagulante. Possui uma meia-vida curta; portanto, deve ser administrada por via endovenosa para o tratamento de tromboembolismo venoso. A heparina de baixo peso molecular (HBPM) é derivada de uma despolimerização da heparina não fracionada, resultando em cadeias menores de 3.800 a 5.000 daltons e possui melhores propriedades farmacodinâmica e farmacocinética que a HNF e, portanto, resposta anticoagulante mais previsível. Além disso, a HBPM possui uma meia-vida plasmática mais longa, permitindo ser administrada uma ou duas vezes por dia^{23,24} (D).

As vantagens da HBPM sobre a HNF incluem menor risco de reações alérgicas⁹ (D), de sangramento²⁵ (D), de trombocitopenia induzida por heparina e de fraturas osteoporóticas^{24,26,27} (A).

A literatura atual recomenda o uso da HBPM devido a menores efeitos colaterais e boa eficácia e segurança^{1,28,29,30} (A). Uma metanálise mostrou que a HBPM é pelo menos tão efetiva quanto a HNF em prevenir a recorrência de eventos tromboembólicos³¹ (A). A HNF pode ser usada no lugar da HBPM para o tratamento ou profilaxia de eventos tromboembólicos durante a gravidez em consequência do seu menor custo ou maior disponibilidade. Recomenda-se o monitoramento do tempo de tromboplastia parcial ativada (TTPA) durante seu uso³² (A).

Complicações maternas e efeitos colaterais da terapia anticoagulante

Complicações maternas da terapia anticoagulante são similares àquelas vistas em mulheres não grávidas e incluem dor no local da injeção, sangramento, trombocitopenia e osteoporose induzidas por heparina²⁸ (A). Em um estudo de coorte, o índice de sangramento em pacientes gestantes tratadas com HNF foi de 2%, compatível com os índices para sangramento associado com a terapia com heparina em mulheres não grávidas. Doses ajustadas de heparina subcutânea podem causar um estado anticoagulante persistente, o que pode complicar seu uso próximo ao parto. O mecanismo desse efeito prolongado é incerto; no entanto, uma maneira de evitar um efeito anticoagulante indesejado durante o parto em mulheres recebendo doses ajustadas de HNF subcutânea é interromper o uso da heparina 24 horas antes de uma indução eletiva de trabalho de parto. Complicações hemorrágicas parecem ser bastante incomuns com a heparina de baixo peso molecular^{29,30} (B). No, entanto, é sugerida a mesma abordagem antes do parto para pacientes que estiverem recebendo doses terapêuticas de HBPM¹⁷ (D).

Aproximadamente 3% de pacientes não grávidas recebendo HNF apresentam trombocitopenia imune mediada por IgG. Este evento deve ser diferenciado de uma trombocitopenia inicial, benigna e transitória que pode ocorrer no início do uso da HNF e de distúrbios específicos da gravidez, como trombocitopenia incidental da gravidez e síndrome HELLP (hemólise, elevação das enzimas hepáticas e diminuição de plaquetas). A trombocitopenia induzida por heparina (TIH) deve ser suspeitada quando a contagem de plaquetas cair para menos de 100.000/mm³ ou 50% dos valores de base 5 a 15 dias depois de iniciada a heparina. Para gestantes que desenvolvem trombocitopenia, o uso de heparinoides, como o danaparóide sódico, é recomendado pois é um agente antitrombótico efetivo, não cruza a placenta e tem pouca reação cruzada com a HNF e, portanto, raramente produz trombocitopenia. Embora a TIH possa acontecer também com a HBPM, o risco parece ser bem menor do que com o uso de HNF²⁸ (A).

Osteopenia induzida por heparina é relatada na gravidez, no entanto está normalmente associada com a administração de pelo menos 20.000 UI por dia por pelo menos seis meses. A osteopenia parece ser reversível na maioria dos casos³ (D). Osteoporose associada a tratamento em longo prazo com HNF é bem descrita tanto em animais quanto em humanos³³ (A). Foi relatado que fraturas vertebrais sintomáticas ocorrem em aproximadamente 2 a 3% dos pacientes e redução significativa da densidade mineral óssea parece ocorrer em mais de 30%. Diversas linhas de evidências sugerem que a HBPM tem menor risco de osteoporose que a HNF²⁸ (A).

Existe, ainda, risco de reações alérgicas ao uso da heparina, que se manifesta como lesões pruriginosas, eritematosas, no local da injeção. Mudar a preparação da heparina pode ajudar, mas é possível que ocorra reação cruzada. Esse tipo de reação deve ser distinguido de acidentes durante a injeção, que também pode manifestar-se com eritema¹² (D).

Riscos fetais com terapia anticoagulante

Alguns estudos retrospectivos sugeriam que a heparina estava associada com um aumento na incidência de aborto e prematuridade. No entanto, análises mais recentes apoiam a segurança e eficácia dessa droga³ (D).

Há duas complicações temidas com o uso materno de terapia anticoagulante: teratogênese e hemorragia. Nem a HNF nem a de HBPM cruzam a barreira placentária e, portanto, não têm potencial para causar hemorragia fetal ou teratogênese, embora sangramento na junção uteroplacentária seja possível^{17,22} (D).

Em contraste, antagonistas da vitamina K (AVK) cruzam a barreira placentária. A anormalidade fetal mais comum é a embriopatia por cumarínicos, que consiste em hipoplasia nasal e/ou epífises em pontilhado. Hipoplasia de membros também tem sido relatada em mais de um terço dos casos de embriopatia durante o primeiro trimestre de gravidez. O uso de cumarínicos até a 6ª semana de gestação parece ser seguro; no entanto, existe um risco definitivo de embriopatia se derivados cumarínicos forem usados entre a 6ª e a 12ª semanas de gestação. AVKs também têm sido associados com anormalidades do SNC depois de exposição durante qualquer trimestre. Dois padrões de lesão do SNC foram descritos: displasia da linha média dorsal (agenesia do corpo caloso, malformação de Dandy-Walker e atrofia da linha média cerebelar) e displasia ventro-mediana levando a atrofia óptica. Essas complicações são raras. Além disso, AVKs estão associados com perda fetal e podem causar complicações hemorrágicas, provavelmente porque o fígado do feto é imaturo e os níveis de fatores de coagulação fetais dependentes de vitamina K são normalmente baixos. Coagulopatia fetal é uma preocupação adicional no momento do parto²⁸ (A).

Embora estudos com animais tenham mostrado que aspirina pode aumentar o risco de anormalidades congênitas, dados de estudos com humanos são conflitantes. Novas evidências agora sugerem que baixa dose de aspirina durante o segundo e terceiro trimestres é segura para o feto e deve ser usada conforme indicações maternas. Embora a segurança do uso de aspirina durante o primeiro semestre permaneça incerta; não há evidências claras de danos ao feto²⁸ (A).

Profilaxia

A profilaxia para mulheres com evento prévio único de TVP tem sido bastante controversa até recentemente devido à grande variação de risco (1–13%) e às complicações da profilaxia¹² (D). O uso de HBPM em mulheres em alto risco de desenvolverem TEV na gravidez, embora alguns estudos mostrem considerável falha terapêutica em baixas doses, continua sendo o recurso farmacológico recomendado pelos *guidelines* atuais para a trombopprofilaxia na gravidez e puerpério^{28,34,35} (A).

Mulheres com TEV prévio sem trombofilia

Em mulheres com TEV único associada a fator de risco passado, sem fatores de risco atuais, e sem trombofilia, HBPM não deve ser prescrita rotineiramente no pré-natal¹

(D). Meias elásticas compressivas podem ser empregadas durante a gestação. No pós-parto, essas pacientes devem receber terapia anticoagulante por, pelo menos, seis semanas (por exemplo: Enoxaparina 40 mg ou Dalteparina 5000 UI/dia; ou cumarínico associado a HBPM até que o INR seja ≥ 2.0) associada ou não a meias elásticas compressivas^{12,28} (B).

Para mulheres com múltiplos episódios de TEV que não estejam em terapia anticoagulante de longa duração, existe um consenso de que estas deveriam receber profilaxia com HBPM ou HNF no pré-natal associada ao uso de meias elásticas compressivas. No puerpério, a paciente deve receber, no mínimo, seis semanas de profilaxia farmacológica com HBPM associada a Enoxaparina 40 mg ou Dalteparina 5000 UI/dia ou Warfarina ou anticoagulantes orais^{12,28} (B).

Mulheres com TEV prévio e trombofilia

Em mulheres com algum fator de risco (como obesidade) e/ou trombofilia ou TEV idiopática, há fortes argumentos que indicam profilaxia farmacológica no pré-natal. No pré-natal, deve-se considerar o uso profilático de HBPM²⁸ (A) em baixas doses (Enoxaparina 40 mg ou Dalteparina 5000 UI/dia) associado ou não ao uso de meias elásticas compressivas. Uma profilaxia mais intensa com HBPM é usualmente prescrita quando há deficiência de antitrombina (Enoxaparina 0,5–1 mg/kg a cada 12 horas ou Dalteparina 50–100 UI/kg a cada 12 horas); entretanto, muitas mulheres são mantidas em terapia anticoagulante de longa duração. No pós-parto, recomenda-se profilaxia anticoagulante (Enoxaparina 40 mg ou Dalteparina 5000 UI/dia; ou cumarínico associado a HBPM até que o INR seja ≥ 2.0) por seis semanas com ou sem uso de meias elásticas compressivas^{12,28} (A).

Às mulheres com episódio prévio único de TEV associado a algum fator de risco ou trombofilia que não estejam sob tratamento anticoagulante de longa duração, recomenda-se doses profiláticas ou intermediárias de HNF/HBPM no pré-parto ou acompanhamento clínico durante toda a gestação sucedido de anticoagulantes no pós-parto²⁸ (A).

Quando em uso de profilaxia de longa duração deve-se substituir o anticoagulante oral por HBPM²⁸ (A) até seis semanas gestacionais e iniciar o uso de meias elásticas compressivas¹² (D). Essas mulheres devem ser conduzidas como pacientes de risco muito alto para TEV durante o pré-natal e devem receber profilaxia anticoagulante durante toda a gestação. A dose de HBPM deve ser a mais próxima da dose usada no tratamento de TEV do que da dose usada na profilaxia de TEV (Enoxaparina 0,5–1 mg/kg a cada 12 horas ou Dalteparina 50–100 UI/kg a cada 12 horas). É im-

portante salientar que é mais vantajoso fazer injeções a cada 12 horas do que apenas uma vez ao dia devido ao aumento do *clearance* de heparínicos durante a gestação, baseando-se no peso durante o início da gestação. No puerpério, a paciente deve voltar a usar profilaxia anticoagulante oral de longa duração, além de usar meias elásticas compressivas^{12,28} (A).

Mulheres com trombofilia sem passado de TEV

A conduta para essas pacientes é bastante controversa¹⁵ (D). Segundo *American College of Chest Physicians* (ACCP) em *Guidelines on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy* (8^a e 9^a edições)^{27,28,34} para trombofilia diagnosticada laboratorialmente, assim como mulheres com histórico familiar positivo para TEV, mas que nunca sofreram TEV, vigilância ou profilaxia com HBPM ou HNF¹⁵ (D), associada ou não ao uso de meias elásticas compressivas, pode ser feita durante o pré-natal¹² (D), assim como o uso de anticoagulantes orais no puerpério¹⁵ (B). Deve-se realizar uma avaliação de risco individualizada para cada paciente¹⁵ (A).

Para mulheres com deficiência de antitrombina, o *guideline* atual da ACCP recomenda que seja feita profilaxia tanto no pré-natal quanto no puerpério¹⁵ (B). Existe um forte argumento defendendo o uso de HBPM (Enoxaparina 0,5–1 mg/kg a cada 12 horas ou Dalteparina 50–100 UI/kg a cada 12 horas) durante o acompanhamento pré-natal. No pós-parto, essas mulheres devem receber terapia anticoagulante por, pelo menos, seis semanas (Enoxaparina 40 mg ou Dalteparina 5000 UI, ou cumarínico associado a HBPM até que o INR seja ≥ 2) associada ou não ao uso de meias compressivas¹² (D).

Após cesárea ou parto vaginal

Mulheres submetidas a parto vaginal ou cesariano devem ser avaliadas quanto ao risco para TEV²⁸ (B). Na paciente submetida a parto abdominal, tromboprofilaxia (Enoxaparina 40 mg ou Dalteparina 5000 UI) deve ser prescrita se houver um ou mais fatores de risco como: indicação de cesariana de emer-

gência durante o trabalho de parto, idade maior que 35 anos ou IMC elevado¹² (D). Alguns autores recomendam a suspensão da terapia anticoagulante 24 horas antes de parto cesariano eletivo ou de indução de parto normal, ou imediatamente caso a paciente inicie trabalho de parto espontaneamente para diminuir o risco de complicações hemorrágicas. A meia-vida mais curta da HNF permite que as drogas dessa classe possam ser descontinuadas entre 4 a 6 horas antes do início da indução do trabalho de parto. Para diminuir o risco de hematoma espinal e peridural, os *guidelines* do Congresso Americano de Ginecologia e Obstetrícia e da Sociedade Americana de Anestesia Regional orientam para que se evite a realização de anestesia regional por, pelo menos, 24 horas após a última dose de HBPM em mulheres sob terapia anticoagulante e um intervalo de 12 horas quando a dose for profilática⁹ (D). Em parto vaginal, deve-se usar estratégia similar, com HBPM prescrita se houver dois ou mais fatores de risco ou um fator de risco maior, como obesidade mórbida¹² (D) (Quadro 1).

Outros métodos profiláticos

Hirudina

É um inibidor direto da trombina usado em pacientes não grávidas para o tratamento de trombocitopenia induzida pelo uso de heparina e em pacientes que necessitem de tromboprofilaxia como uma alternativa à heparina. Devido ao fato de ser permeável à barreira placentária, este agente não deve ser usado em mulheres grávidas. A hirudina tem sido usada em mulheres no período puerperal que apresentaram TIH, e esta não é detectável no leite materno. Em um relato de caso, a hirudina foi usada com sucesso em uma paciente grávida, portadora de lúpus eritematoso sistêmico e história de TVP recorrente com quadro de trombocitopenia induzida por heparina que era tratada com Dalteparina e também apresentava reação cruzada com danaparoides. Foi realizada anticoagulação com 15 mg de r-hirudina subcutânea duas vezes por dia a partir da 25^a semana

Quadro 1 - Profilaxia para TEV em gestantes

Pacientes	Pré-parto	Pós-parto
Sem trombofilia com TEV prévio	Meias elásticas compressivas associadas ou não a HBPM em baixas doses	Terapia anticoagulante por 6 semanas ou cumarínico + HBPM Até INR \geq ou = 2 associadas ou não a meias elásticas compressivas
Com trombofilia e e com TEV prévio	HBPM em baixas doses* associada ou não a meias elásticas compressivas	Terapia anticoagulante por 6 semanas ou cumarínico + HBPM Até INR \geq ou = 2 associadas ou não a meias elásticas compressivas
Com trombofilia sem TEV prévio	Vigilância ou profilaxia com HBPM ou HNF associada ou não a meias elásticas compressivas	Terapia anticoagulante oral por 6 semanas associada ou não a meias elásticas compressivas

*Deve-se avaliar se há deficiência de antitrombina. Caso haja, deve ser prescrita HBPM em altas doses ou terapia anticoagulante de longa duração.

de gestação até o parto. Não houve tromboembolismo, hemorragia ou toxicidade fetal¹² (D).

A hirudina é uma proteína de origem exógena. Anticorpos anti-hirudina foram reportados em mais de 40% das pacientes. O desenvolvimento desses anticorpos relaciona-se com a duração do tratamento. Além disso, esses anticorpos vão potencializar o efeito da r-hirudina e, portanto, a atividade anticoagulante deve ser monitorada¹² (D).

Dextrana

A dextrana tem sido usada para realização de tromboprofilaxia periparto, particularmente em partos cesarianos. Esta droga deve ser evitada durante a gestação devido ao risco de ocorrência de reações anafiláticas maternas, hipertonicidade uterina, sofrimento e óbito fetais e sequelas neurológicas^{2,12} (D).

Aspirina

Em estudo de metanálise, concluiu-se que a aspirina tem efeitos benéficos na prevenção de TVP. No entanto, a efetividade desta em mulheres grávidas ainda não foi comparada à da heparina. No caso de contraindicação ao uso da heparina ou caso os riscos superem os benefícios de seu uso, a aspirina em baixas doses (60–75 mg por dia) pode ser útil em combinação com meias elásticas compressivas^{2,12} (D).

Métodos compressivos

Tendo em vista as alterações no sistema venoso na gravidez, meias elásticas compressivas podem ser de valor considerável durante a gestação e puerpério, podendo agir prevenindo a distensão venosa excessiva dos membros inferiores, evitando a lesão endotelial e a exposição do colágeno subendotelial com consequente ativação do sistema de coagulação. O método também pode ser utilizado na abordagem de TVP aguda. Outros métodos mecânicos, como compressão pneumática intermitente, são válidos para profilaxia durante o parto cesariano e no pós-parto imediato^{2,12} (D).

Considerações finais

A embolia pulmonar é uma das principais causas de morte materna e a TVP traz morbidade significativa na gravidez e posterior a ela devido à síndrome pós-trombótica. Por se tratar de uma entidade de considerável relevância na prática clínica, deve-se sempre estar atento a identificar gestantes com fatores de risco de desenvolver eventos tromboembólicos, a fim de adotar medidas profiláticas precocemente. A heparina de baixo peso molecular parece ser uma opção promissora na gestação para aquelas mulheres com necessidade de terapia farmacológica pois, comparada à heparina não fracionada, têm uma meia-vida maior e potencialmente menos efeitos colaterais.

Leituras suplementares

- Paul E, Marik, Lauren A. Plante. Venous Thromboembolic Disease and Pregnancy. *N Engl J Med.* 2008;359(19):2025-33.
- Greer IA. Prevention and management of venous thromboembolism in pregnancy. *Clin Chest Med.* 2003;24:123-37.
- Toglia ML, Weg JG. Venous Thromboembolism During Pregnancy. *N Engl J Med.* 2006;335(2):108-14.
- James AH, Tapson VF, Goldhaber SZ. Thrombosis during pregnancy and the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:216-9.
- John A. Heit, Catie E. Kobbervig, Andra H. James, Tanya M. Petterson, Kent R. Bailey, L. Joseph Melton III. Trends in the Incidence of Venous Thromboembolism during Pregnancy or Postpartum: A 30-Year Population-Based Study. *Ann Intern Med.* 2005;143:697-706.
- James AH, Jamison MG, Branciazio LR, Myers MR. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194:1311-5.
- Simpson EL, Lawrenson RA, Nightingale AL, Farmer RD. Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium: incidence and additional risk factors from a London perinatal database. *Brit J Obstet Gynaec.* 2001;108:56-60.
- Jacobsen AF, Skjeldstad FE, Sandset PM. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium – a register-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198:233.e1-233.e7.
- Lee t. Dresang, Pat Fontaine, Larry Leeman, Valerie J. King. Venous Thromboembolism During Pregnancy. *Am Fam Physician.* 2008;77(12):1709-16.
- Zotz RB, Gerhardt A, Scharf RE. Prediction, prevention and treatment of venous thromboembolic disease in pregnancy. *Semin Thromb Hemost.* 2003;29(2):143-54.
- Deneux-Tharaux C, Carmona E, Bouvier-Colle MH, Breart G. Postpartum maternal mortality and cesarean delivery. *Obstet Gynecol.* 2006;108(3 pt 1):541-48.
- Greer IA. Prevention of Venous Thromboembolism In Pregnancy. *Eur J Med Res.* 2004;9:135-45.
- Kent NJ, Leduc L, Crane J, Farine D, Hodges S, Reid G, et al. Prevention And Treatment Of Venous Thromboembolism (Vte) In Obstetrics. *J Obstet Gynaecol Can.* 2000;22(9):736-49.
- Greer IA. The challenge of thrombophilia in maternal-fetal medicine. *N Engl J Med.* 2000;342(6):424-5.
- Simioni P. Thrombophilia and gestational VTE. *Thromb Res.* 2009;123 Suppl 2:S41-4.
- Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res.* 2004;114(5-6):409-14.
- Ginsberg JS, Greer I, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest.* 2001;119(1 Suppl):122S-31S.
- Bates SM. Management of pregnant women with thrombophilia or a history of venous thromboembolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2007:143-50.
- Duhl AJ, Paidas MJ, Ural SH, Branch W, Casele H, Cox-Gill J, et al. Antithrombotic therapy and pregnancy: consensus report and recommendations for prevention and treatment of venous thromboembolism and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(5):457.e1-.e21.
- Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126(3 Suppl):627S-44S.
- Jilma B, Kamath S, Lip GY. Antithrombotic therapy in special circumstances. I — pregnancy and cancer. *BMJ.* 2003;326(7379):37-40.
- Bates SM, Ginsberg JS. How we manage venous thromboembolism during pregnancy. *Blood.* 2002;100(10):3470-8.
- Nutescu EA, Helgason CM. Evolving concepts in the treatment of venous thromboembolism: the role of factor Xa inhibitors. *Pharmacotherapy.* 2004;24(7 Pt 2):82S-7S.
- Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest.* 2001;119(1 Suppl):S64-94.

25. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood*. 2005;106(2):401-7.
26. Pettila V, Leinonen P, Markkola A, Hiilesmaa V, Kaaja R. Postpartum bone mineral density in women treated for thromboprophylaxis with unfractionated heparin or LMW heparin. *Thromb Haemost*. 2002;87(2):182-6.
27. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians evidence based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest*. 2008;133(Suppl):340S-380S.
28. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest*. 2008;133(Suppl):844S-886S.
29. Ellison J, Walker ID, Greer IA. Antenatal use of enoxaparin for prevention and treatment of thromboembolism in pregnancy. *BJOG*. 2000;107(9):1116-21.
30. Lepercq J, Conard J, Borel-Derlon A, Darmond JY, Boudignate O, Francouala, et al. Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. *BJOG*. 2001;108(11):1134-40.
31. Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, Holbrook AM, Cheah G. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. *Arch Intern Med*. 2000;160(2):181-8.
32. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3 Suppl):627S-44S.
33. Pettilä V, Leinonen P, Markkola A, Hiilesmaa V, Kaaja R. Postpartum bone mineral density in women treated for thromboprophylaxis with unfractionated heparin or LMW heparin. *Thromb Haemost*. 2002;87(2):182-6.
34. 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-e736S.
35. Roeters Van Lennep JE, Meijer E, Klumper FJ, Middeldorp JM, Bloemenkamp KW, Middeldorp S. Prophylaxis with low-dose low-molecular-weight heparin during pregnancy and postpartum: is it effective? *J Thromb Haemost*. 2011;9(3):473-80.