



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

DIRLEY MARTINS DE ALMEIDA

**TROMBOEMBOLISMO VENOSO ASSOCIADO À GESTAÇÃO E PUERPÉRIO:
Fatores de risco e profilaxia uma revisão de literatura**

São Luís

2016

DIRLEY MARTINS DE ALMEIDA

**TROMBOEMBOLISMO VENOSO ASSOCIADO À GESTAÇÃO E PUERPÉRIO:
Fatores de risco e profilaxia uma revisão de literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Federal do Maranhão, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel.

Orientadora: Prof.^a Me. Adriana Lima dos Reis Costa

São Luís

2016

Almeida, Dirley Martins de.
Tromboembolismo associado à gestação e puerpério:
Fatores de risco e profilaxia. Revisão de literatura /
Dirley Martins de Almeida. - 2016.
35 f.

Orientador(a): Adriana Lima dos Reis Costa.
Trabalho de conclusão de curso (Graduação) - Curso de
Medicina, Universidade Federal do Maranhão, São Luís,
2016.
1. Fatores de risco. 2. Gestação. 3. Prevenção. 4.
Tromboembolismo venoso. I. Reis Costa, Adriana Lima dos.
II. Título.

DIRLEY MARTINS DE ALMEIDA

**TROMBOEMBOLISMO VENOSO ASSOCIADO À GESTAÇÃO E PUERPÉRIO:
Fatores de risco e profilaxia uma revisão de literatura**

APROVADA EM ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Me. Adriana Lima dos Reis Costa (Orientadora)

Departamento de Medicina III
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Tarcisio Mota Coelho

Departamento de Medicina III
Universidade Federal do Maranhão

Prof.^a. Dr.^a. Rosy Ane de Jesus Pereira Araújo Barros

Departamento de Medicina III
Universidade Federal do Maranhão

Victor Rodrigues de Vasconcelos

Médico residente de clínica médica
HUPD

RESUMO

Tromboembolismo venoso (TEV) é uma patologia causadora de importante morbimortalidade materna sobretudo em países desenvolvidos. A chance de desenvolver essa enfermidade chega a ser quatro a seis vezes maior em gestantes quando comparadas a mulheres não grávidas da mesma idade. Nos casos em que associados a gestação e puerpério encontramos outros fatores pró-trombóticos, esse risco torna-se ainda maior. Sinais e sintomas da patologia podem ser confundidos com os encontrados na gestante normal dificultando o diagnóstico clínico e retardando o tratamento. Nesse contexto destaca-se a importância de medidas preventivas principalmente para aquelas mulheres identificadas como de alto risco de desenvolver a doença. Para identificação desses grupos, são necessários avaliação de risco universal e bom conhecimento das principais condições predisponentes para TEV. Esta revisão abordará o TEV no ciclo gravídico puerperal, seus principais fatores de risco e indicações de profilaxia.

PALAVRAS-CHAVE: Tromboembolismo venoso. Fatores de Risco. Prevenção. Gravidez.

ABSTRACT

Venous thromboembolism (VTE) is a condition causing significant maternal morbidity and mortality especially in developed countries. The chance of developing this disease gets to be four to six times higher in pregnant women compared with non-pregnant women of the same age. Where associated with pregnancy and puerperium find other pro-thrombotic factors, this risk becomes even greater. Signs and symptoms of the condition can be confused with those found in normal pregnant women difficult clinical diagnosis and delaying treatment. It emphasizes the importance of preventive measures primarily for those women identified as high risk for developing the disease. For identification of these groups is required universal risk assessment and good knowledge of the main predisposing conditions for VTE. This review will address VTE in pregnancy and childbirth, its major risk factors and prophylactic indications.

KEYWORDS: Venous Thromboembolism. Risk factors. Prevention. Pregnancy.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	07
2 OBJETIVOS	08
2.1 GERAL	08
2.2 ESPECÍFICOS	08
3 METODOLOGIA	09
4 DESENVOLVIMENTO	10
4.1 CONCEITOS E FISIOPATOLOGIA DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO NA GESTAÇÃO E PUERPÉRIO	10
4.2 EPIDEMIOLOGIA DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO NA GRAVIDEZ E PUERPÉRIO	12
4.3 FATORES DE RISCO PARA TEV NA GESTAÇÃO E PERIPARTO.....	13
4.4 RECOMENDAÇÕES DE PROFILAXIA ANTICOAGULANTE	19
4.5 MEDIDAS DE PROFILAXIA	24
4.5.1 Profilaxia não farmacológica	24
4.5.2 Profilaxia farmacológica	25
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	27
REFERÊNCIAS	28
ANEXOS	31

1 INTRODUÇÃO

O ciclo gravídico/puerperal sabidamente constitui um fator predisponente para o desenvolvimento da doença tromboembólica por representar um estado de hipercoagulabilidade associado às alterações na circulação venosa que levam a redução do fluxo sanguíneo nos membros inferiores (REZENDE, 2014, p. 460). A possibilidade de ocorrência de eventos tromboembólicos aumenta quando há associação de outros fatores de risco como idade avançada, obesidade, trombofilias hereditárias e adquiridas, história de tromboembolismo prévio, cardiopatias, parto cesariano etc. (PONTES et al, 2013, p. 10-11).

O tromboembolismo venoso além de apresentar um potencial imediato de causar morbimortalidade materna e fetal, é responsável por complicações que podem afetar a qualidade de vida da mulher a longo prazo como a síndrome pós-trombótica e a hipertensão pulmonar, a primeira sendo responsável inclusive por recorrências do evento inicial. Gestantes que apresentam essa enfermidade também estão sujeitas a maior incidência de complicações obstétricas tais como descolamento prematuro de placenta, óbito fetal, abortos recorrentes, pré-eclâmpsia e restrição do crescimento intraútero (PONTES et al, 2013, p. 10-11).

O reconhecimento de fatores de risco adicionais para desenvolvimento dessa patologia em mulheres no período gestacional, no momento do parto e período puerperal é indispensável para decisão a respeito da aplicação de medidas preventivas e sua intensidade. Apesar da incidência absoluta da doença na gestação e puerpério ser pequena, principalmente nos países em desenvolvimento, a atenção a essas medidas se justifica pelo potencial que esta enfermidade possui de causar morbimortalidade materna e fetal e pela disponibilidade de meios de profilaxia (PONTES et al, 2013, p. 10-11; SAY, 2014; REDUCING, 2015).

Este trabalho se propõe a discorrer sobre conceitos básicos, principais fatores de risco reconhecidamente associados ao TEV durante a gestação e puerpério, principais recomendações de profilaxia anticoagulante e conscientizar sobre a importância da identificação precoce desses fatores predisponentes para instituição adequada de medidas de prevenção.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

- Realizar uma revisão bibliográfica sobre prevenção de Tromboembolismo venoso na gravidez e puerpério.

2.2 ESPECIFICOS

- Descrever a fisiopatologia, epidemiologia e aspectos clínicos de tromboembolismo venoso.
- Identificar os principais fatores de risco conhecidos.
- Verificar as principais medidas profiláticas e indicações de profilaxia farmacológica.

3 METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão bibliográfica narrativa sobre tromboembolismo venoso na gravidez e puerpério. Os artigos selecionados foram publicados nas bases de dados eletrônicas, Pubmed/Medline (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), Lilacs (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e acessados via Bireme. Foi realizada ainda busca em livros textos das principais referências atualizadas de clínica médica e obstetrícia.

Para a busca dos artigos foram usadas os termos presentes nos **Descritores em Ciências da Saúde (DeCS)**: “Venous thromboembolism/risk factors and/or prevention”, restringindo os resultados à gravidez. Realizou-se um corte temporal para delimitar os estudos entre os anos de 2011 a 2016 escritos nas línguas portuguesa e inglesa.

Foram encontrados 203 artigos e selecionados para leitura do resumo aqueles que possuíam pelo menos duas palavras chaves no título. Após leitura dos resumos e exclusão de artigos que não se enquadravam dentro dos objetivos propostos, além de artigos repetidos, restaram 19 publicações disponíveis.

Novas buscas foram realizadas no Google acadêmico sendo acrescentados às referências cinco artigos e duas diretrizes. A diretriz do colégio de ginecologistas e obstetras do Reino Unido, a diretriz da sociedade Brasileira de cirurgia vascular mais recente sobre trombose venosa, uma revisão sistemática das recomendações de profilaxia e quatro artigos que abordavam a epidemiologia. Todos sendo considerados relevantes para este estudo.

4 DESENVOLVIMENTO

4.1 CONCEITOS E FISIOPATOLOGIA DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO NA GESTAÇÃO E PUERPÉRIO

O tromboembolismo venoso (TEV) apresenta duas variantes clínicas, a trombose venosa profunda (TVP) e a embolia pulmonar (EP) (BRAUNWALD, 2013, p.2170). A TVP ocorre quando há formação de trombos no interior de veias profundas provocando obstrução incompleta ou total da luz desses vasos. Os membros inferiores são a localização mais frequente, cerca de 80-95% dos casos na população geral (PROJETO, 2015). A EP, de origem trombótica, é uma complicação da TVP que nem sempre é precedida de sinais objetivos de trombose. Esta ocorre quando um trombo formado em uma veia profunda se desprende e alcança a circulação pulmonar. Esse quadro é o principal responsável pelos óbitos relacionados ao tromboembolismo venoso (BRAUNWALD, 2013, p.2170-2177; PROJETO, 2015).

O diagnóstico clínico do TEV, mesmo na população geral, tem baixa sensibilidade e especificidade. Na gravidez torna-se mais difícil por alguns dos principais sinais e sintomas da doença serem manifestações comuns em gestantes saudáveis, dentre eles pode-se citar, o desconforto em membros inferiores (MMII) e baixo ventre, o edema de MMII, taquicardia e taquipneia (PROJETO, 2015; ZUGAIB, 2013, p. 820). Para o diagnóstico de tromboembolismo venoso há necessidade de exames complementares principalmente exames de imagem o que pode ser um problema, principalmente na investigação de EP, devido a exposição materna e fetal a radiação e meios de contraste (ZUGAIB, 2013, p. 822).

Os sinais e sintomas de TVP incluem dor, edema, hiperemia, aumento da temperatura local, cianose e empastamento muscular (PROJETO, 2015). O quadro clínico pode ser discreto com desconforto na panturrilha como única manifestação, ou pronunciado quando a TVP é maciça (BRAUNWALD, 2013, p.2170). Outros sinais que podem ser encontrados incluem dor na panturrilha à dorsiflexão (Sinal de Homans), cordão venoso palpável e diferença de 2 cm entre os dois membros inferiores (ZUGAIB, 2013, p. 824). Quando a TVP é de localização pélvica, o edema em geral começa na raiz da coxa e observa-se dor a palpação da região suprapúbica e ao toque vaginal, podem ocorrer ainda disúria, retenção urinária e tenesmo fecal (REZENDE, 2014, p. 463). A consequência tardia da TVP é a síndrome pós-trombótica

quadro no qual observa-se insuficiência venosa crônica manifestando-se com edema persistente e lesões tróficas (PROJETO, 2015).

Os sinais e sintomas da embolia pulmonar incluem dispneia súbita, taquipneia, taquicardia, dor torácica e hemoptise (BRAUNWALD, 2013, p.2171; PROJETO, 2015). A EP assim como a TVP pode ser oligossintomática ou ter quadro clínico pronunciado, e como se observa, os sintomas são inespecíficos o que dificulta o diagnóstico clínico. Nos casos de maior gravidade, ocorrem sinais francos de insuficiência cardíaca como cianose e choque circulatório. A hipertensão pulmonar crônica pode ocorrer como consequência tardia manifestando-se com dispneia e limitação das atividades (BRAUNWALD, 2013, p.2171).

Na população obstétrica um fator agravante é que a TVP costuma ser de localização mais proximal, no nível das veias íleo femorais, o que aumenta consideravelmente as chances de embolização (REDUCING, 2015; BRAUNWALD, 2013, p.2170-2177). As taxas de mortalidade por EP entre os pacientes com TVP que não receberam tratamento variam de 5 a 15% (PROJETO, 2015).

A gestação é um fator de risco isolado para TVP e suas repercussões. Durante esse período o organismo materno encontra-se num estado pró-coagulante fisiológico que só volta à normalidade por volta de seis semanas após o parto. São encontradas três condições essenciais para o desenvolvimento de trombose, hipercoagulabilidade, estase sanguínea venosa e predisposição à lesão endotelial, ditas componentes da tríade de Virchow (REZENDE, 2014, p. 461; ZUGAIB, 2013, 832).

Contribuem para a hipercoagulabilidade concentrações plasmáticas aumentadas de fibrinogênio e fatores de coagulação formadores de trombina, aumento da atividade de inibidores da fibrinólise, como inibidor de plasminogênio I e II e redução da atividade de fatores anticoagulantes como as proteínas S e C. Essas alterações na hemostasia ocorrem como um mecanismo fisiológico de preparação para o parto com o propósito de reduzir as perdas sanguíneas (REZENDE, 2014, p. 461).

A estase venosa ocorre devido a duas condições principais, o aumento uterino progressivo e o aumento da capacitância venosa mediada pela progesterona, ambos lentificam o fluxo sanguíneo venoso. A lesão endotelial é um fenômeno presente na gestação normal e que pode ocorrer com mais intensidade na pré-eclâmpsia e durante o trauma causado pelo parto vaginal operatório ou cesariana (REZENDE, 2014, p. 461; ZUGAIB, 2013, 832).

4.2 EPIDEMIOLOGIA DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO NA GRAVIDEZ E NO PUERPÉRIO

O relatório da organização mundial de saúde de 2014 relacionou as principais causas globais de morte materna. Foi realizada uma metanálise e revisão sistemática incluindo estudos de 115 países, compreendendo 60.799 óbitos ocorridos entre 2003 e 2009. As causas obstétricas diretas foram responsáveis pela maioria dos casos de fatalidade (73%). A principal causa de óbito materno no mundo foi a hemorragia (27,1%), seguida das desordens hipertensivas (14%), sepse (10,7%), aborto (7,9%) e embolia (3,2%). Os resultados foram agrupados por regiões sendo observada grande variação de acordo com a região socioeconômica. Nos países desenvolvidos a embolia esteve entre as primeiras causas de morte materna chegando a 13,8% dos casos enquanto nos países em desenvolvimento as taxas foram cerca de quatro vezes menores com 3,1%, sendo a hemorragia responsável pelas maiores taxas de mortalidade (27,1%) (SAY et al, 2014).

Estima-se que ocorram 2 episódios de trombose venosa profunda ou embolia pulmonar para cada 1000 habitantes por ano (PROJETO, 2015). Na gestante o risco de desenvolver eventos tromboembólicos é cerca de quatro a seis vezes maior em relação às mulheres não grávidas. A incidência estimada na gestação e puerpério é de 1 a 2 eventos para cada 1000 gestações em países desenvolvidos (REDUCING, 2015). Não foram encontrados dados significativos e atuais a respeito desta incidência no Brasil na população de gestantes e puérperas. No nosso país, são poucas as publicações sobre dados epidemiológicos de TEV mesmo na população geral (TOMA et al, 2013).

A TVP tem incidência três vezes maior durante o ciclo gravídico/puerperal quando comparada a embolia pulmonar. A maioria dos casos se desenvolve no membro inferior esquerdo em decorrência de alterações anatômicas que favorecem a formação de trombo na veia íliaca esquerda. Observa-se ainda que a TVP é mais incidente durante a gestação enquanto que a embolia pulmonar é mais frequente no período puerperal (REZENDE, 2014, p. 462; PONTES et al, 2013).

A maioria dos estudos selecionados refere que a ocorrência de TEV é maior no período puerperal do que durante a gestação mas alguns referiam não haver diferença entre esses períodos. Diretriz de controle de TEV na gestação e puerpério do Reino Unido relata que o risco relativo chega a ser cinco vezes maior no puerpério do que no período gestacional e atinge o maior nível nas primeiras três semanas do pós-parto (REDUCING, 2015). Segundo

os resultados de um outro estudo, a chance de desenvolver TEV pós-natal foi maior durante as três primeiras semanas após o parto diminuindo gradativamente até a 12ª semana (TEPPER et al, p. 987).

Uma revisão sistemática da epidemiologia de TEV na gestação e puerpério avaliou a incidência no mundo com base em estudos prospectivos, retrospectivos e estudos de caso controle. Foi encontrada uma incidência agrupada de 1,2 para cada 1000 partos (IC 0,6-1,8, 95%), destes 1,1/1000 partos para TVP (1,0-1,1, 95%) e 0,4/1000 partos para EP (IC 0,2-0,6 95%). A metanálise concluiu que não houve diferença significativa de ocorrência de eventos tromboembólicos no período gestacional e puerperal apesar da maioria dos estudos relatarem uma maior incidência no período puerperal. Outra conclusão foi que o risco mostrou-se significativamente maior no terceiro trimestre da gestação (KOURLABA, 2016, p. 4-10). Estudo recente de Virkus et al (2014, p. 964) realizado na Dinamarca também observou aumento da incidência dos eventos tromboembólicos com o progredir da gestação sendo maior no terceiro trimestre.

4.3 FATORES DE RISCO PARA TEV NA GESTAÇÃO E PERIPARTO

A avaliação dos fatores de risco durante a gestação e período periparto é fundamental para instituição adequada de medidas preventivas. Esta deve ser universal, seguir um modelo a ser documentado e idealmente realizada em estágios iniciais da gestação e se possível no período pré-concepcional. A gestante/puérpera deve ser reavaliada caso ocorram complicações e/ou haja necessidade de internação hospitalar, bem como no período intraparto e puerpério imediato (REDUCING, 2015). Para a administração de profilaxia farmacológica essa avaliação apresenta importância maior. Nem todas as mulheres irão se beneficiar desse método, pois há possibilidade de efeitos adversos, como maior propensão a sangramentos e reações alérgicas e, portanto, deve ser reservado para grupos selecionados em que os benefícios superem os riscos (REDUCING, 2015; BATES et al, 2016, p. 92-128).

Dentre os fatores de risco referidos pela literatura, encontramos idade e etnia materna, hábitos de vida (obesidade, tabagismo), condições obstétricas (tipo de parto, paridade, hemorragia) comorbidades maternas pré-existent (tromboembolismo prévio, diabetes, trombofilias, cardiopatia) ou intercorrentes no período gestacional e puerperal (hipertensão gestacional/pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, infecções, cirurgias) (REDUCING, 2015; BLONDON, 2014 p. 2002-2009; ABBASI et al, 2014, p. 284-289). Esses fatores apresentam impacto variado sobre o risco absoluto e devem ser avaliados

conforme as fases do ciclo gravídico (SULTAN, 2013a; RODGER, 2014, p. 387-392). Na tabela I podem ser visualizados os principais fatores de risco por categorias conforme diretriz de controle de TEV na gestação e puerpério do COLÉGIO REAL DE GINECOLOGISTAS E OBSTETRAS DO REINO UNIDO (REDUCING, 2015).

Tabela 1: Fatores de risco para TEV durante gestação e puerpério, RCOG 2015

Pré-existentes	<p>Tromboembolismo prévio</p> <p>Trombofilias:</p> <p>Hereditárias:</p> <ul style="list-style-type: none"> Deficiência de Antitrombina Deficiência de Proteína C Deficiência de Proteína S Mutação do fator V de Leiden Mutação do gene da protrombina <p>Adquiridas:</p> <ul style="list-style-type: none"> Síndrome do anticorpo antifosfolípide Persistência do anticoagulante lúpico Persistência de anticorpo anticardiolipina ou anticorpos glicoproteína 1 β2 <p>Comorbidades: Câncer, cardiopatia, LES ativo, poliartropatia inflamatória, doença inflamatória intestinal, síndrome nefrótica, diabetes tipo I com nefropatia, doença falciforme, uso atual de drogas endovenosas.</p> <p>Idade > 35</p> <p>Obesidade (IMC \geq 30kg/m²) pré-gestacional e no início da gestação</p> <p>Paridade \geq 3</p> <p>Tabagismo</p> <p>Varizes maciças (Sintomáticas ou acima do joelho ou associada à flebite ou edema/alterações cutâneas)</p> <p>Paraplegia</p>
Obstétricos	<p>Gestação múltipla</p> <p>Pré-eclâmpsia atual</p> <p>Cesariana</p> <p>Trabalho de parto prolongado (>24horas)</p> <p>Fórceps médio rotacional</p> <p>Natimorto</p> <p>Parto pré-termo</p> <p>Hemorragia pós-parto (> 1 L/requerendo transfusão)</p>
Transitórios/ Potencialmente reversíveis	<p>Cirurgia durante gravidez ou puerpério (exceto reparo imediato do períneo)</p> <p>Hiperêmese, desidratação</p> <p>Síndrome da hiperestimulação ovariana (somente no primeiro trimestre)</p> <p>Admissão hospitalar ou imobilidade (\geq 3 dias de repouso na cama)</p> <p>Infecção sistêmica (pneumonia, infecção de ferida operatória) que necessita de antibióticos ou internação hospitalar</p> <p>Viagem de longa distância (> 4 horas)</p>

FONTE: Adaptado de: Royal college of obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and Puerperium. RCOG 2015. Green - Top Guideline No.37a

O fator de risco independente mais importante para ocorrência de tromboembolismo na gestação e puerpério é uma história pessoal prévia de trombose, seguida da presença de trombofilias hereditárias ou adquiridas (BATES, 2016, 92-128; JAMES, 2011, p. 718-729). A história pessoal de evento tromboembólico pode aumentar o risco de três a

quatro vezes para ocorrência de novo episódio em comparação a gestantes sem evento prévio sendo que até 25% dos eventos tromboembólicos na gravidez são recorrências (BATES et al, 2016, p. 92-128; JAMES, 2011, p. 718-729). Existem evidências de que a chance de recorrência é maior quando o evento inicial é idiopático ou relacionado à gravidez/estrogênio em relação ao causado por um fator de risco transitório tal como cirurgia (BATES et al, 2016, p. 92-128). Quanto às trombofilias, 20-50% das mulheres que apresentam intercorrências tromboembólicas durante a gestação ou puerpério possuem alguma trombofilia. Apesar destas taxas elevadas, estima-se que a ocorrência desses eventos é de apenas 0,1% nessa população quando não há outros fatores associados (PONTES et al, 2013; JAMES, 2011, p. 718-729).

As desordens trombofílicas são alterações da hemostasia nas quais a atividade pró-coagulante sobrepõe a atividade anticoagulante. No grupo das trombofilias hereditárias encontramos a deficiência de antitrombina, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, hiper-homocisteinemia e mutações genéticas dos fatores V de Leiden e da protrombina. Dentre estas, a mutação do Fator V de Leiden (heterozigose) é a mais prevalente. A principal representante das trombofilias adquiridas é a síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF) que predispõe tanto a trombose venosa quanto arterial (ZUGAIB, 2013, p. 820-835).

Estas patologias apresentam graus variáveis de risco e a avaliação final deve levar em consideração, além do tipo de trombofilia, a presença de história pessoal ou familiar de trombose e de outros fatores pró-coagulantes (REDUCING, 2015). Quando a paciente trombofílica possui história familiar positiva, há aumento de duas a quatro vezes do risco para o primeiro evento durante a gestação e puerpério em relação a mulheres sem história familiar (BATES, 2016, p. 92-128).

Uma revisão sistemática encontrou como trombofilias de maior potencial trombogênico, a homozigose para o fator V de Leiden e a variação do gene da protrombina G20210, enquanto as deficiências de anticoagulantes naturais (Proteínas S, C e antitrombina) se associaram com aumento moderado do risco (BATES, 2016, p. 92-128). Existem controvérsias quanto ao risco relacionado a deficiência de antitrombina mas para muitas referências ela é considerada de alto risco juntamente com os defeitos trombofílicos citados acima. (REDUCING, 2015; JAMES, 2011, p. 718-729).

Muitos estudos tem relacionado a obesidade a ocorrência de TEV principalmente próximo ao parto e no período puerperal e o risco mostra-se proporcional ao grau de obesidade (REDUCING, 2015; VIRKUS et al, 2014, p. 964; DRIFE, 2015). Outro dado importante é que esta condição parece estar mais associada a embolia pulmonar (REDUCING, 2015; VIRKUS et al, 2014, p. 964). A presença de sobrepeso também

acrescenta risco para esses eventos em menor proporção (REDUCING, 2015). Em um estudo prospectivo do Reino Unido foi encontrada incidência quatro vezes maior para puérperas com $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ quando comparada com mulheres de IMC normal, enquanto que durante a gestação, a taxa de ocorrência foi apenas moderadamente aumentada (SULTAN et al, 2013a).

A idade avançada se relaciona com o aumento da incidência de eventos trombóticos na população geral (PROJETO, 2015). A idade materna maior que 35 anos tem sido considerada como fator de risco mas as informações a esse respeito divergem.⁴ Sultan et al (2013a) observaram que a idade contribuiu de modo moderado para a ocorrência de TEV tanto no período gestacional quanto puerperal. Virkus et al (2014) encontraram em seus resultados a idade como importante fator de risco em ambos os períodos. Abbasi et al (2014, p. 275-289) encontraram a idade maior que 25 anos como fator de risco independente para evento trombótico durante a gestação.

O tabagismo foi avaliado em três estudos não sendo encontrada associação significativa com o aumento de tromboembolismo venoso em dois destes, em ambos os períodos (VIRKUS et al, 2014; SULTAN et al, 2013a). Abbasi et al (2014, p. 275-289) encontraram o tabagismo como fator de risco independente para tromboembolismo venoso durante a gravidez mas não foi definida a carga tabágica associada significativamente com o desenvolvimento de TEV.

Imobilização e viagem de longa distância são condições bem associadas à TEV na população geral. Para a diretriz do Reino Unido, imobilização é definida como restrição ao leito por período maior ou igual a três dias mas para outra referência é a restrição ao leito por um período maior ou igual há uma semana (REDUCING, 2014; BATES et al, 2012, p. 691-736). A viagem de longa distância é aquela com duração maior que quatro horas e inclui outros meios de transporte além do aéreo (REDUCING, 2014). A restrição ao leito por sete dias ou mais durante o período gestacional quando associada a IMC pré-gestacional ≥ 25 foi relacionada a chance significativa para ocorrência da patologia durante gestação (OR 62,3, 95%, IC 8-201,5) com persistência discretamente menor no período puerperal (JACOBSEN et al, 2012, p. 319-332).

Internação hospitalar durante gestação e período puerperal está associada a ocorrência de evento trombótico (REDUCING, 2014; VIRKUS et al, 2014, p. 495-496; SULTAN et al, 2013b). Em estudo de corte de Sultan et al (2013b), foi encontrado aumento de 17,5 vezes no risco para o primeiro evento para mulheres admitidas durante gestação, este permaneceu significativo após a alta por 28 dias. O risco durante a hospitalização e após a alta, foi maior para mulheres com idade ≥ 35 anos, aquelas internadas no terceiro trimestre de

gestação e para internações com duração superior a três dias (SULTAN et al, 2013b). Segundo Virkus et al (2014, p. 495-496), a hospitalização durante a gestação foi um importante fator trombótico puerperal a depender do motivo e tempo de internação. Para internações com menos de uma semana a associação foi fraca e forte para internações maiores que oito dias e principalmente maiores do que 14 dias. O TEV puerperal foi relacionado principalmente a admissão por pré-eclâmpsia, hemorragia, crescimento intrauterino restrito e morte fetal.

Dentre as patologias intercorrentes no período gestacional e puerperal relacionadas a essa desordem, pode-se citar as infecções, hipertensão gestacional/pré-eclâmpsia e hiperêmese gravídica (REDUCING, 2014; VIRKUS et al, 2014, p. 495-496). Virkus et al (2014, p. 495-496) avaliaram as infecções associadas à hospitalização em ambos os períodos do ciclo gravídico. Foi observado que mulheres internadas durante a gestação com infecções apresentaram risco aumentado para TEV que persistiu no período puerperal. Este foi quase três vezes maior quando a infecção e hospitalização ocorreram no puerpério. Foi observado ainda que quanto maior a gravidade da infecção maior a ocorrência da doença o que levou os autores a concluir que infecção foi um fator de risco independente. Sultan et al (2013a) observaram que a infecção do trato urinário acrescentou risco trombótico significativo no período gestacional com aumento de 88% deste. Para hiperêmese gravídica quando há necessidade de internação foi encontrada o dobro da incidência de TEV (VIRKUS et al, 2014, p. 495-496).

Quanto às condições obstétricas e de nascimento, há relatos na literatura que hemorragia intraparto, parto cesariana, três ou mais partos anteriores e prematuridade apresentam o dobro de chance ou mais para TEV (SULTAN et al, 2013a). O desfecho do parto também aparece como um fator importante para o evento trombótico puerperal. Existe relato de aumento de seis vezes na chance de desenvolver a doença após parto de feto natimorto em comparação às mulheres com fetos nascidos vivos (SULTAN et al, 2013a). Um outro estudo associou o baixo peso ao nascer com aumento de três vezes do risco de TEV pós-parto (BLONDON, 2015).

Em relação às diferenças étnicas, Philipp et al (2014) compararam a prevalência dos fatores trombóticos entre mulheres negras e brancas. História familiar de TEV e trombofilia, tiveram incidência maior entre mulheres brancas, enquanto, mulheres negras apresentaram maior índice de massa corporal e uma maior prevalência de hipertensão e anemia falciforme. Os autores sugerem que a avaliação inicial deve analisar separadamente a raça/etnia devido à diferença significativa entre os fatores de risco apresentados. Outro estudo

avaliou o risco trombótico no pós-parto de mulheres de diferentes etnias e concluiu que a diferença racial representou um fator independente para desenvolvimento de tromboembolismo no pós-parto. Mulheres negras apresentaram maior ocorrência em relação as brancas e asiáticas de modo que recomenda-se levar a raça em consideração para decisão de profilaxia pós-parto (BLONDON, 2014 p. 2002-2009). Estudo de Abbasi et al (2014, p. 275-284) encontrou a raça negra como preditor para casos tromboembólicos fatais juntamente com hipertensão, cesariana e transfusão sanguínea.

A incidência de evento trombótico, no primeiro trimestre, relacionado a fertilização in vitro foi avaliada por Rova et al (2012) em estudo realizado na Suécia. Foi encontrado risco dez vezes maior em grupo submetido a esse tratamento em relação ao grupo controle. Este tornou-se cem vezes maior, entre as mulheres submetidas ao procedimento, quando houve desenvolvimento da síndrome de hiperestimulação ovariana (Complicação iatrogênica da fertilização in vitro).

A avaliação precoce desses fatores é de suma importância porque existem registros significativos de eventos tromboembólicos fatais no início da gestação e o risco aumenta significativamente quando ocorrem complicações do primeiro trimestre (REDUCING, 2015). Alguns grupos de gestantes, como por exemplo as que fazem uso de anticoagulação de longa duração devido a alguma condição pré-existente, necessitam de avaliação precoce e especializada para substituição de anticoagulantes com melhor custo benefício para a mãe e feto, uma vez que os anticoagulantes orais tem potencial teratogênico (JAMES, 2011, p. 718-729).

Existem várias condições pró-trombóticas identificadas e divergências quanto à importância individual de algumas delas (SULTAN et al, 2013a). Muitas condições são conhecidas por aumentar a ocorrência de TEV na população geral e por isso essa associação é extrapolada para as gestantes e puérperas uma vez que há carência de estudos realizados nesta população (REDUCING, 2015; VIRKUS et al, 2014, p. 495-496). Há necessidade de mais ensaios que avaliem de modo mais preciso o impacto destas características sobre o risco absoluto nessa população específica, já que a determinação dos grupos para instituição de medidas preventivas é baseada na avaliação dos fatores de risco (REDUCING, 2015; JAMES, 2011, p. 718-729; SULTAN et al, 2013a).

4.4 RECOMENDAÇÕES DE PROFILAXIA ANTICOAGULANTE

Encontramos entre as recomendações das diretrizes consultadas algumas divergências em parte devido às diferenças de incidência local, prevalência de fatores de risco, além de diferenças encontradas na literatura acerca do impacto de cada fator sobre o risco absoluto como já discutido (BATES, 2016, p. 92-128; SULTAN et al, 2013a). Estas recomendações se baseiam na maior parte das vezes, na opinião de especialistas e em extrapolação de evidências como já mencionado. Por esse motivo a tomada de decisão deve ser baseada na avaliação individualizada, no bom senso clínico além de ser amplamente discutida com a paciente levando em conta as suas preferências pessoais (REDUCING, 2015; BATES, 2016, p. 92-128; BATES, 2012, 619-736).

A diretriz do COLÉGIO REAL DE GINECOLOGISTAS E OBSTETRAS (RCOG) do Reino Unido, mostra-se mais criteriosa na avaliação dos fatores de riscos indicando profilaxia para um grupo abrangente de mulheres. Tanto a diretriz do COLÉGIO AMERICANO DE PNEUMOLOGISTAS (ACCP) quanto a do CONGRESSO AMERICANO DE GINECOLOGISTAS E OBSTETRAS (ACOG), indicam profilaxia apenas para um determinado grupo com alto risco de desenvolver a doença (FRIEDMAN, 2016, p. 81-86).

Segundo as recomendações do RCOG, para todas as mulheres com um evento tromboembólico prévio, excluindo os causados por uma cirurgia de grande porte, deve ser oferecida profilaxia com heparina o mais breve possível durante todo período antenatal. No caso em que a cirurgia de grande porte for o fator de risco associado ao evento prévio e não haja outros fatores de risco atuais, a profilaxia antenatal pode ser postergada até 28 semanas mas essas mulheres precisarão de vigilância. Sempre que houver história de TEV anterior está indicada profilaxia pós-natal por pelo menos seis semanas (REDUCING, 2015).

Quando associado ao TEV prévio coexistirem trombofilias específicas, deficiência de antitrombina ou Síndrome do anticorpo antifosfolípide, ou quando há história de eventos prévios recorrentes, indica-se profilaxia por todo período antenatal a qual será estendida para o pós-parto por pelo menos seis semanas. Nesses casos recomenda-se manejo especializado para determinação das doses profiláticas, em geral mais próximas das doses terapêuticas (REDUCING, 2015).

Na presença de trombofilias assintomáticas, é necessário que a avaliação leve em consideração o tipo de trombofilia, a presença de história familiar ou outros fatores de risco.

Mulheres com deficiência de anticoagulantes naturais (deficiência de antitrombina, proteínas C e S) ou presença de mais de um defeito trombofílico, devem ser encaminhadas para especialista. Nesses casos a indicação de profilaxia antenatal deve ser avaliada mas a profilaxia pós-natal por seis semanas está indicada mesmo na ausência de fatores de risco adicionais. Para outras trombofilias assintomáticas de menor trombogenicidade são necessários pelo menos dois fatores de risco associados para recomendação de profilaxia antenatal. A profilaxia pós-natal para trombofilia de baixo risco está indicada se houver história familiar ou pessoal de TEV (REDUCING, 2015).

Condições que ocorrem no primeiro trimestre como internação por hiperêmese e síndrome da hiperestimulação ovariana indicam profilaxia por breve período enquanto o risco permaneça elevado. Para mulheres com gravidez produto de fertilização in vitro e associação de três ou mais fatores, a profilaxia deve ser considerada a partir do primeiro trimestre. Mulheres hospitalizadas durante o período gestacional também devem receber profilaxia farmacológica a menos que haja contraindicações para o uso (REDUCING, 2015).

No período puerperal, a toda mulher que apresentar história pessoal de TEV anterior ou trombofilia de alto risco ou de baixo risco com história familiar de TEV positiva, está indicada profilaxia por seis semanas. Para mulheres com $IMC \geq 40Kg/m^2$ ou submetidas a cesariana de emergência ou com persistência de dois ou mais fatores de risco menores, sugere-se heparina de baixo peso molecular por pelo menos 10 dias no pós-parto. Para cesariana eletiva a profilaxia pós-parto não é recomendada de rotina a menos que haja associação de qualquer fator de risco (REDUCING, 2015).

Segundo essa diretriz, outras condições consideradas de menor potencial trombogênico quando coexistem podem tornar necessária a profilaxia antenatal e/ou pós-natal. Essas englobam os fatores de risco já discutidos (REDUCING, 2015). No anexo I pode ser visualizado um modelo de avaliação de risco sugerido por essa diretriz.

A mulher que apresentar durante a gestação quatro ou mais fatores menores dos apresentados na tabela 1, que não sejam trombofilia ou TEV prévio, já possuem indicação de iniciar profilaxia farmacológica com heparina na gestação a ser mantida até o pós-parto por pelo menos seis semanas caso o risco permaneça significativo após reavaliação. Mulheres com três ou mais fatores menores, excluindo TEV e trombofilias, tem indicação de iniciar a profilaxia farmacológica a partir das 28 semanas de gestação e provavelmente será mantida no puerpério mas nova avaliação deve ser conduzida (REDUCING, 2015).

Segundo as diretrizes do ACOG 2011 sobre o manejo de TEV na gravidez e puerpério, as indicações de anticoagulação são restritas a grupos específicos de gestantes e

puérperas, como aquelas com história de TEV anterior e/ou trombofilias de alto risco. Nesses casos é recomendada profilaxia antenatal e pós-parto. Quando o evento prévio for causado por condição transitória não relacionada ao estrogênio que não está mais presente, indica-se heparina no puerpério e apenas vigilância antenatal. Mulheres com trombofilias de baixo risco na ausência de TEV prévio ou fatores adicionais podem receber tanto vigilância quanto profilaxia medicamentosa antenatal e no período puerperal. Para aquelas com trombofilia de baixo risco e fatores de risco transitórios é preferível realizar profilaxia com heparina pós-parto e tanto vigilância quanto profilaxia farmacológica são aceitáveis no período gestacional (JAMES, 2011, p. 718-729).

Para parto cesariana indica-se colocação de dispositivos de compressão pneumática em todas as gestantes antes destas serem submetidas ao procedimento, se ainda não estiverem utilizando profilaxia farmacológica. Essa recomendação se baseia em extrapolação de informações de estudos realizados em pacientes cirúrgicos. Dependendo da análise individual do risco pode ser necessário associar a profilaxia mecânica e farmacológica (JAMES, 2011, p. 718-729).

Segundo as recomendações do ACCP, assim como nas diretrizes citadas anteriormente, toda mulher com história pregressa de tromboembolismo necessitará de profilaxia com heparina no pós-parto. As mulheres com história pessoal de TEV podem ser estratificadas conforme o risco de recorrência em grupos de baixo, moderado e alto risco. Quando o evento foi provocado (causado por fator de risco transitório não relacionado ao estrogênio, não idiopático) considera-se que há baixo risco de recidiva e indica-se apenas vigilância antenatal. O grupo de moderado a alto risco de recorrência abrange o evento prévio idiopático ou relacionado à gravidez/estrogênio, para essas pacientes a profilaxia medicamentosa antenatal é preferível à vigilância clínica e as doses podem ser baixas ou intermediárias. (BATES, 2012, p. 691-736)

Quanto às trombofilias, apenas a mutação do gene da protrombina e homozigose para o fator V de Leiden são mencionadas especificamente nestas recomendações sendo consideradas de alto risco. Para essas trombofilias, apenas a história familiar positiva de tromboembolismo é suficiente para que seja recomendada profilaxia antenatal e pós-parto. Naquelas mulheres sem história pessoal ou familiar somente a profilaxia pós-natal está indicada. Para outras trombofilias sem evento prévio, mas com história de TEV familiar profilaxia pós-natal está recomendada. Na ausência de história familiar e pessoal de TEV a vigilância antenatal e pós-parto é suficiente (BATES, 2012, p. 691-736).

Para o parto cesariana, na ausência de fatores de risco adicionais não é recomendado profilaxia com heparina apenas medidas gerais de prevenção como mobilização precoce. Sugere-se a profilaxia com heparina se houver pelo menos um fator maior ou dois menores dos encontrados no anexo II, com a opção de fazer uso de profilaxia mecânica nas mulheres com contraindicações ao uso de heparinas. Em casos específicos de puérperas com fatores de risco persistentes e múltiplos após o parto, pode ser necessária a combinação de profilaxia mecânica e farmacológica além de estender a profilaxia após alta hospitalar por até 6 semanas (BATES, 2012, p. 691-736).

Um estudo observou aumento da incidência de TEV em mulheres submetidas a parto vaginal nos EUA e atribuiu isso às medidas de profilaxia limitadas. Raramente essas pacientes recebem profilaxia conforme fatores de riscos como ocorre para parto cesariana, tais como obesidade, tabagismo e cardiopatias. Os autores concluíram que há necessidade de mais estudos a respeito das indicações de profilaxia nessa população, já que a despeito das orientações atuais ainda tem tido aumento da incidência (FRIEDMAN, 2015).

Uma revisão sistemática da Cochrane que teve por objetivo analisar a eficácia e efeitos adversos da profilaxia farmacológica, concluiu que as evidências atuais são insuficientes para desenvolver recomendações de profilaxia farmacológica antenatal e pós-parto e que há necessidade de ensaios de grande escala para avaliar com mais precisão a eficácia das recomendações utilizadas atualmente (BAIN et al, 2014).

Uma revisão que analisou e comparou os principais guidelines, incluindo os já mencionados, que tratam da profilaxia durante a gestação e período puerperal, relatou que devido à falta de dados disponíveis de qualidade, a vigilância clínica constitui uma possibilidade para aquelas pacientes que estejam conscientes e aceitem o risco ou para os casos em que os prejuízos da profilaxia parecem maiores do que a chance de desenvolver a doença (BATES, 2016). Na tabela a seguir é possível visualizar um resumo das principais recomendações de profilaxia segundo essas diretrizes.

Tabela 2: Comparação entre as principais indicações de profilaxia

Crítérios	ACOG 2011	ACCP 2012	RCOG 2015
Droga de escolha	Heparinas compostas	Heparina de baixo peso molecular	Heparina de baixo peso molecular
TEV prévio Único	Profilaxia pós-natal para todas (4 a 6 sem). Profilaxia antenatal para todas exceto p/ evento provocado ^a causado por fator que não está mais presente.	Profilaxia pós-natal para todas (6 sem). TEV provocado ^a : Vigilância pré-natal TEV não provocado ^b : Profilaxia antenatal.	Profilaxia pós-natal para todas (6 sem) Profilaxia antenatal o mais breve possível. TEV relacionado a cirurgia de grande porte, sem outros fatores de risco: Profilaxia antenatal a partir de 28 sem.
TEV prévio recorrente	Profilaxia com heparina antenatal e pós-natal. Doses intermediárias ou terapêuticas conforme uso de ACLP ^c	Profilaxia antenatal e pós-natal doses profiláticas, intermediárias, ajustadas ou 75% da dose terapêutica conforme uso de ACLP ^c	Profilaxia antenatal e pós-natal manejada por especialista. Doses maiores podem ser requeridas.
Trombofilia de alto risco	Deficiência de antitrombina, Homozigose fator V de Leiden e protrombina 20210	Homozigose fator V de Leiden e mutação do gene da protrombina 20210	Deficiência de antitrombina, Proteínas C e S, Homozigose fator V de Leiden e protrombina 20210, mais de um defeito trombofilico
	Profilaxia antenatal e pós-natal independente da história de TEV. Se história de TEV prévio pode-se usar doses maiores.	Com história pessoal ou familiar de TEV ^{d+} : Profilaxia antenatal e pós-natal. Sem história pessoal ou familiar: Vigilância antenatal e profilaxia pós-parto.	Manejo especializado Com história de TEV prévio: Altas doses de HBPM antenatal e pós-natal. Assintomáticas: Profilaxia pós-natal, considerar profilaxia antenatal.
Trombofilia de baixo risco	Sem história pessoal ou FR adicionais: vigilância ou profilaxia antenatal e pós-parto. Com FR: Vigilância ou profilaxia antenatal e profilaxia pós-natal.	Sem história pessoal ou familiar de TEV: Vigilância pré e pós-parto. História familiar de TEV positiva: Vigilância pré-natal e profilaxia pós-parto História pessoal de VTE: Profilaxia ante e pós-natal	Sem outros fatores de risco: Não faz profilaxia de rotina Se história familiar de TEV ^d : profilaxia pós-natal por 6 sem. Se história pessoal de TEV: Profilaxia antenatal e pós-parto.
Cesariana	Dispositivos de compressão pneumática para todas. Se risco alto associar profilaxia mecânica e farmacológica.	Mobilização precoce de rotina. Se 1 fator de risco maior ou 2 menores: Profilaxia farmacológica ou mecânica (durante internação).	Emergência: Faz profilaxia por 10 dias do pós-parto com HBPM. Eletiva: Faz profilaxia por 10 dias do pós-parto caso haja qualquer fator de risco adicional.

FONTE: American Congress of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin 123. Thromboembolism in pregnancy, 2011. (ACOG)

American College of Chest Physicians: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed, Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 2012. (ACCP)

Royal college of obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and Puerperium. RCOG 2015. Green - Top Guideline No.37^a (RCOG)

^a Causado por fator de risco transitório não relacionado ao estrogênio (gravidez/contracepção) e não idiopático

^b Idiopático ou relacionado ao estrogênio (gravidez/contracepção)

^c Anticoagulação de longo prazo: Doses mais próximas das terapêuticas são necessárias e no puerpério é preferível retomar os anticoagulantes orais à heparina.

^d História familiar em parente de 1º grau

4.5 MEDIDAS PARA PROFILAXIA

Uma das primeiras medidas de profilaxia adotada foi a deambulação precoce após o parto. Até a década de 50 muitas mulheres morreram por complicações do tromboembolismo venoso por causa da cultura de restrição ao leito durante o puerpério. Após uma maior consciência dos benefícios da deambulação precoce e uma mudança de atitude em relação a restrição ao leito desnecessária, houve uma queda significativa da mortalidade relacionada a essa complicação (DRIFE, 2015).

Existem três possibilidades para realização de tromboprofilaxia na gestante/puérpera que estão em risco para TEV. Podem ser aplicadas medidas de profilaxia não farmacológicas, farmacológicas ou esses métodos em combinação, a depender do risco envolvido e da presença de contraindicações para uso de um dos métodos citados (BAIN et al, 2014; MCLINTOCK, 2016).

4.5.1 Profilaxia não farmacológica

Englobam a vigilância clínica, estimulação a deambulação precoce, o uso de dispositivos de compressão mecânica (meias de compressão graduada, dispositivos de compressão pneumática intermitente e bomba venosa de pé) (BAIN et al, 2014). Outro método válido consiste na prevenção de fatores de risco modificáveis tais como desidratação, restrição ao leito desnecessária e internação prolongada (REDUCING, 2015; DRIFE, 2011, p.718-729).

Os métodos mecânicos são uteis naquelas mulheres que estão em baixo risco de TEV, naquelas com contraindicações à profilaxia farmacológica ou em combinação com esta em mulheres em alto risco (BATES, 2012, p. 691-736; FRIEDMAN, 2016). As evidências na população grávida quanto a eficácia dos métodos mecânicos é limitada e as recomendações são baseadas em estudos realizados em população hospitalizada de não grávidas, nas quais esse método tem se mostrado efetivo (REDUCING, 2015).

Os dispositivos de compressão mecânica são eficazes devido a compressão externa que exercem, diminuindo o calibre venoso, aumentando o fluxo sanguíneo e consequentemente reduzindo a estase venosa (BAIN et al, 2014). O comprimento das meias é um problema adicional na população obstétrica devido à localização mais comum da trombose ser na topografia das veias ileofemorais. O RCOG orienta utilizar meias por todo o comprimento da perna, mas meias na altura dos joelhos podem ser consideradas se as meias

completas estiverem mal ajustadas e de comprimento inadequado. A decisão sobre qual o melhor dispositivo mecânico conforme a situação clínica não é discutida (REDUCING, 2015).

4.5.2 Profilaxia farmacológica

Dentre as drogas utilizadas para prevenção de TEV encontram-se as Heparinas não fracionadas (HNF) e de baixo peso molecular (HBPM), os cumarínicos (Varfarina) e a aspirina. Anticoagulantes alternativos incluem danaparoid e fondaparinux utilizados em situações específicas (BATES, 2012, p. 691-736; BAIN et al, 2014).

As Heparinas, HBPM e HNF, são consideradas seguras durante a gestação e puerpério por não atravessarem a barreira placentária e serem encontradas em mínimas concentrações no leite materno (REDUCING, 2015; JAMES, 2011, p. 718-729; BATES et al, 2012, p. 691-736). Existe uma preferência para o uso de HBPM durante à gravidez tanto para profilaxia quanto tratamento por causa da menor incidência de efeitos adversos quando comparada com HNF (REDUCING, 2015; BATES et al, 2012, p. 691-736). Outras vantagens incluem não ser necessário monitorização durante o uso, melhor perfil farmacocinético e posologia (REDUCING, 2015).

Os cumarínicos devem ser evitados durante a gestação por atravessarem a barreira placentária e possuírem potencial de causar efeitos adversos fetais (teratogênese e hemorragias). Essas drogas podem ser utilizadas no puerpério sendo consideradas seguras durante amamentação mas há necessidade de controle de INR (alvo entre 2-3). Podem ser utilizadas ainda associadas às heparinas e em situações específicas durante a gestação em pacientes de risco elevado (portadoras de válvulas cardíacas mecânicas) (PONTES, et al, 2013; JAMES, 2011, p. 718-729; BATES et al, 2012, p. 691-736).

Próximo ao parto, o uso da HNF é uma alternativa à HBPM por causa da meia-vida mais curta desta droga e possibilidade de reversão completa com a protamina. Isso facilita a supressão do efeito anticoagulante de modo oportuno e a prevenção de complicações hemorrágicas em mulheres que podem ser submetidas a cesariana e necessitar de bloqueio anestésico (REDUCING, 2015).

Dentre as heparinas de baixo peso molecular mais usadas encontram-se enoxaparina e dalteparina. Existem algumas possibilidades de doses e o regime ideal ainda não foi estabelecido (BATES et al, 2016, p. 92-128). Conforme o risco da paciente podem ser oferecidas doses baixas, intermediárias, terapêuticas e ajustadas para o peso (REDUCING,

2015; BATES et al, 2012, p. 691-736). Doses profiláticas sugeridas podem ser 40 mg de enoxaparina ou 5000 UI de dalteparina, ambas uma vez ao dia, via subcutânea e HNF 5000 a 10000 UI, via subcutânea a cada 12 horas (BATES et al, 2016, p. 92-128; JAMES, 2011, p. 718-729). Doses terapêuticas podem ser enoxaparina 1mg/kg a cada 12 horas, dalteparina 200 UI/Kg, uma vez ao dia (JAMES, 2011, p. 718-729).

Danaparoid e fondaparinux podem ser utilizados em pacientes com intolerância às heparinas, como trombocitopenia induzida por heparina, e com necessidade de anticoagulação. Estes são instituídos por especialista (REDUCING, 2015). Para ACCP o uso de fondaparinux deve ser restringido aquelas mulheres com reações alérgicas severas que não podem utilizar danaparoid, devendo ser evitado durante a gestação e amamentação (BATES et al, 2012, p. 691-736).

A aspirina em baixas doses mostrou-se eficaz, em ensaios realizados em população não obstétrica, em diminuir o risco de eventos trombóticos, no entanto não há evidência suficiente para recomendação do seu uso em grávidas e puérperas. Para ACCP o uso de aspirina em doses baixas (75 a 100 mg/dia) está indicado em associação com a heparina em mulheres com síndrome do anticorpo antifosfolípide e em mulheres em risco para desenvolver pré-eclâmpsia (REDUCING, 2015; BATES et al, 2012, p. 691-736).

Os inibidores diretos da trombina (dabigatran) e do fator Xa (rivaroxaban) devem ser evitados durante a gestação e amamentação por esses agentes provavelmente atravessarem a barreira placentária e serem desconhecidos potenciais efeitos adversos (REDUCING, 2015; BATES et al, 2016, p. 92-128; BATES et al, 2012, p. 691-736).

A anticoagulação profilática requer um manejo cuidadoso de modo que a paciente se beneficie da atividade anticoagulante sem ser submetida a um risco maior de efeitos adversos tais como reações alérgicas, plaquetopenia e hemorragias, principalmente no período periparto. O momento ideal para sua introdução é o mais precoce possível e deve ser descontinuada na iminência do trabalho de parto e antes da cesariana eletiva com intervalo de 12 horas para as doses profiláticas de HBPM e pelo menos 4 horas para doses profiláticas de HNF (REDUCING, 2015; BAIN et al, 2014). Após o parto a profilaxia pode ser retomada de 4-6 horas após o parto vaginal e 6-12 horas após cesariana (JAMES, 2011, p. 718-729). Apesar da aplicação da profilaxia anticoagulante com heparina ser baseada principalmente na opinião de especialistas e em análises de séries de casos, estudos observacionais tem demonstrado diminuição da recorrência de eventos trombóticos durante a gravidez com o seu uso (JAMES, 2012, p. 774-787).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente nos países em desenvolvimento, tromboembolismo venoso obstétrico não está entre as principais preocupações dos especialistas devido a maior prevalência de intercorrências hemorrágicas, infecciosas, hipertensivas e outras causas diretamente relacionadas à gestação e parto. Nos Países desenvolvidos, encontramos aumento da incidência desta doença em detrimento das condições citadas anteriormente que são bem controladas. Isso pode estar relacionado à maior prevalência de fatores de risco proveniente do estilo de vida ocidentalizado tais como obesidade, tabagismo, parto cesariana, idade materna avançada e comorbidades médicas, segundo Pontes et al (2013) e Friedman (2016). O mesmo padrão vem se instalando em países em desenvolvimento e é possível que no futuro essa afecção torne-se mais prevalente e sejam necessárias medidas de controle mais efetivas. Medidas de prevenção baseadas no reconhecimento de fatores de risco maiores e/ou menores são de fácil aplicação e a melhor forma de abordar esta condição conforme afirma Friedman (2016).

REFERÊNCIAS

ABBASI, Nimrah et al. Trends, risk factors and mortality among women with venous thromboembolism during labour and delivery: a population-based study of 8 million births. **Arch Gynecol Obstet**, Berlin Heidelberg, 2014, 289:275–284.

BAIN, E. et al. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews** 2014, Issue 2. Art. No.: CD001689. DOI: 10.1002/14651858.CD001689.pub3.

BATES Shannon M. et al. **American College of Chest Physicians** (2012). 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* 141(2 Suppl): e691S–e736S.

_____. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. **J Thromb Thrombolysis**. Canadá, 2016 Jan; 41(1):92-128. doi: 10.1007/s11239-015-1309-0.

BLONDON Marc et al. Racial and ethnic differences in the risk of postpartum venous thromboembolism: a population-based, case-control study. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, 2014, 12: p. 2002–2009.

_____. **Association Between Newborn Birth Weight and the Risk of Postpartum Maternal Venous Thromboembolism: a population-based case-control study**. *EUA*, 2015, Apr 28;131(17):1471-1476 **Disponível em:** <http://circ.ahajournals.org/>. Acesso em 30 de Jun. de 2016.

BRAUNWALD, Eugene et al. **Medicina Interna de Harrison**. 18^a ed. São Paulo: Saraiva/Amgh editora, 2013, Cap. 262, p. 2170-2177.

DRIFE, JAMES. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism in obese women. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, 2015, Volume 29, Issue 3, 365 – 376.

Disponível em www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23550034. Acesso em 17 de Jun. de 2016.

FRIEDMAN, Alexander M. et al. Thromboembolism incidence and prophylaxis during vaginal delivery hospitalizations. **American Journal of Obstet Gynecol**, 2015, v. 212, n. 2, p. 221.e1–12. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22118992. Acesso em 30 de jun de 2016.

FRIEDMAN, Alexander M. Obstetrical venous thromboembolism: Epidemiology and strategies for prophylaxis. **Seminars in Perinatology**. 40 (2016) 81 – 86. **Hematology** 2014:387–392.

JACOBSEN, Anne Flem et al. Venous thromboembolism associated with pregnancy and hormonal therapy. **Best Practice & Research Clinical Haematology**, *EUA*, 2012, Volume 25, Issue 3, 319 – 332.

JAMES A. H. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics **Practice Bulletin no. 123:** thromboembolism in pregnancy. *Obstet Gynecol* 118(3):718–729, September 2011.

_____. Prevention and treatment of venous thromboembolism in pregnancy. **Clinical Obstetrics and Gynecology**. V. 55, Number 3, 774–787, 2012, Lippincott Williams & Wilkins.

KOURLABA, Georgia et al. A systematic review and meta-analysis of the epidemiology and burden of venous thromboembolism among pregnant women. **International Journal of Gynecology and Obstetrics**, n. 132 (2016) 4–10.

MCLINTOCK, Claire. **Thromboembolism in pregnancy: Challenges and controversies in the prevention of pregnancy-associated venous thromboembolism and management of anticoagulation in women with mechanical prosthetic heart valves**. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22118992. Acesso em 20 de jun de 2016.

PHILIPP, Claire S. et al. **Differences in Thrombotic Risk Factors in Black and White Women with Adverse Pregnancy Outcome**. 2014 January; 133(1): 108–111. doi:10.1016/j.thromres.2013.10.035.

PONTES, Denise Medeiros et al. Eventos tromboembólicos na gestação e puerpério: revisão sistemática e recomendação atual. **Revista Feminina**. São Paulo: Limay Editora, v. 41, n. 1, Janeiro/Fevereiro, 2013.

PROJETO Diretrizes SBACV: Trombose venosa profunda – diagnóstico e tratamento. SBACV, novembro/2015.

REDUCING the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. **Royal College of Obstetricians and Gynaecologists**. April de 2015, n. 37a.

REZENDE, Jorge de; MONTENEGRO, Carlos A; BARBOSA, Guanabara Koogan. **Rezende obstetrícia fundamental**. 13ª. São Paulo: Saraiva, 2014, Cap. 38, p. 459-463.

RODGER, Marc. Pregnancy and venous thromboembolism: ‘TIPPS’ for risk stratification. **ASH Education Book December** 5, 2014 vol. 2014 no. 1 387-392.

ROVA, Karin; PASSMARK, Henrik e LINDQVIST, Pelle G. **Venous thromboembolism in relation to in vitro fertilization: an approach to determining the incidence and increase in risk in successful cycles**. (2012) Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22118992. Acesso em 30 de jun de 2016.

SAY, Lale et al. **Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis**. Publicado em 06 maio de 2014. Disponível em <http://dx.doi.org/10.1016/>. Acesso em 10 de Janeiro de 2016.

SULTAN, Alyshah Abdul et al. **Risk factors for first venous thromboembolism around pregnancy: a population-based cohort study from the United Kingdom**. England 2013a Disponível em www.bloodjournal.org. Acesso em 17 jun. de 2016.

_____. **Risk of first venous thromboembolism in pregnant women in hospital: population based cohort study from England.** England, 2013b Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23550034. Acesso em 17 de Jun. de 2016.

TEPPER, Naomi K. et al, Postpartum venous thromboembolism: incidence and risk factors. **Journal Obstetrics & Gynecology**, v. 123, issue 5, pages 987-996, may/2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000000230>.

TOMA, Tereza Setsuko et al. **Parecer técnico científico: Heparinas de baixo peso molecular para profilaxia e tratamento de trombose venosa profunda na gravidez**, São Paulo, FEV 2013.

VIRKUS, Rie Adser et al. Risk Factors for Venous Thromboembolism in 1.3 Million Pregnancies: A Nationwide Prospective Cohort. **Journal PLOS ONE**. Dinamarca, May 2014, Volume 9, Issue 5, e 964-95.

ZUGAIB, Marcelo. **Zugaib obstretícia básica**. São Paulo, Saraiva, 2013, Cap. 45, p. 820-835.

ANEXOS

ANEXO I: Avaliação do risco de tromboembolismo na gestação e puerpério

Se pontuação ≥ 4 durante gestação, considerar profilaxia a partir do 1º trimestre.

Se pontuação = 3 durante gestação, considerar profilaxia a partir de 28 semanas

Se pontuação ≥ 2 durante puerpério, considerar profilaxia por pelo menos 10 dias.

Se admissão hospitalar durante gestação, considerar tromboprofilaxia.

Se admissão hospitalar prolongada (≥ 3 dias) ou readmissão durante o puerpério considerar profilaxia.

Fatores de risco para VTE

Fatores de risco pré-existentes	Pontuação
TEV prévio (exceto evento único relacionado à cirurgia grande)	4
Trombofilia conhecida de alto risco	3
Comorbidades médicas: Câncer, cardiopatia, LES ativo, poliatropatia inflamatória, doença inflamatória intestinal, síndrome nefrótica, diabetes tipo I com nefropatia, doença falciforme, uso atual de drogas endovenosas.	3
História familiar de TEV não provocado ou relacionado a estrogênio em parente de 1º Grau	1
Trombofilia de baixo risco conhecida (sem TEV prévio)	1 ^a
Idade (> 35 anos)	1
Obesidade	1 ou 2 ^b
Paridade ≥ 3	1
Tabagismo	1
Varizes grosseiras	1
Fatores de risco obstétricos	
Parto cesariana	2
Pré-eclâmpsia na gestação atual	1
Gestações múltiplas	1
Terapia de reprodução assistida/Fertilização em vitro	1
Cesariana eletiva	1
Fórceps médio rotacional	1
Trabalho de parto prolongado (> 24 horas)	1
Hemorragia pós-parto (> 1 litro ou necessidade de transfusão)	1
Parto pré-termo < 37 semanas na gravidez atual	1

Natimorto na gestação atual	1
Fatores de risco transitórios	
Alguns procedimentos cirúrgicos exceto reparo imediato do períneo	3
Hiperêmese	3
Síndrome da hiperestimulação ovariana (somente no 1º trimestre)	4
Infecção sistêmica atual	1
Imobilidade, desidratação	1
Total	

^a Se a trombofilia conhecida de baixo risco ocorre em mulher com história familiar de TEV em parente de 1º grau, está indicada profilaxia pós-parto por seis semanas.

^bIMC \geq 30 = 1; IMC \geq 40 = 2

Adaptado de: Royal College of obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and Puerperium. RCOG 2015. Green - Top Guideline No.37a

ANEXO II: Lista de fatores de risco maiores e menores para o pós-parto, segundo diretriz da ACCP 2012.

Fatores de risco maiores (OR > 6): Presença de pelo menos um fator de risco sugere risco de TEV pós- parto > 3%
<p>Imobilidade (Restrição ao leito \geq 1 semana no período antenatal)</p> <p>Hemorragia pós-parto \geq 1,000 ml com cirurgia</p> <p>Tromboembolismo venoso prévio</p> <p>Pré-eclâmpsia com restrição do crescimento fetal</p>
Trombofilia
<p>Deficiência de antitrombina</p> <p>Mutação do fator V Leiden (homozigose ou heterozigose)</p> <p>Mutação da Protrombina G20210A (homozigose ou heterozigose)</p>
Condições médicas
<p>Lúpus eritematoso sistêmico</p> <p>Cardiopatias</p> <p>Anemia falciforme</p> <p>Transfusões sanguíneas</p> <p>Infecção puerperal</p>
Fatores de risco menores (OR < 6 quando combinados): Presença de pelo menos dois fatores de risco ou um fator associado a cesariana de emergência sugere risco de TEV pós-parto > 3%
<p>IMC > 30 kg/m²</p> <p>Gestação múltipla</p> <p>Hemorragia pós-parto > 1 L</p> <p>Tabagismo > 10 cigarros/dia</p> <p>Restrição do crescimento fetal (Peso de nascimento < percentil 25 com ajuste para sexo e idade gestacional)</p> <p>Trombofilia</p> <p>Deficiência de proteína C</p> <p>Deficiência de proteína S</p> <p>Pré-eclâmpsia</p>

Adaptado de American College of chest physicians: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed, Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 2012.