

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
RESIDÊNCIA MÉDICA EM GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

HELENA CASTILHONI BELIQUE

PROTOCOLO: TROMBOSE NA GESTAÇÃO E PUERPÉRIO

Diagnóstico, Tratamento e Prevenção do Tromboembolismo na Gestação e Puerpério

VITÓRIA – ES

2021

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
RESIDÊNCIA MÉDICA EM GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

HELENA CASTILHONI BELIQUE

PROTOCOLO: TROMBOSE NA GESTAÇÃO E PUERPÉRIO

Diagnóstico, Tratamento e Prevenção do Tromboembolismo na Gestação e Puerpério

Monografia apresentada como requisito parcial à
obtenção do título de Especialista em Ginecologia e
Obstetrícia pela Universidade Federal do Espírito
Santo.

Orientador: Profa. Carolina Loyola Prest Ferrugini

Co-orientador: Profa. Célia Regina Trindade

VITÓRIA – ES

2021

FOLHA DE APROVAÇÃO

HELENA CASTILHONI BELIQUE

PROTOCOLO: TROMBOSE NA GESTAÇÃO E PUERPÉRIO

Diagnóstico, Tratamento e Prevenção do Tromboembolismo na Gestação e Puerpério

Monografia apresentada como requisito parcial à obtenção do título de Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Universidade Federal do Espírito Santo.

Vitória, 04 de Outubro de 2021.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Carolina Loyola Prest Ferrugini

Chefe da Maternidade do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes

Profa. Célia Ribeiro Trindade

Professora de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal do Espírito Santo

Profa. Chiara Musso Ribeiro de Oliveira Souza

Professor de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal do Espírito Santo

Profa. Marcela Abbade Dettogni

Médica Ginecologista e Obstetra do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes

Dedico este trabalho a todos os profissionais que atuam na Maternidade do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes, os quais empenham tempo, ciência e energia para cuidar a cada dia melhor das pacientes e seus filhos, com brilhantismo e dedicação sem igual. Dedico a cada uma das pacientes, que merecem o melhor cuidado que podemos oferecer, realizado com base em evidências científicas e amor.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus que sempre guiou meus passos e segurou minhas mãos, abrindo as portas e todas as situações. Sei que Ele é quem tem sido o alicerce da minha vida e sem Ele eu nada seria e não teria condições alguma de produzir e prosseguir.

Agradeço a todos aqueles que me incentivaram a seguir nos estudos, nesta profissão e nesta especialidade, em especial a meus pais Simone e Sergio, que me deram condições e apoio, e minha irmã Heloiza, que sempre me acompanha.

Agradeço aos *staffs* da Residência Médica de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal do Espírito Santo e da Maternidade do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes por todo aprendizado, em especial a minha orientadora e chefe da maternidade Profa. Carolina Loyola Prest Ferrugini, pela direção e exemplo de profissional.

"Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana, seja apenas outra alma humana."

- Carl Jung

"A prática da medicina é uma arte, não um comércio; um chamado, não um negócio; um chamado em que seu coração será exercitado igualmente com sua cabeça."

- William Osler

"O paciente é o centro do universo médico em torno do qual todos os nossos trabalhos giram e para o qual todos os nossos esforços se direcionam."

- John Benjamin Murphy

RESUMO

O tromboembolismo venoso (TEV) é uma doença de grande morbimortalidade e difícil manejo no período gravídico-puerperal. O presente trabalho visa abordar o diagnóstico e tratamento do TEV na gestação e puerpério, bem como as indicações, alternativas de profilaxia e de tratamento. Foi realizado fazendo uma síntese dos principais *guidelines* e artigos disponíveis na base de dados PubMed. O diagnóstico clínico de TEV na gestação confunde-se com as mudanças fisiológicas da gravidez, tendo baixa acurácia, devendo o médico possuir alto limiar de suspeição. O primeiro exame diagnóstico a ser realizado é o ultrassom Doppler de membros inferiores com compressão venosa, no intuito de buscar uma trombose profunda. O tratamento deve ser instituído assim que houver suspeita, mesmo sem confirmação diagnóstica, exceto se houver contraindicações às medicações. A medicação de primeira escolha é a heparina de baixo peso molecular, por sua eficácia e segurança na gestação, sendo que a dosagem varia conforme o peso da paciente. Mulheres com história de tromboembolismo apresentam alto risco de desenvolver trombose na gestação, assim como aquelas com fatores de risco como obesidade, idade maior que 35 anos, multiparidade, cesariana, trombofilia, dentre outros. Por isso todas as pacientes devem ser estratificadas de acordo com seu risco de tromboembolismo desde antes da gestação, na gravidez, quando for feito diagnóstico de alguma comorbidade ou necessidade de internação, durante e após o parto e no puerpério. As mulheres com escore de fatores de risco maior ou igual a quatro devem receber trombopprofilaxia medicamentosa por toda a gestação até 42 dias após o parto. Se escore três, é iniciada trombopprofilaxia com 28 semanas de gestação e mantida também por seis semanas após o parto e se forem dois pontos, está indicada medicação apenas por dez dias após o parto. Sempre deve-se avaliar os riscos e benefícios do uso dessas medicações, individualizar caso a caso e conversar com a paciente antes de optar por qualquer medida.

Palavras-chave: Embolia Pulmonar. Gravidez. Heparina de Baixo Peso Molecular. Tromboembolismo venoso. Trombose Venosa Profunda.

ABSTRACT

Venous thromboembolism (VTE) is a disease with high morbidity and mortality and difficult to manage in the pregnancy-puerperal period. The present work aims to address the diagnosis and treatment of VTE in pregnancy and puerperium, as well as the indications, alternatives for prophylaxis and treatment. It was performed by summarizing the main guidelines and articles available in the PubMed database. The clinical diagnosis of VTE during pregnancy is confused with the physiological changes of pregnancy, having low accuracy, and the physician should have a high threshold of suspicion. The first diagnostic test to be performed is Doppler ultrasound of the lower limbs with venous compression, in order to search for deep thrombosis. Treatment should be started as soon as there is suspicion, even without diagnostic confirmation, except if there are contraindications to medications. The first choice medication is low molecular weight heparin, due to its efficacy and safety during pregnancy, and the dosage varies according to the patient's weight. Women with a history of thromboembolism are at high risk of developing thrombosis during pregnancy, as well as those with risk factors such as obesity, age over 35 years, multiparity, cesarean section, thrombophilia, among others. Therefore, all patients should be stratified according to their risk of thromboembolism from before pregnancy, during pregnancy, when a diagnosis of any comorbidity or need for hospitalization is made, during and after delivery and in the puerperium. Women with risk factor scores greater than or equal to four should receive drug thromboprophylaxis throughout pregnancy for up to 42 days after delivery. If a score of three, thromboprophylaxis is started at 28 weeks' gestation and maintained for six weeks after delivery, and if it is two points, medication is indicated only for ten days after delivery. The risks and benefits of using these medications should always be evaluated, individualized on a case-by-case basis and talking to the patient before choosing any measure.

Key-words: Deep Vein Thrombosis. Heparin Low-Molecular-Weight. Pregnancy. Pulmonary Embolism. Venous Thromboembolism.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| FIGURA 1 – Padrão eletrocardiográfico S1Q3T3 sugestivo de tromboembolismo pulmonar -- ----- | 27 |
| FIGURA 2 A e B – Angiotomografia mostrando em A opacidade pulmonar em triângulo e em B falhas no preenchimento das artérias pulmonar direita, interlobar direita e esquerda --- | 28 |
| FIGURA 3 – Algoritmo do diagnóstico de trombose venosa profunda ----- | 30 |
| FIGURA 4 – Algoritmo do diagnóstico de tromboembolismo pulmonar ----- | 30 |
| FIGURA 5 – Manejo da anticoagulação em gestantes portadoras de prótese valvar mecânica - ----- | 48 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| TABELA 1 – Fatores de risco para tromboembolismo venoso na gestação e puerpério ----- | 18 |
| TABELA 2 – Uso de trombopprofilaxia nas gestantes com trombofilias genéticas ----- | 21 |
| TABELA 3 – Critérios diagnósticos para síndrome do anticorpo antifosfolípídeo ----- | 22 |
| TABELA 4 – Manejo da anticoagulação na síndrome do anticorpo antifosfolípídeo ----- | 24 |
| TABELA 5 – Valores de referência para D-Dímero em cada trimestre da gestação ----- | 29 |
| TABELA 6 – Dose inicial de enoxaparina por quilo de peso corporal ----- | 31 |
| TABELA 7 – Dose inicial de dalteparina por quilo de peso corporal ----- | 32 |
| TABELA 8 – Dose inicial de tinzaparina por quilo de peso corporal ----- | 32 |
| TABELA 9 – Doses dos agentes trombolíticos ----- | 34 |
| TABELA 10 – Titulação da heparina não fracionada intravenosa de acordo com o Índice Internacional Normalizado ----- | 35 |
| TABELA 11 – Escore para avaliar risco de tromboembolismo venoso na gestação e puerpério ----- | 38 |
| TABELA 12 – Uso uso de trombopprofilaxia farmacológica de acordo com o escore de risco para tromboembolismo venoso ----- | 39 |
| TABELA 13 – Intervalo após aplicação dos anticoagulantes para uso de anestesia regional (neuroaxial) ----- | 40 |
| TABELA 14 – Doses sugeridas de heparina de baixo peso molecular para trombopprofilaxia na gestação e puerpério ----- | 42 |
| TABELA 15 – Doses sugeridas para trombopprofilaxia com heparina não fracionada ----- | 43 |

LISTA DE ABREVIATURAS

AAS – Ácido acetilsalicílico
AT – Antitrombina
CIR – Crescimento intrauterino restrito
DII – Doença inflamatória intestinal
DMI – Diabetes mellitus tipo I
DPP – Descolamento prematuro de placenta
ECG – Eletrocardiograma
ESC – *European Society of Cardiology*
FIV – Fertilização in vitro
FVL – Fator V de Leiden
HBPM – Heparina de baixo peso molecular
HIT – Trombocitopenia induzida por heparina
HNF – Heparina não fracionada
HUCAM – Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes
IMC – Índice de massa corporal
INR – Índice Internacional Normalizado
IV – Intravenoso
LES – Lúpus eritematoso sistêmico
NICE – *National Institute for Health and Care Excellence*
PAI-1/PAI-2 - Inibidor do ativador de plasminogênio tipo 1/tipo 2
RCOG – *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*
SAAF – Síndrome do anticorpo antifosfolípideo
SPT – Síndrome pós-trombótica
TEP – Tromboembolismo pulmonar
TEV – Tromboembolismo venoso
TTPA - Tempo de tromboplastina parcialmente ativada
TVP – Trombose venosa profunda
USG – Ultrassonografia

SUMÁRIO

| | | |
|-----------|--|----|
| 1 | INTRODUÇÃO | 13 |
| 2 | OBJETIVOS | 14 |
| 2.1 | OBJETIVO GERAL | 14 |
| 2.2 | OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 14 |
| 3 | METODOLOGIA | 15 |
| 3.1 | CRONOGRAMA | 15 |
| 4 | REVISÃO DE LITERATURA | 16 |
| 4.1 | EPIDEMIOLOGIA | 16 |
| 4.2 | PATOGÊNESE | 16 |
| 4.3 | FATORES DE RISCO | 17 |
| 4.3.1 | Tromboembolismo venoso prévio | 18 |
| 4.3.2 | Trombofilias | 19 |
| 4.3.2.1 | Trombofilias genéticas | 19 |
| 4.3.2.1.1 | Deficiência de antitrombina | 20 |
| 4.3.2.1.2 | Quando testar para trombofilias genéticas? | 20 |
| 4.3.2.2 | Trombofilias adquiridas – Síndrome do anticorpo antifosfolípideo | 21 |
| 4.3.3 | Obesidade | 24 |
| 4.3.4 | Idade | 24 |
| 4.3.5 | Outras comorbidades | 24 |
| 4.4 | DIAGNÓSTICO | 25 |
| 4.4.1 | Exames complementares | 26 |
| 4.4.1.1 | Diagnóstico de trombose venosa profunda | 26 |
| 4.4.1.2 | Diagnóstico de tromboembolismo pulmonar | 26 |
| 4.4.1.3 | Exames laboratoriais | 28 |
| 4.5 | TRATAMENTO | 31 |
| 4.5.1 | Dose terapêutica | 31 |
| 4.5.2 | Tratamento do tromboembolismo pulmonar maciço | 33 |
| 4.5.3 | Terapias adicionais | 35 |
| 4.5.4 | Durante o trabalho de parto e parto | 35 |
| 4.5.5 | Prevenindo a síndrome pós-trombótica | 36 |
| 4.5.6 | Revisão após o parto | 36 |
| 4.6 | PREVENÇÃO | 37 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 4.6.1 | Determinando o risco e a necessidade de profilaxia farmacológica ----- | 37 |
| 4.6.2 | Quando interromper a profilaxia para parto e quando reintroduzi-la ----- | 40 |
| 4.6.3 | Quais agentes utilizar para tromboprofilaxia ----- | 41 |
| 4.6.3.1 | Heparina de baixo peso molecular ----- | 41 |
| 4.6.3.2 | Heparina não fracionada ----- | 43 |
| 4.6.3.2.1 | Manejo da trombocitopenia induzida por heparina ----- | 43 |
| 4.6.3.3 | Danaparoide ----- | 44 |
| 4.6.3.4 | Fondaparinux ----- | 45 |
| 4.6.3.5 | Argotraban ----- | 45 |
| 4.6.3.6 | Aspirina em baixa dose ----- | 45 |
| 4.6.3.7 | Varfarina ----- | 45 |
| 4.6.3.7.1 | Uso crônico de varfarina e gestação ----- | 46 |
| 4.6.3.7.2 | Pacientes com prótese valvar mecânica ----- | 46 |
| 4.6.3.7 | Dextran ----- | 47 |
| 4.6.3.9 | Anticoagulantes orais – Inibidores da trombina e do fator Xa ----- | 47 |
| 4.6.4 | O uso de meias antiembólicas ----- | 48 |
| 5 | CONCLUSÃO ----- | 49 |
| | REFERÊNCIAS ----- | 50 |
| | APÊNDICE ----- | 53 |

1 INTRODUÇÃO

O tromboembolismo venoso (TEV) é uma doença que inclui a trombose venosa profunda (TVP), que usualmente ocorre em membros inferiores, e o tromboembolismo pulmonar (TEP).

O TEP é uma causa importante de morte materna, representando 9% delas, ficando na sétima posição¹. Isto porque a gestação e o puerpério são fatores de risco independentes para TEV e aumentam a prevalência desta doença em mulheres no ciclo gravídico-puerperal, atingindo cerca de uma mulher para cada 1.600 gestações¹.

Entre os períodos de 2003 a 2005 e 2006 a 2008 houve uma queda no número de mortes maternas por TEP no Reino Unido de 1,56 para 0,70 para cada 100.000 gestações, devido ao aumento da profilaxia após a publicação do *guideline* do *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* (RCOG)². No entanto, fatores de risco como obesidade, gestação em idade avançada e hipertensão estão mais frequentes e têm causado aumento das hospitalizações na gravidez por TEV entre 1994 e 2009 nos Estados Unidos³. O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) da Inglaterra estimou que o uso de heparina de baixo peso molecular (HBPM) reduz o risco de TEV em paciente clínicos e cirúrgicos em 60% e 70% respectivamente⁴.

Cerca de 89% das mulheres que morreram de TEP no Reino Unido entre 2006 e 2008 apresentavam fatores de risco para TEV, sendo a obesidade o principal deles, mostrando que a profilaxia deve ser direcionada para mulheres selecionadas. Passar todas as gestantes e puérperas por uma triagem adequada para detectar aquelas de alto risco e fazer um ajuste de dose por peso é de fundamental importância⁵. Como o risco absoluto é baixo e nem todas as gestantes precisarão de anticoagulação, e para algumas o risco do uso pode ser maior que o benefício, cabe uma estratificação de risco para definir quais mulheres necessitarão de profilaxia farmacológica⁶.

Tendo em vista esta alta prevalência, importância e efetividade do uso adequado da anticoagulação, seja ela profilática ou terapêutica, é de extrema importância o estabelecimento de um protocolo sobre o tromboembolismo venoso em gestantes e puérperas em hospitais e maternidade de referência, tal como o Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes, para qual é direcionado este protocolo.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Desenvolver um protocolo clínico baseado em evidências para unificar as condutas no que tange ao diagnóstico, tratamento e prevenção do TEV na gestação e no puerpério das pacientes atendidas no Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM).

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Explicar o que é, quão frequente e qual a importância do TEV no período gravídico puerperal.
 - Discutir métodos propedêuticos para diagnóstico precoce de TEV (TVP e TEP).
 - Determinar o tratamento adequado para TVP e TEP na gestação e puerpério.
 - Prover uma orientação, baseada nas evidências disponíveis, sobre a prevenção do TEV na gestação, parto e puerpério.
- Definir quais mulheres tem indicação de tromboprolaxia e em quais momentos clínicos ou cirúrgicos.
- Determinar as doses e as medicações anticoagulantes a serem prescritas nas situações específicas.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 EPIDEMIOLOGIA

A incidência absoluta de TEV na gestação é baixa, variando de 50 a 200 a cada 100.000 gestações, divergindo entre os estudos, sem o uso de profilaxia¹. Ainda assim, no período gravídico-puerperal o risco é 4,29 maior comparado com período não gravídico. Após o parto, o risco é ainda maior, cinco vezes mais que durante a gravidez, sendo que o parto cesariano também é um fator de risco importante. Os dois primeiros trimestres de gestação apresentam um risco mais baixo, subindo no terceiro trimestre¹. No puerpério, nas seis primeiras semanas após o parto, tem-se um risco de cerca de 22 vezes maior do que nas mulheres em geral, sendo o pico nas três primeiras semanas, regredindo para o habitual por volta do segundo mês pós-parto⁷. TVP é três vezes mais comum que TEP¹.

4.2 PATOGÊNESE

A patogênese do tromboembolismo envolve a tríade de Virchow: estase venosa, lesão endotelial e estado hipercoagulante. Todos os três fatores estão acentuados na gestação e puerpério.

A estase venosa nas extremidades inferiores é maior na gestação devido à progesterona, cujo efeito de “afrouxamento” da musculatura venosa leva a alterações na capacitância venosa e a uma incompetência valvular, resultando em lagos venosos principalmente nos membros inferiores, que precisam agir contra a gravidade, desde o início da gestação, quando o útero ainda é pequeno. No avançar da gestação, a isto se soma a compressão das veias cava e ílica pelo útero gravídico, dificultando ainda mais a drenagem venosa dos membros inferiores. Ocorre uma redução na velocidade do fluxo da veia femoral comum e veia cava inferior, mais acentuado no lado esquerdo e na posição ortostática. Quando a gestante assume o decúbito lateral esquerdo, libera estas veias da compressão, aumentando a velocidade circulatória em ambas as pernas. Outro fator que contribui para um acentuamento da estase do lado esquerdo é a compressão da veia ílica esquerda pela artéria ílica direita¹.

Existe lesão endotelial desde a nidação do embrião, durante o remodelamento vascular das artérias uteroespiraladas e durante o parto e dequitação placentária, os quais aumentam muito o risco de TEV no puerpério. O uso de fórceps, vácuo extrator e parto cesárea exacerbam a injúria vascular e amplificam este fenômeno.

Durante a gestação há um aumento dos fatores de coagulação, incluindo os fatores I, II, VII, VIII, IX e X, bem como a redução da proteína S e aumento da resistência à proteína C. A atividade dos inibidores ativador de plasminogênio tipo 1 e tipo 2 (PAI-1 e PAI-2, respectivamente) está aumentada, enquanto a atuação fibrinolítica total não é alterada¹. Assim, forma-se um estado hipercoagulante durante a gestação, completando a tríade de Virchow.

A TVP de membros inferiores é dividida segundo a sua localização em proximal e distal. Proximal é quando acomete veias ilíacas, femorais ou poplíteas; e distal quando acomete apenas veias da panturrilha. Esta divisão é importante pois a TVP de veias proximais apresenta maior risco de complicações como insuficiência venosa crônica e TEP. A trombose de veias distais é muito mais comum; no entanto, em gestantes, aumenta consideravelmente a incidência de trombose proximal. Além disso, pode haver progressão da trombose distal em proximal em até 20% das vezes⁸. É comum TVP unilateral à esquerda, devido compressão da drenagem venosa do membro inferior esquerdo pelo útero¹.

4.3 FATORES DE RISCO

A tabela 1 lista os fatores de risco para TEV na gestação e puerpério.

4.3.1 Tromboembolismo venoso prévio

História de trombose prévia é o maior fator de risco para um novo TEV, com uma taxa de recorrência de 2% a 11% durante a gestação e puerpério⁹. Por isso, toda mulher que está grávida, planejando ter um filho, ou o teve há menos de seis semanas deve ser questionada sobre isso. Se possível, documentar a história por meio de exames e/ou receita do tratamento prolongado com anticoagulação (maior que seis semanas)¹.

Deve-se questionar se o episódio foi associado a um fator de risco transitório, como cirurgia de grande porte, ou se houve associação com altos níveis de estrogênio, como em gestação prévia ou sob vigência do uso de anticoncepcionais hormonais. Se associado com fator de risco transitório e não mais existente, especialmente por cirurgia prévia, o risco de recorrência é menor. Se idiopático, deve-se pesquisar pela presença dos anticorpos antifosfolídeos e da deficiência de antitrombina.

Idealmente, essas pacientes devem passar por um aconselhamento antes de engravidar, principalmente aquelas em uso de anticoagulantes orais, tais como a varfarina, que, por ser teratogênico, deve ser trocada por heparinas, como discutido mais à frente.

TABELA 1 - Fatores de risco para tromboembolismo venoso na gestação e puerpério**HISTÓRIA**

Tromboembolismo venoso prévio

TROMBOFILIAS**Genéticas (Hereditárias)**

Deficiência de antitrombina
 Deficiência da proteína C
 Deficiência da proteína S
 Fator V de Leiden
 Mutação no gene da protrombina

Adquiridas

Síndrome do anticorpo antifosfolípideo

COMORBIDADES

Câncer atual, insuficiência cardíaca, lúpus eritematoso sistêmico ativo, artropatias inflamatórias, doença inflamatória intestinal, diabetes mellitus tipo 1, nefropatia, síndrome nefrótica, anemia falciforme, uso de drogas intravenosas

Idade maior que 35 anos

Índice de massa corporal > 30 kg/m²

Multiparidade (≥ 3 gestações prévias)

Tabagismo

Veias varicosas abaixo do joelho, sintomáticas, flebite, edema ou alterações de pele

Paraplegia

RISCOS OBSTÉTRICOS

Gestação múltipla

Fertilização in vitro

Natimorto

Parto prematuro

Pré-eclâmpsia atual

Trabalho de parto prolongado (> 24 horas)

Parto operatório (fórceps ou vácuo-extrator)

Cesariana

Hemorragia pós-parto (> 1litro, necessidade de transfusão)

RISCOS TRANSITÓRIOS

Desidratação, hiperêmese

Síndrome da hiperestimulação ovariana

Internação ou imobilidade por ao menos três dias

Infecção sistêmica corrente com antibiótico intravenoso (pneumonia, pielonefrite, infecção de ferida operatória)

Viagens com mais de > 4 horas por trecho.

Procedimento cirúrgico durante a gestação ou puerpério (apendicectomia, fratura, esterilização)

Fonte: Adaptado de RCOG, 2015²

Se o episódio foi idiopático ou associado ao estrógeno, a paciente deve receber profilaxia medicamentosa desde antes da gestação ou assim que a descobrir. Se for associado a cirurgia de grande porte e a paciente não apresenta mais tal fator de risco e nenhum outro adicional, a profilaxia pode ser iniciada com 28 semanas. Todas com TEV prévio devem usar trombotrombolina por 6 semanas de puerpério.

Em caso de múltiplos TEV prévios, algumas mulheres necessitarão de profilaxia com HBPM em altas doses (intermediária, isto é 50% a 75% da dose de tratamento, ou mesmo dosagem terapêutica).

4.3.2 Trombofilias

Trombofilia é uma situação em que há predisposição aumentada para eventos trombóticos¹⁰. A grande maioria delas são desordens genéticas em que há alteração de algum fator do sistema de coagulação e anticoagulação sanguínea. Dentre as adquiridas, a principal representante é a síndrome do anticorpo antifosfolípido (SAAF).

4.3.2.1 Trombofilias genéticas

As trombofilias genéticas são fatores de risco importante para TEV, sendo causa de cerca de 50% dos casos de TEV durante a gravidez, pois somam hipercoagulabilidade aos demais fatores da tríade de Virchow identificados na gestação⁶. É controverso se estão associadas a desfechos desfavoráveis da gestação, como abortamento, pré-eclâmpsia, crescimento intrauterino restrito (CIR) e descolamento prematuro de placenta (DPP) e o tratamento com anticoagulantes parece não alterar o prognóstico gestacional nestes casos^{6,11}. Também não é indicado ácido acetilsalicílico (AAS) em paciente com trombofilias hereditárias para prevenção de pré-eclâmpsia, desfechos perinatais ou trombozes.

Heterozigose do fator V de Leiden (FVL) ou da mutação do gene da protrombina, as quais somados correspondem 50% a 60% das trombofilias genéticas em caucasianos, são consideradas baixo risco e não demandam trombotrombolina medicamentosa antenatal, a não ser se associados a outros fatores de risco ou história familiar de TEV¹¹.

Segundo a RCOG¹¹, pacientes portadoras de deficiência de antitrombina (AT), proteína S ou proteína C (aumentam em 8 vezes o risco), homozigose do FVL (aumenta em três vezes o risco), homozigose da mutação do gene da protrombina ou heterozigozidade composta (ou seja, dois defeitos em heterozigose), são pacientes de alto risco e que devem ser

referenciadas para um especialista e a profilaxia deve ser considerada antenatal e por até seis semanas pós-parto^{1,11}. Os três primeiros, somados, apresentam uma prevalência de 10% na população caucasiana, mas podem ser a causa, pelo menos em parte, de metade das trombozes maternas¹¹. O Ministério da Saúde do Brasil considera as deficiências de proteínas C ou S como trombofilias de baixo risco, classificando-as assim para efeito de dispensação de medicações e por este motivo opta-se por enquadrá-las neste rol para prática clínica⁶.

Para as mulheres que possuem uma dessas trombofilias de alto risco e que fazem uso de anticoagulação crônica antes do parto devido TEV prévio, devem receber anticoagulação com heparina dose terapêutica desde o início da gestação. Se as trombofilias forem assintomáticas, isto é, sem história prévia de TEV, e sem uso de anticoagulação crônica, existe a controvérsia se deve-se anticoagular durante a gestação ou apenas após o parto; a RCOG orienta trombopprofilaxia durante a gestação com heparina dose profilática usual ou intermediária e manter até 42 dias após o parto, enquanto o Ministério da Saúde orienta a profilaxia na gestação apenas para aquelas paciente com história familiar de TEV em parentes de primeiro grau e para as demais, apenas no puerpério^{6,11}. Outra recomendação é o monitoramento do bem-estar fetal com exames periódicos a partir de 36 semanas de gestação e parto com 39 semanas¹¹, devendo esta decisão ser individualizada.

4.3.2.1.1 Deficiência de antitrombina

A antitrombina evita a formação do trombo ao inibir os fatores II (trombina), IXa, Xa, XIa, XIIa e VII/fator tecidual da coagulação, reduzindo qualquer função enzimática pró-coagulante excessiva ou indesejada¹⁰. As heparinas são moléculas, tanto naturais do endotélio (heparan sulfato) quanto exógenas, que aceleram as reações catalisadas pelas AT. A deficiência heterozigota de AT é rara, apresenta um padrão de herança autossômico dominante e predispõe à trombose venosa, a qual ocorre em cerca de metade dos indivíduos com este gene. A deficiência homozigota é letal ao feto, sendo causa de aborto no primeiro trimestre¹⁰. Deve-se ter auxílio de um hematologista no manejo dessas pacientes, avaliar monitorar o fator anti-Xa durante a gestação e a reposição de AT antes do parto

4.3.2.1.2 Quando testar para trombofilias genéticas?

A pesquisa de trombofilias genéticas não deve ser feita de rotina, mas apenas quando a presença determinará mudança de conduta clínica^{2,6}. Isto se justifica pela baixa prevalência

de doença sintomática, ausência de tratamento seguro, custo da prevenção prolongada de TEV e falta de um painel de testes adequado¹¹.

É necessário rastrear trombofilias naquelas pacientes com história de TEV idiopático, história familiar de trombofilia hereditária de alto risco e para todas as mulheres que possuem familiar de primeiro grau com história de trombose antes dos 50 anos. Deve-se pesquisar os seguintes exames: Antitrombina III, Fator V de Leiden, dosagem de proteína C funcional, dosagem de proteína S livre ou proteína S funcional e mutação G20210A no gene da protrombina⁶.

Não devem ser testadas mulheres com perda fetal de repetição – neste caso, a única triagem indicada é para SAAF, que será vista logo abaixo – e nem casais que apresentaram falha na fertilização in vitro¹¹.

É importante ficar atento às mudanças que a própria gestação causa aos fatores de coagulação, causando um estado pró-coagulante, que pode afetar o resultado dos testes, sendo preferencial realizá-los antes da gestação ou três meses após o parto e após terminar a amamentação. Além disso, deve-se aguardar pelo menos seis semanas após um evento tromboembólico e não estar em uso de anticoagulantes e nem de terapia hormonal para realizar os testes⁶. Não é indicado dosar os níveis de homocisteína, metileno-tetra-hidrofolato redutase, PAI-1 ou fator VIII^{2,11}.

TABELA 2 – Uso de trombopprofilaxia nas gestantes com trombofilias genéticas

| História Clínica | Manejo | |
|--|--|---|
| | Gestação | Puerpério |
| Trombofilias de baixo risco* sem história pessoal de TVP | Isoladamente não indica profilaxia medicamentosa | Anticoagulação profilática por 10 dias se parto por cesariana |
| Trombofilias de baixo risco* com história pessoal de TVP prévio | Anticoagulação durante a gestação (dose intermediária) | Anticoagulação por seis semanas (dose intermediária) |
| Trombofilias de alto risco** sem história prévia de TVP | Anticoagulação em dose terapêutica | |
| Trombofilias de alto risco** com história de TEV ou anticoagulação crônica | Anticoagulação em dose terapêutica | |

* Trombofilias de baixo risco: heterozigose para Fator V de Leiden, heterozigose para o gene da protrombina, deficiência de proteína S e/ou proteína C.

** Trombofilias de alto risco: Deficiência de antitrombina; homozigose para Fator V de Leiden ou para o gene da protrombina, dupla heterozigose para Fator V de Leiden e/ou gene da protrombina.

Fonte: Adaptado de Lockwood e Bauer, 2020¹¹.

4.3.2.2 Síndrome do anticorpo antifosfolípideo

A síndrome do anticorpo antifosfolípideo é uma desordem autoimune caracterizada por trombose vascular ou perdas gestacionais associada a presença de anticorpos antifosfolípeos¹². Os critérios diagnósticos podem ser conferidos na tabela 3.

O mecanismo para ocorrer a morbidade gestacional relacionada aos anticorpos antifosfolípeos envolve não só a ocorrência de trombose uteroplacentária e insuficiência vascular, como também parecem afetar diretamente a função do trofoblasto e a sua capacidade de invasão. Além disso, também refletem alterações no mecanismo autoimune sistêmico e na produção de moléculas sinalizadoras e hormônios¹².

A SAAF é fator de risco para pré-eclâmpsia, sendo assim, é indicado o uso de AAS em baixa dose (100 mg a 150 mg por dia) durante a gestação como profilaxia de pré-eclâmpsia sempre que houver este diagnóstico, mesmo sem TEV prévio, desde o diagnóstico de gravidez, iniciando preferencialmente antes de 16 semanas de gestação, e mantendo até a 36ª semana de gestação^{6,12}.

TABELA 3 – Critérios diagnósticos para síndrome do anticorpo antifosfolípideo

O diagnóstico exige ao menos um critério clínico e um laboratorial

| Clínicos | Laboratoriais |
|---|--|
| <p>Trombose vascular Um ou mais episódios de trombose arterial ou venosa, comprovada, em qualquer órgão.</p> | <p>Anticoagulante lúpico Presente em duas ou mais ocasiões com pelo menos 12 semanas de intervalo.</p> |
| <p>Morbidade gestacional Uma ou mais perdas de feto com mais de 10 semanas, com morfologia normal na ultrassonografia ou avaliação direta.</p> | <p>Anticorpo anti-beta-2-glicoproteína-I IgG ou IgM Identificado em nível médio a alto (percentil > 99) por método Elisa, em duas ou mais ocasiões com pelo menos 12 semanas de intervalo.</p> |
| <p>Um ou mais partos até 34 semanas, por eclâmpsia/pré-eclâmpsia ou insuficiência placentária,* com feto normal.</p> | <p>Anticorpo anticardiolipina IgG ou IgM Presente em nível médio a alto (percentil > 99) por método Elisa, em duas ou mais ocasiões com pelo menos 12 semanas de diferença.</p> |
| <p>Três ou mais abortos consecutivos, sem anormalidades uterinas ou hormonais maternas ou causas cromossomiais materna ou paterna.</p> | |

* Critérios de insuficiência placentária: vitalidade fetal anormal ou não tranquilizadora; Doppler anormal sugerindo indicativo de hipoxemia fetal (alteração no fluxo da artéria umbilical, ducto venoso, artéria cerebral média); feto ou recém-nascido com percentil de peso < 10 para a idade gestacional.

Fonte: Adaptado de Lockwood e Lockshin, 2020¹².

A presença de outros fatores de risco para trombose, sejam congênitos ou adquiridos, não excluem SAAF, no entanto, as pacientes sem fatores de risco adicionais devem ser estratificadas separadamente daquelas que possuem outros fatores de risco. As pacientes que possuem apenas os anticorpos, sem apresentar critérios clínicos para o diagnóstico, possuem risco incerto para TEV. Para essas, o ministério da saúde orienta tratar como trombofilia de baixo risco e o uso racional de AAS em baixas doses é recomendado^{6,12}.

Pacientes que possuem os anticorpos e história de um feto prematuro com menos que 34 semanas devido insuficiência placentária devem fazer uso apenas do AAS. O uso de anticoagulação deve ser avaliado nas situações de falha em manter uma gestação até o termo mesmo com uso de AAS ou quando a placenta mostrar sinais de inflamação, vasculopatia ou trombose¹².

As pacientes cujo diagnóstico é feito pela presença dos anticorpos e abortamento (sejam tardios ou precoces de repetição), sem TEV ou trombose arterial prévia, devem fazer uso de AAS em baixa dose associado a HBPM em doses profiláticas a partir do momento da confirmação de uma gestação tópica viável, com manutenção da tromboprolifaxia após o parto por até 42 dias¹².

Com o tratamento com AAS e HBPM quando indicado, cerca de 70% das mulheres com SAAF conseguem ter filhos vivos e viáveis. Porém, este manejo não previne todas as complicações maternas, fetais e neonatais. Por isto, pesquisa-se medicações alternativas. A medicação antimalárica hidroxiquina parece reduzir os níveis dos anticorpos antifosfolipídeos. Apesar de não haver estudos comprovando benefício, pode-se tentar o uso da hidroxiquina naquelas mulheres refratárias ao tratamento com AAS e HBPM que continuam tendo perdas gestacionais. Esta medicação deve ser iniciada antes da gestação, uma vez que demora até três meses para efeito. Um estudo mostrou redução nas complicações gestacionais, menos perdas fetais, maior duração da gestação e maior probabilidade de um parto vaginal viável naquelas mulheres com perda fetal de repetição que usaram hidroxiquina por seis meses antes de engravidar e durante a gestação¹³.

Mulheres com SAAF e TEV prévio deverão usar profilaxia com HBPM em dose terapêutica, desde antes da gestação até seis semanas de puerpério ou até a conversão ao anticoagulante oral no pós-parto, se em uso prévio, tendo em vista o alto risco de recorrência. Deve-se ter auxílio de um hematologista ou reumatologista no manejo dessas pacientes.

Sugere-se a pesquisa de anti-Ro e anti-La em gestantes anticorpo antifosfolipídeo positivas, uma vez que a SAAF está muito associada ao lúpus eritematoso sistêmico (LES), e a presença desses anticorpos pode causar morbidade fetal.

A via de parto é de indicação obstétrica, não sendo obrigatória a antecipação do parto nas pacientes com SAAF. No entanto, é recomendado avaliar a interrupção eletiva com 39 semanas, seja por indução ou cesárea, para melhor retirada dos anticoagulantes antes do parto¹².

TABELA 4 – Manejo da anticoagulação na síndrome do anticorpo antifosfolípido

| | |
|--|---|
| Presença do critério laboratorial (anticorpos) e sem diagnóstico de SAAF. | Uso racional de AAS. Indica trombotoprofilaxia se associado a outros fatores de risco. |
| SAAF com parto até 34 semanas, por eclampsia/pré-eclâmpsia ou insuficiência placentária e sem tromboembolismo venoso prévio. | Apenas AAS, do início da gestação até 36 semanas. Indica trombotoprofilaxia se associado a outros fatores de risco. |
| SAAF com abortamento de repetição (tardio ou precoces), sem emboembolismo venoso ou arterial prévios. | Uso de AAS e heparina de baixo peso molecular profilática, do início da gestação até 42 dias de puerpério. |
| SAAF e tromboembolismo venoso ou arterial prévia | Indica AAS e HBPM em dose terapêutica, durante a gestação e até 42 dias após o parto, seguido de varfarina indefinidamente. |

Fonte: Adaptado de Lockwood e Lockshin, 2020¹²

4.3.3 Obesidade

Cerca de 60% das mulheres que morreram de TEP no Reino Unido entre 2003 e 2008 tinham IMC igual ou maior que 30 kg/m²⁵. O risco é proporcional ao grau de obesidade. O sobrepeso é um fator de risco fraco, mas que toma importância tendo em vista sua alta prevalência, pois mais do que 60% da população adulta brasileira está acima do peso¹⁴.

4.3.4 Idade

Os estudos mostraram aumento no risco de TEV acima de 35 anos no puerpério. Não foi evidenciado na gestação, mas por excesso de zelo, extrapola-se tal risco contando-o também durante a gestação².

4.3.5 Outras Comorbidades

Tendo em vista a tríade de Virchow, toda intercorrência ou comorbidade que aumente a estase vascular, a coagulabilidade sanguínea ou cause lesão endotelial é um fator de risco para

TEV. Sendo assim, imobilidade causada por viagens longas (maior que quatro horas) e impossibilidade de caminhar, como paraplegia ou lesões ósseas, musculares ou articulares em membros inferiores são fatores que aumentam a estase vascular e conseqüentemente o risco de TEV. Aqui também se inclui internação hospitalar, que, associada ao motivo de internação, soma-se um maior tempo de repouso no leito.

Algumas doenças, como as inflamatórias, geram lesão endotelial; assim, doença inflamatória intestinal (DII), infecção do trato urinário, LES, insuficiência cardíaca, hipertensão gestacional ou pré-eclâmpsia, diabetes mellitus e cirurgias incluem-se como fator de risco para TEV. Ainda, aquelas que aumentam a coagulabilidade também se tornam fatores de risco para TEV, como a síndrome nefrótica e as trombofilias, já discutidas.

Aqui, coube à autora citar algumas comorbidades, dentre as mais prevalentes, que aumentam o risco de tromboembolismo na gestação, mas jamais será possível esgotar as possibilidades, devendo cada situação ser avaliada caso a caso.

4.4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de TEV em geral apresenta um aspecto problemático, pois em suas fases iniciais, apenas 30% a 50% das pacientes apresentam os sintomas clássicos, além de sobrepor às alterações fisiológicas da gestação¹.

Deve-se ter um alto grau de suspeição para não deixar de diagnosticar uma TVP, uma vez que, se não tratadas, 15% a 24% delas tornam-se em TEP, e TEP pode ser fatal em até 15% das gestantes¹⁵. Por isto, as gestantes devem ser orientadas a procurar um médico assim que apresentarem sintomas suspeitos¹⁶. Para todas as gestantes ou puérperas com suspeita de TEV, deve-se iniciar o tratamento com HBPM imediatamente até que se confirme ou exclua a doença, a não ser que existam contraindicações ao tratamento.

Os sinais e sintomas de TVP tanto na gestação quanto fora dela consistem em dor, edema, eritema, dilatação do sistema venoso superficial, calor, empastamento à palpação e até mesmo cianose do membro inferior acometido, geralmente unilateral. A TVP proximal pode incluir dor abdominal baixa, nádegas e costas, bem como edema da perna toda⁸. É mais frequente o tromboembolismo do lado esquerdo, assim como a trombose de veias pélvicas e proximais no ciclo gravídico-puerperal do que fora dele¹. Os sintomas de TEP incluem dispneia, dor torácica, hemoptise e choque. Pode haver febre e leucocitose⁸.

Na gestante, a avaliação clínica para TEV perde ainda mais em valor preditivo, uma vez que as modificações do organismo materno causam sintomas que podem ser confundidos

com TVP, como edema e dor em membros inferiores, ou TEP, como dispneia e taquipneia, fazendo com que apenas pequena parte das mulheres suspeitas apresentem diagnóstico de TEV confirmado por testes objetivos e muitas podem apresentar tal afecção sem que se faça o diagnóstico^{1,8}. Pelo mesmo motivo, o uso de escores de probabilidade pré-teste não tem validação em gestantes.

Uma regra clínica que pode ser útil para o diagnóstico clínico de TVP é o mnemônico *LEFt*, que seria presença de sintomas na perna esquerda (*L* de *Left*), diferença na circunferência das panturrilhas maior do que 2 centímetros (*E* de *Edema*) e apresentação no primeiro trimestre (*Ft* de *First*). Dois estudos que aplicaram esta regra clínica simples constataram que a ausência de todos os itens praticamente exclui a possibilidade de TVP, e a existência de 1, 2 ou 3 aumenta progressivamente a chance de ser uma TVP, servindo como um preditivo diagnóstico, porém que não deve ser usado isoladamente^{17,18}.

4.4.1 Exames Complementares

4.4.1.1 Diagnóstico de trombose venosa profunda

O primeiro exame a ser realizado em uma gestante com suspeita de TVP é o ultrassom doppler com técnica de compressão dos segmentos venosos, capaz de confirmar o diagnóstico. Este método visualiza vasos, trombos, o fluxo sanguíneo em seu interior e tecidos vizinhos com alta sensibilidade e especificidade para TVP distal. Sua acurácia é um pouco menor para TVP proximal e de veias pélvicas. O uso da técnica de compressão dos segmentos venosos para TVP proximal aumenta a acurácia, com sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo de 95%, 96% e 97% respectivamente⁸.

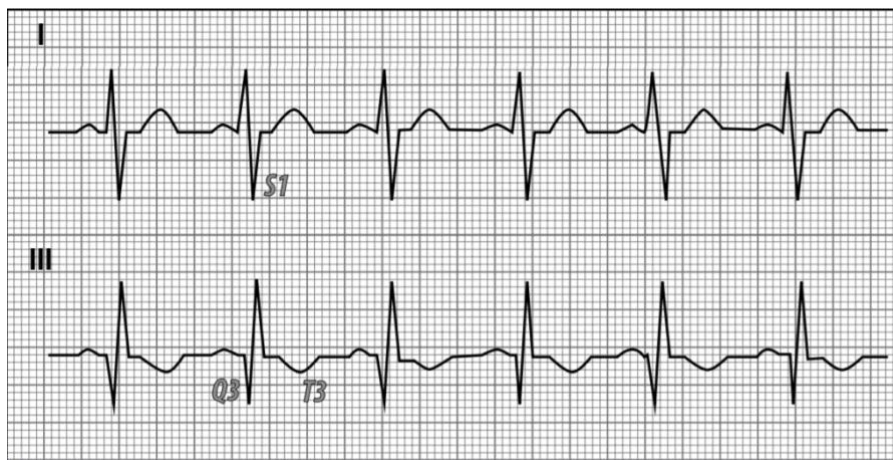
Apresentando este exame um resultado negativo, deve-se suspender a HBPM. Se mantida a alta suspeita clínica, não suspender a heparina até confirmação, que pode ser feita por ressonância ou ultrassom doppler seriado, no qual repete-se o exame com três e sete dias. A sensibilidade em se fazer ultrassom doppler seriado é de 94,1%, com valor preditivo negativo de 99,5%, excluindo a possibilidade de TVP quando os três exames são negativos¹⁹.

A venografia ou flebografia por ressonância magnética tem alta sensibilidade em estudos feitos fora da gestação, podendo-se extrapolar seu uso na gestação em situações em que o ultrassom não foi elucidativo. No entanto, este método padrão-ouro na população em geral possui contraindicação relativa para gestantes, por ser invasivo e fazer uso de contraste, além de possuir um alto custo⁸.

4.4.1.2 Diagnóstico de tromboembolismo pulmonar

Paciente com suspeita de TEP, as quais podem apresentar dispneia, dessaturação ou hemoptise, devem ser submetidas a um eletrocardiograma (ECG) e uma radiografia de tórax. O ECG apresenta-se alterado em 41% das gestantes, sendo que as principais alterações são inversão de onda T, padrão *S1Q3T3* (onda S profunda na derivação D1, presença de onda Q e inversão de onda T na derivação D3) e bloqueio de ramo direito¹.

FIGURA 1 – Padrão eletrocardiográfico *S1Q3T3* sugestivo de tromboembolismo pulmonar.



Fonte: Sanar, 2021 (Disponível em <<https://www.sanarmed.com/tromboembolismo-pulmonar-o-que-voce-precisa-saber-sobre-os-exames-complementares-yellowbook>>. Acesso em 8/6/2021, às 9h44.)

A radiografia é útil para determinar o próximo exame. As suas alterações não são específicas e estão presente em apenas metade das pacientes, podendo apresentar atelectasias, opacidades focais, oligoemia regional e edema pulmonar. Um exame normal, indica a realização de uma cintilografia ventilação/perfusão pulmonar, enquanto a presença de anormalidades indica uma maior acurácia da angiotomografia. Além disso, a radiografia de tórax pode mostrar diagnósticos alternativos, como pneumonia ou pneumotórax^{1,15}.

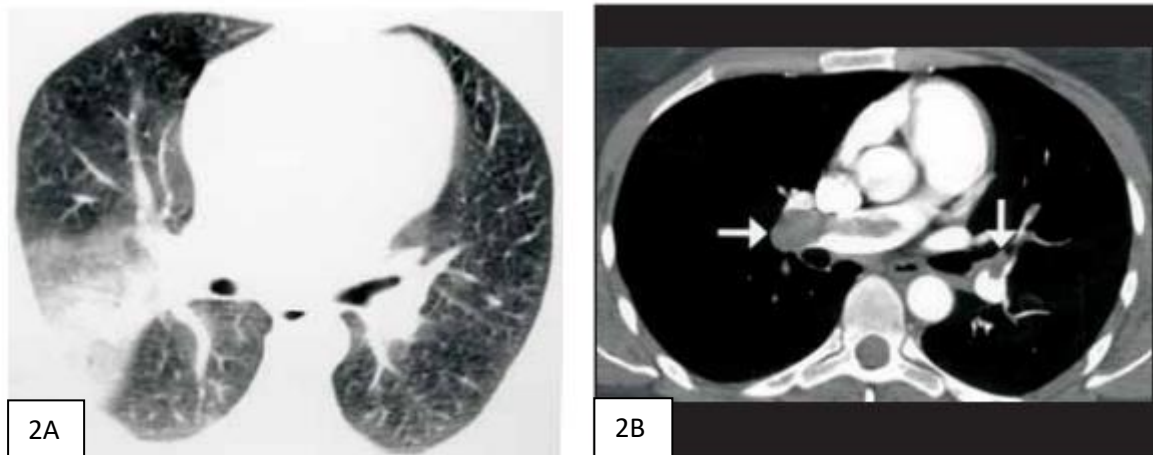
Para a confirmação de TEP, se há sinais de TVP, opta-se por realizar um ultrassom doppler com compressão, o qual, uma vez positivo, confirma a presença de TEV e indica o tratamento, que será o mesmo tanto para TVP quanto para TEP, e evita a exposição da mulher à radiação adicional. Se negativo, não exclui TEP, e a investigação deve continuar.

Se não houver sinais de TVP ou o ultrassom doppler de membros inferiores vier negativo, o diagnóstico será firmado através de uma cintilografia de ventilação/perfusão pulmonar (V/Q Scan) ou angiotomografia pulmonar. Ambos apresentam acurácia semelhante

e a escolha pelo teste vai depender da disponibilidade, protocolo de cada serviço e se há ou não alteração na radiografia como descrito acima. Pode-se optar por realizar a cintilografia sem o componente ventilação, uma vez que a procura é por alterações na perfusão pulmonar, o que pode reduzir a intensidade de radiação para o feto^{1,15}.

A angiotomografia apresenta a vantagem de dar diagnósticos diferenciais, como pneumonia e edema pulmonar e ser mais disponível; ainda assim, muitos serviços preferem a cintilografia por seu alto valor preditivo negativo e menor radiação para o tecido mamário materno¹. Se os testes vierem negativos, mas houver alta suspeição, pode-se avaliar manter a heparinização plena e repetir os testes.

FIGURA 2 A e B – Angiotomografia mostrando em **A** opacidade pulmonar em triângulo e em **B** falhas no preenchimento das artérias pulmonar direita, interlobar direita e esquerda.



Fonte: Silva, 2004²⁰.

As mulheres devem ser esclarecidas antes dos exames dos riscos inerentes aos mesmos, sendo que a cintilografia aumenta discretamente o risco de câncer na infância do concepto e existe o risco teórico de hipotireoidismo fetal associado ao contraste iodado usado na angiotomografia, o qual não foi confirmado na prática. Ambos os exames emitem radiação bem abaixo do nível considerado teratogênico e os riscos são muito baixos. Quando possível, a mulher deve fazer parte da decisão do exame a ser feito e assinar termo de consentimento informado¹.

4.4.1.3 Exames Laboratoriais

A gasometria arterial não tem grande valor diagnóstico, estando alterada apenas em 10% das pacientes com TEP, por isso não há indicação formal para sua realização¹.

O D-Dímero é um marcador de trombólise que ocorre na presença de trombo. É usado fora da gestação junto com escores de probabilidade pré-teste, como Geneva (ou *Genebra*) ou Wells, os quais ainda não possuem estudos validados para seu uso em gestantes¹, para excluir trombose naqueles pacientes de baixo risco, uma vez que possui alto valor preditivo negativo²¹.

No entanto, na gestação há aumento gradativo do seu valor, principalmente no termo, em gestações múltiplas, após cesariana, hemorragia pós-parto ou em casos de pré-eclâmpsia, fazendo com que o valor de referência normal não seja fidedigno^{21,22}. O estudo de Francalanci, Comeglio e Liotta (2005) que testou o valor do D-Dímero em gestantes saudáveis mostrou que mais da metade das gestantes no segundo trimestre e todas as gestantes no terceiro trimestre apresentam valor de D-Dímero acima de 500 ng/ml, ponto de corte usado na maioria dos protocolos para indicar alto risco para TEV²². Este estudo também identificou que o valor de 500 ng/ml tem uma acurácia de 79% para identificar pacientes com TEV. A partir disto, foi identificado qual seria o valor de D-Dímero no percentil 79 para gestantes em cada trimestre, propondo um ponto de corte de melhor acurácia na gestação, como se pode ver na tabela abaixo²². Cunningham (2021) propõe valores diferentes, em que o ponto de corte do D-Dímero no terceiro trimestre de gestação estaria mais próximo do valor fora do período gravídico-puerperal, o que não é muito coerente com as alterações fisiológicas que se conhece da gestação²³. Dessa forma, ainda não se tem um consenso sobre os valores de corte mais adequados para o D-Dímero em mulheres grávidas, sendo necessários mais estudos prospectivos de grande porte para validar estes valores²².

TABELA 5 – Valores de referência para D-Dímero em cada trimestre da gestação

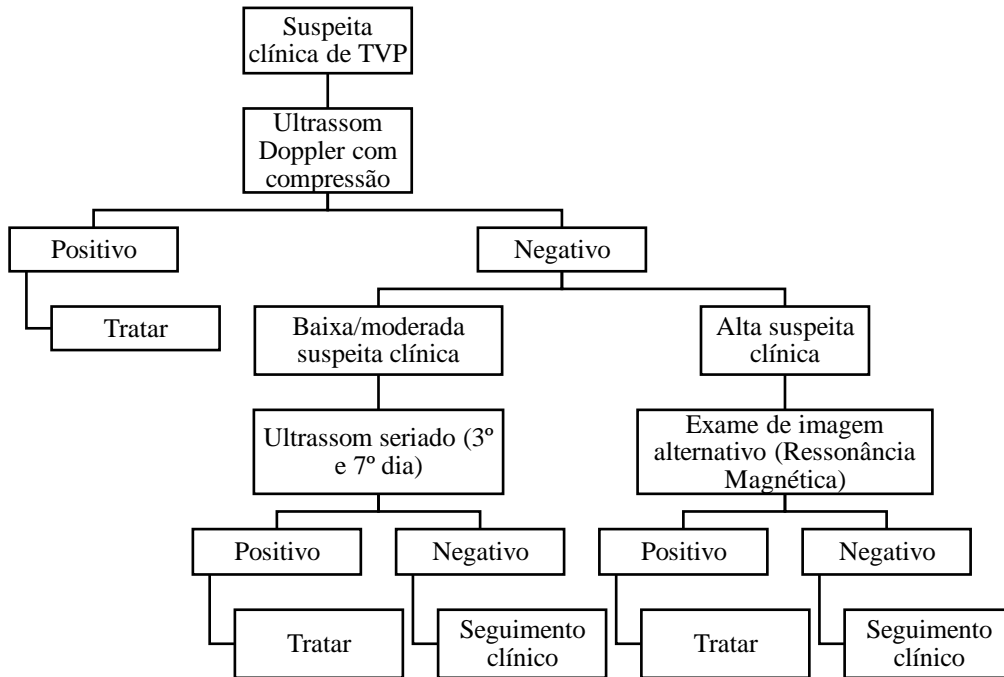
| Período Gestacional | Cunningham, 2021 (referência em ng/dL) | Francalanci, Comeglio e Liotta, 2005 (Ponto de corte, em ng/dL, para suspeitar de TEV) |
|--|---|---|
| Primeiro trimestre (< 14 semanas) | 200 a 900 | 757 |
| Segundo trimestre (14 a 27 semanas e 6 dias) | 200 a 1600 | 1094 |
| Terceiro trimestre (a partir de 28 semanas) | 400 a 500 | 1481 |

Fonte: Adaptado de Cunningham, 2021²³ e Francalanci, Comeglio e Liotta, 2005²².

Antes de iniciar a anticoagulação, deve-se colher amostra de sangue para hemograma completo com plaquetas, coagulograma, função renal, função hepática e eletrólitos, uma vez que a heparina pode alterar o funcionamento renal, hepático e a contagem de plaquetas.

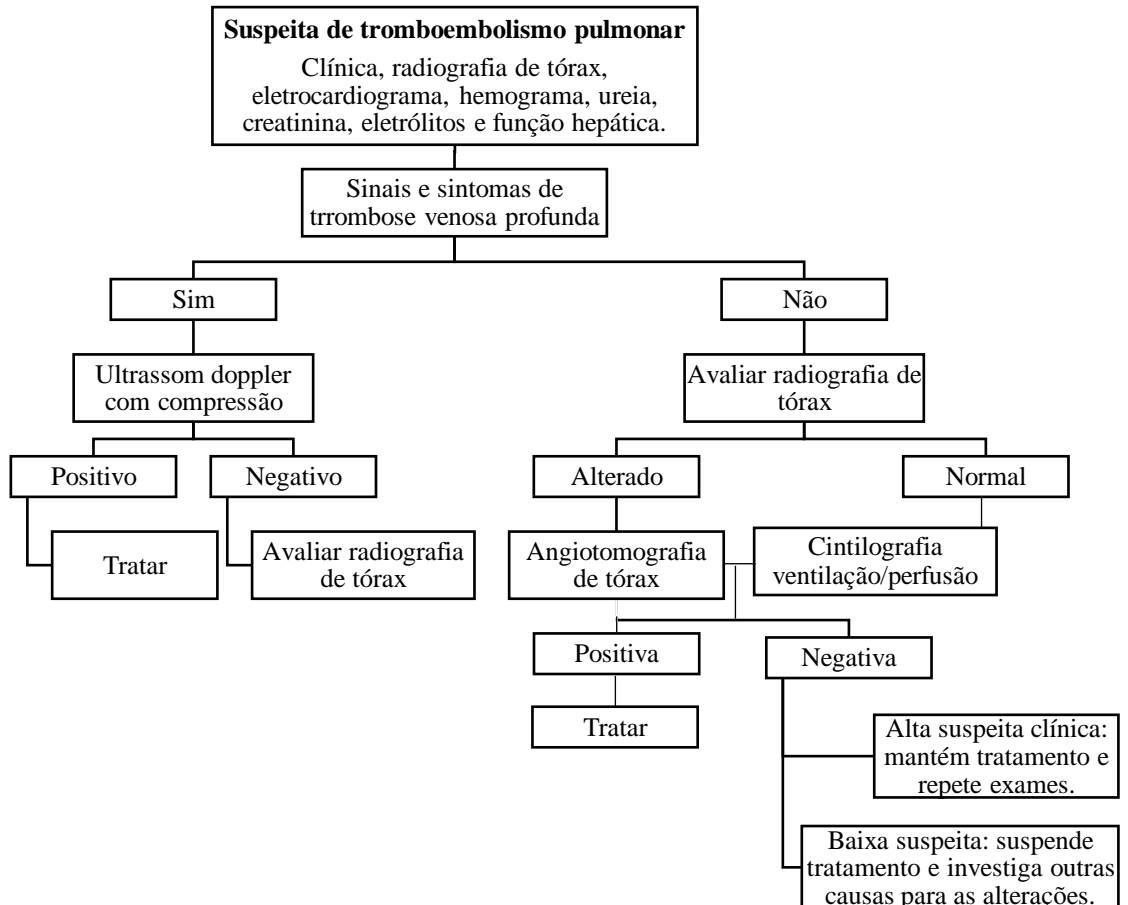
Não é indicado o rastreamento de trombofilia neste momento, uma vez que não irá alterar a terapia e os parâmetros estarão alterados tanto pela doença quanto pela gestação.

FIGURA 3 – Algoritmo do diagnóstico de trombose venosa profunda



Fonte: Adaptado de Malhotra e Weinberger, 2020¹.

FIGURA 4 – Algoritmo do diagnóstico de tromboembolismo pulmonar.



Fonte: Adaptado de RCOG, 2015¹⁵.

4.5 TRATAMENTO

A partir da suspeita de TEV, deve-se avaliar já iniciar o tratamento, mesmo antes da confirmação, e mantido por pelo menos três meses ou até excluir a doença, a não ser que exista contraindicação absoluta, como alergia à heparina ou sangramento ativo.

A primeira escolha em gestantes é a HBPM, pela sua segurança na gestação e por ser a mais efetiva, evitando extensão do tromboembolismo ou recorrência. Ela está associada a menor risco de complicações hemorrágicas, não aumentando significativamente as taxas de hemorragia pós-parto, apresenta menor índice de osteoporose e de trombocitopenia induzida por heparina (HIT) e menor mortalidade comparada com a heparina não fracionada (HNF)¹⁵. A HNF será a primeira escolha nos casos de choque por TEP, alto risco de sangramento com possível necessidade de reversão imediata da heparina ou se insuficiência renal grave¹⁵.

Nas gestantes, evita-se a varfarina, por ser teratogênica, e o fondaparinux ou outros anticoagulantes orais, pela ausência de dados clínicos de segurança, os quais seriam de primeira escolha nos demais pacientes. Além disso, por ser menos conhecida a farmacocinética das heparinas no corpo com as modificações da gestação, deve-se ter atenção maior no monitoramento da atividade anticoagulante²⁴.

4.5.1 Dose Terapêutica

A dose deve ser usada de acordo com o peso e pode ser feita de uma única vez ou duas vezes ao dia. Não existem evidências ainda de qual a melhor distribuição da dose, uma vez que a meia-vida aumenta conforme for progredindo a gestação. Na gestação há alteração no volume sanguíneo e na taxa de filtração glomerular, aumentando a dispersão da heparina, por isso é necessária uma dose maior do que em não gestantes. As doses das HBPM podem ser vistas nas tabelas abaixo, conforme orientação do RCOG¹⁵.

TABELA 6 – Dose inicial de enoxaparina por quilo de peso corporal

| Peso (kg) | Dose inicial de enoxaparina (por dia) (mg) | |
|-----------|--|----------------------------------|
| | Padrão (duas vezes por dia) | Alternativa (uma vez por dia) |
| < 50 | 40 | 60 |
| 50 – 69 | 60 | 90 |
| 70 – 89 | 80 | 120 |
| 90 – 109 | 100 | 150 |
| 110 – 125 | 120 | 180 |
| > 125 | Discutir com Hematologista | |

Fonte: RCOG, 2015¹⁵.

TABELA 7 – Dose inicial de dalteparina por quilo de peso corporal

| Peso (kg) | Dose inicial de dalteparina (por dia) (UI) | |
|--------------|--|---------------------------------|
| | Padrão (duas vezes ao dia) | Alternativa (uma vez ao dia) |
| < 50 | 5000 | 10000 |
| 50 – 69 | 6000 | 12000 |
| 70 – 89 | 8000 | 16000 |
| 90 – 109 kg | 10000 | 20000 |
| 110 – 125 kg | 12000 | 240000 |
| > 125 kg | Discutir com Hematologista | |

Fonte: RCOG, 2015¹⁵.

TABELA 8 – Dose inicial de tinzaparina por quilo de peso corporal

| Dose inicial de tinzaparina (por dia) |
|---------------------------------------|
| 175 UI/kg (uma vez ao dia) |

Fonte: RCOG, 2015¹⁵.

Idealmente, quando em uso das HPBM, a dose deve ser titulada de acordo com o anti-Xa. Este deverá ser medido quatro horas após a terceira ou quarta dose, caso o aprazamento seja de 12 em 12 horas, objetivando valor de 0,6 a 1,0 UI/ml; se aplicação única diária, será medido quatro horas após a segunda dose, devendo-se atingir 1 a 2 UI/ml. De acordo com o valor do anti-Xa, a dose deverá ser aumentada ou reduzida, alterando um percentual entre 10% e 25% da dose em uso. Após chegar no valor ideal, há a recomendação de medir a cada três meses, podendo ser necessários ajustes de dose antes disso²⁴. No entanto, na prática clínica, a disponibilidade de testagem do anti-Xa é escassa. Além disso, sabe-se da biodisponibilidade de 100% para aplicação subcutânea ou venosa, estabilidade e distribuição homogênea da HPBM, permitindo, na prática, o uso da medicação sem este controle laboratorial²⁵.

Nas pacientes com disfunção renal, TEV recorrente ou extremos de peso (menos que 50 kg ou mais que 90 kg), a dosagem de anti-Xa torna-se mais importante para ajuste da dose, objetivando valores entre 0,5 e 1,2 UI/ml, medido quatro horas após a última injeção de HBPM, podendo ser necessário auxílio de hematologista no manejo destas pacientes²⁴. Quando indisponível tal dosagem, deve-se ter ciência que, uma vez que a insuficiência renal reduz o clearance da HBPM, sua atividade anti-Xa estará aumentada, podendo causar maior risco de sangramento. O mesmo ocorre em pacientes obesas, após repetidas doses, por haver manutenção da medicação no tecido adiposo, ou em pessoas muito magras, pelo menor volume de distribuição da droga²⁵.

Em paciente com disfunção renal, a dose de enoxaparina e dalteparina deve ser ajustada a partir do clearance de creatinina menor que 30 ml/minuto ou menor que 20 ml/minuto para a tirzaparina¹⁵. Nestas pacientes, a dose terapêutica de enoxaparina passa a ser 1 mg/kg

uma vez ao dia apenas²⁵. Para a dalteparina e tirzaparina, não há valor estabelecido para ajuste nos casos de insuficiência renal, devendo ser guiado pela dosagem de anti-Xa.

Caso opte pelo uso da HNF subcutânea, uma dose inicial razoável é 17.000 UI de 12 em 12 horas, sendo titulada pelo INR (international normalized ratio), medido seis horas após a segunda dose. Deve-se aumentar entre 10% a 30% a dose caso necessário. Após dose estável, medir o INR após três dias de tratamento e após em algumas semanas, a critério clínico²⁴. Deve-se dosar plaquetas a cada dois a três dias, entre os dias 4 e 14 de uso da HNF¹⁵. A HBPM apresenta menor risco de HIT, porém ainda assim é recomendada esta dosagem plaquetária²⁵.

A dose terapêutica deve ser mantida durante toda a gestação até 42 dias após o parto ou pelo menos por três meses de duração total, o que for mais longo. Para isso, as mulheres devem ser ensinadas a aplicar elas mesmas a heparina subcutânea. Antes de suspender a anticoagulação, é necessário fazer uma nova avaliação de risco¹⁵.

Mulheres que permanecerão longos períodos recebendo anticoagulação após o parto devem receber a opção de mudar para varfarina a partir do quinto dia de puerpério, quando o risco de sangramento se torna menor, uma vez que a varfarina, assim como a heparina, são permitidas durante o aleitamento. Para mulheres que não irão amamentar, os novos anticoagulantes orais, como a rivaroxabana, a dabigatrana e a apixabana são uma opção de troca após o parto¹⁵.

A troca pela varfarina deve ser iniciada com a introdução de 5 mg de varfarina via oral uma vez ao dia, somada à heparina já em uso. Realiza-se a dosagem do TAP com INR diariamente, objetivando alvo de 2 a 3 por dois dias seguidos. Pode ir aumentando 2,5 a 5 mg da varfarina a cada dois dias de acordo com o INR, porém evitando fazer ajustes antes do 5º dia de uso da varfarina, uma vez que uma determinada dose da varfarina demora até sete dias para obter um INR estável e que, portanto, incrementos na dose antes do quinto dia pode levar a doses excessivas com posterior necessidade de redução. Quando o INR se manter acima de 2 por 24 horas, pode-se suspender a heparina. Estando estável por dois dias consecutivos, passe a dosar o INR duas a três vezes por semana por uma a duas semanas e depois menos vezes gradualmente até uma vez por mês²⁶. As alterações na coagulação do pós-parto fazem com que puérperas precisem de uma dose maior que a habitual de varfarina para alcançar o alvo¹⁵.

4.5.2 Tratamento do tromboembolismo pulmonar maciço

Gestantes ou puérperas em choque, hipoxemia refratária ou disfunção ventricular direita podem estar apresentando um TEP maciço, uma emergência médica. Portanto, devem

ser manejadas por uma equipe multidisciplinar que envolva médicos experientes em medicina intensiva.

Deve-se realizar uma angiotomografia pulmonar ou um ecocardiograma dentro da primeira hora da apresentação e se for confirmado TEP maciço, ou em pacientes com instabilidade hemodinâmica, considerar realização imediata de trombólise, que nos casos de alto risco pode reduzir mortalidade em até 80%²⁷. Esta pode ser feita com terapia endovascular, quando disponível, ou trombolíticos sistêmicos, mais comumente feitos. Não existe evidência do melhor trombolítico, devendo ser feito aquele de uso habitual da instituição. Na tabela 9, encontram-se doses sugeridas para trombólise²⁷. A gestação e o puerpério até uma semana após o parto são contraindicações relativas à trombólise. Como complicação mais temida, tem-se o sangramento materno, não havendo estudos que mostrem teratogenicidade.

TABELA 9 - Doses dos agentes trombolíticos

| Agente | Dose |
|-----------------|--|
| Uroquinase | 4400 UI/kg em 10 minutos, seguido de 4400 UI/kg/h/12 horas |
| Estreptoquinase | 250000 UI em 30 minutos, mais 100000 UI/h/24 horas (atentar ao risco de anafilaxia e hipotensão). |
| Tenecteplase | 30-50 mg em bolus, ajustado por peso (5 mg a cada 10 kg, de 60 a 90 kg). |
| Alteplase | 100 mg em 2 horas (10 mg em bolus, 50 mg na 1ª hora, 40 mg na 2ª hora) |

Fonte: Adaptado de Fernandes et al, 2018²⁷.

A anticoagulação de preferência nestes casos é a HNF via intravenosa (IV), pelo efeito mais rápido e possível ajuste caso for administrada terapia trombolítica. A dose de ataque é 80 unidades/kg em bolus seguida de manutenção com 18 unidades/kg/hora em bomba de infusão. Se for realizada trombólise, não fazer a dose de ataque.

Deve-se titular a dose através da medida de tromboplastina tecidual parcialmente ativada (TTPA) seis horas após o ataque e após cada mudança de dose. O alvo é INR de 1,5 a 2,5. Uma vez encontrado o alvo, a dose deve ser mantida e a medida deve ser feita uma vez ao dia. O ajuste da infusão é feito conforme a tabela abaixo¹⁵.

Em gestantes com gestação avançada, o TTPA pode estar alterado pelo aumento de fibrinogênio e fator VIII, o que pode levar a um aumento desnecessário na heparina. Por isso, a medida da atividade da anti-Xa pode ser útil, sendo desejado um valor de 0,35 a 0,7 UI/ml ou 0,5 a 1,0 UI/ml em caso de TEP maciço. Tal manejo deve ser feito com auxílio de um hematologista.

TABELA 10 – Titulação da heparina não fracionada intravenosa de acordo com o Índice Internacional Normalizado

| INR | Mudança na dose (unidades/Kg/hora) | Ação adicional (unidades/Kg) |
|-----------|---------------------------------------|---------------------------------|
| < 1,2 | + 4 | Novo bolus de 80 |
| 1,2 – 1,5 | + 2 | Novo bolus de 40 |
| 1,5 – 2,5 | Manter dose | |
| 2,5 – 3,0 | - 2 | |
| > 3,0 | - 3 | Parar infusão por 1 hora |

Fonte: Adaptado de RCOG, 2015¹⁵.

4.5.3 Terapias adicionais

Diferente do pensamento tradicional, para pacientes que tiveram TVP a deambulação precoce e o uso de meias compressivas não aumentam o risco de mover o trombo e causar TEP, mas reduz a dor e o edema e evita a síndrome pós-trombótica. Deve-se optar por um tamanho confortável e compressão maior que 23 mmHg, sendo usado apenas na perna afetada, e se o TVP for distal, pode-se usar meias até o joelho apenas²⁴.

O filtro de veia cava tem papel nas pacientes com TVP comprovado por exame e TEP recorrente apesar o uso de anticoagulação terapêutica; ou no período peri-parto daquelas pacientes de alto risco que não podem ficar mesmo que um pequeno período sem anticoagulação. Além disso, pode ser usado nas contraindicações absolutas ao uso de anticoagulação, como após acidente vascular cerebral hemorrágico ou sangramento ativo intenso²⁴.

4.5.4 Durante o Trabalho de Parto e Parto

Quando o TEV ocorre no termo (36 a 37 semanas de gestação), prefere-se a HNF pela maior facilidade de reversão com o sulfato de protamina, podendo-se trocar a HBPM pela HNF quando do termo e até mesmo para HNF IV naquelas pacientes de alto risco que não podem ficar longos períodos sem receber a anticoagulação, mas tem risco de sangramento no parto, uma vez que a HNF IV pode ser suspensa apenas seis horas antes da anestesia regional e é de manejo mais fácil para reverter, se necessário. A HBPM pode ser trocada pela HNF antes, se suspeita de parto prematuro, ou após 38 a 39 semanas, avaliando-se caso a caso¹⁵.

O uso da HNF IV também se aplica a pacientes que possuem alto risco de hemorragia, coagulopatas, com formação de hematoma de parede, suspeitas de sangramento abdominal e naquelas que tiveram hemorragia pós-parto.

Pacientes em uso de HBPM em dose terapêutica devem aguardar 24 horas após a última dose para receber analgesia ou anestesia regional, seja raquidiana ou peridural. A retirada de cateter epidural deve ser feita apenas após 12 horas da última injeção. A reintrodução da HBPM em dose terapêutica não deve ser feita antes de quatro horas após a realização de analgesia/anestesia regional ou retirada do cateter, devido risco de hematoma espinhal, e após a cesárea esperar 12 horas¹⁵. Após o parto normal, pode-se retornar com dose terapêutica após seis horas do parto²⁴.

Sugere-se a colocação de drenos na cesárea e o fechamento da pele com pontos simples, para evitar hematomas da cavidade¹⁵.

4.5.5 Prevenindo a síndrome pós-trombótica

A síndrome pós trombótica (SPT) é a persistência crônica de edema, dor, sensação de peso, cianose, telangiectasia, pigmentação, eczema e veias varicosas na perna afetada por TVP¹⁵. É uma condição que afeta consideravelmente a qualidade de vida e aumenta os gastos com tratamentos médicos. Um estudo na Noruega mostrou que até 42% dos TVP que ocorrem na gestação e puerpério podem complicar com SPT, diagnosticado pelo escore de Villalta²⁸.

O escore de Villalta é composto por cinco sintomas: dor, câibras, peso, parestesia e coceira; e seis sinais: edema pré-tibial, endurecimento da pele, hiperpigmentação, eritema, ectasia venosa e dor à compressão da panturrilha. Cada um deles é pontuado de 0 a 3, num total de 33 pontos. A presença de SPT é diagnosticada com pontuação igual ou maior que cinco pontos. Pontuação de 15 pontos ou mais ou presença de úlcera venosa configura SPT severa²⁸.

Os principais fatores de risco são TVP proximal no puerpério, tabagismo e idade avançada (maior que 33 anos)²⁸. O uso prolongado de heparina por mais de 12 semanas reduz a chance de desenvolver a síndrome. O uso de meias de compressão reduz o edema, mas não está claro se reduz a SPT¹⁵.

4.5.6 Revisão após o parto

Aconselhar a mulher sobre a necessidade de trombotoprofilaxia nas gestações subsequentes. Realizar pesquisa de trombofilia, considerando que isto irá mudar seu manejo atual ou futuro, como a dose da profilaxia numa próxima gestação, porém deve-se aguardar pelo menos 12 semanas após o parto e o término do uso de anticoagulantes. Deve-se discutir a contracepção hormonal, a qual deve ser feita evitando estrógenos.

4.6 PREVENÇÃO

4.6.1 Determinando o Risco e a Necessidade de Profilaxia Farmacológica

Todas as mulheres devem ser constantemente avaliadas quanto ao risco de desenvolver um TEV, iniciando no período pré-concepcional; na primeira consulta pré-natal; quando apresentar qualquer patologia/intercorrências durante a gestação; em qualquer internação; no momento do parto; e no pós-parto². Além disso, deve-se manter contínua vigilância clínica para o surgimento de sinais e sintomas clínicos de TEV, mesmo sem haver fatores de risco²⁹.

Nem todas as gestantes precisarão de tromboprofilaxia e nem todos os fatores de risco aumentam o risco de TEV com a mesma intensidade. Tendo em vista a importância de cada um deles, a RCOG desenvolveu um escore, que pode ser usado para avaliar a necessidade de iniciar profilaxia farmacológica e o melhor momento de início da mesma. Avalia-se a presença de cada um dos fatores e o escore da paciente, conforme as tabelas 11 e 12².

Toda mulher com escore maior ou igual a 4, deve receber profilaxia durante toda a gestação; se puérpera, manter até seis semanas após o parto (fazer nova avaliação de risco no puerpério).

Toda mulher com escore 3, deve receber profilaxia a partir de 28 semanas de gestação; se puérpera, manter até seis semanas após o parto (fazer nova avaliação de risco no puerpério).

Toda mulher com escore 2, não necessita deve receber profilaxia durante a gestação, mas mantendo este escore no puerpério, deve receber profilaxia por dez dias após o parto.

É controverso se toda gestante internada deve receber profilaxia medicamentosa. Sabe-se que o período de internação aumenta o risco de trombose em gestantes em 18 vezes, comparado com o risco estando em casa, e este risco mantém-se até seis vezes nos próximos 28 dias após a alta, principalmente nas mulheres obesas (IMC maior que 30 kg/m²), com mais de 35 anos, no terceiro trimestre e com estadia durando mais do que três dias²⁹. Em algumas situações específicas, como necessidade cirúrgica durante a gravidez, infecção sistêmica e repouso no leito por mais de três dias, deve-se considerar a tromboprofilaxia²⁹.

No puerpério, se a internação se prolongar por três dias ou mais ou houver uma reinternação durante as primeira seis semanas de puerpério, considerar profilaxia medicamentosa durante a internação ou enquanto durar o fator de risco que a indicou, como por exemplo, infecção de sítio cirúrgico². O limiar para indicar uso de medicação é menor no puerpério, por ser um período menor, com maior risco de TEV e menos risco para complicações maternas e fetais.

TABELA 11 – Escore para avaliar risco de tromboembolismo venoso na gestação e puerpério

| Fatores pré-existentes | Escore |
|--|---------------|
| Tromboembolismo venoso prévio não causado por cirurgia de grande porte | 4 |
| Tromboembolismo venoso prévio causado por cirurgia de grande porte | 3 |
| Trombofilias de alto risco | 3 |
| Comorbidades médicas: câncer, insuficiência cardíaca, lúpus eritematoso sistêmico ativo, artropatias inflamatórias ou doença inflamatória intestinal, diabetes mellitus tipo I com nefropatia, síndrome nefrótica, anemia falciforme, uso de drogas intravenosas | 3 |
| Trombofilias de baixo risco | 1 |
| História familiar de tromboembolismo venoso idiopático ou relacionado ao estrogênio em familiar de primeiro grau | 1 |
| Idade maior que 35 anos | 1 |
| Obesidade graus I e II (IMC entre 30 e 40 kg/m ²) | 1 |
| Obesidade grau III (IMC maior que 40 kg/m ²) | 2 |
| Paridade maior ou igual a 3 | 1 |
| Tabagismo | 1 |
| Veias varicosas (abaixo do joelho, ou sintomáticas, ou com flebite, edema, alterações de pele) | 1 |
| Fatores de risco obstétricos | |
| Gestação múltipla | 1 |
| Pré-eclâmpsia atual | 1 |
| Fertilização in vitro (pontua apenas na gestação) | 1 |
| Parto cesárea de urgência/durante trabalho de parto | 2 |
| Parto cesárea eletivo | 1 |
| Parto operatório (fórceps, vácuo-extrator) | 1 |
| Trabalho de parto prolongado (maior que 24 horas) | 1 |
| Hemorragia pós-parto (mais que um litro, necessidade de transfusão) | 1 |
| Parto prematuro | 1 |
| Natimorto | 1 |
| Fatores transitórios | |
| Procedimento cirúrgico durante a gestação ou puerpério, exceto episiorrafia | 3 |
| Fratura óssea | |
| Hiperêmese gravídica | 3 |
| Síndrome da hiperestimulação ovariana (pontua apenas no trimestre) | 4 |
| Imobilidade ou desidratação | 1 |
| Infecção sistêmica corrente, que requeiram antibióticos intravenosos | 1 |

Fonte: Adaptado de RCOG, 2015².

TABELA 12 – Uso de trombopprofilaxia farmacológica de acordo com o escore de risco para tromboembolismo venoso.

| | |
|--|---|
| Escore ≥ 4 | Desde o início da gestação até seis semanas de puerpério. |
| Escore 3 | De 28 semanas de gestação até seis semanas de puerpério. |
| Escore 2 | Utilizar por dez dias após o parto. |
| Internação de Gestante | Considerar trombopprofilaxia, exceto se trabalho de parto ou sangramento. |
| Internação prolongada de puérpera (três dias ou mais) ou reinternação no puerpério | Fazer durante internação, exceto se sangramento. |

Fonte: Adaptado de RCOG, 2015².

De acordo com as tabelas, pode-se perceber que toda mulher com TEV prévio não associado à cirurgia de grande porte devem iniciar a profilaxia o mais cedo possível, assim que confirmada a gravidez e se não houver sangramento^{2,16}. A síndrome da hiperestimulação ovariana isoladamente também indica início da profilaxia o quanto antes; no entanto, é um fator de risco que só deve ser considerado no primeiro trimestre, sendo necessária nova avaliação de risco no segundo trimestre.

As pacientes que já estão em uso de anticoagulação contínua, fora da gestação, seja por TEV, trombofilias, ou doenças cardíacas, devem fazer a troca do anticoagulante oral para as heparinas durante a gestação²⁹. À parte, estão as mulheres com válvula cardíaca protética, que será discutido mais à frente.

Os demais fatores de risco devem ser somados para avaliar o melhor momento de início conforme o escore e alguns deles podem ser transitórios, como a hiperêmese gravídica, cuja resolução pode suspender a necessidade de trombopprofilaxia medicamentosa. Ainda não é claro se aborto espontâneo ou induzido aumenta o risco de TEV, por isto não pontua².

Os principais fatores que aumentam o risco após o parto são obesidade, trabalho de parto prolongado, imobilidade, infecção, hemorragia e necessidade de transfusão sanguínea. O parto cesariana eletivo aumenta em duas vezes o risco de TEV comparado ao parto normal. Se é feita cesárea de urgência, aumenta em duas vezes comparado com a cesárea eletiva e quatro vezes comparado com o parto normal³⁰. Por isso, pela tabela da RCOG (2015)², todas as mulheres submetidas à cesárea de urgência ou durante o trabalho de parto já possuem indicação de trombopprofilaxia por dez dias após o parto, independente de outros fatores de risco. No entanto, tal indicação é relativa, uma vez que o risco absoluto é baixo naquelas pacientes sem outros fatores de risco adicionais. Assim, segundo Malhotra e Weinberger (2019)²⁹, nestas pacientes pode ser avaliada outras formas de profilaxia além da farmacológica, como o estímulo

à deambulação precoce e o uso de dispositivos mecânicos, como as meias de compressão e os dispositivos de compressão pneumática intermitente, quando disponíveis.

Antes de iniciar a tromboprofilaxia medicamentosa, deve-se avaliar o benefício da tromboprofilaxia em contraposição ao risco de sangramento e complicações fetais. O risco de TEV deve ser discutido com a mulher e as razões da profilaxia devem ser explicadas²⁹.

4.6.2 Quando interromper a tromboprofilaxia para o parto e quanto reintroduzi-la

As pacientes em uso de HBPM ou HNF, tanto para profilaxia quanto para tratamento, devem ser orientadas a não aplicar as medicações caso apresentem sangramento ou sinais de início de trabalho de parto, devendo procurar um hospital imediatamente, para avaliar suspensão, troca ou continuação da terapia com heparinas¹⁶.

As anestésias ou analgesias de parto regionais, seja epidural com colocação de cateter, seja raquianestesia, devem ser realizadas apenas após 12 horas da última dose profilática de HBPM. Este tempo também é recomendado antes da indução de um trabalho de parto. A retirada de cateter epidural deve ser feita apenas após 12 horas da última injeção.

A reintrodução deve ser feita o quanto antes, desde que não haja fatores de risco ou sinais de hemorragia, como sangramento anteparto, coagulopatias, hematomas de ferida cirúrgica ou hemorragia pós-parto. O recomendado é que a primeira dose profilática seja feita entre quatro e seis horas após o parto normal ou a retirada do cateter epidural, e entre seis e 12 horas após o parto cesárea.

TABELA 13 – Intervalo após aplicação dos anticoagulantes para uso de anestesia regional (neuroaxial).

| Anticoagulante | Intervalo após última dose para colocar ou retirar cateter | Intervalo para retornar ao uso após anestesia ou retirada do cateter | Observações |
|---------------------------|--|---|---|
| Varfarina | 4 a 5 dias e INR normal | | INR < 1,5. Entre 1,5 e 3, realizar com cuidado. |
| HNF EV | 4 a 6 horas e TTPA normal | 1 hora | |
| HNF SC Profilática | 4 a 6 horas e TTPA normal | 1 hora | |
| HNF SC Dose intermediária | 12 horas e TTPA normal | | |
| HNF SC Dose terapêutica | 24 horas e TTPA normal | | |
| HBPM Profilática | 12 horas | 12 horas após anestesia; 2ª dose 24 horas após a 1ª dose. 4 horas após retirada do cateter. | Manter cateter epidural apenas se em uso de uma única aplicação diária. |
| HBPM Terapêutica | 24 horas; dosagem de anti-Xa “pode ajudar” | 4 horas após retirada do cateter | Não aplicar em uso de cateter epidural |

Fonte: Adaptado de Bauer, 2020¹⁶.

4.6.3 Quais agentes utilizar para trombopprofilaxia

4.6.3.1 Heparina de baixo peso molecular

A enoxaparina sódica, principal representante do grupo, é uma molécula de cerca de 4.500 daltons que apresenta alta atividade anti-Xa e baixa atividade antitrombina. Estas atividades anticoagulantes são mediadas por antitrombina III (ATIII), que também atua inibindo o fator VIIa, liberando o inibidor da Via do Fator Tecidual endógeno e reduzindo a liberação do fator de von Willebrand, resultando em atividade antitrombótica em humanos²⁵. A biodisponibilidade após injeção subcutânea é praticamente 100% e sua máxima atividade ocorre cerca de 3 a 5 horas após a injeção²⁵.

A HBPM é a primeira escolha para trombopprofilaxia durante gestação e puerpério. Pode ser usada também durante a amamentação com segurança. Estudos mostraram segurança e eficácia da dalteparina, enoxaparina e tinzaparina na gestação, não aumentando a ocorrência de trombocitopenia, parto prematuro, óbito fetal, pré-eclâmpsia grave, CIR, sangramento antenatal ou hemorragia peri-parto; além disso, não há passagem placentária³¹. É tão eficiente e segura quanto a HNF e apresenta menor risco de HIT, osteoporose e fratura do que a HNF².

A HBPM apresenta resposta anticoagulante mais segura que a HNF e não requer monitoramento de rotina. Antes do início do uso, convém solicitar dosagem plaquetária para acompanhar desenvolvimento de HIT, e creatinina, para avaliar função renal. Durante o uso, caso identificada queda de 30% a 50% do nível das plaquetas, é indicado interromper o uso da HBPM pelo risco de HIT²⁵. Não há necessidade de monitorizar níveis de anti-Xa durante o uso da HBPM profilática, uma vez que os níveis de anti-Xa dão uma noção grosseira da concentração de heparina no sangue e não está relacionada com a proteção contra TEV. Também não é necessário coagulograma seriado^{2,16}.

A HPMB não é completamente revertida pela protamina, sendo que apenas 50% da atividade consegue ser inibida. Caso haja sangramento importante, administrar 1 mg de protamina para cada miligrama de enoxaparina, associado a plasma fresco congelado para reversão, podendo repetir metade da dose da protamina após oito horas, porém com pouca resposta se o uso ocorrer após 12 horas a administração da HBPM^{6,27,32}. Durante sangramento, avaliar uso ou suspensão da HBPM, a depender do risco da paciente, caso a caso. A protamina só deve ser usada em último caso. Existem algumas situações de alto risco de sangramento em que a enoxaparina deve ser usada com mais cautela, como em casos de distúrbio conhecido da hemostasia (hemofilias, doença de von Willebrand, coagulopatia adquirida), acidente vascular

cerebral isquêmico recente, histórico de úlcera péptica, hipertensão arterial severa não controlada, retinopatia diabética, neurocirurgia ou cirurgia oftálmica recente, trombocitopenia <75.000 plaquetas/litro, ou uso concomitante de medicamentos que afetem a hemostasia²⁵. Hemorragia ativa de grande porte, HIT nos últimos 100 dias ou acidente vascular cerebral hemorrágico nas últimas quatro semanas contraindicam o uso da HBPM.

A dose é baseada no peso. A tabela 14 apresenta as doses por peso corporal recomendadas pela RCOG². Se a paciente apresenta insuficiência renal com clearance de creatinina menor que 30 ml/minuto, fazer uso da dose mínima (20mg/dia de enoxaparina)²⁵.

TABELA 14 – Doses sugeridas de heparina de baixo peso molecular para tromboprofilaxia na gestação e puerpério.

| Peso (kg) | Enoxaparina | Dalteparina | Tinzaparina |
|---|--------------------|--------------------|--------------------|
| < 50 | 20 mg/dia | 2500 UI/dia | 3500 UI/dia |
| 50 – 90 | 40 mg/dia | 5000 UI/dia | 4500 UI/dia |
| 91 – 130 | 60 mg/dia* | 7500 UI/dia | 7000 UI/dia* |
| 131 – 170 | 80 mg/dia* | 10000 UI/dia | 9000 UI/dia* |
| > 179 | 0,6 mg/kg/dia* | 75 UI/kg/dia | 75 UI/kg/dia* |
| Dose profilática intermediária para 50 – 90 | 40 mg 12/12h | 5.000 UI 12/12h | 4.500 UI 12/12h |

*Pode ser dividido em duas tomadas.

Fonte: RCOG, 2015².

As doses citadas são doses chamadas de “profiláticas”, isto é, baixas doses que reduzem o risco de TEV, sem aumentar muito o risco de sangramento. Mas também podem ser usadas para profilaxia doses maiores, as quais podem ser classificadas como “intermediárias” ou “terapêuticas”, usadas em determinadas situações já citadas, como na deficiência de AT III e SAAF com histórico de TEV prévio. O nome “dose terapêutica” pode causar confusão, pois o uso é para a profilaxia, isto é, sem TEV atual, porém na mesma dosagem usada para o tratamento de TEV vigente. A dose intermediária encontra-se entre a dose profilática e a terapêutica, sendo que para a enoxaparina pode ser 1 mg/kg/dia ou 40 mg de 12 em 12 horas e para a dalteparina usa-se 100 UI/kg/dia ou 5.000 UI de 12 em 12 horas^{2,29}. Muitas vezes, pode ser necessário incremento da dose após 20 semanas de gestação, quando a paciente ganha mais peso, passando da dose profilática para intermediária¹⁶.

Seu uso é feito subcutâneo, devendo a paciente ser ensinada a realizá-lo. Pode ser doloroso e a aplicação de gelo no local por 20 minutos antes da injeção pode reduzir a dor e o risco de hematoma, embora normalmente não seja necessário. As seringas de múltiplas aplicações possuem como conservante álcool benzílico ou outros que podem fazer mal para a mãe e o feto, por isso na gestação devem ser usadas as seringas com única dose¹⁶.

4.6.3.2 Heparina não fracionada (HNF)

A HNF é uma opção peri-parto naquelas pacientes com muito alto risco de trombose, as quais não podem ficar mais do que 12 horas sem receber heparina, uma vez que apresenta menor meia-vida e pode ser completamente revertida com protamina, caso ocorra sangramento de grande monta ou necessidade de anestesia regional de urgência². Cada 1 mg de sulfato de protamina neutraliza 100 UI de heparina, sendo a dose máxima permitida de 50 mg³². É necessário aguardar apenas quatro horas após a última dose subcutânea para realização de anestesia ou analgesia regional.

Ela também é preferida naquelas gestantes com insuficiência renal severa (clearance de creatinina menor que 30 ml/minuto), o que é contraindicação relativa à HBPM, uma vez que o metabolismo da HBPM é unicamente renal e da HNF é renal e hepático²⁹.

A HNF requer contagem de plaquetas a cada dois a três dias, dentre o 4º ao 14º dia de uso ou até parar o uso, devido risco aumentado de HIT. Se for feito uso da menor dose, a dose profilática, não é necessária monitorização com TTPA. Na dosagem intermediária ou terapêutica, via subcutânea, dosa-se o TTPA após seis horas da aplicação, uma vez por dia até o alvo de 1,5 a 2,5 vezes o valor do TTPA, e após alcançado o alvo, uma vez por semana. Se for feito uso IV, monitorar TTPA de seis em seis horas¹⁶.

O uso prolongado de HNF aumenta o risco de osteoporose e fratura em gestantes susceptíveis, devendo ser estimuladas a terem uma adequada ingestão de cálcio e vitamina D (suplementar, se necessário) e atividade física com pesos. Tem a vantagem do menor valor e em alguns lugares ser a mais disponível¹⁶.

As doses sugeridas são apresentadas na tabela 15, abaixo.

TABELA 15 – Doses sugeridas para tromboprolifaxia com HNF

| Tipo de dose | Dose |
|---------------------|---|
| Profilática | 5000 UI 12/12h |
| Intermediária | Primeiro trimestre: 5000 a 7500 UI 12/12h Segundo trimestre: 7500 a 10000 UI 12/12h Terceiro trimestre: 10000 UI 12/12h |
| Terapêutica | IV contínua ou SC 12/12h. Titular de acordo com TTPA, conforme já citado. |

Fonte: Adaptado de Malhotra e Weinberger, 2020²⁹.

4.6.3.2.1 Manejo da trombocitopenia induzida por heparina

A trombocitopenia induzida por heparina (HIT) é uma reação rara, ameaçadora à vida e imunomediada, causada pelo surgimento de autoanticorpos contra fator plaquetário 4 (PF4), induzido pelo uso de heparina. Este anticorpo se liga a superfície das plaquetas e monócitos, provocando sua ativação, levando a grandes trombozes venosas ou arteriais, com mortalidade de até 20% se não tratada³². Pode ocorrer em qualquer pessoa em uso de heparina, cinco a dez vezes mais comum com HNF do que com HBPM, atingindo cerca de 0,5% a 5% dos pacientes que fazem uso de HNF, mas sua incidência em gestantes é muito baixa^{16,32}.

O diagnóstico pode ser suspeitado através da contagem plaquetária, na presença de plaquetopenia menor que 100.000/mm³ ou queda de 50% do valor de base, associado a avaliação clínica de trombozes ou alterações de pele. A trombocitopenia isolada é classificada como HIT tipo 1, e geralmente não chega abaixo de 55.000/mm³, não causando sangramento. Quando associado a trombozes, tem-se a HIT tipo 2, sendo que a tipo 1 possui risco de 50% de tornar-se tipo 2³². Normalmente a queda plaquetária se dá do 5º ao 14º dia de uso, porém, se houve uso prévio de heparina, pode ocorrer nas primeiras 24 horas do reinício³².

É mais comum trombose venosa do que arterial, sendo os sítios venosos mais comuns: trombose venosa profunda, embolia pulmonar, trombose do seio dural cerebral e infarto hemorrágico adrenal; e os sítios arteriais: oclusão aórtica, AVC trombótico agudo, infarto do miocárdio, trombose de membros superiores ou inferiores, artérias mesentéricas, renais e espinhais³².

Se houver alta suspeita, deve-se suspender imediatamente o uso das heparinas e instituir um anticoagulante alternativo (danaparóide, argotraban ou fondaparinux, sendo este último o preferido), que são os dois pilares no manejo da HIT. Deve-se realizar a dosagem dos anticorpos antifator IV plaquetário (anti-PF4), não sendo necessário esperar o resultado deste para suspensão da heparina^{16,32}.

4.6.3.3 Danaparóide

É um heparinoide usado em pacientes intolerantes à heparina, seja por alergia cutânea ou HIT. Existem poucos estudos sobre o uso dela na gestação, podendo estar associada à aborto precoce e sangramento materno, no entanto, mostra-se como uma opção razoável para aquelas que tem contraindicação à heparina³². A meia-vida é longa, até 24 horas, e deve-se evitar

anestesia regional durante o uso de danaparoide. Parece ser segura durante amamentação. Deve ser usada em conjunto com hematologista².

4.6.3.4 Fondaparinux

É um pentassacarídeo sintético que inibe o fator Xa via antitrombina. É tão eficaz quanto a HBPM na prevenção e tratamento de TEV fora da gestação. Existem poucos estudos sobre a segurança durante gestação e amamentação, mas parece não passar pela placenta e, embora haja passagem no leite materno, não ocorre absorção via oral da medicação, sendo assim uma boa opção para as pacientes que não podem usar heparinas e o danaparoide, tanto para profilaxia quanto para o tratamento de TEV, na gestação ou lactação².

4.6.3.5 Argotraban

É um inibidor direto da trombina, reservado para pacientes com reação severa às heparinas e que não podem receber danaparoide ou fondaparinux (por falta de disponibilidade ou reações alérgicas). Necessita infusão venosa contínua e monitorização com TTPA. Parece atravessar a placenta devido pequeno tamanho, mas faltam estudos para confirmar¹⁶.

4.6.3.6 Aspirina em baixa dose

O uso de aspirina ou ácido acetilsalicílico (AAS) durante a gestação tem seu papel na prevenção de pré-eclâmpsia e na SAAF. No entanto, não deve ser usada como profilaxia para TEV ou recorrência de TEV, devido baixa eficácia mostrada em estudos com não gestantes e extrapoladas para este grupo de paciente por ausência de estudos direcionados³⁵.

4.6.3.7 Varfarina

A varfarina é um anticoagulante que atua inibindo a síntese de fatores de coagulação dependentes da vitamina K, como os fatores II, VII, IX e X, além de inibir as proteínas anticoagulantes C e S.

É uma medicação categoria X para uso na gestação, pois ela cruza a barreira placentária, causando aborto espontâneo ou teratogenicidade no primeiro trimestre, principalmente da 6^a à 12^a semana de gestação, em 0,6%-10% dos casos, sendo dose

dependente; no segundo e terceiro trimestre, em 0,7%-2% pode causar prematuridade, morte neonatal, problemas neurológicos e maior risco de hemorragia cerebral fetal durante o parto. O seu uso durante o primeiro trimestre causa a síndrome varfarínico-fetal, caracterizada por hipoplasia nasal, defeitos cardiovasculares, ventriculomegalia, agenesia de corpo caloso e epífises pontilhadas. Sua incidência e gravidade é dose-dependente, aumentando quando dose acima de 5 mg/dia^{2,16,36}.

A varfarina é segura durante a amamentação e aquelas mulheres que já faziam uso antes da gravidez ou necessitarão manter a anticoagulação por um período mais extenso após o parto podem fazer a troca da heparina para a varfarina cerca de cinco a sete dias após o parto.

4.6.3.7.2 Uso crônico de varfarina e gestação

Devido sua teratogenicidade, assim como dos anticoagulantes orais, principalmente no primeiro trimestre da gestação, as mulheres que fazem uso destas medicações devem usar métodos para prevenir gravidez. Aquelas que pretendem engravidar, precisam programar a gestação e ter um plano de troca da varfarina por HBPM durante a tentativa de concepção ou imediatamente após engravidar.

O momento da troca da varfarina ou anticoagulantes orais para a HBPM é algo a ser discutido entre o médico e a paciente, devendo-se pesar a importância de evitar a varfarina no primeiro trimestre e o inconveniente (custo e aplicações) de usar a HBPM por um período indefinido até a concepção ocorrer¹⁶.

O Guideline da ACCP (2012)³⁷ faz uma sugestão de baixa força para realizar testes de gravidez frequentes para diagnóstico precoce, antes das seis semanas de gestação, para poder fazer a troca até este período máximo. É uma opção razoável em mulheres que possuem ciclo menstrual regular, que aceitam e conseguem fazer o teste de gravidez quando houver apenas sete dias de atraso menstrual, podem fazer a troca pela HBPM imediatamente assim que receberem o resultado mostrando beta-hcg positivo e que compreendem e aceitam o risco das embriopatias se continuarem tomando varfarina após seis semanas de gestação. Mulheres que não preenchem todos estes critérios ou preferem reduzir o risco da síndrome varfarínico-fetal, devem trocar a varfarina pela HBPM ainda durante a tentativa de concepção³⁷.

No caso dos novos anticoagulantes orais, o risco de embriopatia não está tão bem definido, existindo uma tolerância maior na possibilidade de troca após confirmar a gestação¹⁶.

4.6.3.7.2 Pacientes com prótese valvar mecânica

Para pacientes portadoras de cardiopatia com prótese valvar mecânica, o risco de tromboembolismo durante a gestação é extremamente alto, chegando a 42% sem anticoagulação³⁶. Nestas pacientes, o uso de antagonistas da vitamina K mostrou reduzir o risco para 0-4%, enquanto a HNF reduz para 9%-33% e a HBPM para 4,4%-8,7%. Assim, a troca para heparinas nestas pacientes não apresenta uma proteção suficiente contra o tromboembolismo quanto a varfarina³⁶.

Sendo assim, as novas diretrizes da European Society of Cardiology (ESC) (2018)³⁶ estabelece que a melhor droga para a anticoagulação de pacientes com prótese valvar mecânica, mesmo durante a gestação é a varfarina. Para evitar a síndrome varfarínico-fetal, é sugerido a troca pela HBPM em dose terapêutica apenas entre a 6^a e a 12^a semana de gestação naquelas pacientes em uso de altas doses de varfarina. A manutenção da HBPM durante toda a gestação deve ser em situações de exceção, discutido em conjunto com a paciente, sendo necessário dosar o anti-Xa e mantê-lo entre 0,8 e 1,2 U/ml após 4 a 6 horas da aplicação da HBPM. Quando se faz uso de baixas doses (menor ou igual a 5 mg/dia), pode-se trocar a varfarina entre a 6^a e a 12^a semana de gestação ou manter a varfarina durante toda a gestação, dosando INR a cada 2 semanas. A varfarina deve ser retirada apenas a partir de 36 semanas para o parto, preferencialmente dentro do hospital e sob estreita vigilância, trocando pela HBPM dose terapêutica ou HNF IV, e 36 horas antes do parto HNF IV para todas, parando quatro a seis horas antes da indução anestésica (figura 5)³⁶.

Seja qual for a opção escolhida, de manter ou trocar a varfarina, a mulher deve estar ciente dos riscos e de acordo com a conduta adotada pelo seu médico.

4.6.3.8 Dextran

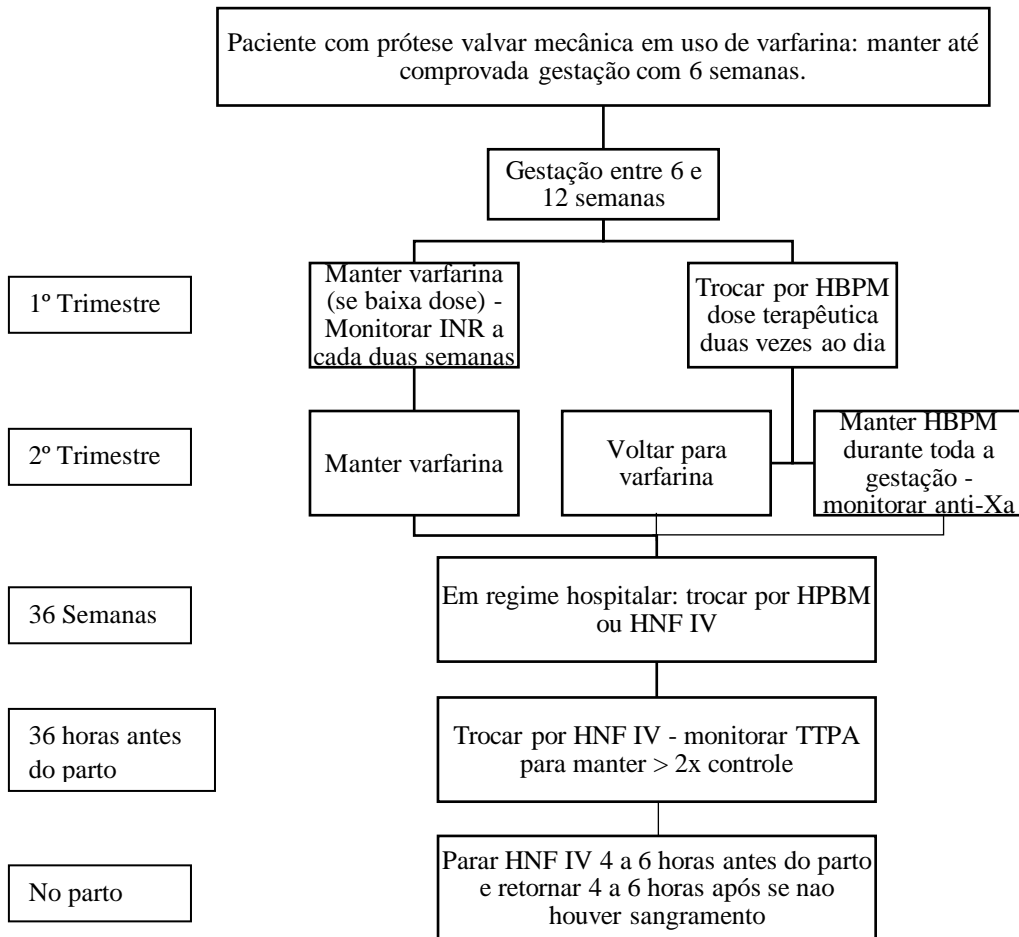
Não é indicado na gestação devido menor eficácia, maior risco de sangramento e de reação anafilática, a qual está associada à hipertonia uterina, sofrimento fetal e morte fetal¹⁶.

4.6.3.9 Anticoagulantes orais – Inibidores da trombina e do fator Xa.

Não são permitidos na gravidez e nem na lactação por falta de estudos². Alguns estudos mostraram associação com abortamento e embriopatias³⁸, porém com pequeno número de

gestantes no estudo, não podendo afirmar a causalidade e nem excluir a teratogenicidade. Inclui-se aqui a rivaroxabana, o mais conhecido, além de dabigatrana, apixabana e edoxabana¹⁶.

FIGURA 5 – Manejo da anticoagulação em gestantes portadoras de prótese valvar mecânica



Fonte: Adaptado de Zagrosek, 2018³⁶.

4.6.4 O uso de meias anti-embólicas

O uso de meias de média compressão, com pressão de 14 a 15 mmHg na panturrilha é recomendada para pacientes hospitalizadas que possuem contra-indicação para HBPM, pacientes que farão viagens de mais de quatro horas e pacientes que são alto risco para VTE, as quais devem fazer uso combinado das meias com a medicação¹⁶.

Apresenta como grande vantagem não aumentar o risco de sangramento. Como desvantagem, está o fato de que na gestação aumenta a prevalência de TEV em veias proximais, como a íleo-femoral, comparado com pessoas fora da gestação, cuja prevalência é maior de TEV na panturrilha, sendo necessária então a meia de compressão de perna inteira.

5 CONCLUSÃO

Tratar de anticoagulação em gestantes, seja ela terapêutica ou profilática, é desafiador, uma vez que envolve processos patológicos de alto risco materno e fetal, como a trombose venosa profunda, o tromboembolismo pulmonar, e a síndrome do anticorpo antifosfolípídeo, que pode levar a abortamentos de repetição¹⁶. Em contrapartida, apresenta riscos inerentes às medicações, como sangramentos, aos quais a gestante e o feto estão muito susceptíveis, principalmente no momento do parto, e a teratogenicidade de alguns agentes.

Além disso, a dosagem das drogas a serem usadas em gestantes ainda não é completamente estabelecida, variando de acordo com o peso da paciente, o momento da gestação e a doença que se está tratando ou prevenindo. Ainda, o corpo da gestante apresenta modificações importantes para a gestação de um novo ser e passará por um momento de trauma aos tecidos e sangramento, apesar de fisiológico, que pode complicar com o uso inadvertido de medicações.

É período difícil para estudos científicos, em virtude das próprias modificações fisiológicas do organismo materno e das necessidades de ambos os seres, mãe e feto. Sendo assim, reconhece-se as limitações do presente estudo, com conclusões muitas vezes extrapoladas de estudos com pacientes não gestantes/puérperas, sendo dados imprecisos para serem aplicados nesta população².

Já está estabelecida a recomendação de que o risco de TEV seja avaliado por meio do escore de risco para todas as gestantes e puérperas e que o uso da HBPM é a primeira escolha para tratamento e profilaxia de TEV. Ainda se fazem necessários estudos para que se possa determinar a dose de HBPM em obesas, se aborto espontâneo ou induzido ou curetagem aumentam o risco de TEV e como reduzir ou evitar os fatores de risco para TEV.

Apesar de todas estas dificuldades, já se mostrou grande a redução da mortalidade materna devido trombose com o uso de anticoagulação e tromboprofilaxia, sendo o benefício maior que os riscos quando aplicados adequadamente. É isto que se pretende com o estabelecimento deste protocolo no Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes.

REFERÊNCIAS

1. Malhotra A, Weinberger SE. Deep vein thrombosis in pregnancy: Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis. Jun 16, 2020. Disponível em: www.uptodate.com. Acesso em Nov 2020.
2. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. Green-top Guideline No. 37^a. Inglaterra, RCOG, Abril 2015.
3. Ghaji N, *et al.* Trends in venous thromboembolism among pregnancy-related hospitalizations, United States, 1994-2009. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209:433.e1.
4. National Institute for Health and Clinical Excellence. Venous thromboembolism: reducing the risk. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. NICE clinical guideline 92. London: NICE; 2010.
5. Cantwell R, *et al.* Centre for Maternal and Child Enquiries (CMACE). Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–08. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG* 2011;118 Suppl 1:1–203.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia, no Âmbito do Sus. Ministério Da Saúde. Brasília – DF, 2020.
7. Sultan AA, *et al.* Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: a population-based cohort study. *Br J Haematol* 2012;156:366–73.
8. Giannini M; Rollo HA. Maffei, FHA. O papel do mapeamento dúplex no diagnóstico da trombose venosa profunda assintomática dos membros inferiores. *J. vasc. bras.*, Porto Alegre, v. 4, n. 3, p. 290-296, Sept. 2005.
9. Duhl AJ, *et al.* Pregnancy and Thrombosis Working Group. Antithrombotic therapy and pregnancy: consensus report and recommendations for prevention and treatment of venous thromboembolism and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:457.e1–21.
10. Hatwin B. Diagnóstico Laboratorial Das Trombofilias Hereditárias: Uma Revisão. Trabalho de Conclusão de Curso. Ijuí-RS, 2016.
11. Lockwood CJ, Bauer KA. Inherited thrombophilias in pregnancy. Mar 31, 2020. Disponível em: www.uptodate.com. Acesso em Nov 2020.
12. Lockwood CJ, Lockshin MD. Antiphospholipid syndrome: Pregnancy implications and management in pregnant women. Jan 02, 2020. Disponível em: www.uptodate.com. Acesso em Nov 2020.

13. Sciascia S, *et al.* The impact of hydroxychloroquine treatment on pregnancy outcome in women with antiphospholipid antibodies. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214:273.e1.
14. ABESO. Os Número da Obesidade no Brasil. 2020. Disponível em: <https://abeso.org.br/os-ultimos-numeros-da-obesidade-no-brasil/>. Acesso em 06/06/2021.
15. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Tromboembolic Diseases in Pregnancy and the Puerperium: Acute Management. Green-top Guideline No. 37^a. Inglaterra, RCOG, Abril 2015.
16. Bauer, KA. Use of anticoagulants during pregnancy and postpartum. Aug 19, 2020. Disponível em: www.uptodate.com. Acesso em Nov 2020.
17. Chan WS, *et al.* Predicting deep venous thrombosis in pregnancy: out in "LEFt" field? *Ann Intern Med* 2009; 151:85.
18. Righini M, *et al.* Predicting deep venous thrombosis in pregnancy: external validation of the LEFT clinical prediction rule. *Haematologica* 2013; 98:545.
19. Chan WS, *et al.* Safety of withholding anticoagulation in pregnant women with suspected deep vein thrombosis following negative serial compression ultrasound and iliac vein imaging. *CMAJ* 2013; 185:E194–200.
20. Silva CIS, Muller NL. Diagnóstico por imagem do tromboembolismo pulmonar agudo. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 30(5) - Set/Out de 2004.
21. Morse M. Establishing a normal range for D-dimer levels through pregnancy to aid in the diagnosis of pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2:1202,2004 (PMID:15219216).
22. Francalanci I, *et al.* D-Dimer concentrations in normal pregnancy: New diagnostic thresholds are needed. *Clin Chem* 51:825, 2005 (PMID:7660356).
23. Cunningham FG. Normal reference ranges for laboratory values in pregnancy. Mai 01, 2020. Disponível em: www.uptodate.com. Acesso em Ago 2021.
24. Malhotra A, Weinberger SE. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy: Treatment. Sep 19, 2019. Disponível em: www.uptodate.com. Acesso em Nov 2020.
25. Clexane [Bula]. Suzano-SP: Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
26. Cavalcanti EFA, Uso terapêutico de varfarina – Parte 2 início da anticoagulação no ambiente hospitalar. Mar 26, 2012. Disponível em: www.medicinanet.com.br. Acesso em Ago 2021.
27. Fernandes CJCS, *et al.* Reperusão no tromboembolismo pulmonar agudo. *J Bras Pneumol.* 2018;44(3):237-243.

28. Wik HS, *et al.* Prevalence and predictors for post-thrombotic syndrome 3 to 16 years after pregnancy-related venous thrombosis: a population-based, cross-sectional, case-control study. *J Thromb Haemost* 2012;10:840-7.
29. Malhotra A, Weinberger SE. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy: Prevention. Mar 05, 2020. Disponível em: www.uptodate.com. Acesso em Nov 2020.
30. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case-control study. *J Thromb Haemost* 2008;6:905-12.
31. Galambosi PJ, *et al.* Safety of lowmolecular-weight heparin during pregnancy: a retrospective controlled cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012.
32. Albert Eistein Hospital Israelita. Protocolo de Heparina. Versão eletrônica atualizada em Novembro – 2009. Disponível em: <https://www.saudedireta.com.br/docsupload/1340229819heparina.pdf>. Acesso Jan 2021.
33. Patriarcheas V, *et al.* Heparin-induced Thrombocytopenia: Pathophysiology, Diagnosis and Management. *Cureus* 2020, 12(3): e7385.
34. Magnani HN. An analysis of clinical outcomes of 91 pregnancies in 83 women treated with danaparoid (Orgaran®). *Thromb Res* 2010;125:297-302.
35. Glynn RJ, *et al.* Effect of low-dose aspirin on the occurrence of venous thromboembolism: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;147:525-33.
36. Zagrosek VR, *et al.* 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. The Task Force for the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 2018.
37. Guyatt GH, *et al.* Executive summary: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Feb 2012.
38. Beyer-Westendorf J, *et al.* Pregnancy outcome in patients exposed to direct oral anticoagulants - and the challenge of event reporting. *Thromb Haemost* 2016; 116:651.

APÊNDICE

PROTOCOLO TROMBOSE NA GESTAÇÃO E PUERPÉRIO

1. ÁREA RESPONSÁVEL

Unidade Materno-Infantil

2. ABRANGÊNCIA

Unidade Materno-Infantil, Unidade de Clínica Geral, Unidade de Cuidados Intensivos e Semi-intensivos Adulto. Unidade de Vigilância em Saúde.

3. SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1. ÁREA RESPONSÁVEL ----- | 1 |
| 2. ABRANGÊNCIA ----- | 1 |
| 3. SUMÁRIO ----- | 1 |
| 4. SIGLAS E CONCEITOS ----- | 1 |
| 5. OBJETIVOS ----- | 2 |
| 6. JUSTIFICATIVAS ----- | 2 |
| 7. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO ----- | 2 |
| 8. ATRIBUIÇÕES, COMPETÊNCIAS, RESPONSABILIDADES ----- | 2 |
| 9. HISTÓRIA CLÍNICA E EXAME FÍSICO ----- | 2 |
| 10. EXAMES DIAGNÓSTICOS INDICADOS ----- | 5 |
| 11. TRATAMENTO INDICADO E PLANO TERAPÊUTICO ----- | 5 |
| 12. CRITÉRIOS DE INTERNAÇÃO ----- | 17 |
| 13. CRITÉRIOS DE MUDANÇA TERAPÊUTICA ----- | 17 |
| 14. CRITÉRIOS DE ALTA OU TRANSFERÊNCIA ----- | 18 |
| 15. FLUXOGRAMAS ----- | 18 |
| 16. MONITORAMENTO ----- | 18 |
| 17. REFERÊNCIAS ----- | 18 |
| 18. HISTÓRICO DE REVISÃO ----- | 19 |

4. SIGLAS E CONCEITOS

AAS – Ácido acetilsalicílico

HBPM – Heparina de baixo peso molecular

HIT– Trombocitopenia induzida por heparina

HNF – Heparina não fracionada

HUCAM – Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes

IMC – Índice de massa corporal

INR – *International normalized ratio*

IV – Intravenoso

RCOG – *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*

SAAF – Síndrome do anticorpo antifosfolípido

TEP – Tromboembolismo pulmonar

TEV – Tromboembolismo venoso

TTPA - Tempo de tromboplastina parcialmente ativada

TVP – Trombose venosa profunda

5. OBJETIVOS

Este protocolo visa estabelecer condutas baseadas em evidências para diagnóstico, tratamento e prevenção do tromboembolismo venoso (TEV) na gestação e no puerpério das pacientes atendidas no Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes.

6. JUSTIFICATIVAS

A gestação e o puerpério são fatores de risco independente para TEV, entidade que inclui a trombose venosa profunda (TVP) e o tromboembolismo pulmonar (TEP). Assim, a prevalência destas doenças é mais alta durante o ciclo gravídico-puerperal, atingindo cerca de uma mulher para cada 1.600 gestações. Os demais fatores de risco para TEV também têm aumentado de prevalência, como obesidade, gestação em idade avançada e hipertensão. Sabe-se que o uso de trombopprofilaxia medicamentosa em mulheres com alto risco é capaz de reduzir a prevalência e a morbimortalidade de TVP e TEP. Por estes motivos, torna-se imperativa a determinação e aplicação dos critérios diagnósticos, tratamento e profilaxia de TVP e TEP na gestação e puerpério.

7. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO

Inclui todas as mulheres que estejam pretendendo engravidar, gestantes e puérperas até 42 dias após o parto devem ser avaliadas para o escore de risco e estarem sob contínua vigilância clínica para sinais de sintomas de tromboembolismo venoso.

8. ATRIBUIÇÕES, COMPETÊNCIAS, RESPONSABILIDADES

Médicos do pré-natal e da maternidade, enfermeiros e demais profissionais da saúde que atuam com gestantes e puérperas.

9. HISTÓRIA CLÍNICA E EXAME FÍSICO

Tabela 1- Fatores de risco para tromboembolismo venoso na gestação e puerpério**HISTÓRIA**

Tromboembolismo venoso prévio

TROMBOFILIAS**Genéticas (Hereditárias)**

Deficiência de antitrombina
 Deficiência da proteína C
 Deficiência da proteína S
 Fator V de Leiden
 Mutação no gene da protrombina

Adquiridas

Síndrome do anticorpo antifosfolípideo

COMORBIDADES

Câncer atual, insuficiência cardíaca, lúpus eritematoso sistêmico ativo, artropatias inflamatórias, doença inflamatória intestinal, diabetes mellitus tipo 1, nefropatia, síndrome nefrótica, anemia falciforme, uso de drogas intravenosas

Idade maior que 35 anos

Índice de massa corporal > 30 kg/m²

Multiparidade (≥ 3 gestações prévias)

Tabagismo

Veias varicosas abaixo do joelho, sintomáticas, flebite, edema ou alterações de pele

Paraplegia

RISCOS OBSTÉTRICOS

Gestação múltipla

Fertilização in vitro

Natimorto

Parto prematuro

Pré-eclâmpsia atual

Trabalho de parto prolongado (> 24 horas)

Parto operatório (fórceps ou vácuo-extrator)

Cesariana

Hemorragia pós-parto (> 1litro, necessidade de transfusão)

RISCOS TRANSITÓRIOS

Desidratação, hiperêmese

Síndrome da hiperestimulação ovariana

Internação ou imobilidade por ao menos três dias

Infecção sistêmica corrente com antibiótico intravenoso (pneumonia, pielonefrite, infecção de ferida operatória)

Viagens com mais de > 4 horas por trecho.

Procedimento cirúrgico durante a gestação ou puerpério (apendicectomia, fratura, esterilização)

Fonte: Adaptado de RCOG, 2015.

Patogênese

A patogênese do tromboembolismo envolve a tríade de Virchow, sendo que seus três componentes se acentuam na gestação e puerpério: estase venosa pela ação progesterônica e compressão vascular pelo útero gravídico; lesão endotelial,

principalmente na hora do parto; e estado hipercoagulante, devido aumento dos fatores de coagulação.

A trombose venosa dos membros inferiores é muito mais comum em veias distais (panturrilhas); no entanto, em gestantes, aumenta consideravelmente a incidência de trombose proximal (veias ilíacas, femorais ou poplíteas), mais associada ao risco de TEP. É comum TVP unilateral à esquerda, devido compressão da drenagem venosa do membro inferior esquerdo pelo útero.

Epidemiologia

Na gestação e puerpério o risco de TEV é 4,29 maior comparado com período não gravídico. Após o parto, o risco é ainda maior, cinco vezes mais que na gestação, sendo que o parto cesariano aumenta o risco em duas vezes mais comparado que o parto normal. Os dois primeiros trimestres de gestação apresentam um risco mais baixo, subindo no terceiro trimestre. No puerpério, nas seis primeiras semanas após o parto, tem-se um risco de cerca de 22 vezes maior do que nas mulheres em geral, sendo o pico nas três primeiras semanas, regredindo para o habitual por volta do segundo mês pós-parto. TVP é três vezes mais comum que TEP. Na tabela abaixo pode-se ver os principais fatores de risco para TEV na gestação

Clínica de TVP

Dor, edema, eritema, dilatação do sistema venoso superficial, calor, empastamento à palpação e até mesmo cianose do membro inferior acometido, geralmente unilateral; a TVP proximal pode incluir dor abdominal baixa, nádegas e costas, bem como edema da perna toda.

Mnemônico LEft: presença de sintomas na perna esquerda (L de Left), diferença na circunferência das panturrilhas maior do que 2 centímetros (E de Edema) e apresentação no primeiro trimestre (Ft de First). A ausência de todos os itens praticamente exclui a possibilidade de TVP, e a existência de 1, 2 ou 3 aumenta progressivamente a chance de ser uma TVP, servindo como um preditivo diagnóstico, porém que não deve ser usado isoladamente.

Clínica de TEP

Dispneia súbita, dessaturação, dor torácica, hemoptise, choque.

10. EXAMES DIAGNÓSTICOS INDICADOS

Trombose venosa profunda

A primeira escolha é o **ultrassom Doppler com técnica de compressão dos segmentos venosos** - alta sensibilidade e especificidade. Apresentando este exame um resultado negativo, deve-se suspender o tratamento. Se mantida a alta suspeita clínica, realizar **ressonância** ou **ultrassom Doppler seriado**, no qual repete-se o exame com três e sete

dias, antes de suspender a heparina. Três exames de ultrassom Doppler negativos excluem a possibilidade de TVP.

Tromboembolismo pulmonar

Com sinais de TVP: realizar primeiro o ultrassom Doppler com compressão. Se positivo, o tratamento é o mesmo de TEP, não precisa investigar TEP.

Sem sinais de TVP ou ultrassom doppler negativo: realizar angiotomografia de tórax. Se indisponível, realizar radiografia de tórax, que pode identificar alterações em até 50% das vezes (atelectasias, opacidades focais, oligoemia regional, edema pulmonar). Com todos os testes negativos, mas com alta suspeição, pode-se manter a heparinização plena e repetir os testes.

D-Dímero

Para não gestantes, é usado para excluir trombose naqueles pacientes de baixo risco, uma vez que possui alto valor preditivo negativo. Na gestação há aumento gradativo do seu valor, principalmente no termo, em gestações múltiplas, após parto cesárea, hemorragia pós-parto ou em casos de pré-eclâmpsia. Por isto, na gestação o D-dímero não possui valor para indicar TEV.

Laboratório

Pouco útil para diagnóstico, porém antes de iniciar a anticoagulação, deve-se colher amostra de sangue para hemograma completo com plaquetas, coagulograma, função renal, função hepática e eletrólitos.

11. TRATAMENTO INDICADO E PLANO TERAPÊUTICO

Se houver suspeita de TEV, iniciar o tratamento imediatamente, mantendo até que se confirme ou exclua a patologia, a não ser que existam contraindicações ao tratamento, como alergia à heparina ou sangramento ativo.

Heparina de baixo peso molecular

Primeira escolha para TEV em geral, pela eficácia, segurança, estabilidade e menor necessidade de monitorização.

Em paciente com disfunção renal com clearance de creatinina menor que 30 ml/minuto, a dose terapêutica de enoxaparina passa a ser 1 mg/kg uma vez ao dia apenas. Em pacientes obesas, por haver manutenção da medicação no tecido adiposo, ou em pessoas muito magras, pelo menor volume de distribuição da droga, a atividade anti-Xa da HPBM estará elevada, podendo ser necessária dose menor.

Quando disponível, dosar o valor da anti-Xa após quatro horas da aplicação da enoxaparina, objetivando valor de 0,6 a 1,0 UI/ml se posologia 12/12H ou 1 a 2 UI/ml se dose única diária.

Dosar plaquetas a cada dois a três dias, entre os dias 4 e 14 de uso pelo risco de HIT, apesar de menor com a HBPM. Durante o uso, caso identificada queda de 30% a 50% do nível das plaquetas, é indicado interromper o uso da HBPM e substituir por outro anticoagulante.

A HPMB não é completamente revertida pela protamina, sendo que apenas 50% da atividade consegue ser inibida. Caso haja sangramento importante, administrar 1 mg de protamina para cada miligrama de enoxaparina, associado a plasma fresco congelado para reversão, podendo repetir metade da dose da protamina após oito horas, porém com pouca resposta se o uso ocorrer após 12 horas a administração da HBPM.

TABELA 2 – Dose inicial de enoxaparina por quilo de peso corporal

| Peso (kg) | Dose inicial de enoxaparina (por dia) (mg) | |
|-----------|--|----------------------------------|
| | Padrão (duas vezes por dia) | Alternativa (uma vez por dia) |
| < 50 | 40 | 60 |
| 50 – 69 | 60 | 90 |
| 70 – 89 | 80 | 120 |
| 90 – 109 | 100 | 150 |
| 110 – 125 | 120 | 180 |
| > 125 | Discutir com Hematologista | |

Fonte: RCOG, 2015.

Heparina não fracionada

Usada nos casos de choque por TEP, alto risco de sangramento com possível necessidade de reversão imediata da heparina ou se insuficiência renal grave. Dose inicial razoável é 17.000 UI SC de 12 em 12 horas, sendo titulada pelo INR, medido seis horas após a segunda dose. Deve-se aumentar entre 10% e 30% a dose caso necessário. Após dose estável, medir o INR após três dias de tratamento e após em algumas semanas, a critério clínico. Dosar plaquetas a cada dois a três dias, entre os dias 4 e 14 de uso da HNF pelo risco de HIT.

Para TEV que ocorre após 36 semanas, prefere-se a HNF pela maior facilidade de reversão com o sulfato de protamina caso paciente entre em trabalho de parto. Cada miligrama de sulfato de protamina neutraliza 100 UI de heparina, sendo a dose máxima permitida de 50 mg. Pode-se trocar a HBPM pela HNF quando do termo, antes, ou por volta de 39 semanas, avaliando-se caso a caso.

O uso da HNF IV se aplica a pacientes que possuem alto risco de hemorragia, coagulopatas, com formação de hematoma de parede, suspeitas de sangramento abdominal e naquelas que tiveram hemorragia pós-parto.

No parto

Aguardar 24 horas após a última dose subcutânea (HBPM ou HNF) para receber analgesia ou anestesia regional, seja raquidiana ou peridural. Reintrodução: 4 horas

após a realização de analgesia/anestesia regional ou retirada do cateter, 12 horas após a cesárea, 6 horas após o parto normal.

Para HNF IV, aguardar 6 horas da interrupção para analgesia/anestesia regional.

Sugere-se a colocação de drenos na cesárea e o fechamento da pele com pontos simples, para evitar hematomas da cavidade.

Duração

A dose terapêutica deve ser mantida durante toda a gestação até 42 dias após o parto ou pelo menos por três meses de duração total, o que for mais longo. Para isso, as mulheres devem ser ensinadas a aplicar elas mesmas a heparina subcutânea.

As pacientes em uso de HBPM ou HNF, tanto para profilaxia quanto para tratamento, devem ser orientadas a não aplicar as medicações caso apresentem sangramento ou sinais de início de trabalho de parto, devendo procurar a maternidade.

Mulheres que permanecerão longos períodos recebendo anticoagulação após o parto devem receber a opção de mudar para varfarina a partir do quinto dia de puerpério, permitida durante o aleitamento. Para mulheres que não irão amamentar, os novos anticoagulantes orais, como a rivaroxabana, a dabigatrana e a apixabana são uma opção de troca após o parto.

Troca para varfarina após o parto

Iniciar com 5 mg de varfarina via oral uma vez ao dia, somada à heparina já em uso. Dosar INR diariamente, objetivando alvo de 2 a 3 por dois dias seguidos. Pode ir aumentando 2,5 a 5 mg da varfarina a cada dois dias de acordo com o INR, porém evitando fazer ajustes antes do 5º dia de uso da varfarina, uma vez que uma determinada dose da varfarina demora até sete dias para obter um INR estável e que, portanto, incrementos na dose antes do quinto dia pode levar a doses excessivas com posterior necessidade de redução. Reduzir a varfarina se INR maior que 3. Quando o INR se mantiver acima de 2 por 24 horas, pode-se suspender a heparina. Estando estável por dois dias consecutivos, passa-se a dosar o INR duas a três vezes por semana por uma a duas semanas e depois menos vezes gradualmente até uma vez por mês. As alterações na coagulação do pós-parto fazem com que puérperas precisem de uma dose maior que a habitual de varfarina para alcançar o alvo.

Tratamento do tromboembolismo pulmonar maciço

Marcado por choque, hipoxemia refratária ou disfunção ventricular direita.

Realizar angiotomografia pulmonar ou ecocardiograma na primeira hora de apresentação e, se for confirmado TEP maciço ou se houver instabilidade hemodinâmica, considerar realização imediata de trombólise, com benefícios para a sobrevivência materna maior que os riscos. Esta pode ser feita com terapia endovascular, quando disponível, ou trombolíticos sistêmicos (disponível no HUCAM: Alteplase).

TABELA 3 - Doses dos agentes trombolíticos

| Agente | Dose |
|-----------------|--|
| Uroquinase | 4400 UI/kg em 10 minutos, seguido de 4400 UI/kg/h/12 horas |
| Estreptoquinase | 250000 UI em 30 minutos, mais 100000 UI/h/24 horas (atentar ao risco de anafilaxia e hipotensão). |
| Tenecteplase | 30-50 mg em bolus, ajustado por peso (5 mg cada 10 kg, de 60 a 90 kg). |
| Alteplase | 100 mg em 2 horas (10 mg em bolus, 50 mg na 1ª hora, 40 mg na 2ª hora) |

Fonte: Adaptado de Fernandes et al, 2018.

Anticoagulação no TEP Maciço: HNF via intravenosa, dose de ataque de 80 unidades/kg em bolus, seguida de manutenção com 18 unidades/kg/hora em bomba de infusão. Se for realizada trombólise, não fazer a dose de ataque. Dosar INR seis horas após o ataque e após cada mudança de dose, com alvo INR de 1,5 a 2,5. Uma vez encontrado o alvo, a dose deve ser mantida e a medida deve ser feita uma vez ao dia.

TABELA 4 – Titulação da heparina não fracionada intravenosa pelo Índice Internacional Normalizado

| INR | Mudança na dose (unidades/Kg/hora) | Ação adicional (unidades/Kg) |
|-----------|------------------------------------|------------------------------|
| < 1,2 | + 4 | Novo bolus de 80 |
| 1,2 – 1,5 | + 2 | Novo bolus de 40 |
| 1,5 – 2,5 | Manter dose | |
| 2,5 – 3,0 | - 2 | |
| > 3,0 | - 3 | Parar infusão por 1 hora |

Fonte: Adaptado de RCOG, 2015.

Meias compressivas

Indicadas para todas as pacientes com TVP. Reduzem a dor e o edema e evita a síndrome pós-trombótica. Optar por um tamanho confortável e compressão maior que 23 mmHg, sendo usado apenas na perna afetada, e se o TVP for distal, pode-se usar meias até o joelho apenas.

Filtro de veia cava

Indicado nas pacientes com TVP comprovado por exame e TEP recorrente apesar o uso de anticoagulação terapêutica ou no período peri-parto daquelas pacientes de alto risco que não podem ficar mesmo que um pequeno período sem anticoagulação. Além disso, pode ser usado nas contraindicações absolutas ao uso de anticoagulação, como após acidente vascular cerebral hemorrágico ou sangramento ativo intenso.

PREVENÇÃO

Avaliar risco de TEV no período pré-concepcional; na primeira consulta pré-natal; quando apresentar qualquer patologia/intercorrências durante a gestação; em qualquer internação; no momento do parto; e no pós-parto. A RCOG desenvolveu o escore descrito nas tabelas abaixo, que soma ponto a partir dos fatores apresentados pela paciente para se determinar a necessidade de trombofilaxia medicamentosa, momento do início e duração.

TABELA 5 – Escore para avaliar risco de tromboembolismo venoso na gestação e puerpério

| Fatores pré-existentes | Escore |
|--|---------------|
| Tromboembolismo venoso prévio não causado por cirurgia de grande porte | 4 |
| Tromboembolismo venoso prévio causado por cirurgia de grande porte | 3 |
| Trombofilias de alto risco | 3 |
| Comorbidades médicas: câncer, insuficiência cardíaca, lúpus eritematoso sistêmico ativo, artropatias inflamatórias ou doença inflamatória intestinal, diabetes mellitus tipo I com nefropatia, síndrome nefrótica, anemia falciforme, uso de drogas intravenosas | 3 |
| Trombofilias de baixo risco | 1 |
| História familiar de tromboembolismo venoso idiopático ou relacionado ao estrogênio em familiar de primeiro grau | 1 |
| Idade maior que 35 anos | 1 |
| Obesidade graus I e II (IMC entre 30 e 40 kg/m ²) | 1 |
| Obesidade grau III (IMC maior que 40 kg/m ²) | 2 |
| Paridade maior ou igual a 3 | 1 |
| Tabagismo | 1 |
| Veias varicosas (abaixo do joelho, ou sintomáticas, ou com flebite, edema, alterações de pele) | 1 |
| Fatores de risco obstétricos | |
| Gestação múltipla | 1 |
| Pré-eclâmpsia atual | 1 |
| Fertilização in vitro (pontua apenas na gestação) | 1 |
| Parto cesárea de urgência/durante trabalho de parto | 2 |
| Parto cesárea eletivo | 1 |
| Parto operatório (fórceps, vácuo-extrator) | 1 |
| Trabalho de parto prolongado (maior que 24 horas) | 1 |
| Hemorragia pós-parto (mais que um litro, necessidade de transfusão) | 1 |
| Parto prematuro | 1 |
| Natimorto | 1 |
| Fatores transitórios | |
| Procedimento cirúrgico durante a gestação ou puerpério, exceto episiorrafia | 3 |
| Fratura óssea | |
| Hiperêmese gravídica | 3 |
| Síndrome da hiperestimulação ovariana (pontua apenas no trimestre) | 4 |
| Imobilidade ou desidratação | 1 |
| Infecção sistêmica corrente, que requeira antibióticos intravenosos | 1 |

Fonte: Adaptado de RCOG, 2015.

Situações específicas

Síndrome da hiperestimulação ovariana

Indica isoladamente o início da profilaxia; no entanto, só deve ser considerado no primeiro trimestre, sendo necessária nova avaliação de risco no segundo trimestre.

Internação de gestante

É controverso se toda gestante internada deve receber profilaxia medicamentosa. Em situações como necessidade cirúrgica durante a gravidez, infecção sistêmica e repouso no leito por mais de três dias deve-se considerar a tromboprofilaxia.

Parto por cesariana

A cesárea eletiva aumenta em duas vezes o risco de TEV comparado ao parto normal. Se é feita cesárea de urgência, aumenta em duas vezes comparado com a cesárea eletiva e quatro vezes comparado com o parto normal. Por isso, pela tabela, todas as mulheres submetidas à cesárea de urgência ou durante o trabalho de parto já possuem indicação de trombotoprofilaxia por dez dias após o parto, independente de outros fatores de risco. No entanto, tal indicação é relativa, uma vez que o risco absoluto é baixo naquelas pacientes sem outros fatores de risco adicionais. Assim, nestas pacientes podem ser avaliadas outras formas de profilaxia além da farmacológica, como o estímulo à deambulação precoce e o uso de dispositivos mecânicos, como as meias de compressão e os dispositivos de compressão pneumática intermitente, quando disponíveis.

TABELA 6 – Uso de trombotoprofilaxia farmacológica de acordo com o escore de risco para tromboembolismo venoso.

| | |
|--|--|
| Escore ≥ 4 | Desde o início da gestação até seis semanas de puerpério. |
| Escore 3 | De 28 semanas de gestação até seis semanas de puerpério. |
| Escore 2 | Utilizar por dez dias após o parto. |
| Internação de Gestante | Considerar trombotoprofilaxia, exceto se trabalho de parto ou sangramento. |
| Internação prolongada de puérpera (três dias ou mais) ou reinternação no puerpério | Fazer durante internação, exceto se sangramento. |

Fonte: Adaptado de RCOG, 2015².

Tromboembolismo venoso prévio

Se o episódio foi idiopático ou associado ao estrogênio, a paciente deve receber profilaxia medicamentosa desde antes da gestação ou assim que a descobrir. Se for associado a cirurgia de grande porte e a paciente não apresenta mais tal fator de risco e nenhum outro adicional, a profilaxia pode ser iniciada com 28 semanas. Todas com TEV prévio devem usar trombotoprofilaxia por seis semanas de puerpério.

Trombofilias genéticas

AAS não está indicado.

Heterozigose do fator V de Leiden, heterozigose da mutação do gene da protrombina, deficiência de proteína C ou S: baixo risco, não indicam isoladamente trombotoprofilaxia medicamentosa antenatal.

Deficiência de antitrombina, homozigose do fator V de Leiden, homozigose da mutação do gene da protrombina ou heterozigozidade composta (ou seja, dois defeitos em heterozigose): alto risco, devem ser referenciadas para um especialista e a profilaxia deve ser considerada antenatal e por até seis semanas pós-parto. Se há história de TEV prévio, somada à trombofilia, a profilaxia é feita com dose terapêutica; se não houver TEV prévio, dose profilática usual ou intermediária.

Quando testar para trombofilias genéticas?

Rastrear trombofilias naquelas pacientes com história de TEV idiopático, história familiar de trombofilia hereditária de alto risco e para todas as mulheres que possuem familiar de primeiro grau com história de trombose antes dos 50 anos. Deve-se pesquisar os seguintes exames: Antitrombina III, Fator V de Leiden, dosagem de proteína C funcional, dosagem de proteína S livre ou proteína S funcional e mutação G20210A no gene da protrombina.

Não devem ser testadas mulheres com perda fetal de repetição (neste caso, pesquisar SAAF) e nem casais que apresentaram falha na fertilização in vitro. A pesquisa de trombofilias genéticas não deve ser feita na gestação, nem em uso de anticoagulantes ou terapia hormonal. Aguardar pelo menos três meses após o parto e após terminar a amamentação e pelo menos seis semanas após um evento tromboembólico.

TABELA 7 – Uso de trombopprofilaxia nas gestantes com trombofilias genéticas

| História Clínica | Manejo | |
|--|--|---|
| | Gestação | Puerpério |
| Trombofilias de baixo risco* sem história pessoal de TVP | Isoladamente não indica profilaxia medicamentosa | Anticoagulação profilática por 10 dias se parto por cesariana |
| Trombofilias de baixo risco* com história pessoal de TVP prévio | Anticoagulação durante a gestação (dose intermediária) | Anticoagulação por seis semanas (dose intermediária) |
| Trombofilias de alto risco** sem história prévia de TVP | | |
| Trombofilias de alto risco** com história de TEV ou anticoagulação crônica | Anticoagulação em dose terapêutica | |

* Trombofilias de baixo risco: heterozigose para Fator V de Leiden, heterozigose para o gene da protrombina, deficiência de proteína S e/ou proteína C.

** Trombofilias de alto risco: Deficiência de antitrombina; homozigose para Fator V de Leiden ou para o gene da protrombina, dupla heterozigose para Fator V de Leiden e/ou gene da protrombina.

Fonte: Adaptado de Lockwood e Bauer, 2020.

Síndrome do anticorpo antifosfolípideo (SAAF)

É uma desordem autoimune caracterizada por trombose vascular ou perdas gestacionais associada a presença de anticorpos antifosfolípeos.

Todas as pacientes com SAAF devem usar AAS em baixa dose (100 mg a 150 mg por dia) durante a gestação como profilaxia de pré-eclâmpsia, desde o diagnóstico de gravidez, iniciando preferencialmente antes de 16 semanas de gestação, e mantendo até a 36ª semana de gestação. Sugere-se a pesquisa de anti-Ro e anti-La em gestantes anticorpo antifosfolípideo positivas, uma vez que a SAAF está muito associada ao lúpus eritematoso sistêmico, e a presença desses anticorpos pode causar morbidade fetal.

A via de parto é de indicação obstétrica. É recomendado avaliar a interrupção eletiva com 39 semanas, seja por indução ou cesárea, para melhor retirada dos anticoagulantes antes do parto.

TABELA 8 – Critérios diagnósticos para síndrome do anticorpo antifosfolípideo**O diagnóstico exige ao menos um critério clínico e um laboratorial**

| Clínicos | Laboratoriais |
|---|---|
| Trombose vascular Um ou mais episódios de trombose arterial ou venosa, comprovada, em qualquer órgão. | Anticoagulante lúpico Presente em duas ou mais ocasiões com pelo menos 12 semanas de intervalo. |
| Morbidade gestacional Uma ou mais perdas de feto com mais de 10 semanas, com morfologia normal na ultrassonografia ou avaliação direta. | Anticorpo anti-beta-2-glicoproteína-I IgG ou IgM Identificado em nível médio a alto (percentil > 99) por método Elisa, em duas ou mais ocasiões com pelo menos 12 semanas de intervalo. |
| Um ou mais partos até 34 semanas, por eclâmpsia/pré-eclâmpsia ou insuficiência placentária,* com feto normal. | Anticorpo anticardiolipina IgG ou IgM Presente em nível médio a alto (percentil > 99) por método Elisa, em duas ou mais ocasiões com pelo menos 12 semanas de diferença. |
| Três ou mais abortos consecutivos, sem anormalidades uterinas ou hormonais maternas ou causas cromossomal materna ou paterna. | |

* Critérios de insuficiência placentária: vitalidade fetal anormal ou não tranquilizadora; Doppler anormal sugerindo indicativo de hipoxemia fetal (alteração no fluxo da artéria umbilical, ducto venoso, artéria cerebral média); feto ou recém-nascido com percentil de peso < 10 para a idade gestacional.

Fonte: Adaptado de Lockwood e Lockshin, 2020.

TABELA 9 – Manejo da anticoagulação na síndrome do anticorpo antifosfolípideo

| | |
|--|---|
| Presença do critério laboratorial (anticorpos) e sem diagnóstico de SAAF. | Uso racional de AAS. Indica tromboprolifaxia se associado a outros fatores de risco. |
| SAAF com parto até 34 semanas, por eclâmpsia/pré-eclâmpsia ou insuficiência placentária e sem tromboembolismo venoso prévio. | Apenas AAS, do início da gestação até 36 semanas. Indica tromboprolifaxia se associado a outros fatores de risco. |
| SAAF com abortamento de repetição (tardio ou precoces), sem emboembolismo venoso ou arterial prévios. | Uso de AAS e heparina de baixo peso molecular profilática, do início da gestação até 42 dias de puerpério. |
| SAAF e tromboembolismo venoso ou arterial prévia | Indica AAS e HBPM em dose terapêutica, durante a gestação e até 42 dias após o parto, seguido de varfarina indefinidamente. |

Fonte: Adaptado de Lockwood e Lockshin, 2020.

No parto

Aguardar 12 horas após a última dose profilática de HBPM para anestésias ou analgesias de parto regionais, seja raquianestesia, seja epidural com colocação de cateter, e também para retirada do cateter epidural. Este tempo também é recomendado antes da indução de um trabalho de parto. Reintrodução: entre quatro a seis horas após o parto normal ou a retirada do cateter epidural, e entre seis a 12 horas após o parto cesárea, desde que não haja fatores de risco ou sinais de hemorragia, como sangramento anteparto, coagulopatias, hematomas de ferida cirúrgica ou hemorragia pós-parto.

TABELA 10 – Intervalo após aplicação dos anticoagulantes para uso de anestesia regional (neuroaxial).

| Anticoagulante | Intervalo após última dose para colocar ou retirar cateter | Intervalo para retornar ao uso após anestesia ou retirada do cateter | Observações |
|---------------------------|--|---|---|
| Varfarina | 4 a 5 dias e INR normal | | INR < 1,5. Entre 1,5 e 3, realizar com cuidado. |
| HNF EV | 4 a 6 horas e TTPA normal | 1 hora | |
| HNF SC Profilática | 4 a 6 horas e TTPA normal | 1 hora | |
| HNF SC Dose intermediária | 12 horas e TTPA normal | | |
| HNF SC Dose terapêutica | 24 horas e TTPA normal | | |
| HBPM Profilática | 12 horas | 12 horas após anestesia; 2ª dose 24 horas após a 1ª dose. 4 horas após retirada do cateter. | Manter cateter epidural apenas se em uso de uma única aplicação diária. |
| HBPM Terapêutica | 24 horas; dosagem de anti-Xa “pode ajudar” | 4 horas após retirada do cateter | Não aplicar em uso de cateter epidural |

Fonte: Adaptado de Bauer, 2020.

Medicações usadas para trombopprofilaxia

Heparina de baixo peso molecular

A dose é baseada no peso. Se a paciente apresenta insuficiência renal com clearance de creatinina menor que 30 ml/minuto, fazer uso da dose mínima (20mg/dia de enoxaparina).

Contraindicações relativas para uso de enoxaparina

A enoxaparina deve ser usada com cautela em casos de distúrbio conhecido da hemostasia (hemofilias, doença de von Willebrand, coagulopatia adquirida), acidente vascular cerebral isquêmico recente, histórico de úlcera péptica, hipertensão arterial severa não controlada, retinopatia diabética, neurocirurgia ou cirurgia oftálmica recente, trombocitopenia <75.000 plaquetas/litro, ou uso concomitante de medicamentos que afetem a hemostasia. Hemorragia ativa de grande porte, HIT nos últimos 100 dias ou acidente vascular cerebral hemorrágico nas últimas quatro semanas são contra-indicações formais para o uso da HBPM.

TABELA 11 – Doses sugeridas de enoxaparina para trombopprofilaxia na gestação e puerpério.

| Peso (kg) | Dose |
|---|----------------|
| < 50 | 20 mg/dia |
| 50 – 90 | 40 mg/dia |
| 91 – 130 | 60 mg/dia* |
| 131 – 170 | 80 mg/dia* |
| > 179 | 0,6 mg/kg/dia* |
| Dose profilática intermediária para 50 – 90 | 40 mg 12/12h |

*Pode ser dividido em duas tomadas.

Fonte: RCOG, 2015.

Heparina não fracionada

Uso periparto e pacientes com insuficiência renal severa. Para dose profilática, não é necessária monitorização com TTPA. Na dosagem intermediária ou terapêutica, via subcutânea, dosa-se o TTPA após seis horas da aplicação, uma vez por dia até o alvo de 1,5 a 2,5 vezes o valor do TTPA, e após alcançado o alvo, uma vez por semana. Se for feito uso IV, monitorar TTPA de seis em seis horas.

TABELA 12 – Doses sugeridas para trombotoprofilaxia com HNF

| Tipo de dose | Dose |
|---------------|---|
| Profilática | 5000 UI 12/12h |
| Intermediária | Primeiro trimestre: 5000 a 7500 UI 12/12h Segundo trimestre: 7500 a 10000 UI 12/12h Terceiro trimestre: 10000 UI 12/12h |
| Terapêutica | IV contínua ou SC 12/12h. Titular de acordo com TTPA, conforme já citado. |

Fonte: Adaptado de Malhotra e Weinberger, 2020.

Manejo da Trombocitopenia Induzida por Heparina

Diagnosticada pela plaquetopenia menor que $100.000/mm^3$ ou queda de 50% do valor de base, associado a trombozes ou alterações de pele. Normalmente a queda plaquetária se dá do 5º ao 14º dia de uso, porém, se houve uso prévio de heparina, pode ocorrer nas primeiras 24 horas do reinício. Na suspeita, suspender imediatamente o uso das heparinas e instituir um anticoagulante alternativo (danaparóide, argotraban ou fondaparinux, sendo este último o preferido). A confirmação se dá pela medida dos anticorpos antifator IV plaquetário (anti-PF4), porém não é imprescindível.

Varfarina

Categoria X na gestação, pois cruza a barreira placentária, causando aborto espontâneo ou teratogenicidade no primeiro trimestre, principalmente da 6ª à 12ª semana de gestação, prematuridade, morte neonatal, problemas neurológicos e maior risco de hemorragia cerebral fetal durante o parto, sendo que as mulheres que fazem uso crônico devem usar métodos para prevenir gravidez. Aquelas que pretendem engravidar, precisam programar a gestação e ter um plano de troca da varfarina por HBPM durante a tentativa de concepção ou imediatamente após engravidar.

A exceção encontra-se naquelas pacientes portadoras de cardiopatia com prótese valvar mecânica, cujo risco de tromboembolismo durante a gestação é extremamente alto, e a varfarina mostrou-se muito mais efetiva que as heparinas na prevenção de TEV. Por isto, as pacientes que fazem uso de doses maiores que 5 mg/dia de varfarina devem trocar por HBPM apenas entre a 6ª e a 12ª semana, voltando ao uso da varfarina no 2º e 3º trimestre.

Se for usado 5mg/dia ou menos, pode-se manter a varfarina durante toda a gestação. A varfarina deve ser retirada apenas a partir de 36 semanas para o parto, preferencialmente dentro do hospital e sob estreita vigilância, trocando pela HBPM

dose terapêutica ou HNF IV, e 36 horas antes do parto HNF IV para todas, parando quatro a seis horas antes da indução anestésica. Seja qual for a opção escolhida, de manter ou trocar a varfarina, a mulher deve estar ciente dos riscos e de acordo com a conduta adotada pelo seu médico.

A varfarina é segura durante a amamentação e aquelas mulheres que já faziam uso antes da gravidez ou necessitarão manter a anticoagulação por um período mais extenso após o parto podem fazer a troca da heparina para a varfarina cerca de cinco a sete dias após o parto.

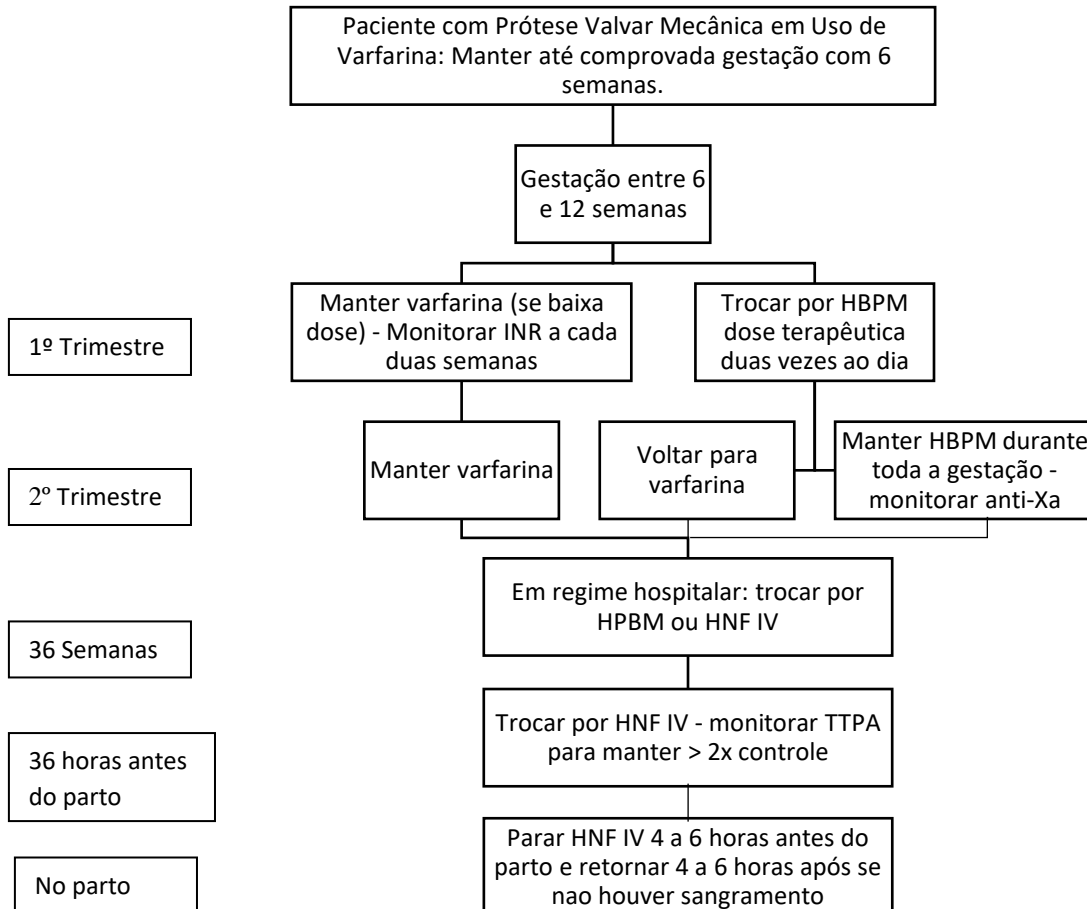
Anticoagulantes orais – Inibidores da trombina e do fator Xa

Não são permitidos na gravidez e nem na lactação por falta de estudos. Alguns estudos mostraram associação com abortamento e embriopatias.

Meias compressivas

Meias de média compressão, com pressão de 14 a 15 mmHg na panturrilha é recomendada para pacientes hospitalizadas que possuem contraindicação para HBPM, pacientes que farão viagens de mais de quatro horas e pacientes que são alto risco para VTE, as quais devem fazer uso combinado das meias com a medicação.

FIGURA 1 – Manejo da anticoagulação em gestantes portadoras de prótese valvar mecânica



Fonte: Adaptado de Zagrosek, 2018.

12. CRITÉRIOS DE INTERNAÇÃO

Situações de alta suspeita de TVP ou TEP para realização de exames comprobatórios; pacientes com TEP maciço; pacientes que necessitam de medicação IV ou aplicação de enoxaparina terapêutica, porém sem a medicação; para troca de HBPM para HNF IV para parto.

13. CRITÉRIOS DE MUDANÇA TERAPÊUTICA

Surgimento de sangramento volumoso que necessite interrupção da heparina, com avaliação da necessidade de protamina; evolução para trombocitopenia induzida por heparina; quando descartada hipótese de TVP ou TEP e paciente estava em uso de dosagem terapêutica.

14. CRITÉRIOS DE ALTA OU TRANSFERÊNCIA

Paciente estável, sem sangramento, fora de trabalho de parto, em uso de medicação subcutânea (HBPM ou HNF) ou oral (varfarina), com acesso à medicação, orientada e apta para aplicação da medicação em domicílio.

15. FLUXOGRAMAS

Não se aplica.

16. MONITORAMENTO

Não se aplica.

17. REFERÊNCIAS

1. Malhotra A, Weinberger SE. Deep vein thrombosis in pregnancy: Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis. Jun 16, 2020. Disponível em: www.uptodate.com. Acesso em Nov 2020.
2. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. Green-top Guideline No. 37^a. Inglaterra, RCOG, Abril 2015.
3. Lockwood CJ, Bauer KA. Inherited thrombophilias in pregnancy. Mar 31, 2020. Disponível em: www.uptodate.com. Acesso em Nov 2020.
4. Lockwood CJ, Lockshin MD. Antiphospholipid syndrome: Pregnancy implications and management in pregnant women. Jan 02, 2020. Disponível em: www.uptodate.com. Acesso em Nov 2020.
5. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Thromboembolic Diseases in Pregnancy and the Puerperium: Acute Management. Green-top Guideline No. 37^a. Inglaterra, RCOG, Abril 2015.
6. Bauer, KA. Use of anticoagulants during pregnancy and postpartum. Aug 19, 2020. Disponível em: www.uptodate.com. Acesso em Nov 2020.

7. Chan WS, et al. Predicting deep venous thrombosis in pregnancy:out in "LEFT" field? Ann Intern Med 2009; 151:85.
8. Francalanci I, et al: D-Dimer concentrations in normal pregnancy: New diagnostic theresholds are needed. Clin Chem 51:825, 2005 (PMID:7660356).
9. Cunningham FG. Normal reference ranges for laboratory values in pregnancy. Mai 01, 2020. Disponível em: www.uptodate.com. Acesso em Ago 2021.
10. Malhotra A, Weinberger SE. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy: Treatment. Sep 19, 2019. Disponível em: www.uptodate.com. Acesso em Nov 2020.
11. Clexane [Bula]. Suzano-SP: Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
12. Malhotra A, Weinberger SE. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy: Prevention. Mar 05, 2020. Disponível em: www.uptodate.com. Acesso em Nov 2020.
13. Zagrosek VR, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. The Task Force for the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal, 2018.
14. Fernandes CJS, et al. Reperfusão no tromboembolismo pulmonar agudo. J Bras Pneumol. 2018;44(3):237-243.

18. HISTÓRICO DE REVISÃO

| VERSÃO | ELABORAÇÃO/REVISÃO | DATA | DESCRIÇÃO DA ALTERAÇÃO |
|--------|--|------|------------------------|
| Xxx | Helena Castilhoni Belique Carolina Loyola Prest Ferrugini | xxx | Emissão |

| | |
|--|-------------------------|
| Elaboração/Revisão Helena Castilhoni Belique Carolina Loyola Prest Ferrugini | Data: __/__/____ |
| Análise (Chefe do setor/Unidade) Carolina Loyola Prest Ferrugini Chefe da Unidade Materno-Infantil | Data: __/__/____ |
| Validação XXX | Data: __/__/____ |
| Aprovação (Nome, função, assinatura das Gerências Envolvidas) XXX | Data: __/__/____ |

Permitida a reprodução parcial ou total, desde que indicada a fonte