

FENÔMENOS TROMBOLÍTICOS: PROFILAXIA DURANTE O CICLO GRAVÍDICO PUERPERAL

THROMBOLYTIC PHENOMENA: PROPHYLACTIC DURING THE PUERPERAL PREGNANCY CYCLE

Igor C. Scarabeli¹✉; Ana Paula V. dos S. Esteves²

¹Discente do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos, ²Docente do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos. anapaulaesteves@me.ufrrj.br

Resumo

Introdução: Os fenômenos trombóticos associados ao ciclo gravídico-puerperal apresentam uma incidência relativamente baixa e afetam 1-2 em 1.000 gestações. Sua morbimortalidade torna-se alarmante, em virtude de representar 10% das mortes maternas. Não obstante todo o conhecimento já conquistado acerca de sua fisiopatologia, assim como os métodos de prevenção, ainda hoje, a trombose é a entidade clínica responsável pela maioria das mortes, em ambientes hospitalares, passível de prevenção. **Objetivos:** Identificar e comparar as estratégias atuais para as terapias profiláticas de tromboembolismo venoso (TEV) associado ao ciclo gravídico-puerperal. **Objetivos secundários:** Conhecer as abordagens antitrombóticas profiláticas; Apresentar os riscos associados; e descrever a abordagem para classificação e elegibilidade da anticoagulação. **Métodos:** Artigo de revisão bibliográfica realizado através das bases de dados PubMed e BVS. Foram selecionados 15 artigos e compiladas algumas recomendações do Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) e American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) dos últimos cinco anos. **Resultados:** A maioria dos Guidelines para o TEV obstétrico recomendam o uso de Heparina de Baixo Peso Molecular devido (HBPM) sua segurança favorável e facilidade para administrar a medicação, sendo cada instituição a responsável pela escolha dos protocolos de avaliação de risco e elegibilidade à anticoagulação. **Considerações finais:** A prevenção é a melhor forma de se evitar complicações relacionadas à ocorrência de Tromboembolismo Venoso associado ao ciclo gravídico-puerperal, no entanto, as evidências que direcionam a trombopprofilaxia com HBPM no contexto da gravidez são de baixa qualidade para a eficácia. A doença tromboembólica impõe riscos à mãe e ao feto, e suas peculiaridades intrínsecas ao período pós-parto tornam a trombopprofilaxia um desafio.

Descritores: Tromboembolismo, Anticoagulantes, Gravidez, Período Pós-Parto

Abstract

Background: Thrombotic phenomena is associated with the pregnancy-puerperal cycle although with a relatively low incidence. It affects one to two out 1,000 pregnancies. Their morbidity and mortality become alarming as long as they represent 10% of maternal deaths. Despite all the knowledge about its pathophysiology, as well as prevention methods, even today, thrombosis is responsible for the most preventable deaths of inpatients. **Aims:** To identify and to compare to current strategies for venous thromboembolism prophylactic therapies linked with pregnancy-puerperal cycle. The secondary objectives are basically prophylactic antithrombotic approaches, presenting risks and to describe the best approach for using anticoagulation. **Methods:** Bibliographic review article carried out by using the PubMed and BVS databases. 15 articles were selected and some recommendations from the Royal College of Obstetricians and Gynecologists and American College of Obstetrics and Gynecology from the last five years were completed. **Results:** Most of the Guidelines for obstetric VTE recommend the use of Low Molecular Weight

Heparin (LMWH) due to its safety and ease administration. Every institution is responsible for choosing the risk assessment protocols and eligibility for anticoagulation. Conclusions: Prevention is the best way to avoid complications related to the occurrence of Venous Thromboembolism associated with the pregnancy-puerperal cycle, however, there is a weak evidence about its efficacy. Thromboembolic disease have risks to mother and fetus, and the occurrence at postpartum period make thromboprophylaxis a challenge.

Keywords: Thromboembolism, Anticoagulants, Pregnancy, Postpartum Period

Introdução

A Trombose Venosa Profunda (TVP) e a Embolia Pulmonar (EP) são apresentações clínicas do Tromboembolismo Venoso (TEV).¹ Os fenômenos tromboembólicos associados ao ciclo gravídico puerperal, embora raros, representam grande relevância por aumentar significativamente as taxas de morbimortalidade materna.^{2,4} Mesmo com baixa incidência, cerca de 1 - 2 por 1.000 gestações, o TEV, quando manifestado, implica em alto potencial letal.²

A gravidez é um fator de risco conhecidamente associado ao TEV e eleva o risco para TEV em cerca de quatro a cinco vezes em relação às mulheres fora do ciclo gravídico puerperal.^{2,3} Em países como os Estados Unidos, a Trombose das Veias Poplíteas e Ilíacas estão relacionadas a 75% a 80% dos fenômenos tromboembólicos, já a Embolia Pulmonar é responsável por cerca de 9% das mortes maternas.¹ Metade desses eventos ocorre durante a gravidez e a outra metade no pós-parto.^{1,4}

Durante a gestação, o risco para doenças tromboembólicas só se torna significativamente maior no terceiro trimestre.^{3,5} Embora a maioria dos estudos tenha revelado que as mulheres apresentam um risco maior de TEV durante o período pós-parto do que na gravidez, uma metanálise revelou que não há diferença na taxa de incidência de TEV entre esses dois períodos.³

Toda a etiopatogenia da TEV associada ao ciclo gravídico puerperal é fruto do estado pró-trombótico, que é manifestado durante o período gravídico, e ocorrem devido às alterações fisiológicas e anatômicas dos três elementos principais da *Tríade de Virchow*.^{1,4} Em meio ao século XIX, Rudolph Virchow propôs que a trombose é resultado da presença dos três fatores

que determinam um estado trombogênico.^{1,2}

As modificações fisiológicas e anatômicas que acompanham a gravidez conduzem o organismo gravídico a um estado pró-trombótico devido a alterações dos componentes desta tríade.¹ A estase ocorre pela compressão dos vasos pélvicos e da veia cava inferior pelo útero da gestante, comumente relacionado aos períodos finais da gestação.^{1,4} O aumento fisiológico de moléculas de coagulação como fibrinogênio, Fator de Von Willebrand, Inibidor 1 e 2 do ativador de plasminogênio, assim como Fatores VII, VIII E X e a síntese reduzida da proteína natural anticoagulante S induzem a um estado de hipercoagulabilidade.^{1,2,4} Essas alterações presumivelmente representam uma resposta evolutiva, com a finalidade de reduzir as complicações hemorrágicas, sobretudo no período pré-parto e puerpério.^{1,2} A lesão endotelial é uma consequência de dano vascular durante o trabalho de parto e parto (vaginal ou cesariana).¹

O surpreendente em meio à abordagem das tromboprophilaxias dentro do ciclo gravídico puerperal é saber que não obstante todo o conhecimento já conquistado acerca de sua fisiopatologia, assim como os métodos de prevenção primária e secundária, ainda hoje, a trombose é a entidade clínica responsável pela maioria das mortes, em ambientes hospitalares, que são passíveis de prevenção. Sendo assim, se faz relevante investigar uma das maiores causas de mortalidade durante do período gravídico puerperal, que são os fenômenos associados ao TEV e que são passíveis de prevenção. Temos também toda uma problemática que cerca o assunto e o torna mais ainda interessante: os riscos implicados no manejo dessa afecção clínica.

Objetivos

Objetivo primário

Comparar os principais agentes utilizados nas tromboprolifaxias dentro do ciclo gravídico-puerperal.

Objetivos secundários

Conhecer as terapias antitrombóticas profiláticas.

Apresentar o risco associado em detrimento de seu benefício.

Descrever a melhor abordagem possível com estratificação de risco para classificação e elegibilidade da anticoagulação.

Métodos

O presente estudo com abordagem quantitativa, desenho de revisão bibliográfica, foi realizado a partir de pesquisa nas plataformas PUBMED e BVS, entre os meses de Maio de 2020 e Junho de 2020. Utilizando diferentes descritores e termos obtidos em uma consulta aos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) com o intuito de se definir as palavras-chave para a busca dos artigos, chegando-se aos descritores: “Thromboembolism” AND “anticoagulants” AND “pregnancy” AND “postpartum period”.

Logo após, foi realizada uma consulta ao MeSH para gerar os resultados mais relevantes. Após a definição dos descritores foi realizada pesquisa na plataforma do PUBMED encontrando 67 artigos, logo, foi selecionado o filtro dos últimos cinco anos, mostrando que nenhum dos artigos eram mais recentes. A segunda busca feita na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

Foram empregados os seguintes filtros para melhor direcionamento do tema em questão: (I) ter a presença dos descritores, (II) conter o assunto principal, (III) disponibilidade da versão completa do artigo, (IV) artigos publicados nos últimos cinco anos. Os artigos foram selecionados a partir dos critérios de inclusão: meta-análise, estudo controlado randomizado, revisões sistemáticas e Guidelines, os idiomas foram Inglês, Português e Espanhol, além de

textos completos com publicação nos últimos cinco anos. Além de revisão dos aspectos fisiopatológicos da TEV no ciclo gravídico-puerperal e compilação de dados de algumas das principais recomendações e diretrizes do Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) e American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG).

Depois de estabelecidos os filtros foram encontrados 34 artigos e selecionados 16 artigos. Os estudos selecionados foram lidos na íntegra a fim de serem extraídos conteúdos que respondessem ao objetivo proposto e embasassem a discussão. Foram seguidas então as seguintes etapas: na primeira fase realizou-se uma leitura exploratória (título mais resumo e introdução); na segunda fase realizou-se uma leitura eletiva escolhendo o material que atendia aos objetivos propostos pela pesquisa; e na terceira fase realizou-se uma leitura analítica e interpretativa dos textos selecionados.

Resultados

Dos artigos selecionados no banco de dados e incluídos manualmente, 34 artigos preencheram os critérios de inclusão. Dos estudos avaliados, 19 foram excluídos por não abordarem estratégias de prevenção, assim como alguma alternativa para estratificação e elegibilidade de uma terapia antitrombótica especificamente dentro do ciclo gravídico puerperal em prevenção à ocorrência de TEV ou alguma de suas complicações.

Fatores de risco para tromboembolismo no ciclo gravídico-puerperal

A história pessoal de um evento trombótico é o principal fator de risco para tromboembolismo venoso no ciclo gravídico puerperal.^{1,2,6} Cerca de 20 a 25% dos eventos tromboembólicos em gestantes são recorrentes.^{1,2,7} A recorrência de TEV durante a gravidez aumenta de três a quatro vezes (RR: 3,5; IC95%, 1,6 - 7,8).^{1,7} Um estudo retrospectivo calculou uma razão de chances de 24,8 (IC95% 17,1-36) para TEV anterior.⁷ O diagnóstico de trombofilia é outro fator de risco que assume

grande importância nesse contexto, uma vez que está presente em 20-50% das gestantes que apresentaram tromboembolismo associado ao ciclo gravídico puerperal.¹

Outros fatores que de mesma importância somam risco para o desenvolvimento de TEV associado à gravidez são as alterações fisiológicas que acompanham a gravidez e o parto.⁷ O parto cesáreo, principalmente quando complicado por hemorragia ou infecção pós-parto, bem como fatores médicos ou complicações na gravidez, como obesidade, hipertensão, doença autoimune, doença cardíaca, doença falciforme, gestação múltipla e pré-eclâmpsia também aumentam o risco de TEV.¹

A cesárea é um fator de risco independente para TEV, com incidência estimada de aproximadamente 3 casos por 1.000, eleva o risco a quatro vezes mais em comparação ao parto vaginal.^{2,5} Uma revisão sistemática que incluiu 60 estudos observacionais encontrou uma incidência combinada de TEV após cesariana de 2,6 por 1000 (IC 95%, 1,7-3,5), que foi 3,7 vezes (IC 95%, 3,0-4,6) maior do que após o parto vaginal.⁹ Prevenir a hemorragia pós-parto (HPP) em mulheres com indicação de anticoagulação é muito importante visto que o uso de anticoagulante resulta em maior risco de sangramento e a HPP por si só é apontada como um fator de risco para TEV.^{7,9}

A idade materna avançada contribui substancialmente para o aumento na incidência de TEV associado ao período gravídico-puerperal.^{2,5,6} Embora os dados relacionados à idade materna sejam conflitantes, o RCOG estima como corte a idade de 35 anos.⁶ A obesidade associada a um risco mais alto de Embolia Pulmonar (OR ajustado [aOR] 14,9, IC 95% 3,0-74,8) do que de TVP (aOR 4,4, IC 95% 1,6-11,9).⁶ A prevalência desses fatores é aparentemente aumentada em vários países desenvolvidos, implicando em riscos adicionais para agregar mais risco ao desenvolvimento de TEV dentro deste período da vida das mulheres.^{2,5}

Os estudos avaliados trazem como fatores de risco dados compilados de diretrizes de sociedades mundiais e colégios mundialmente

conhecidos. Além de elencar e estratificar os fatores de risco para o surgimento de TEV associado ao ciclo gravídico puerperal, o RCOG apresenta no apêndice II do Green-top Guideline nº 37^a, de Abril de 2015 o Odds Ratio para cada um desses fatores de risco.⁶ Outros autores tentaram também estratificar os fatores de risco relacionados ao TEV na gravidez.⁹ Somente um estudo contemplado por esta revisão foi capaz de propor uma nova estratificação de risco a partir da reunião de várias diretrizes.²

Um único estudo foi capaz de propor a elaboração de uma ferramenta, baseada em evidências, para a avaliação de risco de TEV na gravidez, incluindo o momento e a dosagem do tratamento para pacientes apropriadas.² Foi capaz de descrever todos os fatores de risco sugeridos que indicariam qualquer necessidade de profilaxia e os dividindo em recomendações pré-parto e pós-parto.² Separados com base na duração da profilaxia recomendada para os períodos pré-parto e pós-parto obtendo a divisão em: alto, intermediário e baixo risco.

O risco absoluto e a razão de chances são os pontos em comum entre as categorias. “Valores de risco absoluto inferiores a 1% foram colocados nas categorias de baixo risco, superiores a 1% e inferiores a 5% foram colocados em risco intermediário. Mais de 5% de risco absoluto foi classificado como de alto risco”.² O risco relativo de Tromboembolismo Venoso aumenta de quatro a seis vezes durante a gravidez.⁵ É maior no terceiro trimestre quando comparado ao primeiro e segundo, porém este risco está aumentado desde o início da gestação, até mesmo antes que ocorram muitas das modificações no organismo gravídico.¹ Durante o período pós-parto o risco de TEV é maior ainda, sobretudo na primeira semana.¹ Eubanks et al, visa definir terapia bem especificada, de maneira didática e resumida, para cada grupo, com doses e duração, se indicada.²

Estratégias de tromboprofilaxia durante a gravidez

O manejo da terapia anticoagulante durante o ciclo gravídico-puerperal merece consideração especial em virtude da mulher e seu

feto.¹⁰ Os riscos e benefícios do tratamento devem ser elucidados antes de iniciar a terapia anticoagulante, a fim que a escolha do tratamento esteja em acordo com as preferências e valores da mulher. As mulheres que necessitam de terapia anticoagulante antes da gravidez normalmente também precisam continuar essa terapia durante a gestação e no pós-parto.^{8,10}

Os agentes anticoagulantes comumente empregados incluem Heparina de baixo peso molecular (HBPM), Heparina não fracionada (HNF) e a Warfarina. Embora isso, em geral, a preferência é pelas Heparinas.^{1,4,6,8} A grande maioria dos *Guidelines* para o TEV obstétrico recomenda o uso de Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM) devido sua segurança favorável e facilidade para administrar a medicação.^{7,8}

A ACOG acrescenta ainda, em suas recomendações de assistência ao parto cesáreo, colocação de dispositivos de compressão pneumática antes do parto cesáreo para todas as mulheres e recomenda a mobilização precoce após o parto cesárea.¹

Cada instituição é responsável pela escolha dos protocolos de avaliação de risco disponíveis e adotar e programar um deles de maneira sistemática findando reduzir a incidência de TEV na gravidez no ciclo gravídico puerperal.^{1,4,7} Para pacientes submetidos à cesariana com riscos adicionais para tromboembolismo, uma avaliação de risco individual pode apoiar a tromboprofilaxia com dispositivos de compressão pneumática e heparina de baixo peso molecular.⁷ Nas pessoas com contraindicações aos anticoagulantes, recomenda-se a profilaxia mecânica pós-parto sem profilaxia.¹

Um estudo de revisão sistemática publicado em 2016 incluiu 13 diretrizes, várias ditas como “fortemente recomendadas para uso na prática”, no intuito de avaliar criticamente e comparar as recomendações no TEV associado à gestação.³ Ao final do estudo estas obtiveram baixas notas em critérios como “rigor do desenvolvimento” e “independência editorial”, desqualificando muitas das diretrizes estudadas.³ Além disso, as recomendações quanto à escolha do agente anticoagulante para prevenção em

gestantes e prevenção após cesariana foram conflitantes.^{2,3} Rodger, M. A. et al após evidenciar uma baixa taxa média mensal de recrutamento chegaram à conclusão de que o recrutamento de participantes para ensaios clínicos randomizados duplo-cegos e abertos de HBPM injetáveis para prevenção de TEV para uma ameaça corriqueira e importante para a conclusão dos ensaios clínicos randomizados.⁸

A doença tromboembólica impõe riscos à mãe e ao feto, e suas peculiaridades intrínsecas ao período pós-parto tornam a tromboprofilaxia um desafio neste contexto.¹⁰ Deve se levar sempre em consideração os riscos associados à realização de estudos com o uso da tromboprofilaxia, em virtude de seu rigor ético e moral.^{10,11} E também a dificuldade de realizar ensaios randomizados que tenham adequado poder estatístico devido à baixa taxa de trombose nas mulheres identificadas como tendo alto risco para TEV.¹⁻⁴ A maioria dos *Guidelines* aperfeiçoa a prática clínica, obtendo melhores resultados. Porém falta-lhes, até onde foi estudado, um número expressivo de avaliações qualitativas.^{3,8,10} As diretrizes mais amplamente conhecidas e atribuídas como confiáveis e seguras apresentam notas baixas em alguns critérios de avaliação da qualidade do estudo.⁸ Embora existam muitas diretrizes para o manejo clínico de TEV associados à gestação que tentam reunir evidências existentes para oferecer recomendações sobre a conduta clínica, faltam estudos com alta qualidade científica e epidemiológica para traçar uma conduta única e assegurada em virtude dos fatos que essas diretrizes, muitas vezes, em estudos observacionais, não em ensaios clínicos randomizados.^{3,8}

Os Agentes Anticoagulantes

A heparina de baixo peso molecular (HBPM) continua sendo a medicação de escolha para profilaxia antenatal.^{1,4} Este medicamento é associado a menor frequência de eventos hemorrágicos, menor chance de trombocitopenia (<0,01%) e menor perda na densidade óssea. Não atravessa a barreira placentária e não possui

descrição de teratogenicidade ou aumento de risco de sangramento fetal.^{1,2,4,6}

A HBPM é segura e fácil de usar no pós-parto e tem a vantagem de não exigir monitoramento.¹ Ducloy et. al, aborda uma revisão realizada no Cochrane que não encontrara evidências a favor da profilaxia sistemática da HBPM para reduzir o risco de TEV sintomático após cesariana eletiva em pacientes de baixo risco (RR = 1,30, IC 95% [0,39 - 4,27]; quatro estudos, 840 mulheres).⁴ Esse resultado foi consistente ao considerar embolia pulmonar (RR 1,10; IC 95% [0,25 a 4,87]; quatro ensaios, 840 mulheres) ou trombose venosa profunda (RR 1,74; IC 95% [0,23 a 13,31]; quatro ensaios; 840 mulheres).⁴ A ausência de evidência resulta em variações nas diretrizes sobre estratégias profiláticas.⁴

Além do custo relativamente elevado, o uso da HBPM pode dificultar a programação de um parto imediato, devido ao risco de sangramento periparto e de requerer melhor planejamento e considerações da anestesia em razão hematoma no local do bloqueio neuroaxial.²

A ACOG define o regime de anticoagulação com base no peso e administrada a cada 12 horas quando a finalidade é terapêutica.¹ Além disso, sugere que a dosagem níveis séricos de fator Xa seja feita apenas em pacientes em que a adesão é uma preocupação, grandes variações de peso durante a gravidez ou a paciente está em dosagem terapêutica.⁶ Isso deve ser feito com uma meta de 1,0 a 1,2 U / mL e testado 4 horas após a administração da dose.^{1,2} Outros autores recomendam um esquema de dosagem de HBPM duas vezes ao dia para compensar o aumento da depuração renal desse medicamento que ocorre durante o segundo trimestre.^{12,13} No entanto, as evidências disponíveis sobre esse assunto também são conflitantes; nenhum benefício do ajuste da dose, bem como diferença no risco de recorrência com um regime de uma vez ao dia em comparação com esquemas duas vezes ao dia, foi demonstrado por outros estudos.^{8,13} Com isso a escolha do profissional em conjunto com a mulher pela melhor abordagem antitrombótica, em geral é baseada na experiência clínica com

regime de aplicação em uma ou duas vezes ao dia.¹⁴

Heparina não fracionada

A heparina não fracionada (HNF) caracteriza-se pela meia-vida mais curta e pela possibilidade da completa reversão de sua atividade após administração do sulfato de protamina.^{1,8} Por isso é preferida próxima ao termo, conferindo segurança quando há indicação de interrupção da gestação em situações de emergência.⁶

Em mulheres com risco muito alto de trombose a HNF pode ser usada periparto em preferência à HBPM, onde há um risco aumentado de hemorragia ou onde técnicas anestésicas regionais podem ser necessárias. (nível D)⁶ São descritas maior frequência de equimose e outras reações cutâneas mais graves no local de administração dessa medicação, bem como descrição de reações alérgicas graves.¹

Caso a HNF seja usada após cesariana (ou outra cirurgia), preconiza-se a monitorização contagem de plaquetas a cada 2-3 dias, desde os dias 4-14 ou até a interrupção da heparina, devido ao risco elevado de trombocitopenia induzida pelo medicamento.⁶

É importante lembrar que qualquer exposição à HNF está associada a um risco aumentado de Hemorragia Intra- Craniana (HIT).⁶ O intervalo necessário entre uma dose profilática de HNF e analgesia ou anestesia regional é menor (4 horas) do que com HBPM (12 horas) e há menos preocupação com os hematomas neuroaxiais com HNF.⁶

Antagonistas da Vitamina K (AVK)

Antagonistas da vitamina K, como a Warfarina, atravessam a placenta.^{6,8} Além da teratogenicidade, esta classe de medicamentos está relacionada a abortamentos, prematuridade, baixo peso ao nascimento, problemas no desenvolvimento neurológico e sangramentos fetais, que ocorrem mais frequentemente durante o parto.⁸ Com isso, recomenda-se que as mulheres que fazem uso de anticoagulação prolongada com esses medicamentos, ao descobrirem a gestação, devem realizar sua substituição imediata.⁸

Mulheres que se beneficiam do uso prolongado de profilaxia para TEV no pós-parto (6 semanas) com Warfarina podem ser convertidas de HBPM em Warfarina pós-parto quando o risco de hemorragia é reduzido, geralmente 5 a 7 dias após o parto, quando risco de hemorragia puerperal é reduzido. (NÍVEL B)^{6,9}

Os efeitos adversos variam por trimestre em que são usados e são dependentes da dose. Durante a 6^o a 12^o semana de gestação, o embrião é mais vulnerável.⁸ Antagonistas da vitamina K inibem a formação de proteínas dependentes da vitamina K, que são vitais para a formação de cartilagens e ossos.¹⁰ A incapacidade de sintetizar proteínas dependentes da vitamina K pode resultar em embriopatia típica relacionada ao uso de Warfarin, resultando em hipoplasia nasal, displasia epífises ósseo e problemas respiratórios.¹⁰ As estimativas da incidência de embriopatia por varfarina variam de 5% a 6% em séries de casos de mulheres com válvulas cardíacas mecânicas que usaram AVK durante a gravidez.¹⁰ O uso desses medicamentos no primeiro trimestre também está associado à perda fetal. Doses diárias de Warfarina > 5 mg, em comparação com doses ≤ 5 mg, foram associadas a um maior risco de embriopatia por Warfarina e perda da gravidez.^{8,10} Mais tardiamente, especialmente durante o parto vaginal, há um risco aumentado de hemorragia cerebral fetal.⁸ Durante a amamentação, o uso dos antagonistas da vitamina K não é contraindicado, apenas frações mínimas são excretadas no leite materno.⁹ Embora exijam monitoramento e visitas rigorosas a uma clínica anticoagulante e acarrete um risco aumentado de hemorragia pós-parto e hematoma perineal em comparação com HBPM, a Warfarina pode ser usada com segurança após o parto e em mães que amamentam. (nível B).⁶

Medicação Antiplaquetária

O ácido acetilsalicílico (AAS) é um dos medicamentos mais comumente prescritos no mundo. Porém, não é recomendada para tromboprofilaxia em pacientes obstétricos. (nível D)⁶ Não há evidências científicas que assegurem

o uso de aspirina como anticoagulante profilático durante o ciclo gravídico-puerperal, qualquer benefício em razão de prevenir a ocorrência de TEV parece incerto e significativamente menor que o da HBPM.⁶

Embora o AAS ultrapasse a barreira placentária, com base nos resultados de ensaios clínicos randomizados e meta-análises envolvendo mulheres grávidas, o uso de AAS em doses baixas (por exemplo, até 100 mg uma vez ao dia) é seguro.⁹ Em geral, o uso de AAS durante a gravidez não está associado a um risco aumentado de anomalias fetais, risco materno ou fetal de sangramento ou descolamento de placenta.⁹ Em uma meta-análise incluindo 5 estudos, foram relatados que o risco de gastrosquise aumentou com o uso de ASS materno durante o primeiro trimestre, agrupado em OR 2,37 (IC 95% 1,44-3,88). Deve-se mencionar que os estudos incluídos foram pequenos e alguns dos estudos incluídos apresentaram importantes limitações metodológicas.⁹

Outros anticoagulantes

O danaparoide é um inibidor indireto do fator Xa, tradicionalmente usado em pacientes com trombocitopenia induzida por heparina (TIH). Como o danaparoide não atravessa a placenta e não é encontrado no leite materno, atualmente é a primeira escolha em mulheres grávidas com TIH.^{6,7}

Os dados sobre o uso de fondaparinux na gravidez são escassos e, embora em pequenas quantidades, como se observa que atravessam a placenta em humanos, seu perfil de segurança na gravidez é incerto. Os relatos de casos sobre seu uso durante a gravidez não evidenciam reações na pele, sangramento ou eventos adversos em mulheres ou neonatos.⁷

Argatroban é um inibidor direto da trombina, assim como formas as recombinantes de hirudina, bivalirudina e lepirudina.^{8,13} A evidência disponível para seu uso em mulheres grávidas é limitada a um pequeno número de relatos de casos, e os maiores sucessos foram obtidos com animais.⁸ Com base no conhecimento atual, não ocupam lugar na

primeira escolha de tratamento em pacientes grávidas.^{8,13} Já hirudinos não parecem passar para o leite materno humano.⁸

Avaliação e manejo pré-natal:

Em 2015, o Royal College of Obstetricians and Gynecologists recomendou trombotrófilaxia pós-parto na presença de um ou mais dos seguintes fatores de risco menores^{4,7}: idade ≥ 35 anos; obesidade (IMC >30 kg/m²); paridade ≥ 3 ; fumante; cesariana eletiva; história familiar de TEV; trombofilia de baixo risco; varizes brutas; infecção sistêmica atual; imobilidade (por exemplo, paraplegia, longa distância de viagem); pré-eclâmpsia atual; gravidez múltipla; parto pré-termo nesta gravidez ($<37^a$ semanas); natimorto nesta gravidez; entrega rotatória ou operatória de cavidade média; trabalho de parto prolongado (> 24 h); hemorragia pós-parto > 1 L ou transfusão de sangue.⁶

Após cirurgia, durante a gravidez ou no período pós-parto, quando implicam, como consequência, repouso no leito, até a recuperação da mobilidade total (Grau 1C); trombotrófilaxia para casos de infecção perioperatória durante a gravidez ou no período pós-parto (Grau 2C).⁴

Ainda nessa publicação, em específico para a cirurgia cesariana, a Sociedade Europeia de Anestesiologia recomenda: Trombotrófilaxia após cesariana em todos os casos, exceto a cesárea eletiva em pacientes de baixo risco (Grau 1C), mas não há consenso claro sobre a definição dessa população; a duração da trombotrófilaxia após a cesariana deve ser de pelo menos seis semanas para pacientes de alto risco e de pelo menos sete dias para os outros pacientes que necessitam de anticoagulação (Grau 1C).⁴

Anticoagulação no parto:

Toda gestante em trabalho de parto ou que será submetida à cesariana, em vigência do uso de anticoagulantes, deve possuir dosagem de plaquetas recente.⁷ Sugere-se a troca da heparina de baixo peso molecular para a heparina não fracionada quando a gestante alcançar o termo (37 semanas). Esta recomendação baseia-se no

fato da HNF necessitar de menor intervalo de segurança para realização de bloqueios neuroaxiais.^{4,7} Outra conduta também acertada seria a interrupção da administração do anticoagulante logo no início do trabalho de parto ou no dia anterior ao programado para indução do trabalho de parto ou cirurgia cesariana.^{4,8}

Mulheres anticoaguladas, na presença de outros fatores de risco para hematomas espinhais, como por exemplo: uso de anti-inflamatórios, uso de ácido acetilsalicílico, trombocitopenia, múltiplas tentativas de bloqueio axial ou punção traumática, devem ser acompanhadas pelo serviço de anestesiologia durante o puerpério imediato.^{8,15}

O hematoma espinhal é uma rara complicação dos bloqueios neuroaxiais, além ser emergência clínica.⁴ Pode ocorrer no momento do bloqueio ou no instante de retirada do cateter.⁴ São sintomas típicos: dor na raiz espinhal, lombalgia, paraparesia, disfunção do esfíncter e dor de cabeça que não atende aos critérios de cefaleia pós-dural (CPPD).^{1,4} O diagnóstico precoce é crucial para a plena recuperação do hematoma espinhal.^{4,8} Quando suspeito de acordo com a história de bloqueio neuroaxial e quadro clínico, uma RNM de emergência deve ser feita, uma vez que a TC não demonstra resultados conclusivos. Somente a RNM é o exame de escolha para o diagnóstico de hematoma.^{4,15} As pacientes submetidas a parto normal, sem analgesia, e com indicação para retorno da anticoagulação, podem recomeçar a medicação 4 – 6 horas após o procedimento.^{1,4,15}

Avaliação e manejo pós-natal:

A avaliação de risco deve ser realizada em cada mulher pelo menos uma vez após o parto e antes da alta e as providências tomadas para a prescrição e administração de HBPM (geralmente pela própria mulher) na comunidade, quando necessário.⁶

A trombotrófilaxia deve ser continuada por 6 semanas em mulheres de alto risco e por 10 dias em mulheres de risco intermediário (nível C).⁶ Seis semanas de profilaxia pós-parto foram escolhidas, pois é o consenso para o período após a gravidez onde os três fatores da Tríade de

Virchow ainda estão elevados em comparação com a população normal.²

Em mulheres que possuem fatores de risco adicionais persistentes (com duração de mais de 10 dias após o parto), como admissão prolongada, infecção de ferida ou cirurgia no puerpério, a trombotoprofilaxia deve ser prolongada por até 6 semanas ou até que o risco adicional não esteja mais presente (nível D).⁶

As mulheres que se beneficiam da profilaxia por seis semanas no pós-parto, podem migrar para o uso de warfarin ou outro anticoagulante oral que não seja excretado através do leite materno.^{1,4,6,7} Para isso, a puérpera deverá manter o uso da heparina junto com o warfarin até que o INR atinja o nível terapêutico (2 – 3) e o mantenha por 2 dias consecutivos.^{1,4,6} O anticoagulante oral poderá ser introduzido após 5 – 7 dias do parto, quando as chances de sangramentos estão reduzidas.^{2,6,7}

A dose inicial do warfarin é 5mg ao dia, por 2 dias, com as doses subsequentes determinadas através da monitorização do INR.^{1,3,4} Geralmente o alvo é alcançado após 1 – 2 semanas de tratamento, algumas pacientes recusam o uso do warfarin e preferem manter a heparina durante todo o período preconizado.^{1,7}

Considerações Finais

A prevenção é a melhor forma de se evitar complicações relacionadas à ocorrência de TEV associada ao ciclo gravídico puerperal. As diretrizes internacionais concordam que mulheres grávidas em risco devem ser consideradas para trombotoprofilaxia, mas há falta de padronização entre elas em relação a quais fatores de risco devem ser incluídos e como eles devem ser usados na avaliação.

O julgamento clínico é sempre importante para um paciente que pode não ser completamente abrangido pelos critérios de eleição à anticoagulação. Na ausência de recomendações internacionais com um nível de evidência de alta qualidade em relação à profilaxia de gestantes com risco de trombose, recomenda-se o uso de escores para avaliar o risco de cada paciente para individualizar a necessidade de trombotoprofilaxia. Os benefícios

da trombotoprofilaxia na população não gestante estão bem estabelecidos; no entanto, existem evidências de baixa qualidade para a eficácia da trombotoprofilaxia com HBPM no contexto da gravidez. Extrapolando do sucesso da trombotoprofilaxia fora da gravidez, é razoável supor que mulheres com alto risco de TEV se beneficiem disso.

Conflito de Interesse

Não há nenhum conflito de interesse.

Referências

1. ACOG American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 196: Thromboembolism in Pregnancy [published correction appears in *Obstet Gynecol.* 2018 Oct; 132(4): 1068]. *Obstet Gynecol.* 2018; 132(1): e1-e17.
2. Eubanks AA, Deering SH, Thiel LM. Risk Assessment and Treatment Guide for Obstetric Thromboprophylaxis: Comprehensive Review of Current Guidelines. *Am J Perinatol.* 2019; 36(2): 130-135
3. Bleker SM, Buchmüller A, Chauleur C, et al. Low-molecular-weight heparin to prevent recurrent venous thromboembolism in pregnancy: Rationale and design of the Highlow study, a randomised trial of two doses. *Thromb Res.* 2016; 144: 62-68
4. Ducloy-Bouthors AS, Baldini A, Abdul-Kadir R, Nizard J; ESA VTE Guidelines Task Force. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Surgery during pregnancy and the immediate postpartum period. *Eur J Anaesthesiol.* 2018; 35(2): 130-133
5. Lok WY, Kong CW, To WWK. A local risk score model for venous thromboembolism prophylaxis for caesarean section in Chinese women and comparison with international guidelines. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2019 Jul; 58(4): 520-525
6. RCOG 2015 Green-top Guideline No 37a — Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. London, Royal College of Obstetricians & Gynaecologist. 2015

7. RCOG 2015 Green-top Guideline No 37b — Thromboembolic Disease in Pregnancy and the Puerperium: Acute Management. London, Royal College of Obstetricians & Gynaecologist. 2015
8. Rodger MA; Phillips P; Kahn SR; Andra JH; Konkle BA. - Low-molecular-weight heparin to prevent postpartum venous thromboembolism. A pilot randomised placebo-controlled trial. - *Thromb Haemost*;113(1): 212-6, 2015 Jan
9. Scheres LJJ, Bistervels IM, Middeldorp S. Everything the clinician needs to know about evidence-based anticoagulation in pregnancy. *Blood Rev*. 2019; 33: 82-97
10. Kotaska A. Postpartum venous thromboembolism prophylaxis may cause more harm than benefit: a critical analysis of international guidelines through an evidence-based lens. *BJOG*. 2018; 125(9): 1109-1116
11. Naidoo P, Mothilal R, Snyman LC. Assessment and management of venous thromboembolism risk during pregnancy and the puerperium (SAVE): The South African cohort. *S Afr Med J*. 2019 Feb 26; 109(3): 186-192
12. Alalaf SK, Jawad RK, Muhammad PR, Ali MS. Bemiparin versus enoxaparin as thromboprophylaxis following vaginal and abdominal deliveries: a prospective clinical trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015 Marc 28; 15: 72
13. Grupo Desarrollador de la Guía. Asociación Bogotana de Obstetricia y Ginecología (ASBOG). Comité de Mortalidad Materna. Guía de práctica clínica para la prevención de eventos tromboembólicos venosos durante la gestación, el parto o el puerperio. Clinical practice guideline for the prevention of venous thromboembolic events during pregnancy, childbirth or postpartum period. *Rev colomb obstet ginecol*. 2017; 68(4): 285-304
14. Grille S, Viturera G, Morán R, et al. Compliance with the 2009 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists guidelines for venous thromboembolic disease prophylaxis in pregnancy and postpartum period in Uruguay. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2018 Apr; 29(3): 252-256
15. Villani M, Ageno W, Grandone E, Dentali F. The prevention and treatment of venous thromboembolism in pregnancy. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2017; 15(5): 397-402