



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# Prevenção do Tromboembolismo Venoso na Gravidez: Perspetiva atual

Afonso Carvalho Ramos

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(Ciclo de Estudos Integrado)

Orientador: Professor Doutor José Alberto Fonseca Moutinho

Covilhã, Maio de 2020



## Agradecimentos

Ao Professor Doutor José Alberto Fonseca Moutinho, por aceitar a orientação desta monografia, e pela disponibilidade, incentivo e partilha de conhecimento ao longo destes meses.

Ao Rodrigo e à Tia Atélia, pela disponibilidade para as sugestões de correcções linguísticas na finalização desta dissertação.

A todos os meus colegas e amigos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, mas em especial à Daniela, à Catarina, ao Rodrigo e à Inês. Palavras não chegam para vos agradecer por estes seis anos vividos tão intensamente ao vosso lado. Foi uma travessia tortuosa, mas convosco tudo valeu a pena. Nunca chegaria até aqui sem o vosso apoio.

Aos meus colegas e amigos da Faculdade de Medicina Dentária do Porto, pelo ano de crescimento académico e pessoal do qual fizeram parte.

Aos meus pais, tios, primos e primas, por todo o apoio. Aos meus irmãos, Rodrigo e Guilherme, por serem os meus companheiros de uma vida. Obrigado por sermos uma família unida e por estarmos sempre presentes nos bons e maus momentos.

À Cláudia, por ter começado este percurso ao meu lado e por ter sido um apoio incondicional ao longo destes longos anos. Ao Francisco, pelo apoio constante neste último ano.

Ao meu par de estágio, Jennifer, pelos anos de partilha de aprendizagens, pela amizade e pela paciência.

À Rita, Margarida, Filipa e Joana, parceiras dos intercâmbios. Ao Gonçalo, à Laura, ao Júlio, à Helena, à Mimi, à Carolina, ao João, ao Luís, à Celina, à Margarida e ao Tiago, pela amizade.

Por fim, um bem-haja a todas as pessoas que fizeram parte destes 6+1 anos e deixaram um pouco de si nesta caminhada.



## Resumo

**Introdução:** A gravidez é um estado trombogénico. Nos países desenvolvidos, como Portugal, tem-se assistido a uma reprodução cada vez mais tardia. A idade é um dos fatores de risco mais importantes para Tromboembolismo Venoso (TEV) na gravidez. Consequentemente, o TEV tornou-se numa das principais causas de mortalidade na grávida em países desenvolvidos, substituindo causas clássicas como hemorragia e infeção. Atualmente já existem algumas *Guidelines* Internacionais que abordam os seus fatores de risco, diagnóstico, tratamento e prevenção.

**Objetivos:** Esta monografia tem como objetivo a avaliação da literatura no que respeita à estratificação do risco de TEV na gravidez, métodos atuais de prevenção de TEV na gravidez e proceder a uma revisão crítica das recomendações atuais de tromboprofilaxia.

**Métodos:** Foi realizada um Revisão Descritiva da Literatura tendo sido feita uma pesquisa na base de dados Pubmed, utilizando a ferramenta *advanced research*, com as palavras-chave “tromboembolismo” OU “trombose venosa”, “tromboprofilaxia” e “fatores de risco”. Na pesquisa foram selecionados os artigos publicados até há 5 anos e que incluíssem, pelo menos, duas palavras-chave.

**Resultados e Discussão:** Todas as mulheres devem ser submetidas a uma avaliação de risco antes de engravidar, e ao longo da gravidez, parto e puerpério. Nem todas as grávidas com fatores de risco para TEV devem receber tromboprofilaxia. O conjunto de fármacos mais utilizados são as Heparinas de Baixo Peso Molecular, por serem globalmente os mais seguros para a grávida. Na prevenção mecânica, pode-se considerar Meias de Compressão Elástica e Filtros da Veia Cava Inferior, estes últimos reservados para casos refratários à tromboprofilaxia farmacológica.

**Conclusões:** Os estudos sugerem algumas opções para tromboprofilaxia. Não existe nenhuma estratégia isenta de riscos para a grávida e para o feto. Este trabalho sublinha, também, a importância de um trabalho multidisciplinar no sentido de prevenir o TEV na grávida.

## Palavras-chave

“tromboembolismo”, “trombose venosa”, “tromboprofilaxia” e “fatores de risco”.



## Abstract

**Introduction:** Pregnancy is a hypercoagulable state. In developed countries, as Portugal, reproduction is happening each time later in life. Age is one of the most important risk factors for Venous Thromboembolism (VTE) in Pregnancy. VTE has turned into one of the main causes of mortality of pregnant women among developed countries, replacing other classical causes of mortality such as infection and hemorrhage. There are already some International *Guidelines* referring to its risk factors, diagnosis, treatment and prevention.

**Objectives:** With this monography we aim to review the VTE risk stratification in pregnant women, the available prevention methods, and to review the present thromboprophylaxis recommendations based on International Guidelines.

**Methods:** A Descriptive Review of the Literature has been performed. We did out research the database Pubmed, and we used the keywords “thromboembolism” OR “venous thrombosis”, “thromboprophylaxis” and “risk factors”. We selected the articles which were published in the last five years and that included, at least, two keywords.

**Results and Discussion:** All women should undergo a risk assessment before getting pregnant, but also during pregnancy, childbirth and puerperium. Not all women who are at a relatively risk of VTE should receive thromboprophylaxis. The drugs that are more commonly used are the Low Molecular Weight Heparins, for being globally the safest. In that respects to mechanical prevention, we can consider Compression Stockings and Inferior Vena Cava Filters, the later used only in cases that are refractory to pharmacological thromboprophylaxis.

**Conclusion:** The current available data suggests some options for thromboprophylaxis. Currently, no strategies are free from risks to the pregnant woman and the fetus. This monography also emphasizes how important it is to work in multidisciplinary teams in order to prevent VTE in pregnant women.

## Keywords

“thromboembolism”, “venous thrombosis”, “thromboprophylaxis” and “risk factors”.



# Índice

Capítulo 1 - Introdução .....	1
1. Contextualização .....	1
2. Fisiopatologia .....	2
3. Epidemiologia.....	3
4. Fatores de risco .....	4
4.1 Fatores de risco maternos.....	4
4.2. Fatores de risco relacionados com a gravidez .....	6
4.3. Fatores de risco relacionados com o parto e o puerpério .....	7
Capítulo 2 - Objetivos.....	9
Capítulo 3 - Métodos .....	11
Capítulo 4 - Resultados e Discussão.....	13
1. Estratificação do risco de TEV na gravidez.....	13
2. Prevenção do Tromboembolismo Venoso na gravidez: evidência sobre os métodos disponíveis.....	16
2.1. Profilaxia mecânica .....	16
2.2. Profilaxia farmacológica.....	18
2.1.1 Heparina de baixo peso molecular (HBPM).....	18
2.2.2. Heparina não fracionada (HNF).....	21
2.2.3. Danaparóide .....	22
2.2.4. Fondaparinux .....	22
2.2.5. Antiagregantes plaquetários .....	22
2.2.6. Varfarina .....	23
2.2.7. Inibidores orais do fator Xa.....	24
3. Prevenção do Tromboembolismo Venoso na gravidez: revisão das recomendações atuais	24
3.1. Prevenção Primária .....	24
3.2. Prevenção de TEV Recorrente.....	26
3.3. Trombofilia Hereditária e Adquirida: prevenção primária e secundária .....	29
3.3.1. Abordagem à grávida com suspeita de Trombofilia Hereditária ou Adquirida	29

3.3.2.	Prevenção de um primeiro TEV em grávida com Trombofilia Hereditária ou Adquirida	30
3.3.3.	Prevenção de TEV recorrente em grávida com Trombofilia Hereditária ou Adquirida e TEV prévio .....	32
3.4.	Cuidados particulares no periparto .....	34
3.4.1.	Fases finais da gravidez .....	34
3.4.2.	Parto por cesariana .....	34
3.4.3.	Preparação para o parto vaginal .....	35
Capítulo 5 - Conclusões .....		39
Capítulo 6 - Referências.....		41
Capítulo 7 - Anexos .....		47

## Lista de Figuras

Figura 1 - Prevenção de TEV recorrente em grávidas com 2 ou mais TEVs prévios .....	28
---	----



## Lista de Tabelas

Tabela 1 - Escala de Fatores de Risco de TEV na Gravidez (Adaptada das <i>Guidelines</i> Internacionais da RCOG, 2015 (30).....	15
Tabela 2 - Doses profiláticas de HBPM para grávidas e puérperas (adaptado da RCOG, 2015) (26).....	20
Tabela 3 - Contraindicações ao uso de HBPM na grávida (adaptado das <i>Guidelines</i> da RCOG, 2015) .....	21
Tabela 4 - Decisão clínica de tromboprofilaxia farmacológica de acordo com as <i>Guidelines</i> RCOG .....	25
Tabela 5 - Regimes de tromboprofilaxia para mulheres portadoras de Prótese Valvular Mecânica (Adaptado de James, 2018) .....	26
Tabela 6 - Prevenção de TEV recorrente em grávidas com apenas um TEV prévio .....	28
Tabela 7 - Recomendações atuais sobre a testagem de Grávidas para Trombofilia .....	29
Tabela 8 - Recomendações para tromboprofilaxia de TEV em grávidas com trombofilias sem TEV prévio e sem anticoagulação prévia (tabela baseada nas informações mais concordantes entre as várias <i>Guidelines</i> Internacionais Analisadas).....	32
Tabela 9 - Recomendações para tromboprofilaxia de TEV em grávidas com TEV prévio único e sem anticoagulação prévia (tabela com base nas várias <i>Guidelines</i> Internacionais analisadas) .....	34
Tabela 10 - Recomendações sobre a interrupção e o recomeço da tromboprofilaxia em grávidas de risco acrescido de TEV (adaptada do artigo “ <i>Venous thromboembolism bundle: Risk assessment and prophylaxis for obstetric patients</i> ”, de Friedman <i>et al.</i> , 2016).....	38
Tabela 11 - Risco de TEV nas diferentes Trombofilias Adquiridas (adaptado da ACOG) (38) ..	47



## Lista de Acrónimos

AAS	Ácido Acetilsalicílico
ACC	<i>American College of Cardiology</i>
ACCP	<i>American College of Chest Physicians</i>
ACOG	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
AHA	American Heart Association
AVK	Antagonistas da Vitamina K
DPP	Descolamento Prematuro da Placenta
TEP	Tromboembolismo Pulmonar
FR	Fatores de Risco
FVC	Filtros da Veia Cava Inferior
HBPM	Heparina de Baixo Peso Molecular
HE	Hematoma Epidural
HNF	Heparina Não Fracionada
IMC	Índice de Massa Corporal
OR	<i>Odds Ratio</i>
RCOG	<i>Royal College of Obstetricians and Gynaecologists</i>
RCIU	Restrição do Crescimento Intrauterino
RR	<i>Risk ratio</i>
SAAF	Síndrome do Anticorpo Antifosfolipídico
SOGC	<i>Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada</i>
TEV	Tromboembolismo Venoso
TIH	Trombocitopenia Induzida Pela Heparina
TPPT	Trabalho de Parto Pré-Termo
TTPA	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada
TVP	Trombose Venosa Profunda



# Capítulo 1 - Introdução

## 1. Contextualização

A gravidez é um estado trombogénico. Esta predisposição para um estado protrombótico é um resultado da adaptação fisiológica da gravidez, no sentido de prevenir a mulher de hemorragia no parto ou em situação de aborto. (1-3) Em 1856, Rudolf Virchow descreveu uma tríade que ficou conhecida por explicar a fisiopatologia do Tromboembolismo Venoso (TEV): estado procoagulante, estase venosa e dano endotelial; de facto, todos estes fatores estão presentes numa gravidez normal. (3,4)

O Tromboembolismo Venoso ocorre, principalmente, de duas formas: Trombose Venosa Profunda (TVP), e Tromboembolismo Pulmonar (TEP), correspondendo, respetivamente, a aproximadamente 80% e 20% dos casos. A TVP ocorre no sistema venoso profundo, maioritariamente nos membros inferiores. Relativamente à TEP, esta ocorre quando um trombo, pré-formado, se desloca sob a forma de um êmbolo e se aloja no território arterial pulmonar. Um TEP tende a ser menos frequente, mas mais fatal que uma TVP.

Em países em desenvolvimento, as principais causas de morbimortalidade na grávida são a hemorragia, a eclâmpsia e a infeção puerperal. No entanto, nos países desenvolvidos, incluindo Portugal, o TEV passou a ser uma das principais causas de mortalidade materna, sendo já a principal causa numa variedade de países desde os EUA até alguns países asiáticos (1,4) De facto, durante a gravidez, o risco de TEV aumenta cerca de cinco vezes, se comparado com o de mulheres com a mesma idade, não grávidas. (4,5) Estima-se que, no global, o TEV seja responsável por 3% das mortes durante a gravidez e puerpério. (6)

A gravidez é uma fase da vida da mulher que passou a acontecer cada vez mais tarde. Segundo o Instituto Nacional de Estatística, a idade média das mulheres portuguesas ao nascimento do primeiro filho passou de 25,0 em 1960 para os 30,4 anos em 2018. (7) A idade é fator de risco para o Tromboembolismo Venoso, seja, ou não, na gravidez. Assim, este tema ganhou importância ao longo dos últimos anos e tenderá a ganhar mais, à medida que a idade com que as mulheres engravidam aumenta.

O estudo dos fatores de risco para TEV na gravidez começou há décadas atrás. Enquanto alguns são quase intuitivos, por serem fatores de risco gerais para TEV, outros, especialmente relacionados com a gravidez, têm sido alvo de investigação com a finalidade de se compreender a sua relevância na fisiopatologia do TEV. Para muitas mulheres, uma estratificação do risco de TEV no início da gravidez pode ser uma mais-valia para a sua

prevenção, quer farmacológica, quer não farmacológica, e para uma deteção rápida caso o TEV ocorra. Ainda que os fatores de risco tenham sido alvo de extensos estudos, o número de casos de TEV em mulheres grávidas aumentou 72% nos partos hospitalares entre 1998 e 2009, o que reflete, também, o aumento da exposição das grávidas aos fatores de risco (como a obesidade). (8) O aumento do risco de TEV ocorre desde o início da gravidez e estende-se igualmente até às doze semanas pós-parto, altura em que diminui significativamente. (5)

De entre os vários fatores de risco, aquele que merece maior destaque nesta dissertação é a presença de Trombofilias Hereditárias ou Adquiridas. Estas doenças aumentam não só o risco de TEV na gravidez como são responsáveis por várias complicações obstétricas relacionadas com os abortamentos de repetição e a insuficiência placentária, resultante da desregulação inapropriada do sistema de coagulação. (3)

Relativamente à trombopprofilaxia do TEV na gravidez, existem várias *Guidelines* Internacionais disponíveis, como as da *Royal College of Obstetricians & Gynaecologists*, *American College of Obstetricians and Gynaecologists*, da *American College of Chest Physicians* e da *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada*. Sendo o TEV uma causa muito comum de morbimortalidade na grávida, a prevenção primordial, primária e secundária surgem como elementos imperiosos. Existem duas razões principais pelas quais as grávidas podem ser submetidas a trombopprofilaxia: ou porque têm fatores de risco que cumprem critérios de trombopprofilaxia, ou porque vão ser submetidas a cesariana. (8) Em ambas as situações, as indicações variam caso a caso e mesmo de acordo com as preferências da grávida.

## 2. Fisiopatologia

Na gravidez, todos os elementos da Tríade de Virchow estão presentes (3,4,9,10). A estase venosa ocorre devido à pressão exercida pelo útero na VCI e veias ilíacas, e também devido a um decréscimo na pressão sanguínea e na resistência vascular periférica por ação da progesterona durante a gravidez (11), que resultam na diminuição do tónus da parede muscular das veias, o que leva a estase venosa, principalmente nas extremidades inferiores. (12) O dano endotelial resulta de stress nas paredes dos vasos resultante do aumento do volume de plasma, secundário a uma hiperactivação do sistema renina-angiotensina-aldosterona; (11) o próprio parto pode conduzir a que surja dano endotelial. (12) Finalmente, o estado hipercoagulável é causado por um aumento da concentração sanguínea dos fatores de coagulação V, VII, VIII, IX, X e XII e da proteína von Willebrand. (11) Também a trombina (fator II) parece estar aumentada desde o início da gravidez, segundo um estudo concluído em 2017 por Bagot *et al.* (10) Simultaneamente, ocorrem alterações no sistema anti-trombótico: aumento dos níveis de trombomodulina, aumento da resistência à proteína C ativada e

decréscimo progressivo da atividade da proteína S livre ao longo da gravidez (3,4,11). Segundo Stanciakova *et al*, a deteção da alteração dos fatores de coagulação e das proteínas anti-trombóticas pode ser uma ferramenta útil na avaliação de risco e decisão clínica. (3) Paralelamente, a fibrinólise está comprometida devido ao aumento do *plasminogen activator inhibitor* (PAI), diminuição do *tissue plasminogen activator* (t-PA), e défice de antitrombina. (11) Todas estas alterações levam a que a grávida tenha um risco aumentado de TEV relativamente à população geral, logo a partir do primeiro trimestre, (10) devendo, no mínimo, ser alvo de especial atenção para este risco.

### 3. Epidemiologia

Durante a gravidez, o risco de desenvolver TEV aumenta 4-5 vezes quando comparado com mulheres, não grávidas, da mesma idade. (4,9) O TEV na gravidez tem uma incidência de 0,49-2 casos por cada 1000 partos. (1,4,12-15) Em 2015, Koulava *et al.* realizaram uma meta-análise com o objetivo de estudar a epidemiologia do TEV. Neste estudo concluíram que a sua incidência varia entre 0,82 e 1,99 casos a cada 1000 partos; a incidência de TVP e de TEP foram de, respetivamente, 1,1 e 0,4 por 1000 gravidezes. Segundo os autores do estudo, portanto, “estes dados corroboram a evidência de que as grávidas têm mais tendência a desenvolver TVP do que TEP”. (13)

Também é relevante analisarmos a distribuição da incidência de TEV ao longo da gravidez e puerpério. Apesar de dois estudos publicados por Andra *et al.* e por Jacobsen *et al.*, em 2006 e 2008, respetivamente, referirem que a distribuição dos casos era 50% antes, e após, o parto, (1,14) uma meta-análise por Koulava *et al.*, de 2015, considerou 11 estudos relativos à incidência de TEV antes e após o parto. Destes 11, 6 concluíram que a incidência foi superior no puerpério, 2 concluíram que a incidência foi semelhante nos dois períodos e 3 estudos concluíram que a incidência foi mais baixa no puerpério. (13) Ainda antes disso, em 2009, Shiliang *et al.* davam conta que a maior parte dos casos de TEV ocorriam durante o internamento periparto. (15) Relativamente à incidência ao longo dos três trimestres da gravidez, Jacobsen *et al.* referem que 10,1%, 10,4% e 28,4% dos casos ocorreram no 1º, 2º e 3º trimestres, respetivamente. (14) Este estudo, apesar de ser discordante com os outros ao referir que o risco de TEV é igual durante a gravidez e o puerpério, é relevante ao referir que, dentro do período da gravidez, o risco é maior no 3º trimestre. Ainda assim, sublinha-se que a maioria dos estudos efectuados neste âmbito concluem que o risco máximo ocorre durante o parto e o puerpério.

Segundo o artigo de revisão publicado em 2014 por Armstrong *et al.*, no puerpério o risco de TEV parece estar aumentado cerca de 80 vezes, com o risco a ser máximo na primeira semana pós-parto, (12); este risco aumenta ainda mais caso o parto tenha sido por cesariana, sendo que neste caso a incidência varia entre 1 e 18/1000 partos. (12) A incidência de TEV

parece reduzir significativamente passadas 6 semanas de puerpério, sendo que “apenas 1,8% dos casos de TEV ocorrem durante as semanas 6-14 após o parto”. (14)

A importância do TEV na gravidez passa, não só pela sua incidência, mas também pela taxa de mortalidade. Trata-se de uma das principais causas de morbimortalidade nas grávidas, nos países desenvolvidos. Segundo dados de 2014, causa cerca de 10% das mortes em grávidas nestes países. (12) A taxa de mortalidade foi avaliada em dois estudos (1,13) como sendo de 1,1/100 000 partos. No entanto, se considerarmos apenas o TEP, esse valor aumenta para 2,4%, (1) dado que não é muito surpreendente atendendo à clínica mais grave de TEP relativamente à da TVP. (15)

## 4. Fatores de risco

### 4.1 Fatores de risco maternos

Os fatores de risco para TEV na gravidez e no puerpério são ligeiramente diferentes. Enquanto as características da mulher têm um papel importante no risco pré-natal, as comorbilidades durante a gravidez, o tipo de parto e as complicações neste último são mais relevantes para o risco pós-natal. (14)

Os fatores de risco maternos podem ser congénitos ou adquiridos. O excesso de peso é classicamente associado a TEV na população em geral. De facto, um estudo de coortes recente, publicado em 2019 por *Butwick et al.*, avaliou quase 2,5 milhões de grávidas no que respeita à relação entre o IMC e o risco de TEV na gravidez e puerpério, concluindo que a prevalência de TEV aumenta com o aumento do IMC. Em grávidas com excesso de peso o risco foi superior, tendo sido máximo na obesidade grau III. (16) Outros estudos mais antigos têm conclusões que vão ao encontro a este (*James et al.* 2006 e *Larsen et al.* 2007). (1,17) Um outro estudo, publicado por *Jacobsen et al.*, em 2008, concluiu que o IMC elevado é um fator de risco relevante sobretudo se associado à imobilização (que cria um efeito multiplicativo no risco). (18) Um outro estudo de coortes, publicado em 2014 por *Vurkus et al.*, intitulado de “*Risk Factors for Venous Thromboembolism in 1.3 Million Pregnancies: A Nationwide Prospective Cohort*” teve resultados, no mínimo, controversos. Estes autores analisaram os fatores de risco de 1,3 milhões de grávidas dinamarquesas. Relativamente ao peso, durante a gravidez, não se verificou um aumento do risco de TEV para IMC superior a 25. Já no período do puerpério, aí sim, verificou-se uma correlação direta entre o IMC e o risco de TEV. (19)

Sobre a idade, os indivíduos mais velhos têm um risco de TEV superior. No entanto, os estudos na grávida são discordantes, sendo que *Virkus et al.*, que referiam que o peso não era FR, concluem que a idade também não o é; no entanto, os autores referem que a literatura

indica a idade como FR, “no mínimo por ser um desencadeante de outros FR”, nomeadamente os relacionados com a gravidez de forma direta. (19) O estudo efetuado por James *et al.*, concluiu que, caso a idade da grávida fosse superior a 25 anos, o risco aumentava 38%, concordando com Virkus *et al.* ao referirem que “a incidência de TEV neste último grupo estará mais relacionada com o risco de parto por cesariana, doença cardíaca e obesidade”. (1)

Dois estudos concluíram que o tabagismo é um FR para TEV na gravidez, com um *Odds Ratio* (OR) de 2.4 e 1.7 (Danilenko-Dixon *et al.*, 2001 e James *et al.*, 2006, respetivamente). (1,20) Virkus *et al.*, no estudo de coortes realizado em 2014, concluíram que o OR associado ao tabagismo foi de apenas 0,9, em discordância com os estudos anteriores. (19)

A presença de trombofilias hereditárias é encontrada em cerca de 20 a 50% de mulheres que sofrem um TEV na gravidez. (12,21) James *et al.* referiram, em 2006, que “a trombofilia hereditária tem um OR de 51,8 e o Síndrome dos Anticorpos Antifosfolipídicos (SAAF) de 15,8” para o risco de TEV na grávida. Um estudo de 2009, realizado no Canadá, atribuiu um OR de 15,4 às trombofilias hereditárias e de 5,1 ao SAF. (15)

A presença de trombofilia está associada não só a TEV na gravidez como com outras complicações obstétricas como perda fetal, pré-eclâmpsia, RCIU e DPP. (12) O risco de TEV depende da severidade da trombofilia, sendo que as grávidas com maior risco são as homozigóticas para o Fator V de Leiden ou para a Mutação do Gene G20210A da Protrombina e o SAF. (12) Outras trombofilias conferem um risco mais modesto, como a heterozigosidade para o Fator V de Leiden ou para a Mutação do Gene G20210A da Protrombina e Déficit de Proteínas C ou S. (12) Independentemente do tipo da trombofilia, o risco de TEV aumenta quando existe história pessoal ou familiar de TEV prévio. (12) Segundo Skeith *et al.*, a história familiar de TEV aumenta o risco em 2-4 vezes. (21)

A história pessoal de TEV prévio é outro fator de risco relevante. James *et al.*, no artigo publicado em 2006 já mencionado anteriormente, referem que TEV prévio está associado a novo TEV na gravidez com um OR de 24,8. (1) Já em 2009 Liu *et al.*, publicaram um estudo referindo que “TVP prévia na mesma gravidez foi um FR significativo para TEP (com um OR ajustado de 56,9). Quanto ao risco de TVP prévia para nova TVP, os autores não o avaliaram. (15) A ACCP classifica as mulheres que tiveram TEV prévio como tendo risco de recorrência de TEV em futura gravidez de baixo, intermédio ou alto. Será baixo caso o TEV seja associado a um fator de risco temporário (excluindo gravidez ou estado de hiperestrogenismo); será intermédio a alto caso tenha ocorrido um TEV idiopático, associado a estrogénios ou múltiplos TEV e não esteja a fazer anticoagulação.

Várias doenças maternas são FR para TEV na gravidez. Danilenko-Dixon *et al.* referem, na conclusão de um estudo caso-controlo sobre os FR, que a trombose venosa superficial teve um OR de 9,4. (20) Outros fatores de risco referidos na literatura são as doenças cardíacas, anemia e anemia falciforme. (1,15) Dados recentes indicam também algumas doenças autoimunes, como Lúpus Eritematoso Sistémico (LES), como FR para TEV na gravidez. Em 2016, Bleau *et al.* publicaram, em 2016, um estudo de coortes que tinha como objetivo estabelecer a relação causal entre algumas doenças autoimunes e a prevalência de TEV. Para tal foi utilizada uma amostra de 8 milhões de mulheres, das quais cerca de 45 000 tinham doença autoimune. No estudo foram tidas em conta as seguintes doenças: LES, Síndrome de Sjogren, Esclerose Sistémica, Dermatomiosite, Polimiosite, Artrite Reumatóide, Hepatite Autoimune, Diabetes *Mellitus* (DM) tipo I, Doença Celíaca, Colite Ulcerosa (CU) e Doença de Crohn (DC). Destas todas, as duas que se destacaram como tendo um OR superior foram a Dermatomiosite e o LES, com um OR de 16,01 e de 7,49, respetivamente. Quanto à CU e DC, estas também parecem ser FR, pois tiveram um OR de 3,06 e 3,32. (22)

Relativamente a problemas cardíacos, as mulheres com próteses valvulares mecânicas são um grupo de risco para TEV na gravidez. Ao contrário da maioria dos casos, em que o risco de TEV atinge o pico imediatamente após o parto e vai diminuindo no puerpério, nas mulheres com próteses valvulares mecânicas existe um risco máximo de trombose da válvula logo no primeiro trimestre. (23) Para Alshwabked *et al.*, (24) este risco tende a ocorrer mais no início da gravidez, porque estas “grávidas podem ter de mudar o esquema de anticoagulação nessa fase, e podem não atingir os níveis de anticoagulação necessários nessa fase inicial”. Por outro lado, a HBPM tem uma farmacocinética muito variável na grávida, o que torna a sua duração de ação na grávida mais imprevisível.. (24) Por outro lado, algumas mulheres conhecem os riscos dos Antagonistas da Vitamina K (AVK) na gravidez, pelo que interrompem este fármaco no início da gravidez sem antes iniciarem um esquema terapêutico com HBPM. (24)

#### 4.2. Fatores de risco relacionados com a gravidez

A gravidez pode decorrer com complicações que, como mencionado anteriormente, aumentam o risco de TEV. Várias são as comorbilidades que podem surgir e que interferem com o risco de TEV. A hiperemese, segundo Virkus *et al.*, está associada a um RR de 2,5 para TEV na gravidez; para James *et al.* teve um OR de 2,5. (1,19) Jacobsen *et al.* apenas obtiveram uma correlação estatisticamente significativa de Diabetes Gestacional para o risco de TEV durante a gravidez, e não para o puerpério. (14) Won *et al.* não verificaram que a Diabetes Gestacional seja FR. (14,25) Quanto à Pré-eclâmpsia e a Eclâmpsia, também têm sido associadas com o risco para TEV na grávida. (19) A pré-eclâmpsia teve, para Virkus *et al.*, um *Risk Ratio* (RR) de 5,0 para TEV no puerpério; (19) A Hipertensão Induzida pela Gravidez

foi descrita como aumentando o risco em 9,8 vezes. (25) Os distúrbios hidroeletrólíticos e ácido base tiveram um OR de 4,9 e a transfusão de 7,5. (1)

A Reprodução Medicamente Assistida parece ser um FR de TEV tanto na gravidez como no puerpério. (14,25) Segundo Jacobsen *et al.*, estas técnicas estiveram associadas a síndrome de hiperestimulação ovárica (SHEO). O trabalho destes autores associou SHEO a TEV na extremidade superior, propondo que “tal esteja relacionado com a drenagem de ascite, pelo ducto torácico, para a veia subclávia ou jugular, contendo altas concentrações de estradiol”. (14)

Relativamente às gravidezes multifetais, Virkus *et al.* identificaram uma gravidez com mais do que um feto como tendo um RR para TEV de 2,8 e 1,3 para o período da gravidez e puerpério, respetivamente, quando comparadas com gravidezes unifetais; (19) já James *et al.*, identificaram um OR de 1,6 para a gravidez multifetal. (1) Também Jacobsen *et al.* consideraram a gravidez multifetal um FR para TEV. (14)

Um internamento durante a gravidez é um FR óbvio para TEV. Primeiro, porque a patologia subjacente ao internamento pode culminar num estado protrombótico, e, segundo, porque a imobilização associada aumenta o risco de TEV. Virkus *et al.* estudaram o risco de TEV consoante o número de dias de internamento, e, curiosamente, o intervalo com o maior risco foi entre 3 e 7 dias, com um OR de 12,2. Segundo os autores, “o menor risco de TEV com o aumento dos dias de internamento pode refletir o uso da anticoagulação profilática ou a compressão elástica usada em internamentos mais longos”. (19) Relativamente ao puerpério, Virkus *et al.* referem que, ao contrário da gravidez, o risco parece aumentar com o número de dias de internamento. (19)

Outros fatores de risco são menos compreendidos: infeção na gravidez teve, segundo Virkus *et al.*, um RR para TEV no puerpério de 2,4. (25) Com Placenta prévia, o risco aumentou 12,6 vezes. (25) Descolamento prematuro da placenta (DPP) teve, para Virkus *et al.*, um RR de 2,1, sendo o risco maior no puerpério; (19) mas Jacobsen *et al.* não encontraram relação entre esta complicação e TEV. (14) Relativamente à RCIU, quando considerada de forma independente da causa, também não foi encontrada relação entre esta e TEV na gravidez, mas sim durante o puerpério, especialmente se associado a pré-eclâmpsia. (14) Dois estudos concluíram que a Rotura Prematura das Membranas não deve ser considerada um FR para TEV nem na gravidez nem no puerpério. (14,25)

#### 4.3. Fatores de risco relacionados com o parto e o puerpério

Jacobsen *et al.*, num estudo caso-controlo envolvendo mais de 600 000 grávidas Norueguesas, reportaram que os FR para TEV durante a gravidez estariam mais relacionados

com a idade, paridade, número de fetos e forma de concepção. Por outro lado, os FR no puerpério parecem estar associados a morbidade materna e complicações durante e após a gravidez”. (14)

O parto por cesariana é um FR dos mais importantes para TEV. (14,19) Virkus *et al.* referem que “mulheres que tiveram parto eletivo por cesariana ou por cesariana de emergência têm um RR para TEV de, respetivamente, 2.1 e 3.0 em comparação com um parto vaginal”; (19) já James *et al.* encontraram um OR de 2.1. Jacobsen *et al.* descreveram que cesariana de emergência (mas não eletiva) é FR, o que é duvidoso, já que a cesariana, por si só, aumenta o risco. (18) Quanto ao parto com fórceps, Jacobsen *et al.* consideram que não seja um FR importante (14) o que não é consistente com as *Guidelines* da RCOG, que consideram os partos distócicos como FR. (26)

A hemorragia pós-parto também parece estar associada a TEV no puerpério, com um RR de 1,4. (19) Jacobsen *et al.* referem que a submissão a uma qualquer cirurgia pós-parto, sozinha, não foi um FR significativo; no entanto, se a cirurgia fosse realizada devido a hemorragia, estes eventos tinham um risco significativo de TEV no puerpério. (18)

A imobilização pós-parto revelou ser um FR mais importante do que o IMC; para Jacobsen *et al.*, “a imobilização durante a gravidez foi o principal FR para TEV durante a gravidez e o puerpério”, (14) no entanto, neste estudo não foi considerado o tempo de imobilização.

Apesar do conhecimento de muitos FR, mais de 50% dos casos de TEV no puerpério não tiveram nenhum ou apenas tiveram um FR, ou seja, após a realização de um estudo etiológico, estes TEV foram considerados idiopáticos. (14)

## Capítulo 2 - Objetivos

Este trabalho teve como objetivo a avaliação da evidência científica atual sobre a Prevenção do Tromboembolismo Venoso na Gravidez, quanto a:

1. Estratificação de risco de TEV na gravidez: estabelecendo quais as grávidas que, tendo um risco acrescido, são candidatas a métodos de trombopprofilaxia;
2. Métodos de Prevenção da TEV na Gravidez: farmacológicos e não farmacológicos;
3. Revisão crítica das recomendações atuais para a Prevenção da TEV na gravidez: em que se pretende comparar várias *Guidelines* Internacionais disponíveis, no que respeita à Prevenção Primária e Secundária de TEV ao longo da gravidez, periparto, e puerpério, em grávidas com risco de TEV acrescido.

-



## Capítulo 3 - Métodos

Foi realizada uma Revisão Descritiva da Literatura tendo em conta a literatura disponível na base de dados PubMed entre Março e Dezembro de 2019. Para tal, foi usada a ferramenta *advanced research* utilizando as palavras-chave “*thromboembolism*” OU “*venous thrombosis*”, “*pregnancy*”, “*thromboprophylaxis*” e “*risk factors*”. Na pesquisa foram selecionados os artigos escritos em língua inglesa, publicados até há 5 anos, e que incluíssem, pelo menos, duas das palavras-chave. Após a leitura dos *abstracts*, selecionaram-se os artigos considerados de interesse. Foram consultadas as respetivas referências bibliográficas para obter novas referências consideradas relevantes para o trabalho.

Recorreu-se, também, à base de dados Pordata para pesquisa de dados estatísticos.

O número total de artigos encontrados na pesquisa inicial foi de 44, sendo que o número total de artigos obtidos, incluindo os obtidos através das referências dos anteriores, foi 50.



## Capítulo 4 - Resultados e Discussão

### 1. Estratificação do risco de TEV na gravidez

Todas as grávidas têm risco acrescido de TEV. Apesar de todas carecerem da nossa atenção, nem todas têm indicação para profilaxia farmacológica. Sobre este assunto, Skeith refere que não há, ainda, estudos suficientes para prever o risco de hemorragia quando se usa trombopprofilaxia na grávida. (21) Um dado importante a ter em consideração é que, nos EUA, 11.4% das mortes em grávidas entre 2011 e 2013 foram devidas a hemorragia. (21) Assim, a decisão clínica de anticoagular uma grávida para prevenção de TEV deve ser baseada na relação risco-benefício, nunca esquecendo os potenciais riscos associados à profilaxia farmacológica, nem menosprezando as preferências da grávida. (21,27) Se falarmos em percentagem de risco de TEV para a qual faça sentido realizar trombopprofilaxia, alguns autores referem o patamar de risco dos 3% tanto para a profilaxia durante a gravidez como puerpério; (21,28) no entanto, esta percentagem não é consensual, havendo autores que consideram um risco de TEV de 1%. (21) Se, por outro lado, falarmos em *Guidelines* Internacionais, também estas têm diferenças no limiar de risco que consideram: por exemplo, para as *Guidelines* da *Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada* (SOGC) o limiar é >1%, enquanto para as *Guidelines* da *American College of Chest Physicians* (ACCP), de 2012, o mesmo limiar é >3%. (21,29,30) É consensual que, para riscos menores que 1%, não existe benefício clínico da trombopprofilaxia farmacológica tanto na gravidez como no puerpério, beneficiando estas grávidas de, exclusivamente, vigilância clínica através da consulta. (21) A estratificação do risco é essencial para garantirmos que tomamos a decisão correta, numa abordagem orientada para a grávida na sua singularidade. (27)

Em 2014 foi publicado o estudo “*Pregnancy and venous thromboembolism: “TIPPS” for risk stratification*”. O objetivo deste estudo era rever a abordagem à grávida com risco de TEV, atendendo à evidência e ao risco absoluto. Segundo o autor, “o risco absoluto de TEV durante a gravidez ou puerpério é um fator chave para sustentar a decisão, custo, intensidade e duração da trombopprofilaxia.”. Neste estudo estabelecem-se *cut-offs* semelhantes aos propostos por Skeith *et al.*: um risco de TEV >1% aumenta a probabilidade de a profilaxia ser benéfica relativamente aos riscos hemorrágicos, e um risco de TEV de >3% praticamente garante essa vantagem. (27)

As trombofilias, tal como já referido, são causa comum de TEV na gravidez. No entanto, o risco é altamente variável consoante dois principais fatores: o tipo de trombofilia e a presença (ou ausência) de história pessoal ou familiar de TEV prévio. Ser portadora de uma trombofilia, por si só, pode não ser suficiente para que se atinja o limiar de risco com

indicação para trombopprofilaxia. Exemplo disso são as trombofilias de baixo risco quando não estão associadas a outros FR (como indicado nas *Guidelines* da RCOG). (26)

As preferências da grávida têm um papel importante no que toca à decisão clínica de trombopprofilaxia. (31) No entanto, as grávidas devem ser esclarecidas sobre os seus potenciais riscos. Um estudo realizado em 2016 por Bates *et al.* concluiu que existem discordâncias entre a indicação para trombopprofilaxia e a vontade da grávida. (31) Por exemplo, 60,0% das grávidas que não tinham indicação para trombopprofilaxia queriam, ainda assim, usar HBPM durante a gravidez. Este estudo sublinha a importância de educar a grávida sobre os riscos e benefícios para a saúde da trombopprofilaxia farmacológica. (31)

As *Guidelines* Internacionais da RCOG incluem uma escala estratificação de risco, incluindo os vários FR *minor* e *major* para TEV na grávida. Estas *Guidelines* utilizam um *risk score*, que permite a distinção de diferentes grupos de risco que devem ser abordados com estratégias farmacológicas distintas. (26) Para efeitos de comparação, esta foi a escala de risco usada como referência para efeitos de comparação ao longo desta monografia.

Stanciakova *et al.*, na revisão bibliográfica que realizaram sobre a administração de trombopprofilaxia em vários grupos de risco, em 2016, referem que a administração de HBPM faz sentido em grávidas que recorreram a métodos de inseminação artificial como Inseminação In Vitro e Injeção Intracitoplasmática de Espermatozóide. (3) Apesar disso, as *Guidelines* da RCOG consideram gravidezes fruto de inseminação artificial como apenas um fator de risco, não sendo, por si só, suficientes para que a grávida deva receber trombopprofilaxia. (26)

A grávida deve ser informada de que podem surgir sintomas que podem mimetizar TEV, nomeadamente edema bilateral do membro inferior, com aparecimento gradual, e o início, também gradual, de dispneia no final da gravidez, mas que não são alarmantes. (27)

Tabela 1 - Escala de Fatores de Risco de TEV na Gravidez (Adaptada das *Guidelines* Internacionais da RCOG, 2015 (30))

Fatores de risco preexistentes	Score	
TEV prévio (exceto um evento único relacionado com cirurgia <i>major</i> )	4	
TEV prévio causado por cirurgia <i>major</i>	3	
Trombofilia conhecida de alto risco	3	
Comorbilidades médicas (ex: cancro, IC, LES, poliartropatia inflamatória, DII, síndrome nefrótico, DM I, DM com nefropatia, anemia falciforme, utilizadora de drogas EV)	3	
História familiar de VTE idiopático ou associado a estrogénios num parente do 1º grau	1	
Trombofilia de baixo risco (sem VTE prévio)	1	
Idade > 35A	1	
Obesidade	(30 < IMC < 40) - 1	(IMC ≥ 40) - 2
Paridade ≥ 3	1	
Tabagismo	1	
Varizes	1	
Fatores de risco obstétricos	Score	
Pré-eclâmpsia na gravidez atual	1	
Reprodução Medicamente Assistida/FIV	1	
Gravidez múltipla	1	
Cesariana de emergência	2	
Cesariana eletiva	1	
Parto distócico	1	
Trabalho de parto prolongado (> 24H)	1	
Hemorragia pós-parto	1	
Parto prematuro (<37 semanas) na gravidez atual	1	
Nado-morto na gravidez atual	1	
Fatores de risco transitórios	Score	
Qualquer procedimento cirúrgico na gravidez ou puerpério exceto reparo imediato do períneo (ex: apendicectomia, laqueação de trompas pós-parto)	3	
Hiperemese	3	
SHO (apenas no 1ºT)	4	
Infeção sistémica ativa	1	
Imobilidade, desidratação	1	

DII, Doença Inflamatória Intestinal; DM, Diabetes *Mellitus*; FIV, Fertilização *in vitro*; IC, Insuficiência Cardíaca; IMC, Índice de Massa Corporal; LES, Lúpus Eritematoso Sistémico; SHO, Síndrome de Hiperestimulação Ovária;

## 2. Prevenção do Tromboembolismo Venoso na gravidez: evidência sobre os métodos disponíveis

Existem várias *Guidelines* Internacionais disponíveis sobre a Tromboprofilaxia de TEV na gravidez e puerpério. Regra geral, os graus de evidência são baixos porque a maioria dos estudos disponíveis sobre profilaxia farmacológica do TEV foram realizados em não-grávidas. (28)

### 2.1. Profilaxia mecânica

As estratégias de profilaxia não farmacológica previnem TEV sem aumentarem o risco de hemorragia *major*. É interessante notar que alguns estudos recentes referem que as meias de compressão elástica podem não ser tão benéficas como se pensava. Relativamente aos dispositivos de compressão pneumática intermitente, estes ainda não foram estudados na grávida, apesar de funcionarem na população geral. (32)

Os Filtros da Veia Cava Inferior (FVC) são dispositivos colocados na VCI que têm como principal função a prevenção de TEP. (32) Apesar de ser um assunto relativamente controverso, tem-se verificado um aumento de casos registados de uso de FVC durante a gravidez. (33) Regra geral, as *Guidelines* da *British Society of Haematology* para o uso de FVC, de 2006, referem que “se deve considerar FVC em grávidas que tenham contra-indicações para anticoagulação e desenvolvam TEV extenso nas 2 semanas prévias ao parto”. (34) De facto, a utilização destes dispositivos resume-se a grávidas que desenvolveram TEV ao longo da gravidez e só raramente são utilizados como profilaxia primária. (32)

Em 2016 Sally *et al.* publicaram uma revisão sistemática que tinha como objetivo estudar as grávidas que colocaram FVC durante a gravidez, relativamente aos *outcomes* de morbimortalidade materna e fetal. (33) Este estudo incluiu 124 gravidezes. (33) As indicações para FVC foram além das referidas pela *British Society of Haematology*: “falha da terapia médica instituída, complicações da anticoagulação (incluindo Trombocitopenia Induzida pela Heparina (TIH), alergia e hemorragia), ou se existisse contra-indicação para anticoagulação como resultado de neurocirurgia recente” (Sally *et al.*, 2016). Os autores referem também que alguns artigos consideraram a TVP durante a gravidez como uma razão para a colocação de FVC, como profilaxia de TEP, nomeadamente “quando o coágulo era de localização iliofemoral, e o parto estava previsto nas 2-3 semanas seguintes” (Sally *et al.*, 2016) Nos casos analisados nesta revisão sistemática, não se registou nenhum TEP fatal após a aplicação de FVC. (33) Apenas uma grávida necessitou de um segundo FVC devido a TEP sintomático recorrente. (33)

Os FVC estiveram associados a complicações diretas em 11,3% dos casos, segundo Sally *et al.*; além disso, “11,25% das tentativas de retirada dos filtros foram falhadas, quer porque o filtro migrou, quer porque mudou de posição dentro da VCI, se fragmentou, ou tinha vários trombos retidos”. As taxas de complicações e de tentativas de remoção falhadas foram semelhantes às da população geral. Ainda nos estudos analisados por esta revisão sistemática, a maioria, exceto um, recomendaram parto por cesariana para as grávidas que possuíam FVC; as razões para tal recomendação incluem “menor tempo sem anticoagulação e dificuldades num parto vaginal como resultado de edema das extremidades inferiores”. (Liu *et al.*, 2012). (35)

Uma revisão sistemática mais recente, publicada em 2018 por Crosby *et al.*, corrobora as conclusões de Sally *et al.*: os FVC são uma estratégia alternativa à anticoagulação em mulheres com contraindicação para esta ou mulheres que tenham sofrido TEV perto da data prevista para o parto. Ainda assim, como seria de esperar, a taxa de trombose do filtro é superior à da população geral, tendo em conta que a gravidez é um estado trombogénico. (32) Esta revisão também faz referência à quantidade de filtros que não são passíveis de serem retirados (25%), apontando tal facto como a principal desvantagem. (32)

A localização ideal para colocar os FVC é a nível suprarrenal, por várias razões. (32,33) Primeiro, abaixo das veias renais, o filtro pode ser comprimido pelo útero gravídico, (32,33) o que pode deslocar o filtro ou mesmo danificar a parede da veia, particularmente em situações de stresse como o parto; segundo, esta posição já recebe fluxo proveniente das veias ováricas, localização de alto risco para TVP; terceiro, aí o fluxo sanguíneo já inclui o proveniente das veias renais, o que aumenta a velocidade do fluxo, promovendo a destruição de possíveis trombos retidos no filtro. (33)

A aplicação de um FVC requer radiação, já que é feita por métodos imagiológicos, o que levanta problemas devido ao facto de poder causar danos no feto dependendo da dose e do grau de desenvolvimento do feto. No entanto, a dose aplicada nos casos descritos por Sally *et al.* foi inferior à dose de 100 Gy indicada pela *International Commission on Radiologic Protection* como *borderline* para a utilização de forma segura na gravidez. (32,33) De facto, não se registou morbidade fetal nos 124 casos descritos na revisão sistemática. Além disso, atualmente dá-se preferência à inserção por via da veia jugular interna porque requer menos radiação. Uma forma ideal de inserir os filtros seria a ecoguiada, o que já tem sido experimentado, (33) e essa será seguramente a abordagem ideal num futuro próximo. (32,33)

Como se verá mais à frente, esta abordagem ganha relevância no periparto, já que a anticoagulação deve ser interrompida momentaneamente para evitar risco de hemorragia e

de hematoma epidural e ao mesmo tempo o risco de TEP é particularmente elevado. Os FVC não estão indicados por rotina para profilaxia de TEV em grávidas com trombofilias. (33)

A decisão de colocar um FVC deve ser tomada em contexto multidisciplinar. A grávida deve ser informada e aconselhada sobre os riscos, benefícios e complicações a longo prazo dos filtros. (32) Finalmente, as grávidas a utilizar FVC devem ser aconselhadas a dormir em decúbito lateral esquerdo para evitar a compressão do filtro pelo útero gravídico, e, assim, prevenir trombose do dispositivo. (32)

## 2.2. Profilaxia farmacológica

### 2.1.1 Heparina de baixo peso molecular (HBPM)

As HBPM são o agente de escolha para a trombopprofilaxia durante a gravidez e no pós-parto. (12,26,29,30,36) Estes compostos não atravessam a placenta, e por isso, não têm efeitos hemorrágicos fetais nem são teratogénicos. (12,26,28) Além disso, não passam para o leite materno, sendo seguros na amamentação. (12,26)

A HBPM atua bloqueando o FXa através da antitrombina. (3) A antitrombina é uma molécula anticoagulante que está fisiologicamente presente na circulação. A HBPM liga-se a esta molécula, acelerando o seu processo de inibição do FXa. (3) A HBPM também possui efeitos antitrombina-independentes, através da modulação de moléculas de adesão, dos níveis de *Plasminogen Activator Inhibitor-1*, libertação de *Tissue Factor Pathway Inhibitor*, profibrinolíticos, e antitrombóticos. A HBPM em doses terapêuticas também inibe a geração de trombina plasmática por uma via antitrombina-independente, através da ligação ao fator IX ativado. (3) Segundo Stanciakova *et al.*, a HBPM em dose de 10 UI/mL praticamente elimina a agregação plaquetária induzida pela trombina. No entanto, inibe apenas parcialmente a agregação provocada por colagénio, ristocerina e adenosina difosfato. (3)

Sobre a sua farmacocinética, este fármaco tem uma biodisponibilidade de 91%, uma absorção linear após administração subcutânea e eliminação renal. (6) Uma questão importante é que, ao longo da gravidez, o aumento do peso associado a outras alterações fisiológicas como o aumento do volume de plasma, alterações na síntese proteica na placenta e alterações da taxa de filtração glomerular levam a que as concentrações plasmáticas máximas de HBPM vão reduzindo relativamente. (3,12) Segundo o artigo de revisão de Armstrong *et al.*, uma forma de combater essa dificuldade seria realizar duas administrações de HBPM por dia. (12) Segundo estudos realizados em não-grávidas, os níveis de anti-Xa plasmáticos propostos pelo Centro Nacional de Hemostase e Trombose de Martin, na Chéquia, 3-4h após a administração de HBPM, são 0,2-0,4 UI/mL. (3) Infelizmente, ainda não foram

realizados estudos suficientes para aprovar um valor ideal nas grávidas, pois a farmacocinética da HBPM neste grupo é muito imprevisível. (3)

As doses são ajustadas de acordo com o peso da mulher. Uma vantagem do uso de HBPM é não requerer a monitorização dos níveis de anti-Xa quando usada em doses profiláticas, (26) exceto se a grávida tiver diminuição da função renal ou tiver extremo de peso. (8)

Recentemente, em 2019, Bailly et al (6) realizaram, na África do Sul, um estudo retrospectivo com o intuito de compreender a segurança e a eficácia da enoxaparina em dose ajustada em grávidas com alto risco de TEV. Os seus autores realizaram-no com base na premissa, por um outro estudo, de que a dose fixa não seria tão eficaz como parece. Neste estudo foram incluídas 151 gravidezes com risco acrescido de TEV, entre 1999 e 2017, que tinham indicação para trombopprofilaxia. Estas grávidas foram tratadas com uma dose de acordo com os níveis de anti-Xa em vez da dose profilática *standard*. Para cada grávida foram medidos os níveis de D-dímeros e de anti-Xa durante a gravidez e o puerpério. Também foi feito o registo dos ajustes de dose de HBPM bem como dos *outcomes* da gravidez (idade gestacional do parto, tipo de parto ou se houve complicações hemorrágicas ou trombóticas). Neste estudo concluiu-se que o grupo das grávidas tratadas com dose ajustada de acordo com os níveis de anti-Xa tiveram uma prevalência de TEV de 1,3%, um valor que é inferior ao risco de TEV em grávidas tratadas com dose profilática *standard*. No mesmo grupo identificou-se 2% de hemorragias *minor*, não se verificando nenhum caso de hemorragia *major*. Por outro lado, 73 grávidas precisaram de um ajuste de dose devido a níveis anti-Xa subprofiláticos. Este estudo suporta que em vez de uma dose de HBPM profilática empírica, se faça uso à monitorização do fator Xa para ajustar a dose, com resultados mais favoráveis. Outro dado interessante é que, destas grávidas tratadas com doses superiores às profiláticas, nenhuma desenvolveu TIH. Nenhuma grávida teve hemorragia peri- e pós-parto. (6)

Um dado interessante é a conclusão do estudo “*Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnancy women with thrombophilia*” de Rodger et al., publicado em 2014. Este estudo prospetivo, em que se dividiram as grávidas num grupo de tratamento e num grupo de controlo, (37) concluiu que a dalteparina não reduz a ocorrência de TEV, aborto, complicações placentárias nas grávidas com trombofilia. A conclusão deste estudo colide com as *Guidelines* atuais (4,29,30,36,38) e com outros estudos sobre os quais estas se sustentaram. Seria importante esclarecer se esta ausência de correlação se aplica apenas às trombofilias ou a outros fatores de risco também e, por outro lado, se esta conclusão se aplicaria à enoxaparina. (37)

Entre as vantagens da HBPM relativamente à HNF, inclui-se uma maior semi vida (e portanto, menos frequência de administrações), (24) menor probabilidade de fenómenos hemorrágicos, menor risco de Trombocitopenia Induzida pela Heparina (<1%), (12) baixo risco de osteoporose (8,12) e eficácia com dose diária única, e dose peso-dependente. Trata-se, consensualmente, do fármaco com menos riscos fetais ou neonatais. (24) Na verdade, as HBPM têm substituído a HNF no tratamento e prevenção de TEV na gravidez. (3,6,8,12,21,26,38,39)

Tabela 2 - Doses profiláticas de HBPM para grávidas e puérperas (adaptado da RCOG, 2015) (26)

Peso	Enoxaparina	Dalteparina	Tinzaparina (75 U/kg/dia)
< 50 kg	20 mg/dia	2500 unidades/dia	3500 unidades/dia
50-90 kg	40 mg/dia	5000 unidades/dia	4500 unidades/dia
91 - 130 kg	60 mg/dia	7500 unidades/dia	7000 unidades/dia
131 - 170 kg	80 mg/dia	10 000 unidades/dia	9000 unidades/dia
≥ 170 kg	0,6mg/kg/dia	75 unidades/kg/dia	75 unidades/kg/dia
Dose profilática alta para grávidas 50-90 kg	40 mg 12/12h	5000 unidades 12/12h	45000 unidades 12/12h

Apesar dos resultados do estudo anteriormente referido, de 2019, o consenso atual é que grávidas de baixo risco que estejam anticoaguladas com HBPM não precisam de monitorização, uma vez que estão a usar apenas doses profiláticas. (24) No entanto, Stanciakova *et al.* publicaram, na Eslováquia, um artigo em que recomendam que grávidas com um risco mais importante se deverá considerar uma monitorização mais agressiva da atividade de anti-Xa, no sentido de atingir uma atividade anticoagulante ótima; isto, também, atendendo ao facto de que ao longo da gravidez ocorrem alterações nos níveis plasmáticos de anti-Xa. (3) Assim, os resultados do estudo de Bailly *et al.* aplicam-se à prevenção de TEV em grávidas com risco *major*. (6)

Segundo Skeith, para as doses profiláticas que se administram usualmente, não se espera que haja perda de densidade mineral óssea, pelo que não há necessidade de prescrição de cálcio ou vitamina D; (21) um estudo publicado em 2016 por Galambosi *et al.* conclui exatamente o mesmo: “o uso prolongado de HBPM durante a gravidez não esteve associado à perda de densidade mineral óssea, osteopénia, osteoporose ou fraturas osteoporóticas” (Galambosi *et al.*, 2016). (40)

O facto de a HBPM ter uma semi vida elevada é, ao mesmo tempo, vantajoso e uma desvantagem. Isso é útil ao requerer menos administrações, mas torna-se um problema

aquando da anestesia loco-regional e no periparto, devido ao risco hemorrágico elevado. (3,12) Outra potencial desvantagem da HBPM é o seu custo, já que é mais elevado que o da HNF. (12)

#### 2.2.1.1. Contraindicações ao uso da HBPM

Tabela 3 - Contraindicações ao uso de HBPM na grávida (adaptado das *Guidelines* da RCOG, 2015)

Hemofilia ou outro distúrbio pró-hemorrágico

Hemorragia/risco aumentado de hemorragia pré-natal (placenta prévia ou descolamento prematuro da placenta)

Trombocitopenia (contagem plaquetária < 75 x 10<sup>9</sup>)

AVC recente (isquémico ou hemorrágico)

Doença renal severa (TFG < 30 ml/min)

Doença hepática severa (TP prolongado)

Hipertensão não controlada (PAS > 200 mmHg OU PAD > 120 mmHg)

De notar que, para grávidas que já tenham desenvolvido Trombocitopenia Induzida pela Heparina, existe risco de reação cruzada com a HBPM, pelo que não se recomenda a sua utilização nestas grávidas. (12) Um dado importante é que Placenta Prévia e DPP são considerados fatores de risco para TEV na gravidez, no entanto são contraindicações à HBPM porque aumentam o risco de hemorragia.

#### 2.2.2. Heparina não fracionada (HNF)

Tal como a HBPM, a HNF não atravessa a placenta, sendo a sua utilização segura para o feto. (28) Este fármaco tem uma semi vida mais curta que a HBPM. Isso implica que, muitas vezes, seja necessária a administração de HNF duas ou três vezes por dia. (27) As *Guidelines* da ACOG, RCOG e ACCP concordam, todas, que a utilização de compostos heparínicos na amamentação é segura. (26,29,36)

A utilização de HNF a longo prazo está associada a osteoporose, sendo que foi detetada uma diminuição da densidade óssea em até 30% das grávidas receberam este fármaco. Comparando com a HBPM, a osteoporose surge mais frequentemente com a HNF. (12) Regra geral, considera-se a HBPM mais segura que a HNF, sendo a primeira quase sempre preferível; (28) uma exceção a isso são as grávidas perda de função renal, nas quais se prefere a HNF. (28)

A HNF pode ser útil no periparto em mulheres com muito alto risco de trombose, quando existe um risco alto de hemorragia ou quando são usadas técnicas anestésicas

regionais. De acordo com as *Guidelines* da RCOG, a contagem plaquetária deve ser monitorizada a cada 2-3 dias após os dias 4-14 ou até à sua interrupção. (26)

A HNF tem um risco de TIH cerca de 10 vezes superior ao da HBPM. (27) Caso surja, ou caso exista alergia severa à heparina, a ACOG e a ACCP recomendam o uso de fondaparinux (29,36); a RCOG refere a importância de a grávida ser acompanhada por Hematologista nesta situação, devendo ser considerado o fondaparinux ou argatroban em grávidas que necessitam de anticoagulação contínua mas que não tolerem compostos heparínicos. (26)

### 2.2.3. Danaparóide

O danaparóide, de acordo com as *Guidelines* RCOG, é um heparinoide e é utilizado principalmente em mulheres que, ou fizeram alergia à heparina, ou sofreram TIH. Tem uma semi vida longa, de cerca de 24 horas. (26) É, “também, compatível com a amamentação, já que parece passar para o leite materno em pequenas quantidades, e a absorção oral é pouco significativa”. (26) Habitualmente requer o aconselhamento com hematologista. (26)

### 2.2.4. Fondaparinux

O fondaparinux é um inibidor indireto do fator Xa. (24) É usado em mulheres com alergia à heparina (24,26,29,36,38) e no caso de Trombocitopénia Induzida pela Heparina. A ACCP, nas suas *Guidelines* de 2012, refere mesmo que a utilização do fondaparinux (bem como de inibidores diretos da trombina) deve ser limitada a grávidas que sejam alérgicas à heparina e que não possam receber danaparóide. (29) Trata-se de uma alternativa interessante devido à sua semi vida alargada (15-17 horas), o que traz benefícios práticos ao ser necessária apenas uma administração subcutânea, (24,38) mas também requer precauções especiais ao nível do período periparto, já que deve ser interrompido precocemente, no final do 3º trimestre. (24,38) O fondaparinux atravessa a placenta em pequenas quantidades, (28) devendo a sua utilização ser acompanhada por um especialista em hematologia. (26)

### 2.2.5. Antiagregantes plaquetários

Segundo as *Guidelines* RCOG, a aspirina não é recomendada na mulher grávida, porque não se encontram benefícios relativamente à HBPM (26). No entanto, as *Guidelines* ACC/AHA para doença valvular recomendam que as mulheres possuidoras de válvula biológica devam receber aspirina em dose baixa no 2º e 3º trimestres da gravidez, especialmente aquelas com risco acrescido de TEV; (24) outra indicação para aspirina é o Síndrome do Anticorpo Antifosfolipídico, em que a grávida deverá receber aspirina, em combinação com HBPM. (26)

Quanto ao clopidogrel, este surge associado a um risco superior de hemorragia, pelo que não é comumente utilizado. Caso seja, deve ser interrompido 7 dias previamente à data prevista para o parto. (24) É um fármaco que não tem sido associado a eventos adversos, tanto maternos como fetais. (41)

Em 2015 utilizou-se pela primeira vez o ticagrelor, fármaco muito mais potente que a aspirina e o clopidogrel, amplamente usado na profilaxia secundária de Síndromes Coronárias Agudas. De facto, este fármaco foi usado numa “mulher de 37 anos com Doença de Behçet que tinha sofrido um Enfarte Agudo do Miocárdio 4 meses antes da conceção”. A grávida estava também medicada com AAS. Essa gravidez decorreu sem intercorrências, tendo originado um recém-nascido saudável, mas leve para a idade gestacional. (41)

Os principais efeitos adversos do ticagrelor são, segundo Verbruggen *et al.*, “hemorragia vaginal pré-natal, descolamento prematuro da placenta, hemorragia pós-parto, transmissão através da placenta resultando em hemorragias fetais, e eventuais problemas relacionados com a anestesia loco-regional”. (41)

#### 2.2.6. Varfarina

A varfarina é um Antagonista da Vitamina K (AVK), pertencendo ao grupo dos dicumarínicos. Atravessa a placenta, aumentando o risco de hemorragia fetal durante o parto, especialmente intracraniana. (24) Existe, de facto, uma relação dose-dependente entre o uso de varfarina e complicações obstétricas como aborto espontâneo, nados-mortos e embriopatia, para doses superiores a 5 mg diários. (24) Relativamente à embriopatia, os principais riscos são de hipoplasia nasal, displasias epifisárias (12,21) e, em menor proporção, deformidades dos membros. (21) Estes riscos ocorrem, principalmente, se a varfarina for administrada entre a 6<sup>a</sup> e a 12<sup>a</sup> semanas de gestação, (12,21,28) sendo praticamente eliminados caso a varfarina seja interrompida antes da 6<sup>a</sup> semana. (28) A varfarina inibe a carboxilação do ácido gama-carboxiglutâmico, sendo o fármaco que, idealmente, dá mais proteção para a mulher e seria o agente de escolha, não existissem os riscos fetais. (24) No caso de prótese valvular mecânica, parece mesmo ser mais eficaz a prevenir TEV do que a HBPM, uma vez que a varfarina tem como alvo o fator IX (que leva à formação de trombina após o contacto entre o sangue e a superfície [extrínseca] da prótese) e o fator X, que ativa a via comum da cascata de coagulação. (21)

Todas as *Guidelines* Internacionais analisadas são concordantes no que diz respeito à evicção da varfarina durante a gravidez. (26,29,30,36) A RCOG recomenda que as grávidas sejam informadas dos riscos da varfarina imediatamente no início da gravidez, e que esta seja interrompida logo que possível (26,29) no máximo até à 6<sup>a</sup> semana. (26) O seu uso é limitado a situações muito excepcionais em que a heparina está contraindicada (por exemplo, caso a

mulher tenha próteses valvulares mecânicas) (26,30); caso contrário, está contraindicada. (6,30) Se, por um lado, a varfarina parece ser mais eficaz na prevenção de TEV neste grupo específico de grávidas, é importante fazer o balanço entre esse benefício e o risco de perda fetal. (24) Em 2017, Souza et al (42) realizaram, no Canadá, uma meta-análise que teve como objetivo estudar a eficácia e a segurança de três esquemas profiláticos de TEV em grávidas com próteses valvulares mecânicas: antagonistas da vitamina K (AVK), tratamento sequencial com AVK e HBPM, e HBPM em exclusividade. Concordantemente com Alshwabkeh *et al.* (24), esta meta-análise concluiu não só que os AVK são mais eficazes na prevenção de TEV (risco de TEV de 2,7%, 5,8% e 8,7%, nos três grupos, respetivamente), mas também que os AVK são os mais seguros para a grávida (mortalidade materna de 0,9%, 2,0% e 2,9%, respetivamente). Esta meta-análise realça, concordantemente com o referido pelas *Guidelines* Internacionais, que a grande desvantagem deste grupo de fármacos é o risco de embriopatia (de 2,0% com o uso de AVK versus 0% com o uso de HBPM). O risco de embriopatia é superado pelo tratamento sequencial com HBPM no 1º trimestre, seguido de AVK no 2º e 3º trimestres (mas, ainda assim, existe risco de fetopatia de 1,4%). (42) A utilização de tratamento sequencial está também relacionada com menor risco de RCIU e TPPT. O risco de embriopatia, e o risco de complicações obstétricas no geral, é proporcional à dose de varfarina administrada, sendo aumentado para doses superiores a 5 mg diários. (42)

De acordo com todas as *Guidelines* Internacionais analisadas, a varfarina é segura com a amamentação. (26,29,30,36) Por isso, se a mulher estiver anticoagulada de origem com este fármaco, pode voltar a usar varfarina aproximadamente 5-7 dias após o parto, quando o risco de hemorragia é significativamente menor. (26)

#### 2.2.7. Inibidores orais do fator Xa

Estes agentes atravessam a placenta (12,24,28) e, até agora, não há evidência que suporte a sua utilização na gravidez nem na amamentação. (12,24,26) O artigo de revisão por Armstrong *et al.*, de 2014, revela-nos que “o rivaroxabano, apesar de altamente eficaz no tratamento de TEV na população não grávida, não possui informação suficiente para que seja utilizado durante a gravidez”; além disso, tem sido associado a “complicações hemorrágicas maternas, aumento da toxicidade fetal, menor número de nados-vivos, e menor peso fetal”. (12)

### 3. Prevenção do Tromboembolismo Venoso na gravidez: revisão das recomendações atuais

#### 3.1. Prevenção Primária

A *Safe Motherhood Initiative*, bem como as várias *Guidelines* Internacionais recomendam que todas as grávidas sejam avaliadas quanto ao risco individual de TEV em várias fases da

gravidez: na primeira consulta pré-natal, em eventuais hospitalizações durante o período da gravidez, durante a hospitalização no periparto e antes da alta hospitalar. (4,21,26,29,30,36,43) As preferências da grávida devem sempre ser tidas em consideração, (26,30) devendo esta ser informada dos riscos de TEV e das razões para as recomendações de trombopprofilaxia. (28)

Em geral, as *Guidelines* do Reino Unido (RCOG) têm recomendações semelhantes às Americanas (ACOG) no que respeita a mulheres com TEV prévio ou trombofilias, com a diferença que as primeiras também recomendam trombopprofilaxia quando as grávidas têm outros fatores de risco além dos mencionados. A RCOG elaborou uma escala de risco, representada anteriormente, na qual se incluem fatores de risco como a obesidade, idade materna superior a 35 anos, tabagismo, pré-eclâmpsia, hemorragia pós-natal e trabalho de parto prolongado. (8,26,38) Logicamente que, se seguirmos as *guidelines* da RCOG, mais grávidas vão ser candidatas a trombopprofilaxia. (8)

Tabela 4 - Decisão clínica de trombopprofilaxia farmacológica de acordo com as *Guidelines* RCOG (26)

Pontuação na escala de risco	Decisão clínica
1	A grávida não tem indicação para trombopprofilaxia farmacológica
2	HBPM no puerpério até à 6ª semana
3	HBPM em dose profilática a partir da 28ª semana de gestação, até à 6ª semana do puerpério
≥ 4	HBPM em dose profilática a partir do início da gestação, até à 6ª semana do puerpério

A *Safe Motherhood Initiative* recomenda que todas as mulheres hospitalizadas durante a gravidez recebam profilaxia mecânica. (8) Segundo esta entidade, a opção de fazer trombopprofilaxia pode surgir por duas vias: uma via empírica, baseada no contexto clínico, bom-senso e na ausência de contra-indicações, ou uma via baseada nos fatores de risco presentes na grávida. (8)

Para Stanciakova *et al.*, grávidas com fatores de risco conhecidos ou com trombofilia e história de complicações obstétricas poderiam beneficiar de trombopprofilaxia de combinação de HBPM com AAS. (3) Objetivamente, de acordo com Bailly *et al.*, em grávidas com Síndrome do Anticorpo Antifosfolipídico, a associação de AAS em dose baixa com a HBPM tem grau de recomendação 1A. (6) No entanto, como já tinha sido referido, as *Guidelines* da RCOG não recomendam a coadministração de aspirina na grávida, pelo que, salvo nas duas situações concretas referidas, não se usa AAS por rotina.

Para as grávidas que possuam prótese valvular mecânica, as *Guidelines* da ACC/AHA recomendam o uso de varfarina em doses  $\leq 5$  mg/dia ao longo da gravidez. (24) Se a dose necessária para atingir o INR-alvo (1,5-2,5) for superior a 5 mg no 1º trimestre, recomenda-se a substituição por HBPM ou HNF, pois os riscos da varfarina em doses mais altas do que 5 mg (ao nível da organogénese) supera os benefícios da anticoagulação. (24) Curiosamente, de acordo com James, apenas 4% das grávidas seguem este esquema, o que significa que a grande maioria dos médicos prefere evitar ao máximo os AVK na grávida. Outros esquemas são possíveis, como os representados na tabela 5. Têm sido procuradas formas de substituir os AVK por compostos heparínicos, quer durante a gravidez inteira, quer durante o período da embriogénese mais especificamente. Por outro lado, devido ao risco de hemorragia com os AVK, estes também são substituídos por heparina no final do 3º trimestre, quando estiverem previstas 2 semanas para o parto. (37)

Tabela 5 - Regimes de trombopprofilaxia para mulheres portadoras de Prótese Valvular Mecânica (Adaptado de James, 2018)

(23)

Primeiro trimestre	Segundo e terceiro trimestres		Percentagem de uso em países desenvolvidos
	<36 semanas	>36 semanas	
HBPM	HBPM	HBPM	32
HBPM	AVK	HBPM	40
AVK	AVK	HBPM	10
AVK	AVK	AVK	4
Outros regimes			14

A dose de anticoagulante a administrar depende da indicação, sendo possível usar dose baixa (profilática), intermédia e alta (terapêutica), dependendo da indicação clínica. (12)

### 3.2. Prevenção de TEV Recorrente

Nas grávidas que já tiveram TEV previamente, importa-nos prevenir novos casos. Nas grávidas que tiveram TEV causado por um FR transitório, não associado a hiperestrogenismo, a ACOG e a SOGC recomendam atitude expectante, com vigilância clínica. (26,30). A SOGC sugere HBPM ao longo de toda a gravidez e no puerpério até à 6ª semana. (30) De acordo com as *Guidelines* da RCOG, a existência de TEV prévio, exceto se evento único relacionado com cirurgia *major*, dá uma pontuação de 4 na escala de risco da mesma, o que dá indicação para que a grávida receba trombopprofilaxia com HBPM desde o início da gravidez. (26) Por outro lado, se houver história de TEV prévio causado por cirurgia *major*, a RCOG estabeleceu uma pontuação de 3, sendo, por si só, suficiente para trombopprofilaxia a partir da 28ª semana de gestação e nas primeiras 6 semanas de puerpério. Mas, se a esta história de TEV associarmos outro fator de risco, a mulher deve ser anticoagulada logo no início da gravidez. Para o

puerpério, as *Guidelines* são concordantes: deve-se administrar HBPM em dose profilática, por 6 ou mais semanas. (26,29,30,38)

Outras grávidas tiveram um TEV prévio associado à gravidez ou a outros estados de hiperestrogenismo. Como seria previsível, terão um risco de recorrência de TEV na gravidez superior às anteriores. É interessante que todas as *Guidelines* considerem que estas grávidas têm o mesmo risco daquelas que tiveram um TEV idiopático pelo que se pode mencionar as recomendações para estas duas situações em conjunto. Para o período da gravidez, todas recomendam HBPM em dose profilática. (26,29,30,38) Para o puerpério, as *Guidelines* também aqui são consensuais, e recomendam HBPM em dose profilática por 6 ou mais semanas. (26,29,30,38)

Finalmente, as *Guidelines* fazem, também, referência às grávidas que já tiveram dois ou mais episódios. Neste caso, é imperioso fazer uma boa anamnese e perceber que medicação a grávida faz, pois pode já estar anticoagulada, e as *Guidelines* dão diferentes recomendações consoante a grávida o esteja, ou não.

Para as grávidas que não estão anticoaguladas, as recomendações dadas pelas várias *Guidelines* Internacionais são variáveis. A SOGC mantém a recomendação igual à das grávidas com TEV único. (30) A ACOG e a ACCP recomendam HBPM em dose profilática ou intermédia. (29,38) A RCOG recomenda que estas grávidas devem ser acompanhadas por um especialista em anticoagulação e que devem receber tromboprolifaxia com 50-75% da dose terapêutica. (26) Relativamente ao puerpério, novamente as recomendações são bastante díspares, e vão desde HBPM em dose profilática ou intermédia, pela ACCP, a dose terapêutica, pela ACOG, ambas por 6 semanas. (29,38)

Algumas grávidas, como referido, já vão estar anticoaguladas inicialmente. Esta informação vai ter especial relevância na gravidez, dado que muitas delas vão estar sob a anticoagulação com varfarina, um fármaco conhecidamente teratogénico. Estas grávidas devem ser informadas sobre a importância da sua interrupção e sobre os riscos associados à manutenção da sua utilização ao longo da gravidez. (26,29) Devem também ser informadas de que a HBPM e a HNF são boas alternativas à varfarina na gravidez, que não passam pela placenta e, portanto, não têm riscos para o feto. (26,29) A grávida deve interromper a varfarina e mudar para HBPM logo no início da gravidez, até, no máximo, à 6<sup>a</sup> semana, período a partir da qual se conhece efeitos teratogénicos da varfarina. (26) Quanto às mulheres que estão a tentar engravidar e que estão anticoaguladas com varfarina, a ACCP refere que devem ter sido em conta as preferências da mulher. Pode continuar com varfarina até ao momento em que engravide, suspendendo-a imediatamente, ou avançar com HBPM ou HNF mal queira engravidar, mas estando consciente dos riscos, inconveniências e custos das

heparinas. (29) A tromboprolifaxia deve ser feita com doses terapêuticas de HBPM. (26,29,30,36)

Stanciakova *et al.* recomendam que grávidas com história de TEV devem realizar medições regulares dos fatores de coagulação desde o início da gravidez, (3) no entanto, as *Guidelines* internacionais não fazem referência a isso.

Tabela 6 - Prevenção de TEV recorrente em grávidas com apenas um TEV prévio

Número de TEV prévios	Etiologia	Recomendações
1	Um FR transitório, excluindo estado de hiperestrogenismo	ACOG/RCOG: vigilância clínica RCOG e SOGC: HBPM em dose profilática desde o início da gravidez até à 6ª semana do puerpério
	Cirurgia <i>major</i>	RCOG: HBPM em dose profilática desde a 28ª semana de gestação até à 6ª semana do puerpério
	Um FR associado a gravidez, associado a hiperestrogenismo OU TEV idiopático	HBPM em dose profilática desde o início da gravidez, até à 6ª semana do puerpério

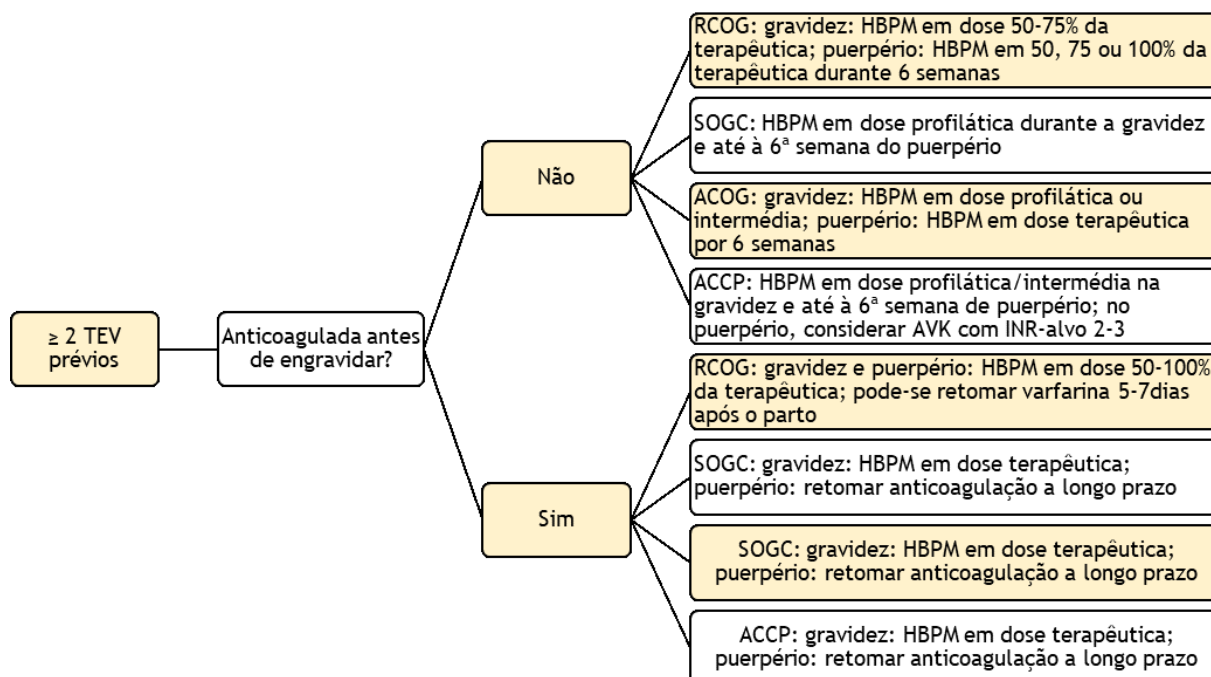


Figura 1 - Prevenção de TEV recorrente em grávidas com 2 ou mais TEVs prévios

### 3.3. Trombofilia Hereditária e Adquirida: prevenção primária e secundária

#### 3.3.1. Abordagem à grávida com suspeita de Trombofilia Hereditária ou Adquirida

A trombopprofilaxia farmacológica deve ser sempre ponderada em grávidas com Trombofilia Hereditária ou Adquirida. A decisão clínica deve ser feita caso a caso, com base no grau de risco e na presença ou ausência de eventos de TEV prévios. (3) Segundo Stanciakova *et al.*, a trombopprofilaxia com “HBPM aumenta significativamente o número de gravidezes bem sucedidas em mulheres com trombofilia e com história de perda fetal ou TPPT”. (3)

Algumas mulheres já estão diagnosticadas com trombofilia hereditária ou adquirida no início da sua gravidez, quer porque já tiveram eventos trombóticos prévios, quer porque tinham história familiar de TEV e foram rastreadas para essas doenças. No entanto, não faz sentido testarmos todas as grávidas para eventuais trombofilias. As principais *Guidelines* Internacionais analisadas diferem relativamente às recomendações de testar para trombofilias. As grávidas devem ser informadas das implicações de serem testadas para trombofilias, já que podem ser sujeitas a trombopprofilaxia sem haver essa necessidade, para além do facto de ser um gerador de ansiedade na grávida. As recomendações encontram-se na seguinte tabela:

Tabela 7 - Recomendações atuais sobre a testagem de Grávidas para Trombofilia

ACOG (38)	SOGC (30)	RCOG (26)
- Testar para Anticorpos Antifosfolipídicos e Trombofilias hereditárias SE história pessoal de TEV	- Testar para Déficit de Proteína C, S e Antitrombina III se houver TEV prévio na gravidez E história familiar de trombofilia ou TEV em localização incomum  - Testar para Anticorpos Antifosfolipídicos se a sua presença alterar a duração da trombopprofilaxia	- Testar para Déficit de Antitrombina III se história familiar de TEV E déficit de antitrombina detectado, sem outra trombofilia evidente  - Testar para Anticorpos Antifosfolipídicos se TEV idiopático  - Considerar testar trombofilia na presença de TEV idiopático ou associado a estrogénios num familiar do 1º grau < 50 anos

### 3.3.2. Prevenção de um primeiro TEV em grávida com Trombofilia Hereditária ou Adquirida

Nas trombofilias, a profilaxia farmacológica parece ser particularmente importante. A HBPM tem efeitos benéficos na função placentária, e o seu uso está associado a um menor risco de perda fetal recorrente nestas grávidas, o que confere um perfil de segurança relativamente confortável. (6)

Relativamente ao Fator V de Leiden ou Mutação do Gene 20210A da Protrombina heterozigóticos, a SOGC e a ACCP recomendam apenas vigilância clínica. (29,30) A ACOG recomenda vigilância clínica ou HBPM profilática. (38) Quanto à RCOG, esta entidade considera estas mutações como fatores de risco *minor*, valendo um ponto na sua escala de fatores de risco. Ou seja, se associada a 3 ou mais fatores de risco, deve fazer-se trombotprofilaxia durante toda a gravidez; se associada a 2 fatores de risco, faz-se apenas após a 28ª semana de gestação. (26) Estas grávidas devem continuar a ser vigiadas no puerpério, pois o risco é superior. Nesta fase, de acordo com todas as *Guidelines* analisadas, faz sentido anticoagular se existirem outros FR associados. A ACCP especifica que se pode usar dose profilática ou intermédia de HBPM ou mesmo antagonistas da vitamina K que, como vimos, são compatíveis com a amamentação. Caso se recorra a estes últimos, deve-se tentar um INR entre 2,0 e 3,0. (29)

Caso a grávida seja portadora não de uma mutação heterozigótica, mas homozigótica, para o Fator V de Leiden ou para a Mutação do Gene 20210A da Protrombina, durante a gravidez, recomenda-se HBPM profilática; (26,30,38) apenas a ACCP recomenda vigilância clínica caso não haja outros fatores de risco associados. (29) Quanto ao puerpério, todas as *Guidelines* Internacionais analisadas são consensuais: deve-se anticoagular a puérpara com HBPM em dose profilática (ou com antagonistas da vitamina K com um INR-alvo de 2,0-3,0) por 6 semanas após o parto. (26,29,30,38)

Algumas grávidas podem ter uma heterozigozidade composta, ou seja, serem Heterozigóticas para o Fator V de Leiden e, simultaneamente, serem heterozigóticas para a Mutação do Gene 20210A da Protrombina. Nestes casos, o risco torna-se acrescido relativamente a cada uma das heterozigotias para estas trombofilias consideradas separadamente. As recomendações são semelhantes àquelas para as homozigóticas para cada mutação, separada. Durante a gravidez, a ACOG, a SOGC e a RCOG recomendam HBPM em dose profilática. (26,30,38) Contrariamente, a ACCP recomenda apenas vigilância clínica. (29) Quanto ao puerpério, tal como nas homozigóticas para estas mutações, recomenda-se 6 semanas de dose profilática de HBPM. (26,30,38) Novamente, a ACCP recomenda apenas vigilância clínica se não existirem outros fatores de risco associados. (29)

Outras trombofilias de que falámos anteriormente são o Défice de Proteína C ou S. Regra geral, são trombofilias de baixo risco, valendo, na escala de FR da RCOG, apenas um ponto. (26) Segundo Skeith *et al.*, mulheres portadoras destas trombofilias e sem história familiar de TEV têm um risco de TEV de apenas <1%; com história familiar, o risco aumenta para 1-3%. (21) Assim, a ACOG, a SOGC e ACCP recomendam apenas vigilância clínica. (29,30,38) A RCOG refere que, apesar de não ter critérios de tromboprofilaxia, se pode considerar HBPM em dose profilática. (26) Relativamente ao puerpério, a RCOG refere que, para estas trombofilias, se deve anticoagular com HBPM em dose profilática; as restantes *Guidelines* analisadas referem que se deve considerar apenas vigilância clínica se não existirem outros fatores de risco associados. (26,29,30,38)

Para o Défice de Antitrombina, as *Guidelines* Internacionais voltam a entrar em conflito. Durante a gravidez, a ACCP sugere apenas vigilância clínica. (29) Já a ACOG, a SOGC e a RCOG dão preferência a HBPM em dose profilática. (26,30,38) A RCOG sugere que estas grávidas sejam acompanhadas por especialista em Hematologia. No puerpério, apenas a ACCP refere que pode ser considerada a vigilância clínica caso não haja fatores de risco associados; as restantes recomendam tromboprofilaxia por 6 semanas. (26,29,30,38) Mais uma vez, a ACCP sugere o uso de antagonistas da vitamina K como alternativa à HBPM (com um INR-alvo de 2,0 a 3,0). (29)

Relativamente à presença de Anticorpos Antifosfolipídicos, é necessário relembrar que a maior parte das grávidas com este diagnóstico já têm eventos trombóticos passados, por isso, tentar prevenir um primeiro evento será uma raridade. Esta é a patologia em que as *Guidelines* diferem mais. As recomendações para a gravidez podem ir desde vigilância clínica, pela ACOG, a HBPM em doses intermédias ou terapêuticas pela SOGC. A RCOG considera os Anticorpos Antifosfolipídicos apenas como um FR *minor*, a ser contabilizado na tabela de estratificação do risco de TEV na gravidez, valendo 1 ponto, e, portanto, entra na escala numérica de fatores de risco. Para o puerpério, a ACOG, a SOGC e a RCOG recomendam, todas elas, HBPM em dose profilática. (26,29,30,38)

Tabela 8 - Recomendações para trombopprofilaxia de TEV em grávidas com trombofilias sem TEV prévio e sem anticoagulação prévia (tabela baseada nas informações mais concordantes entre as várias *Guidelines* Internacionais Analisadas)

(26,29,30,38)

Trombofilia	Recomendações gravidez	Recomendações puerpério
Fator V de Leiden Heterozigótico	Vigilância clínica	Vigilância clínica
Mutação do Gene 20210A Heterozigótica		
Défice de Proteína C OU Défice de Proteína S		
Fator V de Leiden Homozigótico	HBPM em dose profilática	HBPM em dose profilática até 6 semanas após o parto
Mutação do Gene 20210 <sup>a</sup> Homozigótica		
Heterozigozidade Composta para o Fator V de Leiden e Para a Mutação do Gene 20210A da Protrombina		
Défice de Antitrombina		
Anticorpos Antifosfolipídicos	HBPM em dose profilática a terapêutica	

### 3.3.3. Prevenção de TEV recorrente em grávida com Trombofilia Hereditária ou Adquirida e TEV prévio

As grávidas que já tiveram um evento trombótico prévio são um motivo de maior preocupação. Regra geral, as *Guidelines* vão recomendar doses superiores de trombopprofilaxia, tanto para o período da gravidez como o puerpério.

Se a grávida for heterozigótica para o Fator V de Leiden ou para a Mutação do Gene 20210A da Protrombina, ou se for uma grávida com Défice de Proteína C ou de Proteína S, as recomendações são exatamente iguais; no entanto, são díspares entre as várias *Guidelines*. Durante a gravidez, a ACOG e a ACCP recomendam desde vigilância apenas a doses intermédias de HBPM. (29,38) A ACCP especifica que deve ter sido em conta o risco de recorrência de TEV. Assim, para grávidas que tenham tido um único evento trombótico não relacionado com a gravidez ou com uso de estrogénios, prefere-se uma atitude expectante; se o único evento trombótico tiver sido idiopático ou associado à gravidez ou estado de hiperestrogenismo, considera-se alto risco de recorrência, pelo que recomenda HBPM em dose profilática ou intermédia. (29) A SOGC e a RCOG recomendam HBPM em dose profilática. (26,30) No puerpério, todas as *Guidelines* recomendam profilaxia com HBPM em dose

profilática, podendo, para a ACCP e para a ACOG, considerar-se dose intermédia. (26,29,30,38)

As grávidas heterozigóticas compostas para o Fator V de Leiden e para a Mutação do Gene 20210A da Protrombina, como vimos na prevenção de um primeiro TEV, têm risco acrescido relativamente às grávidas com cada uma das trombofilias separadamente. No caso da prevenção de TEV recorrente na gravidez para estas grávidas, que já tiveram um TEV prévio, as recomendações são bastante díspares. Note-se que, para a gravidez, a RCOG recomenda, apenas, HBPM em dose profilática, enquanto a ACOG e a SOGC recomendam doses que podem ir até à terapêutica (dose ajustada) de HBPM. (26,30,38) No puerpério, estas grávidas, beneficiam, de acordo com todas as *Guidelines*, de 6 semanas de HBPM. Curiosamente, a SOGC recomenda apenas dose profilática, o que parece ser incongruente, já que recomenda dose intermédia ou terapêutica para o período da gravidez, e se considera, geralmente, que o puerpério tem um risco superior. (26,29,30,38)

Para as grávidas com Défice de Antitrombina III e com Anticorpos Antifosfolipídicos, as recomendações são iguais. Durante a gravidez, ACOG e a SOGC recomendam HBPM em doses profiláticas ou terapêuticas. (30,38) A ACCP faz as mesmas recomendações que nas grávidas anteriores, ou seja, atitude expectante ou tromboprofilaxia dependendo do grau de risco de recorrência. (29) A RCOG recomenda que “estas grávidas sejam referenciadas para um hematologista” e que “se considere fazer monitorização de anti-Xa pré-natal e reposição de antitrombina III previamente ao parto”. (26) Adicionalmente, recomenda HBPM em doses de 50-75% das terapêuticas ou dose ajustada ao peso. (26) Para o puerpério, novamente a SOGC faz a recomendação de HBPM profilática após recomendar dose intermédia ou terapêutica para a gravidez. (30) As restantes *Guidelines* recomendam doses mais elevadas (intermédias a terapêuticas). A RCOG e a ACCP apontam para o facto de, algumas destas grávidas, estarem anticoaguladas com varfarina de origem, pelo que poderá ser feita a transição para os inibidores da vitamina K, com um INR-alvo de 2,0-3,0. (26,29)

Tabela 9 - Recomendações para trombopprofilaxia de TEV em grávidas com TEV prévio único e sem anticoagulação prévia (tabela com base nas várias *Guidelines* Internacionais analisadas) (26,29,30,38)

Trombofilia	Recomendações gravidez	Recomendações puerpério
Fator V de Leiden Heterozigótico	HBPM em dose profilática a intermédia	HBPM em dose profilática a intermédia até 6 <sup>a</sup> semana após o parto
Mutação do Gene 20210 <sup>a</sup> Heterozigótica		
Défice de Proteína C OU Défice de Proteína S	HBPM em dose profilática, intermédia ou terapêutica	HBPM em dose intermédia até à 6 <sup>a</sup> semana após o parto
Heterozigozidade Composta para o Fator V de Leiden e Para a Mutação do Gene 20210A da Protrombina		
Défice de Antitrombina	HBPM em dose intermédia-terapêutica	HBPM em dose intermédia-terapêutica até à 6 <sup>a</sup> semana após o parto
Anticorpos Antifosfolipídicos		

### 3.4. Cuidados particulares no periparto

#### 3.4.1. Fases finais da gravidez

Como vimos atrás, a HBPM tem uma desvantagem relativamente à HNF: é que, como tem um tempo de semi vida maior, dá menos opções de analgesia no periparto. Assim, as várias *Guidelines* Internacionais aconselham a substituição da HBPM por HNF na fase final da gravidez. A ACOG recomenda que tal seja feito no último mês de gestação ou mesmo antes, caso o trabalho de parto esteja iminente. (36) A RCOG aconselha essa substituição às 37 semanas. (26) Finalmente, a ACCP recomenda que grávidas com o risco mais alto (como, por exemplo, grávidas com TVP proximal ou TEP há menos de 2 semanas) devem realizar essa substituição. (29)

Segundo Friedman *et al.*, também no período do periparto as *Guidelines* RCOG dão recomendação para que mais grávidas recebam trombopprofilaxia, já que consideram um conjunto de fatores de risco *minor* que, quando combinados, resultam em indicação de trombopprofilaxia para mais mulheres relativamente às *Guidelines* da ACOG e ACCP. (8)

#### 3.4.2. Parto por cesariana

Grávidas que vão realizar parto por cesariana devem receber profilaxia farmacológica pós-parto, dependendo de outros factores de risco (4,8,26,29,30,36,44) Apesar destas recomendações, em 2018, foi publicado, no Canadá, um estudo em que foi feito um questionário a médicos de várias especialidades; interessantemente, neste questionário, uma das perguntas era “qual a sua atitude relativamente à anticoagulação numa grávida

submetida a uma cesariana sem outros fatores de risco?"; apenas 16,9% dos clínicos responderam que forneceriam anticoagulação profilática à grávida. (45) Um outro estudo semelhante, de 2016, referiu que, dos obstetras inquiridos, apenas 42-65% recomendaram HBPM como trombotprofilaxia após cesariana. Este último estudo também salientou que 96-97% recomendaram deambulação precoce e 87-90% recomendaram meias de compressão elástica. (46) Todas as referências deixam claro, no entanto, que o melhor método de trombotprofilaxia está pouco esclarecido.

A RCOG recomenda administração de enoxaparina 4 horas após cesariana. (26) A ACOG, nas *Guidelines* de 2018, considera plausível iniciar a trombotprofilaxia entre 6 e 12 horas em grávidas consideradas de alto risco. (36) A ACCP não refere esta questão. (29) Não existe, portanto, uma unanimidade nas *Guidelines* Internacionais neste aspeto. De facto, a administração precoce de enoxaparina pode estar associada a hematoma epidural, uma complicação potencialmente fatal, mas é justamente nessa fase que o risco de TEV é máximo. Em 2019, Mouriuchi *et al.* publicaram, no Japão, um estudo retrospectivo intitulado de "*Enoxaparin administration within 24 hours of cesarean section: a 6-year single-centre experience and patient outcomes*", (44) ao perceberem que não existia consenso sobre qual o momento ideal para iniciar a administração de enoxaparina após cesariana. O número de casos estudados foi 578: 328 tinham anestesia epidural, e 250 não tinham. A administração de enoxaparina neste estudo ocorreu entre as 4 e as 8h após cesariana (em geral, foi administrada 4 horas após; ou 8h se houvesse catéter de epidural inserido; em ambas as situações, a administração ocorria de 12 em 12 horas). O objetivo do estudo, era, portanto, comparar os *outcomes* nos grupos que tinham recebido enoxaparina dentro das 24 horas após o parto. No grupo das epidurais, nenhuma mulher desenvolveu hematoma epidural ao receberem enoxaparina em menos de 24h após cesariana. Além disso, a incidência de complicações hemorrágicas não aumentou (relativamente ao que seria de esperar caso a administração de enoxaparina se atrasasse 24 horas), sendo de 7,3%, e nenhum caso precisou de nova cirurgia ou transfusão sanguínea. Este estudo utiliza uma amostra relativamente pequena para concluir que o risco de administração precoce de enoxaparina é mínimo, mas salienta a importância de iniciar trombotprofilaxia de TEV após a cesariana o mais precocemente possível, para evitar que o TEV ocorra, já que, paralelamente, a probabilidade de hematoma epidural é extremamente baixa. Mas não existem estudos com amostras maiores nem meta-análises que comparem os diferentes estudos nesta área. (44)

### 3.4.3. Preparação para o parto vaginal

Na fase final da gravidez, é necessário preparar a grávida para o parto. Nesta fase, passamos a ter uma nova preocupação: não só temos de ter em atenção o risco de TEV, como o risco substancial de hematoma epidural em mulheres sob trombotprofilaxia ou anticoagulação terapêutica que utilizam anestesia loco-regional no parto. (47) Leffert *et al.*,

numa publicação de 2016, referem que o advento da trombopprofilaxia no periparto nos últimos anos tem levado a sérios problemas relacionados com a decisão de oferecer anestesia epidural. (48) Segundo os autores, se “a redução da taxa de incidência de TEV materno estiver relacionada com um aumento dos riscos relacionados com a anestesia regional”, “esta mudança de paradigma no cuidado materno poderá dar origem a um retrocesso de décadas na anestesia obstétrica”. (48) Posteriormente, em 2017, os mesmos autores publicaram uma revisão sistemática em que reuniram os vários estudos que abordam casos de hematoma epidural, tentando estabelecer uma relação entre o não cumprimento das recomendações e o surgimento de hematoma epidural como complicação do parto. De facto, algumas grávidas não cumpriram essa recomendação; no entanto, nenhuma das grávidas sob HNF ou HBPM em doses profiláticas na hora do parto desenvolveu HE; apenas uma grávida “desenvolveu sinais e sintomas de HE após receber dose terapêutica de enoxaparina”. (47)

A questão que muitas vezes surge é qual o melhor *timing* para interromper a profilaxia com HBPM/HNF de modo a minimizar os riscos trombóticos, mas ao mesmo tempo evitar os riscos hemorrágicos associados à inserção de catéter de epidural. As mulheres devem ser informadas que devem suspender a administração de heparina assim que comecem a ter sinais de trabalho de parto espontâneo, (26,30) e deve ser feita uma nova avaliação do risco de TEV na admissão ao hospital. (26)

A *American Society of Anesthesia and Pain Medicine* recomenda que o INR das grávidas seja <1,5 ou que a HBPM seja descontinuada por, pelo menos, 12 a 24 horas antes do uso de anestesia loco-regional. (24) As *Guidelines* parecem ser consensuais quanto à interrupção de HBPM: deve-se interromper este fármaco nas 10-12 horas e nas 24 horas precedentes à anestesia epidural, caso se utilize HBPM em dose profilática ou terapêutica, respetivamente. (26,29,30,38,49)

Relativamente à HNF, se esta for usada em doses profiláticas, não é necessário esperar para proceder à analgesia; caso se utilize HNF endovenosa em doses terapêuticas, será necessário esperar pelo menos 4 horas; (26) caso a HNF seja subcutânea, será necessário esperar 12h (SOGC). (30) Estas informações não são muito consensuais, já que uma *Guideline* da *American Society of Regional Anesthesia*, de 2003, sugere que se espere 4-6 horas depois da última injeção de HNF (mesmo em doses tão baixas como 5000 UI), antes da inserção do catéter de anestesia loco-regional. (50)

A ACCP e a RCOG recomendam que, caso a grávida entre em trabalho de parto espontâneo e estiver sob anticoagulação, não se faça uso da anestesia epidural; (26,29) para ajudar na decisão clínica, a ACCP recomenda, também, que se determine os níveis de

heparina caso o estado de coagulação não seja perceptível. (29) A SOGC também menciona o TTPA, cuja normalidade pode servir como um indicador para permitir a anestesia. (30)

Para os raríssimos casos em que a mulher esteja anticoagulada com varfarina, não é clara a antecedência com a qual esta deve ser interrompida antes do parto. Também não há conclusões sobre a adequação da administração de vitamina K para reverter o efeito da varfarina, porque não está claro se esta tem um efeito no feto à mesma proporção. Por outro lado, a sua reversão poderia precipitar trombose da válvula. (42)

Finalmente, depois do parto, é importante que a mulher reinicie imediatamente a profilaxia mecânica, se mobilize ativamente com brevidade e evite a desidratação. (8)

Algumas grávidas com um risco acrescido de TEV, como mencionado anteriormente, podem beneficiar de Filtros da Veia Cava Inferior (FCV). A ACOG recomenda que se considere FVC em mulheres que tenham sofrido TVP até às 2-4 semanas anteriores ao parto. (38) A RCOG sugere que se considere FVC em mulheres com TVP da veia ilíaca no sentido de prevenir TEP. (26) As recomendações da ACCP vão de encontro à junção das duas anteriores: considerar colocar FVC em grávidas com alto risco de recorrência de TEV (como, por exemplo, com TVP proximal nas 2 semanas prévias à previsão do parto). (29) Com base nestas recomendações conclui-se que estes dispositivos devem ser guardados apenas para último recurso.

Outra questão que levanta dúvidas é qual a altura ideal para restituir a trombopprofilaxia farmacológica após o parto. A resposta depende se foi utilizada anestesia loco-regional ou não. A RCOG refere que, para as mulheres que tenham tido um “parto sem anestesia loco-regional e sem hemorragia pós-parto, a primeira dose de HBPM em dose profilática pode ser dada o mais rapidamente possível”. (26) Caso tenha sido usada anestesia loco-regional, todas as *Guidelines* Internacionais analisadas referem que se deve esperar algumas horas. (26,30,36) Novamente, essa espera depende do fármaco que vamos reintroduzir e da respetiva dose a administrar. Relativamente à HBPM, esta pode ser introduzida, ou reintroduzida, 4 ou 24 horas após anestesia loco-regional se a dose for profilática ou terapêutica, respetivamente. (26,30) Quanto à HNF, esta pode ser administrada por via subcutânea, 1h após anestesia loco-regional. (30) Nesta fase a grávida pode optar por varfarina, mas deve ser “aconselhada a esperar pelo menos até ao 5º dia de puerpério” (RCOG, 2015). (26) Paralelamente deve ser instruída para a necessidade de a varfarina ser monitorizada com o INR, “particularmente durante os primeiros 10 dias de tratamento” (RCOG, 2015). (26)

Relativamente à retirada do catéter de epidural, as *Guidelines* da RCOG referem que esta deve ser adiada até às 12h após a última injeção de heparina. (26) As *Guidelines* Canadianas especificam o tempo de espera para cada dose: 4, 10, 12 e 24 horas caso a última injeção tenha sido de HNF em dose profilática, HBPM em dose profilática, HBPM em dose terapêutica, ou HNF em dose terapêutica, respetivamente. (30) As mulheres que recebam anticoagulação em dose terapêutica devem ser monitorizadas para o surgimento de hematoma espinal. (30)

Tabela 10 - Recomendações sobre a interrupção e o recomeço da trombopprofilaxia em grávidas de risco acrescido de TEV (adaptada do artigo “*Venous thromboembolism bundle: Risk assessment and prophylaxis for obstetric patients*”, de Friedman *et al.*, 2016)

(8)

Pré/intra-parto	
HNF profilática	Não existem contraindicações relativamente à HNF em doses profiláticas
HNF terapêutica	Esperar $\geq 6$ horas após a última dose relativa ao bloqueio neuroaxial ou determinar o TTPA
HBPM profilática	Esperar $\geq 12$ horas após a última dose antes do bloqueio neuroaxial
HBPM terapêutica	Esperar $\geq 24$ horas após a última dose antes do bloqueio neuroaxial
Pós-parto	
HNF profilática	Esperar $\geq 1$ hora após remoção do catéter epidural
HNF terapêutica	Esperar $\geq 1$ hora após remoção do catéter epidural
HBPM profilática	Esperar $\geq 4$ horas após remoção do catéter epidural
HBPM terapêutica	Evitar doses terapêuticas com o catéter epidural colocado. Esperar pelo menos 24 horas após remoção do catéter

## Capítulo 5 - Conclusões

Desta revisão que efetuámos sobre a prevenção da TEV na gravidez, salienta-se o mais consensual:

1. A avaliação do risco tromboembólico deve ser realizada em todas as mulheres na consulta de Planeamento Familiar e nas grávidas, no início da gravidez, nas hospitalizações, no periparto e no puerpério;
2. Todas as grávidas devem adotar estratégias de estilo de vida modificadoras de fatores de risco de TEV (e também de outras complicações da gravidez), como uma dieta saudável e prática regular de exercício físico moderado;
3. Os fármacos mais utilizados na trombopprofilaxia de TEV são os compostos heparínicos, a salientar, a HBPM e a HNF;
4. De acordo com a escala de risco da RCOG, grávidas com  $\geq 4$  pontos devem iniciar HBPM logo no início da gravidez; grávidas com 3 pontos devem iniciar na 28<sup>a</sup> semana de gestação, e grávidas com 2 pontos devem receber HBPM em dose profilática no puerpério apenas. Esta escala simplifica muito o trabalho dos profissionais de saúde, pois aplica-se tanto à prevenção de um primeiro TEV como de TEVs recorrentes. No entanto, a escala não nos dá indicação das doses;
5. Nas mulheres que façam parto por cesariana, pode ser considerada trombopprofilaxia farmacológica decorridas 4 horas do procedimento caso estejam presentes outros FR, no entanto, por rotina, a cesariana não é indicação por si só;
6. Relativamente ao parto vaginal, todas as *Guidelines* recomendam que a trombopprofilaxia seja interrompida assim que a mulher se aperceba que está a iniciar o trabalho de parto espontâneo. Caso não se consiga interromper a anticoagulação, teoricamente deve-se evitar anestesia epidural;
7. O periparto e o puerpério são as alturas em que o risco de TEV é superior, por isso a trombopprofilaxia não pode ser negligenciada e deve ser recomeçada assim que possível. Caso tenha sido utilizada anestesia loco-regional, deve-se esperar algumas horas. A HBPM pode ser reintroduzida 4 ou 24 horas após anestesia loco-regional, se a dose for profilática ou terapêutica, respetivamente. Quanto à HNF, deve-se esperar 1 hora;
8. Regra geral, considera-se suficiente a trombopprofilaxia farmacológica até à 6<sup>a</sup> semana do puerpério, salvo se a mulher estivesse anticoagulada previamente à gravidez.

Muitas dúvidas ainda subsistem sobre a metodologia da prevenção da TEV durante a gravidez, das quais se salienta:

1. Quando usar doses profiláticas ou terapêuticas de HBPM/HNF, ou seja, até que ponto se justifica que a grávida receba altas doses de heparina, atendendo aos potenciais riscos hemorrágicos;
2. Qual o momento certo para interromper a trombopprofilaxia farmacológica previamente ao parto e quando recomeçar após o mesmo;
3. Quanto às trombofilias, não está claro quais são as grávidas que devem ser testadas para as várias trombofilias. Por outro lado, as *Guidelines* são díspares no que respeita às recomendações para trombopprofilaxia nestas grávidas;
4. A aplicabilidade dos Filtros da Veia Cava Inferior no que respeita à relação risco/benefício.

Para a prática médica diária há que sensibilizar os profissionais de saúde para:

1. A importância do risco de TEV na gravidez, que se tornou cada vez mais comum com o engravidar cada vez mais tardio em países como Portugal;
2. O acompanhamento personalizado de cada grávida no que respeita ao risco de TEV;
3. Os vários métodos disponíveis para prevenção de TEV nas grávidas, tendo em conta a evidência disponível;
4. Terem presentes os métodos de comunicação e planeamento para disponibilizarem os melhores cuidados preventivos à grávida;
5. A importância do trabalho multidisciplinar das diferentes especialidades médicas e cirúrgicas que interferem neste problema de saúde da grávida: Obstetrícia, Medicina Geral e Familiar, Hematologia, Cirurgia Vasculuar, Cardiologia ou mesmo outras.

## Capítulo 6 - Referências

1. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: Incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(5):1311-5.
2. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: A WHO systematic analysis. *Lancet Glob Heal.* 2014;2(6):e323-33.
3. Stanciakova L, Dobrotova M, Jedinakova Z, Duraj L, Skornova I, Korinkova L, et al. Monitoring of Hemostasis and Management of Anticoagulant Thromboprophylaxis in Pregnant Women with Increased Risk of Fetal Loss. *Semin Thromb Hemost.* 2016;42(6):612-21.
4. Liew NC, Alemany G V., Angchaisuksiri P, Bang SM, Choi G, De Silva DA, et al. Asian venous thromboembolism guidelines: Updated recommendations for the prevention of venous thromboembolism. *Int Angiol.* 2017;36(1):1-20.
5. Heit J, Kobbervig C, James A, Petterson T, Bailey K, Melton Iii J. Trends in the Incidence of Venous Thromboembolism during. *Ann Intern Med.* 2005;143(10):697-706.
6. Bailly J, Jacobson BF, Louw S. Safety and efficacy of adjusted-dose enoxaparin in pregnant patients with increased risk for venous thromboembolic disease. *Int J Gynecol Obstet.* 2019;145(1):70-5.
7. Idade média da mãe ao nascimento do primeiro filho. Inst Nac Estatística [Internet]. 2019; Available from: <https://www.pordata.pt/Portugal/Idade+média+da+mãe+ao+nascimento+do+primeiro+filho-805>
8. Friedman AM, D'Alton ME. Venous thromboembolism bundle: Risk assessment and prophylaxis for obstetric patients. *Semin Perinatol* [Internet]. 2016;40(2):87-92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2015.11.012>
9. Devis P, Knuttinen MG. Deep venous thrombosis in pregnancy: Incidence, pathogenesis and endovascular management. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017;7(Suppl 3):S300-19.
10. Bagot CN, Leishman E, Onyiaodike CC, Jordan F, Freeman DJ. Normal pregnancy is associated with an increase in thrombin generation from the very early stages of the first trimester. *Thromb Res* [Internet]. 2017;157:49-54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2017.06.027>
11. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res.* 2004;114(5-6):409-14.

12. Armstrong EM, Bellone JM, Hornsby LB, Treadway S, Phillippe HM. Pregnancy-related venous thromboembolism. *J Pharm Pract.* 2014;27(3):243-52.
13. Kourlaba G, Relakis J, Kontodimas S, Holm M V., Maniadakis N. A systematic review and meta-analysis of the epidemiology and burden of venous thromboembolism among pregnant women. *Int J Gynecol Obstet [Internet].* 2016;132(1):4-10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.06.054>
14. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium-a register-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(2):233.e1-233.e7.
15. Liu S, Rouleau J, Joseph KS, Sauve R, Liston RM, Young D, et al. Epidemiology of Pregnancy-associated Venous Thromboembolism: A Population-based Study in Canada. *J Obstet Gynaecol Canada [Internet].* 2009;31(7):611-20. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)34240-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163(16)34240-2)
16. Butwick AJ, Bentley J, Leonard SA, Carmichael SL, El-Sayed YY, Stephansson O, et al. Prepregnancy maternal body mass index and venous thromboembolism: a population-based cohort study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2019;126(5):581-8.
17. Larsen TB, Sørensen HT, Gislum M, Johnsen SP. Maternal smoking, obesity, and risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: A population-based nested case-control study. *Thromb Res.* 2007;120(4):505-9.
18. 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(6):905-12.
19. Virkus RA, Løkkegaard E, Lidegaard Ø, Langhoff-Roos J, Nielsen AK, Rothman KJ, et al. Risk factors for venous thromboembolism in 1.3 million pregnancies: A nationwide prospective cohort. *PLoS One.* 2014;9(5).
20. Danilenko-Dixon DR, Heit JA, Silverstein MD, Yawn BP, Petterson TM, Lohse CM, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism during pregnancy or post partum: A population-based, case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184(2):104-10.
21. Skeith L. Preventing venous thromboembolism during pregnancy and postpartum: Crossing the threshold. *Hematology.* 2017;2017(1):160-7.
22. Bleau N, Patenaude V, Abenhaim HA. Risk of Venous Thromboembolic Events in Pregnant Patients with Autoimmune Diseases: A Population-Based Study. *Clin Appl Thromb.* 2016;22(3):285-91.
23. James AH. Prevention and Management of Thromboembolism in Pregnancy When Heparins Are Not an Option. *Clin Obstet Gynecol.* 2018;61(2):228-34.

24. Alshawabkeh L, Economy KE, Valente AM. Anticoagulation During Pregnancy: Evolving Strategies With a Focus on Mechanical Valves. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(16):1804-13.
25. Won HS, Kim DY, Yang MS, Lee SJ, Shin HH, Park JB. Pregnancy-induced hypertension, but not gestational diabetes mellitus, is a risk factor for venous thromboembolism in pregnancy. *Korean Circ J*. 2011;41(1):23-7.
26. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists - RCOG. Thrombosis and Embolism during Pregnancy and the Puerperium, Reducing the Risk (Green-top Guideline No. 37a). 2015;(37):1-40. Available from: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg37a/>
27. Rodger M. Pregnancy and venous thromboembolism: “TIPPS” for risk stratification. *Hematology*. 2014;2014(1):387-92.
28. Bates SM, Middeldorp S, Rodger M, James AH, Greer I. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):92-128.
29. Bates SM, Greer A, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy - Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* [Internet]. 2012;141(2):e691S-e736S. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2300>
30. Chan WS, Rey E, Kent NE, Corbett T, David M, Douglas MJ, et al. Venous Thromboembolism and Antithrombotic Therapy in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2014;36(6):527-53.
31. Bates SM, Alonso-Coello P, Tikkinen KAO, Ebrahim S, Lopes LC, McDonald SD, et al. Women’s values and preferences and health state valuations for thromboprophylaxis during pregnancy: A cross-sectional interview study. *Thromb Res* [Internet]. 2016;140:22-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2015.12.015>
32. Crosby DA, Ryan K, McEniff N, Dicker P, Regan C, Lynch C, et al. Retrievable Inferior vena cava filters in pregnancy: Risk versus benefit? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;222:25-30.
33. Harris SA, Velineni R, Davies AH. Inferior Vena Cava Filters in Pregnancy: A Systematic Review. *J Vasc Interv Radiol* [Internet]. 2016;27(3):354-360.e8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2015.11.024>
34. Baglin TP, Brush J, Streiff M. Guidelines on use of vena cava filters. *Br J Haematol*. 2006;134(6):590-5.

35. Liu Y, Sun Y, Zhang S, Jin X. Placement of a retrievable inferior vena cava filter for deep venous thrombosis in term pregnancy. *J Vasc Surg* [Internet]. 2012;55(4):1042-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2011.10.107>
36. American College of Obstetricians and Gynecologists - ACOG Practice Bulletin No. 196: Thromboembolism in Pregnancy. *ACOG Pract Bull*. 2018;132(1):e1-17.
37. Rodger MA, Hague WM, Kingdom J, Kahn SR, Karovitch A, Sermer M, et al. Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): A multinational open-label randomised trial. *Lancet* [Internet]. 2014;384(9955):1673-83. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60793-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60793-5)
38. American College of Obstetricians and Gynecologists - ACOG. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists - Inherited Thrombophilias in Pregnancy. 2018;132(1):e18-34.
39. Lameijer H, Aalberts JJJ, van Veldhuisen DJ, Meijer K, Pieper PG. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants during pregnancy; a systematic literature review. *Thromb Res* [Internet]. 2018;169(July):123-7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.07.022>
40. Galambosi P, Hiilesmaa V, Ulander VM, Laitinen L, Tiitinen A, Kaaja R. Prolonged low-molecular-weight heparin use during pregnancy and subsequent bone mineral density. *Thromb Res* [Internet]. 2016;143:122-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2016.05.016>
41. Verbruggen M, Mannaerts D, Muys J, Jacquemyn Y. Use of ticagrelor in human pregnancy, the first experience. *BMJ Case Rep*. 2015;2015:1-2.
42. D'Souza R, Ostro J, Shah PS, Silversides CK, Malinowski A, Murphy KE, et al. Anticoagulation for pregnant women with mechanical heart valves: A systematic review and meta-Analysis. *Eur Heart J*. 2017;38(19):1509-16.
43. Queensland Clinical Guidelines: Maternity and Neonatal Clinical Guideline Venous thromboembolism (VTE) prophylaxis in pregnancy and the puerperium. *Queensl Gov* [Internet]. 2014;1-25. Available from: [www.health.qld.gov.au/qcg](http://www.health.qld.gov.au/qcg)
44. Moriuchi K, Chigusa Y, Kondoh E, Murakami R, Ueda Y, Mogami H, et al. Enoxaparin administration within 24 hours of caesarean section: a 6-year single-centre experience and patient outcomes. *J Obstet Gynaecol (Lahore)* [Internet]. 2019;39(4):451-4. Available from: <https://doi.org/10.1080/01443615.2018.1527300>

45. Rohailla S, Malinowski AK, Gandhi S, McLeod A, Nisenbaum R, Shehata N. The Approach to Peripartum Management of Anticoagulation: A Multidisciplinary Survey. *J Obstet Gynaecol Canada* [Internet]. 2018;40(7):888-895.e6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2017.10.010>
46. Seeho SKM, Nippita TA, Roberts CL, Morris JM, Nassar N. Venous thromboembolism prophylaxis during and following caesarean section: A survey of clinical practice. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2016;56(1):54-9.
47. Leffert LR, Dubois HM, Butwick AJ, Carvalho B, Houle TT, Landau R. Neuraxial Anesthesia in Obstetric Patients Receiving. 2017;125(1):223-31.
48. Leffert L, Landau R. Integrating the New Thromboprophylaxis Guidelines into Obstetric Anesthesia Practice. *Anesth Analg*. 2016;123(4):809-11.
49. Collins J, Bowles L, MacCallum PK. Prevention and management of venous thromboembolism in pregnancy. *Br J Hosp Med*. 2016;77(12):C194-200.
50. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, Brown DL, Kayser Enneking F, Heit JA, et al. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: Defining the risks (The Second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation). *Reg Anesth Pain Med*. 2003;28(3):172-97.



## Capítulo 7 - Anexos

Tabela 11 - Risco de TEV nas diferentes Trombofilias Adquiridas (adaptado da ACOG) (38)

	Prevalência na população geral (%)	Risco de TEV na gravidez (sem história pessoal)(%)	Risco de TEV na gravidez (com história de TEV prévio)(%)	Percentagem de todos os TEV (%)
Factor V de Leiden (heterozigotia)	1-15	0,5-3,1	10	40
Factor V de Leiden (homozigotia)	<1	2,2-14,0	17	2
Mutação do gene da protrombina (heterozigotia)	2-5	0,4-2,6	>10	17
Mutação do gene da protrombina (homozigotia)	<1	2-4	>17	0,5
Factor V de Leiden E mutação do gene da protrombina (heterozigotia composta)	0,01	4-8,2	>20	1-3
Défice de Antitrombina	0,02	0,2-11,6	40	1
Défice de Proteína C	0,2-0,4	0,1-1,7	4-17	14
Défice de Proteína S	0,03-0,13	0,3-6,6	0-22	3

