

Trombofilias e perdas embriofetais

Thrombophilia and recurrent miscarriages

Brazão ML, Silva AS, Gaspar J, Barros C, Pereira H, Araújo JN

Resumo

As trombofilias hereditárias e adquiridas estão associadas a perdas embrio-fetais recorrentes. A terapêutica antitrombótica pode restabelecer o balanço hemostático e melhorar o prognóstico gestacional.

Neste artigo, os autores fazem uma introdução sobre as trombofilias que têm sido implicadas em patologias gestacionais, abordando ainda alguns aspectos terapêuticos e profiláticos do tromboembolismo venoso durante a gravidez.

Palavras chave: Tromboembolismo, perdas embriofetais, heparinas de baixo peso molecular, trombofilias.

Abstract

Hereditary and acquired thrombophilia are associated with recurrent miscarriages. Anti-thrombotic therapy can re-establish the haemostatic balance and improve the prognosis during pregnancy.

In this article, the authors make an introduction to thrombophilia associated with obstetric complications, including some therapeutic and prophylactic aspects, of thromboembolic events during pregnancy.

Key words: Thromboembolism, miscarriages, low molecular weight heparin, thrombophilia.

INTRODUÇÃO

Já no século passado Virchow, descreveu os mecanismos da trombose, salientando a lesão da parede vascular, os estados de estase venosa e as alterações da composição do sangue, os quais são conhecidos como estados de hipercoagulabilidade. Assim, surge o conceito de trombofilia que consiste num conjunto de distúrbios caracterizados por promoverem alterações na coagulação sanguínea, as quais condicionam um maior risco para trombose.

A doença tromboembólica venosa é uma causa importante de morbidade e mortalidade obstétrica, mas a verdadeira incidência da trombose venosa profunda (TVP) durante os períodos de gestação e pós parto ainda não está totalmente estabelecida.¹ De um modo geral, podemos afirmar que na grávida, existe um risco seis a dez vezes maior de ocorrência do tromboembolismo venoso (TEV) e que a TVP incide em 1 a 2 casos por 1000 gestações. Tradicionalmente, o risco de trombose na gravidez é considerado maior durante o terceiro trimestre de gestação e, especialmente, no puerpério (período de seis semanas após o parto).^{1,2}

Vários factores podem associar-se e contribuir para o desenvolvimento do TEV durante a gestação. A estase venosa, quer pelo aumento da distensibilidade e capacitância venosa, demonstrável no primeiro trimestre (com conseqüente redução da velocidade de fluxo venoso nos membros inferiores), quer pela compressão da veia cava inferior e da veia ilíaca esquerda pelo útero grávido, é provavelmente o principal substrato fisiopatológico. Níveis aumentados de fibrinogénico e de outros factores da coagulação, especialmente II, VII, e X, e diminuídos dos seus inibidores naturais (antitrombina III, proteína C e S), bem como a redução da actividade fibrinolítica durante a gestação, produzem um estado relativo de hipercoagulabilidade.²

O trauma das veias pélvicas durante o parto vaginal, e a lesão tecidual durante a cesariana, podem contribuir para a trombose venosa no puerpério imediato.^{2,3}

São considerados factores de risco associados ao desenvolvimento de TVP na gravidez, antecedentes de TEV ou de flebite superficial, idade superior a 30 anos, obesidade, permanência prolongada no leito, trombofilia hereditária, multiparidade e cesariana entre outros, (*Quadro I*). É importante salientar, que cerca de 50% das grávidas que apresentam um episódio de TVP das extremidades inferiores, associado a história pessoal ou familiar de trombose, é portadora de alguma trombofilia.^{3,4}

As perdas embrio-fetais precoces (inferiores a 3

QUADRO I

Factores de risco para TEV na gravidez e puerpério

Pré existentes	De novo ou transitórias
TEV prévio	Procedimentos cirúrgicos na gravidez e puerpério (curetagem)
Trombofilia hereditária	Desidratação
Deficiência de AT III	Síndrome de hiperestimulação ovárica
Deficiência de proteína C	Infecção grave
Deficiência de proteína S	Pielonefrite,
Factor V Leiden	Imobilização (> 4 dias em repouso no leito)
Mutação do gene da protrombina	Pre-eclâmpsia
SAAF adquirido anticoagulante lúpico, anticorpos anti cardiolipina	Perdas sanguíneas em excesso
Idade > 35 anos	Viagens de longo curso
Obesidade (IMC > 30 kg/m ²) na pre concepção e na gravidez precoce	Parto prolongado
Paridade > 4	<i>Midcavity instrumental delivery</i>
Grandes veias varicosas	Imobilidade pós parto
Paraplegia	
Anemia das células falciformes	
Doenças inflamatórias (Doença inflamatória do intestino)	
Algumas doenças médicas (Síndrome nefrótica, doenças cardíacas)	
Doenças mieloproliferativas	
Policitemia Vera	

semanas de gestação) classificam-se em dois tipos segundo o momento em que ocorrem:

1) aborto clínico, definido como a interrupção da gravidez quando a presença do saco embrionário já se evidencia ecograficamente (5 a 6 semanas de amenorreia) e

2) aborto pré-clínico ou perda gestacional precoce, que se define como a presença de um teste de gravidez positivo sem visualização ecográfica do saco gestacional.⁴

As perdas gestacionais precoces são muitas vezes subdiagnosticadas, já que se trata de gravidezes que terminaram muito precocemente, antes do atraso menstrual, e como tal passam habitualmente despercebidas.⁴

O aborto espontâneo, precoce, recorrente, definido como duas ou mais perdas embrio-fetais consecutivas, afecta cerca de 2-3% das mulheres em idade fértil. Na sua etiologia incluem-se factores genéticos, anatómicos, microbiológicos, endócrinos, metabólicos e imunológicos. No entanto, em cerca de 50% dos casos não se identifica factor causal. O risco de recorrência

aumenta com o número de abortos prévios (30% na presença de 2 abortos e 35% na presença de 3). As etiologias anteriormente mencionadas consideram-se, em geral, como causas de aborto clínico, enquanto que a maioria das causas das perdas gestacionais precoces permanecem inexplicadas.⁵

O sucesso gestacional depende de uma apropriada invasão trofoblástica e de uma adequada circulação útero-placentária. Alterações nessa rede vascular relacionam-se com várias patologias gestacionais, entre elas: abortos, óbito fetal, restrição de crescimento intra uterino (RCIU), pré-eclâmpsia e descolamento prematuro da placenta normalmente inserida (DPP-NI). Estudos recentes mostram que as trombofilias de causas hereditárias parecem estar relacionadas com estas patologias, uma vez que interferem com a invasão trofoblástica e a vasculatura placentária.⁵

O *Quadro II* mostra algumas trombofilias hereditárias e a sua relação com patologias gestacionais.⁶

É importante que o obstetra fique atento à possibilidade da associação entre os síndromes hipertensivos na gravidez, principalmente o síndrome HELLP (he-

QUADRO II

Patologias gestacionais associadas com trombofilias

Trombofilias	Aborto	RCIU	Pré - eclampsia	S. HELLP
Deficiência de Antitrombina III	++	++	+	-
Deficiência de Proteína C	+	++	+	-
Deficiência de Proteína S	+	++	+	+
Desfibrinogenémia	+	+	-	-
Resistência à Proteína C activada	+	++	++	-
Factor V de Leiden	++	++	++	+
Hiperhomocisteinémia	+	+	+	+
Mutação do factor II	-	+	-	-
SAAF	++	++	++	+
Factores combinados	++	++	++	+

mólise, elevação das enzimas hepáticas e diminuição do número de plaquetas), com trombofilias herdadas ou adquiridas, com o objectivo de realizar o diagnóstico e a conduta adequada.⁶

Os estados trombofílicos que predisõem à trombose, dividem-se em dois grupos: Trombofilias primárias, hereditárias ou congénitas (deficiência de Antitrombina III, deficiência de Proteína C, deficiência de Proteína S, Desfibrinogenémia, Resistência à proteína C activada / Factor V de Leiden, hiperhomocisteinémia, mutação G20210A do gene da protrombina etc) e Trombofilias secundárias ou adquiridas dentro das quais se destaca a síndrome dos anticorpos antifosfolípidos (SAAF) (*Quadro III*).⁷

Em que doentes deve ser feita a pesquisa de trombofilias hereditárias?^{7,8,9}

- Todas as doentes com TEV independentemente da idade de início (antes ou após os 45 anos), das circunstâncias da trombose (com ou sem factor predisponente) ou da gravidade das manifestações clínicas;
- A presença de neoplasia maligna, é um critério de exclusão, excepção feita para as neoplasias hematológicas;
- Todas as mulheres com complicações na gravidez, além do TEV:
 - Três ou mais episódios de perda fetal precoce (1º trimestre).
 - Duas ou mais perdas no 2º trimestre.

- Uma perda no 3º trimestre.
- Mulheres com pré-eclâmpsia e RCIU graves ou DPPNI;
- História familiar ou pessoal de TEV;
- Mulheres assintomáticas, familiares em primeiro grau de portadores de trombofilias;
- Mulheres assintomáticas com história familiar de TEV, devem ser pesquisadas antes de iniciarem anticoncepcionais orais, terapêutica hormonal de substituição ou pensarem numa gestação.
- Mulheres com TEV prévio devem ser submetidas a rastreio para pesquisa de trombofilias adquiridas ou hereditárias idealmente antes de engravidarem.

É importante salientar que se o rastreio for feito durante a gravidez ou em episódio agudo de TEV deve ser feita a confirmação do diagnóstico 6 meses após o parto, e que na deficiência de Vitamina B6, B12 e ácido fólico existem falsos doseamentos da homocisteinemia (hiperhomocisteinemia adquirida).

TROMBOPROFILAXIA DURANTE A GRAVIDEZ E PUERPÉRIO

Durante a gravidez devemos considerar 3 fases nas quais, por motivos diferentes ou associação de factores, tornam a mulher mais predisposta ao TEV: O período da gravidez propriamente dita, o trabalho de parto e o puerpério (até seis semanas pós parto).

Embora bem estabelecida para o tratamento de condições envolvendo o sistema cardiovascular, a anticoagulação ainda é controversa durante a gravidez. No entanto, o reconhecimento do SAAF, veio questionar a estratégia terapêutica na grávida, uma vez que nesta patologia é necessário prevenir trombozes e perdas fetais.^{10,11}

A trombofilia em gestantes, constitui um desafio à equipa materno fetal. Na gravidez existe um maior risco (6 a 10 vezes mais) de TEV o qual é maior durante o puerpério.

Antes da decisão de iniciar ou não terapêutica ou profilaxia do TEV na gravidez, é fundamental estratificar o risco.

As trombofilias de Alto Risco e que exigem uma vigilância mais apertada e uma abordagem terapêutica

QUADRO III

Trombofilias hereditárias e adquiridas

TROMBOFILIAS

Hereditárias:

Mutação do Factor V de Leiden / resistência à proteína C activada

Mutação do gene da protrombina

Mutação da MTHFR

Deficiência de AT III

Deficiência da proteína C

Deficiência da proteína S

Desfibrinogenémia

Adquiridas:

SAAF

Mistas:

Hiperhomocisteinemia

Aumento da actividade do factor VIII

Fibrinogénio

QUADRO IV

Trombofilias Major (Alto risco)

Trombofilias major / alto risco trombótico

Deficit de ATIII

SAAF

Homozigotias para o factor V de Leiden (FVL) e do gene da protrombina (PTG20210A)

Défices combinados (heterozigotia FVL + PT20210A)

Outros

mais agressiva são: o défice de antitrombina III, a síndrome de anticorpos antifosfolípidos, as homozigotias para o factor V Leiden e para a Protrombina G20210A e os défices combinados (heterozigotia para o factor V Leiden associado à heterozigotia para a Protrombina G20210A), (*Quadros IV e V*).

Os cumarínicos, oferecem vantagens como, administração oral, boa disponibilidade e fácil monitorização. Estes fármacos no entanto, atravessam a placenta e condicionam risco de embriopatia (cuja incidência é de 6%, e ocorre durante o primeiro tri-

mestre de gestação), bem como de hemorragias fetais e placentárias.^{11,12}

A heparina não atravessa a placenta e oferece maior segurança fetal. No entanto a sua biodisponibilidade variável e difícil monitorização, aumentam o risco de trombose materna. Por outro lado, a via subcutânea dificulta a adesão ao tratamento.¹²

A heparina fraccionada (HF), ou de baixo peso molecular (HBPM) veio nos últimos anos revolucionar a terapêutica antitrombótica na grávida. As suas vantagens sobre as heparinas não fraccionadas são várias: mais antitrombóticas e menos hemorrágicas (acção inibitória mais selectiva sobre o factor X activado do que sobre a trombina); semivida mais longa com intervalos de administração mais alargados; biodisponibilidade de 90% por via subcutânea; menor necessidade de monitorização da actividade antifactor Xa; menor risco de osteopenia e trombocitopenia (menor activação plaquetária). Além de todas estas vantagens, as moléculas de HBPM são, suficientemente grandes para não atravessarem a barreira placentária, não causando hemorragia fetal e teratogenicidade. De facto, nos últimos anos as HBPM aparecem como uma alternativa em relação às heparinas padrão, não fraccionadas (HNF) e constituem uma escolha de muitos protocolos terapêuticos, assim:¹²

1 – Grávidas com trombofilias, e sem TEV prévio, não devem receber profilaxia por rotina, devendo fazer-se estratificação individual do risco (*Quadro V*). A excepção deve ser feita para a deficiência de antitrombina III, e possivelmente para a homozigotia das mutações do factor V de Leiden e do gene da protrombina, uma vez que estas trombofilias são de alto risco para doença tromboembólica e requerem terapêutica com HBPM durante toda a gestação e no puerpério, (*Quadro VI*). No caso particular do défice de antitrombina III, níveis de antitrombina III inferiores a 30% dos valores de referência implicam o tratamento com concentrados de antitrombina III ou plasma fresco de forma a prevenir a trombose neonatal fatal.

As mulheres com trombofilias hereditárias ou adquiridas, devem fazer varfarina nas 6 semanas após o parto, mesmo que não tenham feito tromboprofilaxia durante a gravidez, se tiverem outros factores de risco.

Mulheres assintomáticas, com trombofilias adquiridas ou hereditárias podem ser seleccionadas para fazer tromboprofilaxia pré ou pós natal consoante o tipo de

QUADRO V

Avaliação do risco de TV na gravidez

Antecedentes de TV	
TEV relacionado com gravidez ou trombose venosa cerebral ou TEP maciço ou TEV na infância (<16 anos)	6
TEP ou TVP proximal espontâneos	3
TEP ou TVP proximal induzidos por factor de risco transitório e identificado	2
TVP distal espontânea	2
TVP distal induzida por factor de risco transitório e identificado	1
Se antecedentes de trombose venosa presentes	
Antecedentes de TEV recorrente	3
Trombose venosa residual	3
História recente de TEV (< 2 anos)	2
Hipercoagulabilidade confirmada	
Deficiência de antitrombina III, Anticoagulante lúpico, Anticorpos antifosfolípidos	6
Trombofilia combinada	3
Deficiência de proteína C, Deficiência de proteína S, Mutação Factor V Leiden heterozigotia, mutação Protrombina G20210A heterozigotia	1
Ausência de hipercoagulabilidade confirmada, mas história familiar de TEV recorrente e grave	1
Factores de risco relacionados com a gravidez actual	
Repouso no leito, imobilização	2
Gravidez múltipla	1
Idade superior a 35 anos	1
Obesidade (Índice de massa corporal superior a 30)	1
PONTUAÇÃO TOTAL: <3 Não é necessário fazer tromboprofilaxia 3 – 5 Tromboprofilaxia apenas no 3º trimestre ≥ 6 Iniciar imediatamente Tromboprofilaxia	
Dargaud e Col. Int J Gynecol Obst 2005;90:203-207	

trombofilia e a presença de outros factores de risco.

2 – Nas grávidas que apresentam outras trombofilias que não se enquadram nas descritas no item 1, e que não têm história de tromboembolismo ou nenhum antecedente de mau prognóstico obstétrico, não está indicada a profilaxia com heparina durante a gestação, estando indicada no pós-parto nos casos de cesariana. Nesta situação, a anticoagulação deverá ser feita por 4 a 6 semanas.

3 – Grávidas com ou sem outras trombofilias hereditárias ou adquiridas (trombofilias Minor), que desenvolvem trombose venosa na gestação, de-

vem fazer terapêutica com HBPM durante 4 meses e depois manter profilaxia com HBPM até ao fim da gravidez. Após o parto poderão iniciar anticoagulação oral e sobreposição com HBPM até obter um INR terapêutico. A duração dessa anticoagulação vai depender da localização e da gravidade do fenómeno tromboembólico.

Não está provado se a profilaxia é necessária durante a gravidez, especialmente em doentes com deficiência de Proteína S, sabemos apenas que cada caso deve ser considerado isoladamente.

4 – Se a hiperhomocisteinémia for o único defeito da

QUADRO VI

Doses terapêuticas e profiláticas da HBPM durante a gravidez

Profilaxia	Enoxaparina (100 U / mg)	Dalteparina	Tinzaparina
Peso normal (50–90 kg)	40 mg / dia	5000 unidades / dia	4500 unidades / dia
Peso < 50 kg	20 mg / dia	2500 unidades / dia	3500 unidades / dia
Peso > 90 kga	40 mg 12-12 horas	5000 unidades 12-12 horas	4500 unidades 12-12 horas
Doses profiláticas maiores	40 mg 12-12 horas	5000 unidades 12-12 horas	4500 unidades 12-12 horas
Dose terapêutica	1 mg/kg 12-12 horas	90 unidades / kg 12-12 horas	90 unidades / kg 12-12 horas

Índice de massa corporal > 30 no início da gravidez

coagulação deverá ser efectuada suplementação com vitaminas B6, B12 e ácido fólico antes e durante toda a gravidez. Apesar de não existirem ensaios clínicos que sustentem esta conduta, a toxicidade desta terapêutica é nula e, por outro lado, o ácido fólico tem a vantagem de reduzir a ocorrência de defeitos do tubo neural. Devemos considerar a utilização de HBPM nas grávidas com hiperhomocisteinémia, cujos níveis não descem com as vitaminas, se houver antecedentes de tromboembolismo ou surgirem complicações obstétricas típicas das trombofilias.

5 – SAAF Apesar desta síndrome, ser uma causa tratável de perda fetal, o tratamento da SAAF durante a gestação, ainda é bastante controverso, principalmente devido à falta de estudos clínicos prospectivos controlados. Os esquemas avaliados até ao presente, incluem o uso de aspirina, heparina, prednisolona e globulina.^{12,13} Como regra geral, grávidas com anticorpos antifosfolípidos sem qualquer manifestação decorrente ou atribuível a estes anticorpos não são tratadas profilaticamente. Entretanto, na presença de altos títulos de anticorpos anticardiolipinas está indicado o uso de aspirina 100 mg/dia, como anti-agregante plaquetário, desde que não haja contra-indicação. Para doentes com quadros de tromboes vasculares de repetição, impõe-se a anticoagulação inicial com HBPM, e posteriormente manutenção com anticoagulante oral por tempo indeterminado, mantendo o INR entre 3,0 e 3,5. Para abortos recorrentes, preconiza-se o uso de aspirina 100 mg/dia do início da gravidez até à 12ª semana de gestação e posteriormente de HBPM até 6 semanas após a resolução da gestação. O uso de corticosteróides associado a este esquema, está justificado em duas situações: (1) quando a SAAF for secundária a outra doença difusa

do tecido conjuntivo em actividade, e (2) quando a contagem de plaquetas for inferior a 70.000/mm³, com o intuito de aumentar o número de plaquetas. A substituição do anticoagulante oral pela heparina é obrigatória na gravidez, pelos efeitos teratogénicos dos anticoagulantes orais. A globulina endovenosa e a plasmaferese foram utilizados em poucos casos para o tratamento de abortos recorrentes, apesar do tratamento anticoagulante convencional. No entanto, o alto custo e a falta de estudos bem conduzidos não permite concluir sobre a sua eficácia.^{12,13}

A estratégia terapêutica actual que tem ganho mais adeptos, é o uso de HBPM associada à aspirina na dose de 100 mg/dia. Assim, mulheres com SAAF e com antecedentes trombóticos ou complicações obstétricas devem, além da aspirina em baixa dose (iniciada preferencialmente no período pré-concepcional), fazer HBPM em dose terapêutica durante a gravidez e pós-parto (6-8 semanas). Devido ao risco de trombose arterial, a anti-agregação plaquetária com aspirina ou outro antiagregante, como o clopidogrel, deverá ser mantido, a longo prazo. Alguns estudos mostram que com este esquema, os resultados obstétricos da SAAF no que diz respeito à frequência de sobrevivência fetal, passaram de 19% para 70%.¹³

A terapêutica da SAAF na gravidez com corticosteróides ou com imunoglobulina intra-venosa não demonstrou melhor eficácia que as referidas atrás.

A anticoncepção em doentes portadoras desta síndrome reveste-se de enorme magnitude, tendo em vista o ainda pobre resultado perinatal. Recomenda-se o dispositivo intra-uterino (apesar do risco de infecção na vigência de corticoterapia), evitar o uso de anticoncepcionais hormonais orais à base de estrogénico por determinar maior risco tromboembólico;

QUADRO VII

Abordagem das trombofilias Major

Trombofilias major / alto risco trombótico: abordagem	
Assintomáticas Sem antecedentes trombóticos ou obstétricos	Antecedentes obstétricos 2 ou mais eventos trombóticos espontâneos 1 evento espontâneo grave (embolia pulmonar quase fatal, trombose cerebral, mesentérica ou da veia cava superior)
Pré concepção: AAS (SAAF) Gravidez: AAS (SAAF) HBPM (terapêutica) Pós parto: HBPM (terapêutica) ou anticoagulação oral 6 a 8 semanas Antiagregação plaquetária indefinida (SAAF)	Pré concepção: AAS (SAAF) Gravidez: AAS (SAAF) HBPM (terapêutica) Pós parto: HBPM (terapêutica) ou anticoagulação oral 6 a 8 semanas, ponderar anticoagulação indefinida. Antiagregação plaquetária indefinida (SAAF)

permitem-se, assim, os anticoncepcionais com progestágeno (minipílula); a laqueação das trompas deve ser recomendada nos casos de nefropatia grave ou doença sistémica. No diagnóstico diferencial dessa síndrome, havendo história familiar de trombose, impõe-se o estudo das trombofilias hereditárias.¹⁴

6 – Outra situação que pode suscitar dúvidas de conduta tem a ver com **grávidas com antecedentes de trombose venosa com factor de risco transitório bem identificado, e que após investigação não têm trombofilia**. Nesses casos deverá ser efectuada apenas profilaxia com HBPM durante 6 semanas após o parto. Se estas grávidas necessitam também de trombopprofilaxia durante a gravidez, é controverso. Existem evidências de que se o TEV prévio esteve associado com factor de risco temporário, como trauma, a trombopprofilaxia não é necessária. No entanto, se o TEV prévio esteve associado a factor de risco relacionado com estrogénios, como uso de contraceptivos orais ou gravidez, ou se existe outro factor de risco como obesidade, a trombopprofilaxia está indicada.

Mulheres sem trombofilia e com TEV prévio, devem fazer trombopprofilaxia com HBPM durante o puerpério.

É razoável não fazer trombopprofilaxia em grávidas com um único episódio de TEV prévio, associado a factor de risco conhecido já resolvido.

Mulheres com TEV prévio recorrente e história familiar de TEV em parente de primeiro grau devem receber trombopprofilaxia com HBPM durante a gravidez e pelo menos 6 semanas pós parto.¹⁵

7 – A evidência recente, recomenda que nas **grávidas com trombofilia e TEV prévio** deve ser efectuada trombopprofilaxia durante a gravidez e nas 6 semanas pós parto. No caso da deficiência de ATIII as doses profiláticas de HBPM devem ser aumentadas (*Quadro VI*).

AGENTES USADOS NO TRATAMENTO E NA PROFILAXIA DO TEV NA GRAVIDEZ

Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM)

São os agentes de escolha para trombopprofilaxia na gravidez sendo tão eficazes e mais seguros que a heparina não fracionada (menor risco de trombocitopenia e de osteoporose).

Podem provocar reacções alérgicas cutâneas as quais podem exigir substituição por outro preparado de heparina ou mesmo conversão a heparinoides.

Estudos actuais têm revelado que em mulheres grávidas com função renal normal, não é necessário dosear os níveis de actividade anti Xa quando a HBPM é feita em dose profilática. No caso particular da deficiência de AT III é importante fazer a monitorização anti Xa pois por vezes é necessário aumentar a dose de HBPM.

QUADRO VIII

Abordagem das trombofilias Minor

Trombofilias minor / risco trombótico moderado: abordagem	
Ausência de eventos tromboembólicos anteriores ou de complicações adversas da gravidez	Evento tromboembólico anterior Complicação adversa da gravidez
<p>Gravidez:</p> <p>Não necessita tratamento</p> <p>Se outros factores de risco, ponderar HBPM (Profilaxia)</p> <p>Pós parto:</p> <p>Se cesariana, familiar do 1º grau afectado ou outros factores de risco HBPM (Profilaxia)</p> <p>6 a 8 semanas</p>	<p>Gravidez:</p> <p>HBPM (Profilaxia)</p> <p>Se outros factores de risco HBPM (Terapêutica)</p> <p>Pós parto:</p> <p>HBPM (Profilaxia)</p> <p>6 a 8 semanas</p>

Embora o risco de trombocitopenia induzida pela HBPM seja negligenciável, os *guidelines* actuais, recomendam o doseamento de plaquetas 1 semana após início da tromboprolifaxia.

Nas mulheres que em consequência de TEV prévio, fazem uso de anticoagulantes orais a longo termo, devem ser dadas maiores doses profiláticas ou mesmo doses terapêuticas de HBPM.

A HBPM é o agente de escolha terapêutica mais adequado para tromboprolifaxia pós parto em mulheres que fizeram HBPM durante a gestação ou naquelas que requerem apenas 3 a 5 dias de terapêutica pós parto.¹⁵

Aspirina em baixas doses

Baixas doses de aspirina, são seguras na gravidez. No entanto não existem estudos que recomendem o seu uso isolado para tromboprolifaxia em geral.

Aspirina na dose de 100 mg associada a HBPM está actualmente preconizada para tromboprolifaxia em casos de SAAF.¹⁵

Anticoagulantes orais

Os anticoagulantes orais devem ser evitados durante a gravidez especialmente entre a 6ª e a 12ª semana de gestação devido ao risco associado de teratogenicidade (5%), abortos, hemorragia fetal e materna e problemas neurológicos.

De facto, os anticoagulantes orais podem causar o DPPNI, uma embriopatia característica, alterações do sistema nervoso central (SNC) e hemorragia fetal. A

embriopatia varfarínica é caracterizada pela hipoplasia nasal e/ou a não consolidação das epífises, e está associada com a exposição à varfarina entre a 6ª e a 12ª semanas de gestação. As alterações do SNC incluem displasia da linha media dorsal com agenesia do corpo caloso, atrofia da linha media cerebelar, displasia da linha media ventral com atrofia óptica e amaurose, e hemorragia. Ao contrário da embriopatia varfarínica que tem sido documentada apenas no primeiro trimestre, as alterações do SNC, podem ocorrer após a exposição varfarínica em qualquer altura da gestação. Enquanto a incidência destas alterações do SNC parece ser reduzida, (<5%) as suas sequelas a longo prazo são mais devastadoras do que aquelas associadas à embriopatia varfarínica. Quando a varfarina é usada de forma contínua durante toda a gestação, o trauma do parto pode levar a hemorragia fetal significativa. Por estas razões a varfarina não deve ser usada no primeiro nem no fim do terceiro trimestre, havendo algumas correntes que a contra indicam em qualquer altura da gravidez.

A varfarina não passa para o leite materno, sendo segura na amamentação. No entanto pelo risco de hemorragia pós parto e hematoma perineal, requer monitorização do INR. Assim nos casos em que só são necessários 3 a 5 dias de tromboprolifaxia, não estão indicados os anticoagulantes orais mas sim a HBPM.

Quando se opta por fazer varfarina, esta deve ser iniciada no 2º ou no 3º dia pós parto, mantendo em associação com HBPM (que deve ser iniciada logo após o parto) até INR > 2.0 durante 2 dias consecutivos.¹⁵

Meias de compressão elástica

As meias de compressão elástica podem ser usadas durante a gravidez e durante 6 a 12 semanas pós parto especialmente nas mulheres com antecedentes de TEV, portadoras de trombofilias acamadas ou quando em viagem.¹⁵

CUIDADOS A TER NA TROMBOPROFILAXIA, DURANTE O TRABALHO DE PARTO E PÓS PARTO

Todas as mulheres grávidas que estejam a fazer HBPM, e entrem em trabalho de parto, devem ser aconselhadas a suspender a respectiva HBPM e dirigir-se ao hospital ou maternidade passando a terapêutica a ser orientada pela equipa médica.

As alterações protrombóticas da coagulação associadas com a gravidez, são máximas imediatamente a seguir ao parto; assim a trombopprofilaxia deve continuar no puerpério. A dose no pós parto deve ser orientada consoante o tipo de HBPM: enoxaparina 40 mg, dalteparina 5000 iu, tinzaparina 50 units/kg.

A anestesia epidural, deve ser discutida com o anestesista. É importante discutir com a grávida antes do parto, as implicações do tratamento com HBPM para a anestesia espinhal ou epidural. No sentido de minimizar o risco de hematoma epidural, a técnica de anestesia epidural não deve ser iniciada antes de 12 horas de suspensão da HBPM em dose profilática ou 24 horas se dose terapêutica. A HBPM não deve ser reiniciada antes de 4 horas após a inserção ou remoção do cateter epidural e a cânula não deve ser removida dentro de 10 – 12 horas da mais recente injeção de HBPM. No caso de cesariana, o risco de hematoma é de 2%. Neste caso a grávida deve fazer a dose profilática de HBPM na véspera da mesma, no dia de manhã não fazer e a mesma ser reintroduzida não menos de 3 horas após a cesariana ou 4 horas após a inserção ou remoção do cateter epidural.

Mulheres com alto risco de hemorragia, com factores de risco como hemorragia major na gravidez, coagulopatias, hematoma progressivo da ferida, suspeita de hemorragia intra abdominal e hemorragia pós parto, podem ser melhor controladas com heparina

não fracionada. A heparina não fracionada tem uma semivida menor que a HBPM existindo maior experiência com o sulfato de protamina para reverter a sua actividade.

Se durante a trombopprofilaxia, a grávida desenvolver hemorragia, a HBPM deve ser suspensa. É importante lembrar que perdas sanguíneas em excesso e transfusões de sangue, são factores de risco para TEV, pelo que a trombopprofilaxia deve ser iniciada ou reinstituída logo que o risco imediato de hemorragia seja reduzido.¹⁶ ■

Bibliografia

1. Benner B. Inherited thrombophilia and pregnancy loss. *Thromb Haemost* 1999; 82: 635-640
2. Rosendaal FR. (1999) Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 353: 1167-1173.
3. Federman DG, Kirsner RS. An Update on Hypercoagulable Disorders. *Arch Intern Med* 2001; 161:1051-1056.
4. Martinelli I, De Stefano V, Taioli E et al. Inherited thrombophilia and first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. *Thromb Hemost* 2002; 87: 791-795.
5. Martinelli I, Legnaci C, Bucciarelli P et al. Risk of pregnancy – related venous thrombosis in carriers of severe inherited thrombophilia. *Thromb Haemost* 2001; 86:800-803.
6. Franco RF. Trombofilias hereditárias. *Medicina*, Ribeirão Preto 2001; 34: 248-257.
7. Franco RF, Reitsma PH. (2001) Genetic risk factors of venous thrombosis. *Human Genetics* 2001; 109: 369-384.
8. Bokarewal MI, Bremme K, Blomback M. Arg 506-Gln mutation in factor V and risk of thrombosis during pregnancy. *Br J haematol* 1996; 92:473-478.
9. Kiekebusch G, Perucca EP. Trombofilias hereditárias. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2003; 68(5): 424-429.
10. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996; 348:913-916.
11. Lane DA, Grant PJ. (2000) Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease. *Blood* 95: 1517-1532.
12. Silveira PRM. Trombose Venosa Profunda e gestação: aspectos etiopatogénicos e terapêuticos. *J Vasc BR* 2002; 1 (1): 65-70.
13. Riszatti EG, Franco RF. Tratamento do tromboembolismo venoso - Simpósio Hemostasia e trombose, Capítulo V, 2003: 269-275.
14. Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J med* 1999; 340:9-13.
15. Vilela SV, Jesus NR, Levy RA. Anticoagulação durante a gestação. *Rev Bras Reumatol* 2002; 42 (5): 311 -316.
16. Thromboprophylaxis during pregnancy, labour and after vaginal delivery; RCOG Guideline nº 37 2004.