

DOENÇA TROMBOEMBÓLICA NA GESTAÇÃO

THROMBOEMBOLIC DISEASE IN PREGNANCY

MAYRA SETTE ROTSEN JUNQUEIRA*; LEONARDO LOPES TONANI*; FERNANDO DE SIQUEIRA RIBEIRO*; JULIANA MOYSÉS LEITE**;
PAULA CRISTINA SOARES***; JOSÉ HELVÉCIO KALIL DE SOUZA****

RESUMO

A doença tromboembólica é das principais causas de morbimortalidade materna. Fatores inerentes à gestação, trombofilias, obesidade, infecção, parto operatório, entre outros, predispõem a mulher grávida a risco cinco vezes mais alto de desenvolver a doença. A mortalidade por embolia pulmonar pode ocorrer em até 15% dos casos não tratados de trombose venosa profunda, evidenciando a necessidade de terapêutica adequada. O diagnóstico deve ser preciso, uma vez que a anticoagulação é prolongada e tem grande impacto na vida da paciente. Este trabalho revê a literatura sobre trombose venosa profunda e embolia pulmonar, fatores de risco, diagnóstico, tratamento e profilaxia.

Palavras-chave: Doença tromboembólica. Gestação. Anticoagulação.

INTRODUÇÃO

A doença tromboembólica tem sido considerada, na última década, uma das principais causas de morbimortalidade materna. Incide em aproximadamente 0,05-0,3% das gestações, ocorrendo com igual frequência nos três trimestres e no pós-parto. Em gestantes com história prévia de tromboembolismo, o risco de recorrência atinge 12%.^{1,2}

O tromboembolismo pulmonar ocorre em 15 a 25% dos casos de trombose venosa profunda (TVP) não tratada, sendo responsável por taxa de mortalidade materna de 12 a 15%, sendo necessário tratamento adequado uma vez diagnosticado o quadro trombótico.³

FATORES DE RISCO

Vários fatores de risco inerentes à gestação predispõem ao desenvolvimento de tromboembolismo, de forma que sua incidência é cinco vezes maior na gestante quando comparada à mulher não grávida.³

Os fatores de risco associados à gestação compõem três grupos de acordo com a tríade de Virchow (hipercoagulabilidade, estase venosa e lesão endotelial).

Os fatores que contribuem para o estado de hipercoagulabilidade são:

- aumento dos pró-coagulantes II, VII, IX, X, XII,
- aumento de quase 100% do fibrinogênio,
- aumento da agregação plaquetária,
- diminuição do co-fator proteína S,
- aumento da resistência à proteína C ativada (inativa fatores Va e VIIIa),

- inibição placentária da fibrinólise.

Os fatores que contribuem para estase são:

- aumento da distensibilidade venosa por diminuição do tônus vascular,
- compressão vascular pelo útero gravídico dificultando o retorno venoso.

Os fatores que contribuem para lesão endotelial são:

- cesariana,
- parto vaginal operatório.

Alguns fatores de risco adicionais podem estar presentes na gestação, aumentando a chance de fenômenos tromboembólicos, como:

- história prévia de tromboembolismo,
- história pessoal ou familiar de trombofilia,
- idade superior a 35 anos,
- obesidade (IMC superior a 29 Kg/m²),
- varicosidade,
- repouso prolongado por mais de 4 dias,
- desidratação,
- infecção,
- trauma,
- fratura,
- cirurgia pélvico-abdominal.

A trombofilia é uma anomalia congênita ou adquirida da hemostasia.^{3,4,5}

Existem evidências de que a incidência de trombofilias é aumentada em pacientes com complicações gestacionais, incluindo perda gestacional de repetição, hipertensão gestacional e crescimento intra-uterino restrito. É sensato promover o rastreamento para a trombofilia em gestantes com um ou mais dos problemas clínicos acima descritos e as que possuem história de tromboembolia recorrente ou mesmo sem fator de risco aparente.^{6,7}

*Pós-Graduando em Ginecologia e Obstetrícia do Hospital Mater Dei

**Médica do Serviço de Medicina fetal do Hospital Mater Dei

***Residente em Ginecologia e Obstetrícia da Maternidade Odete Valadares

****Mestre em Ginecologia pela Universidade Federal de Minas Gerais, Oncologista Ginecológico, Professor Substituto do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal de Minas Gerais, Preceptor da Pós-Graduação em Ginecologia e Obstetrícia do Hospital Mater Dei

Endereço para correspondência:

Mayra Sette Rotsen Junqueira

R. Patagônia nº 220 aptº 702 B - Sion - BH - MG CEP: 30320-080

E-mail: mayrasette@larnet.com.br

DIAGNÓSTICO

Trombose venosa profunda (TVP)

Ocorre mais comumente em veias ileofemorais e da panturrilha, com predileção pela perna esquerda.¹

A suspeita clínica surge quando se evidenciam: dor, eritema, edema e empastamento do membro inferior, diferença entre a circunferência das panturrilhas maior que três cm, dorsoflexão do pé dolorosa (sinal de Homan +) e/ou dilatação venosa superficial. A sintomatologia pode ser inexistente quando a trombose ocorre em veias ilíacas.⁸

O diagnóstico deve ser procurado diante de qualquer suspeita clínica de TVP por pelo menos um exame confirmatório.

A venografia com contraste ascendente é o padrão ouro para o diagnóstico de TVP. Consiste na injeção de contraste iodado numa veia periférica da extremidade afetada e posterior registro de imagens radiográficas. O diagnóstico de TVP requer visualização de no mínimo dois diferentes defeitos de enchimento. O resultado falso-positivo pode resultar de técnica inadequada, contração da musculatura da perna, compressão venosa pelo útero gravídico, apesar seu deslocamento durante o procedimento, presença de hematoma, edema e cisto de Baker. Na gestação pode ser utilizado o venograma limitado, que consiste na colocação de avental de chumbo pélvico/abdominal para minimizar a radiação sobre o feto. A visualização da veia ilíaca pode ser comprometida, dificultando o diagnóstico de trombose isolada de veia ilíaca. A radiação absorvida pelo feto na venografia limitada unilateral é de menos de 0,05 rads e na venografia tradicional é de aproximadamente 0,314 rads. A venografia tradicional, quando necessária, pode ser utilizada. A venografia é relativamente segura para o feto, principalmente quando utilizado avental de proteção,³ não se associando, até o momento, com o aumento de malformações ou mortes fetais.

A pletismografia de impedância é método propedêutico que detecta a trombose por meio da mudança na resistência elétrica entre dois pontos consecutivos como resultado da mudança de fluxo sanguíneo. Constitui-se em recurso seguro, de custo mais reduzido do que a venografia, entretanto, não é sensível para detectar trombos proximais não obstrutivos ou de panturrilha por eles não interferirem de forma significativa na hemodinâmica vascular. O resultado falso-positivo pode ocorrer em qualquer circunstância que dificulte o fluxo venoso. A pletismografia positiva após 20 semanas de gestação indica a realização de venografia antes de se iniciar a terapia anticoagulante.³

A ultra-sonografia venosa associada ao Doppler (duplex scanning) é o método não invasivo de mais acurácia, seguro, de custo reduzido e facilmente disponível. Consiste na avaliação da patência venosa obtida pela interpretação do som associada à visualização do fluxo sanguíneo arterial e venoso proporcionada pelo Dop-

pler. O um exame ultra-sonográfico positivo, quando há suspeita clínica de TVP autoriza o início do tratamento com anticoagulante. Diante de ultra-sonografia normal, a sintomatologia pode ser relacionada à trombose de veias da panturrilha. A execução de ultra-sonografia seriada a cada 3-7 dias pode ser realizada, assim como a venografia para o estabelecimento diagnóstico.^{3,9}

Embolia pulmonar (EP)

A embolia pulmonar contribui significativamente para a morbimortalidade materna, sendo, portanto, necessária a confirmação diagnóstica rápida para o estabelecimento de condutas adequadas.³

A suspeita clínica surge quando se evidenciam: dispnéia, taquipnéia, tosse, dor torácica pleurítica, taquicardia, hemoptise. É menos comum a febre baixa. A ausculta respiratória pode evidenciar diminuição do murmúrio vesicular. Em casos de embolia maciça, são frequentes: síncope, hipotensão e cianose.³

A propedêutica para confirmação diagnóstica inclui radiografia de tórax, eletrocardiograma, cintilografia pulmonar e, se necessário, arteriografia pulmonar.

É indicativo de tromboembolismo pulmonar a telerradiografia de tórax normal associada à dispnéia importante. As anormalidades bem definidas à radiografia incluem oligoemia focal (sinal de Westermark), densidade periférica cuneiforme acima do diafragma (cunha de Hampton) e aumento da artéria pulmonar.¹⁰

O eletrocardiograma pode evidenciar taquicardia sinusal, sinais de sobrecarga direita, onda T invertida em V3, onda S em D1 e onda Q em V3.¹⁰

A cintilografia pulmonar é o principal exame de imagem para diagnóstico de TEP, além de ser segura para o feto. A técnica consiste em injeção endovenosa de partículas de albumina marcada com tecnécio, que avaliarão a perfusão pulmonar e a inalação de gases marcados por elementos radioativos que avaliarão a ventilação pulmonar. A presença de dois ou mais defeitos segmentares de perfusão em vigência de ventilação normal define uma cintilografia com alta probabilidade de TEP, indicando o tratamento. Em até 40% dos casos de cintilografia de baixa probabilidade associada à suspeita clínica, é observada TEP na arteriografia. É indicativa a realização de angiografia pulmonar, se a probabilidade é baixa ou moderada.⁵

A arteriografia pulmonar é o padrão ouro para diagnóstico de TEP. O diagnóstico é firmado quando se visualiza um defeito intraluminal de enchimento em pelo menos uma incidência. Está associada à taxa de 0,2-0,3% de mortalidade, atribuída ao contraste. A dose de radiação fetal é menor que a necessária para causar dano fetal, mesmo considerando-se a realização de cintilografia prévia.³

Está autorizado o tratamento com anticoagulante se há acentuada suspeita clínica de EP, enquanto se realiza a propedêutica. Nos casos com diagnóstico de TVP

e suspeita clínica de EP, é desnecessária a realização de propedêutica para TEP.³

TRATAMENTO

O tratamento da doença tromboembólica na gestação consiste basicamente em anticoagulação.

São utilizadas para anticoagulação heparina não fracionada (HNF), heparina de baixo peso molecular (HBPM) e anticoagulante oral.¹¹

As heparinas agem ligando-se à antitrombina III e ao co-fator II. Possuem ação imediata. A HNF é controlada pelo tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa) e a HBPM pelo fator antiXa.^{5,11}

A HNF e HBPM não acometem o feto por não ultrapassarem a barreira placentária. Entretanto, podem ocasionar complicações maternas. O uso prolongado de HNF pode desencadear osteoporose, trombocitopenia, hemorragia e alergia. Embora a experiência com HBPM em Obstetrícia ainda permaneça limitada, estudos têm evidenciado taxas mais baixas de efeitos adversos, como trombocitopenia, osteoporose e sangramento.¹²

Gestantes em uso de heparina devem ser submetidas à contagem semanal de plaquetas nos primeiros três meses de anticoagulação, objetivando detectar possível plaquetopenia.³

O anticoagulante oral utilizado, a varfarina, age inibindo a formação de fatores de coagulação vitamina K dependentes (II, VII, IX, X). A sua ação é controlada pelo tempo de protrombina.¹¹

A varfarina atravessa a placenta, sendo capaz de provocar efeito teratogênico e hemorragia fetal. No primeiro trimestre, principalmente entre seis e nove semanas, está associada a embriopatias, tais como hipoplasia nasal, anormalidades oculares, escoliose e encurtamento dos membros. Próximo do termo, há aumento do risco de hemorragia materna, fetal e neonatal. Estudos recentes têm revelado índice mais alto de disfunção neurológica mínima e baixo coeficiente de inteligência em crianças expostas à varfarina durante a gestação. Portanto, o seu uso na gravidez fica restrito a gestantes usuárias de valva cardíaca mecânica. No pós-parto o seu uso está autorizado, pois a sua concentração no leite é insignificante.¹

O esquema medicamentoso com dose de ataque e manutenção, bem como a anticoagulação pós-parto, está indicado nas Tabelas 1, 2, 3 e 4.^{1,3,11,13,14}

A terapia alternativa com trombolíticos como estreptoquinase e uroquinase produz rápida resolução do êmbolo pulmonar, entretanto, a experiência é muito limitada com o seu uso durante a gestação, devendo reservá-las para circunstâncias em que a terapia convencional falha e a paciente mostra sinais de deterioração progressiva. As hemorragias placentárias pós-parto podem ocorrer quando são usados na gestação agentes fibrinolíticos.

Na embolia pulmonar recorrente, apesar de adequada anticoagulação, está indicada a introdução de um filtro de veia cava inferior, infra-renal (filtro de pombo) ou supra-renal (filtro de Greenfield).¹⁰

Tabela 1 – Tratamento da doença tromboembólica na gestação com heparina não fracionada (Liquemine)

Dose de ataque ¹		
5.000 UI IV em bólus 18UI/Kg/h ou 1.000 UI/h em bomba de infusão	10 dias	1 ampola = 5 ml = 25.000 UI (5.000 UI/ml) Infusão em 24 horas: 1 ampola em 245 ml SGI 5% a 10ml/h
Dose de manutenção ²		
Iniciar com 8.000 UI 8/8 h SC	Suspender 6 horas antes do parto	1 ampola = 0,25 ml = 5.000UI

¹ Ajustar a dose para manter TTPa entre 1,5 e 2,5 vezes o controle ou o nível de heparina entre 0,2 - 0,4 UI/ml. Dosar o TTPa 6 h após a injeção e 2x/dia até atingir o nível terapêutico, após dosar diariamente

² Ajustar a dose para manter TTPa 1,5 vez o controle ou o nível de heparina entre 0,1 e 0,2 UI/ml (nível mínimo necessário para obter-se anticoagulação)

Tabela 2 – Tratamento da doença tromboembólica na gestação com heparina de baixo peso molecular

HBPM		Suspender 24 horas antes do parto	Não comercializa- da no Brasil
Tinzaparina (Innohep)	175 UI/Kg/dia SC		
Dalteparina (Fragmin)	200 UI/Kg/ dia SC		1 ampola = 1ml = 10.000UI 0,2 ml = 2.500 ou 5.000UI
Enoxaparina (Clexane)	1 mg/Kg 12/12h ou 1,5 mg/Kg/dia SC		1 ampola = 0,2 ml = 20 mg 0,4 ml = 40 mg

¹ Ajustar a dose para manter TTPa entre 1,5 e 2,5 vezes o controle ou o nível de heparina entre 0,2 - 0,4 UI/ml. Dosar o TTPa 6 h após a injeção e 2x/dia até atingir o nível terapêutico, após dosar diariamente

² Ajustar a dose para manter TTPa 1,5 vez o controle ou o nível de heparina entre 0,1 e 0,2 UI/ml (nível mínimo necessário para obter-se anticoagulação)

Gestante em uso de heparina em trabalho de parto, avaliar necessidade de se administrar sulfato de protamina (1 mg antagoniza 1.000 UI de heparina). Não realizar peridural ou raquianestesia nesses casos.
Gestantes em uso prévio de heparina com sangramento aumentado também se beneficiam do uso de protamina.

Tabela 3 – Ajuste da dose de Heparina não fracionada endovenosa

TTPa	Mudança da dose (UI/Kg/h)
< 35 (< 1,2 x controle)	+ 4
35 - 45 (1,2 - 1,5 x controle)	+ 2
46 - 70 (1,5 - 2,3 x controle)	0
71 - 90 (2,3 - 3 x controle)	- 2
> 90 (> 3 x controle)	- 3

Tabela 4 – Anticoagulação no pós-parto

Heparina não-fracionada ou Heparina de baixo peso molecular	Dose de manutenção	Iniciar 6 horas após punção ou retirada do cateter
Varfarina (Varfarin)	5 mg/dia/ VO	Iniciar 48 horas após o parto Manter heparina associada à varfarina até o RNI atingir o valor de 2-3 (em média 3-5 dias*) Manter varfarina por 6-12 dias sem pós-parto** Em caso de fator de risco persistente manter anticoagulação contínua

*Caso o RNI atinja valor muito alto, deve-se suspender a droga e, se necessário, repor vitamina K.

**Em caso de fenômeno tromboembólico na gestação, o tratamento deve ser realizado por três meses

PROFILAXIA

A profilaxia de TVP na gestação permanece controversa.^{1,3}

Há variações de conduta sobre quando, em quem e como utilizar a tromboprofilaxia. Recomenda-se em casos de:

- Passado de TVP associada à trombofilia em paciente em uso de coagulante: HNF ou HBPM em dose de manutenção (vide tratamento) e anticoagulação habitual no pós-parto.
- Passado de TVP associada à trombofilia sem uso de anticoagulante, passado de TVP idiopático, história familiar de trombofilia: HNF - 10.000UI 12/12h SC ou enoxaparina - 40 mg/dia subcutânea ou dalteparina - 5.000 UI/dia subcutânea e anticoagulação no pós-parto.
- Gestantes com perda gestacional de repetição precoce ou tardia por pré-eclâmpsia, crescimento intra-uterino restrito e descolamento prematuro de placenta: esquema anterior associado ao ácido acetilsalicílico 100mg via oral por dia.
- Portadores de valva cardíaca mecânica: HNF ou HBPM dose de manutenção (vide tratamento) até 12 semanas, varfarina 5mg/ dia via oral de 13-36 semanas (manter RNI entre 2,5 e 3,5), HNF 10-12 UI/Kg/h intra-venosa de 36 semanas até 4 h antes do parto (regime hospitalar) e anticoagulação habitual no pós-parto.

SUMMARY

Thromboembolic disease is the major cause of maternal morbimortality. Factors related to pregnancy physiological changes, thrombophilia, obesity, infection and operative delivery can predispose the pregnant woman

to a fivefold risk of developing the disease. Pulmonary embolism mortality can reach up to 15% of untreated venous thrombosis, emphasizing the need of prompt treatment. Diagnosis must be certain once anticoagulation is extensive and causes great impact in patient's life. A literature review on venous thrombosis and pulmonary embolism considering risk factors, diagnosis, treatment and prophylaxis is reported.

Key-words: Thromboembolic disease. Pregnancy. Anticoagulation.

REFERÊNCIAS

1. Kent N, Leduc L, Crane J, Farine D, Hodges S, Reid GJ, Van Aerde J. Prevention and treatment of venous thromboembolism in obstetrics. *J SOGC* 2000; 22 (9): 736-49.
2. Toglia MR, Nolan TE. Venous thromboembolism during pregnancy: a current review of diagnosis and management. *Obstet Gynecol Survey* 1996; 52 (1): 60-72.
3. Gabbe SG. Venous thrombosis and pulmonary embolism. In: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, Editors. *Gabbe's Obstetrics - normal and problem pregnancies*. 4th. ed. Oxford: Churchill Livingstone; 2002.
4. Jilma B, Kamath S, Lip GYH. Antithrombotic therapy in special circumstances - I Pregnancy and Cancer. *Br J Med* 2003; 326: 37-40.
5. Perry SL, Ortel TL. Clinical and laboratory evaluation of thrombophilia. *Chest* 2003; 24 (1): 153-70.
6. Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A, Fait G, Lessing JB. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Eng J Med* 1999; 340: 9-13.
7. Ballem P. Acquired thrombophilia in pregnancy. *Seminars in thrombosis and hemostasis* 1998; 24 (1): 41-7.
8. Turpie AG, Chin BS, Lip GY. Venous thromboembolism: pathophysiology, clinical features and prevention. *Br J Med* 2002; 325 (7369): 887-90.
9. Kearon c, Julian JA, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129: 1044-9.
10. Goldhaber SZ. Tromboembolismo pulmonar. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Editors. *Harrison Medicina Interna*. 14ª ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill; 1998. p.1567-70.
11. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, Morris TA, Samama M, Tapson V, Weg JG. Antithrombotic therapy for venous thromboembolism disease. *Chest* 2001; 119 (1 Suppl): S176-93.
12. Greer IA. Prevention and management of venous thromboembolism in pregnancy. *Chest* 2003; 24 (1): 123-37.
13. Pineo GF, Hull RD. Prevention and treatment of venous thromboembolism. *Drugs* 1996; 52 (1): 71-92.
14. Toglia MR, Nolan TE. Venous thromboembolism during pregnancy: A current review of diagnosis and management. *Obstet Gynecol Survey* 1996; 335: 108-14.