

Investigação da trombose venosa na gravidez

Deep vein thrombosis during pregnancy work up

Jorge Agle Kalil¹, Marco Antonio C. Jovino², Marcelo Arriaga de Lima², Renato Kalil³,
Maria Elisa Ruffolo Magliari⁴, Marcelo K. Di Santo⁵

Resumo

Contexto: A trombose venosa profunda (TVP) na gravidez é fator determinante no aumento da morbidade e da mortalidade maternofetal. Pode ocorrer na presença de trombofilias, por compressão da veia cava inferior, estase venosa ou alterações hormonais.

Objetivos: Analisar pacientes grávidas e no pós-parto imediato portadoras de TVP em membros inferiores, pesquisar as possíveis causas de trombofilia e realizar revisão de literatura.

Métodos: Foram analisadas gestantes e puérperas encaminhadas por ginecologistas e obstetras com quadro clínico suspeito de TVP, de janeiro de 2004 a novembro de 2006, período em que foram realizados 24.437 partos no Hospital e Maternidade São Luiz (HMSL), sendo 89% cesarianas, 7,5% partos normais e 3,5% fórceps. Do total de pacientes encaminhadas com quadro clínico sugestivo, foram realizados 42 diagnósticos clínicos de TVP em gestantes com idade entre 21 e 39 anos, confirmados por duplex scan venoso. Imediatamente antes da introdução da terapia anticoagulante, foram colhidos exames para pesquisa de trombofilia, os quais foram repetidos após o período de tratamento.

Resultados: Das 42 pacientes portadoras de TVP, 32 eram primigestas (três gemelares sem alterações trombofílicas, duas por fecundação in vitro), oito secundigestas e duas tercigestas. Em quatro pacientes, a TVP ocorreu no primeiro trimestre da gestação (9,5%); em 11, no segundo trimestre (26,2%); em 27, no terceiro trimestre (64,3%). Dos 42 casos de diagnóstico de TVP, 18 (42,8%) ocorreram nas veias infrapatelares. Houve um caso de tromboembolismo pulmonar (TEP) em paciente de 37 anos que havia realizado fecundação in vitro, com gestação gemelar, e TVP (ausência de trombofilia) diagnosticada após a cesariana. Das 42 pacientes, 16 (38,1%) tiveram a causa da TVP estabelecida, com prevalência de mutação heterozigótica do fator V de Leiden (FVL) em seis pacientes (14,2%), seguida pela síndrome antifosfolípide e outras. A maioria das pacientes foi tratada com heparina de baixo peso molecular.

Conclusão: A TVP na gravidez, apesar de sua baixa frequência, aumenta consideravelmente a morbidade maternofetal. A pesquisa de trombofilia deve ser realizada em casos selecionados, tais como antecedentes pessoais ou familiares de fenômenos trombóticos e/ou trombofilia. A gestação gemelar, a cesariana e a inseminação artificial também foram fatores predisponentes para a ocorrência de TVP.

Palavras-chave: Trombose venosa profunda, trombose, gestação, gravidez, anticoagulante, heparina.

Abstract

Background: Deep venous thrombosis (DVT) during pregnancy is a determining factor that contributes to increased maternal-fetal morbidity and mortality. It may occur when there is thrombophilia, due to compression of the inferior vena cava, venous stasis or hormonal changes.

Objectives: To assess patients who are pregnant or have just given birth and who have a DVT condition in the lower limbs, to search for possible causes of thrombophilia and to perform a review of the literature.

Methods: Pregnant and puerperal patients were assessed by gynecologists and obstetricians when there was suspicion of DVT, from January 2004 through November 2006, during which time there were 24,437 childbirths at Hospital e Maternidade São Luiz; of these, 89% were cesarean, 7.5% were normal births and 3.5% were forceps deliveries. Of the total number of patients referred with a clinical status suggesting DVT, 42 cases were clinically diagnosed as DVT, in pregnant women aged between 21-39 years, confirmed by venous duplex scan. Right before the introduction of anticoagulant therapy, samples were collected to investigate thrombophilia, which were repeated after the treatment.

Results: Of the 42 patients with DVT, 32 were primigravid (three twin pregnancies with no thrombophilic changes, two resulting from in vitro fecundation), eight were mothers at second birth and two were at third birth. In four patients, DVT occurred in the first trimester of pregnancy (9.5%), in 11 patients DVT was present in the second trimester (26.2%) and in 27 patients the disease developed in the third trimester of pregnancy (64.3%). Of the 42 patients diagnosed with DVT, 18 (42.8%) occurred in infrapatellar veins. There was a case of pulmonary thromboembolism in a 37-year-old patient, who had been submitted to in vitro fecundation, with twin pregnancy and a diagnostic of DVT (no thrombophilia) after a cesarean section. Of the 42 patients, 16 (38.1%) had the cause of their DVT determined, with a prevalence of heterozygous mutation of factor V Leiden in six patients (14.2%), followed by phospholipid syndrome and other causes. Most patients were treated with low-molecular-weight heparin.

Conclusion: DVT during pregnancy, despite having low frequency, is a major cause of increased maternal-fetal morbidity. Investigation of thrombophilia should be conducted in selected cases, such as personal or family history of thrombotic phenomena and/or thrombophilia. Twin pregnancy, cesarean birth and artificial insemination were also found as factors leading to DVT.

Keywords: Deep venous thrombosis, thrombosis, pregnancy, anticoagulant, heparin.

1. Médico chefe, Serviço de Cirurgia Vascular, Hospital e Maternidade São Luiz (HMSL), São Paulo, SP.
2. Médico cirurgia vascular, HMSL, São Paulo, SP.
3. Médico ginecologista e obstetra, HMSL, São Paulo, SP.
4. Mestre. Professor auxiliar de ensino, Serviço de Clínica Médica, Departamento de Medicina, Faculdade de Ciências Médicas, Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP.
5. Acadêmico de Medicina (6º ano), Faculdade de Ciências Médicas de Santos, Santos, SP.

Artigo submetido em 30.10.07, aceito em 17.12.07.

Introdução

A toxemia gravídica é a causa mais freqüente de mortalidade materna, seguida pela embolia pulmonar¹⁻⁴. O elevado número de cesarianas tem contribuído significativamente para o aumento na incidência de fenômenos tromboembólicos. O tromboembolismo pulmonar (TEP), a TVP na gravidez e no puerpério são fatores determinantes para o aumento da morbimortalidade maternofetal. Há relatos de 0,5 a três casos de TVP para cada 1.000 gestações. Alguns autores estimam que a TVP em mulheres grávidas, em comparação com mulheres de mesma faixa etária não-grávidas, seja cinco vezes mais freqüente.

A gravidez constitui um estado de hipercoagulabilidade preparatório para o parto, através da produção dos inibidores 1 e 2 do plasminogênio pela placenta, diminuindo a atividade fibrinolítica e aumentando a agregação plaquetária. Ocorrem também redução dos níveis de proteína S, elevação dos fatores I, VII, VIII e X e resistência progressiva à atividade da proteína C^{2,3}. Concomitantemente, a compressão da veia cava inferior pelo útero gravídico contribui para a estase venosa, favorecendo, dessa forma, os fenômenos trombóticos⁵.

A trombofilia, descrita como tendência ao desenvolvimento de trombose, pode ser hereditária ou adquirida. Ela é polimórfica, quanto à codificação genética, para plaquetas ou proteínas dos fatores de coagulação. Quando presente, favorece os fenômenos trombóticos descritos anteriormente na gestação. A hiperhomocisteinemia é um exemplo de trombofilia tanto hereditária quanto adquirida (defeito no metabolismo da homocisteína ou dieta deficiente em folato). Ambas proporcionam elevação da homocisteína no plasma e maior possibilidade de trombose³.

A TVP na gravidez e no período pós-parto eleva substancialmente a morbimortalidade maternofetal, colocando em risco duas vidas. Esses fatores, associados à nossa convivência em hospital- maternidade, motivaram-nos a realizar esta pesquisa.

O presente artigo analisa causas de trombose durante a gestação e o pós-parto imediato em pacientes portadoras de trombose venosa profunda de membros inferiores (TVP) no Hospital e Maternidade São Luiz

(HMSL), em São Paulo, no período de janeiro de 2004 a novembro de 2006, e realiza revisão de literatura.

Métodos

Foram analisadas 42 gestantes, com idade entre 21 e 39 anos, encaminhadas por ginecologistas e obstetras do HMSL para avaliação de nossa equipe, com quadro clínico suspeito de TVP, no período compreendido entre janeiro de 2004 e novembro de 2006, quando foram registrados 24.437 partos (Tabela 1). O diagnóstico foi baseado em sinais e sintomas clínicos. Os antecedentes pessoais e familiares de trombofilia e trombozes foram exaustivamente pesquisados. Dor, edema, empastamento de panturrilha estiveram presentes em mais de 80% das pacientes; sinal de Homans, dilatação venosa superficial e cianose apresentaram-se em menor proporção. Do total de pacientes encaminhadas, 42 pacientes tiveram diagnósticos clínicos de TVP confirmados por *duplex scan* venoso.

Imediatamente antes da introdução da terapia anticoagulante e 1 mês após o seu término, foram colhidos os seguintes exames para pesquisa de trombofilia: dosagem de antitrombina e proteína C (método funcional com substrato cromogênico), determinação da proteína S (método coagulométrico), mutação do fator V de Leiden (FVL) (método PCR-RFLP-Mutação R506Q) no gene do fator V, anticardiolipina IgG (imunoenzimático), anticardiolipina IgM (método imunoenzimático), anticoagulante lúpico (método automatizado-BCS), mutação da protrombina (método PCR para detecção

Tabela 1 - Tipo de procedimento realizado no parto e número de nascimentos

Tipos de partos e nascimentos	n
Total de partos	24.437
Cesarianas	21.748
Normais	1.832
Fórceps	857
Total de nascimentos	25.055
Primíparas	14.110

de mutação G20210A do gene da protrombina) e dosagem da homocisteína (cromatografia líquida de alta performance ou método HPLC). Os critérios de inclusão para trombofilia foram estabelecidos após confirmação clínica e ultra-sonográfica de TVP e, principalmente, mediante confirmação na pesquisa de trombofilia antes e após o tratamento. Também foram realizados hemograma, coagulograma, ecocardiograma e dímero-D, no sentido de avaliação do tratamento e comorbidades.

A heparina de baixo peso molecular (HBPM) foi a droga de primeira escolha, controlando-se a dose de modo a não atingir níveis de tromboplastina parcial ativada (TTPA) maiores que 1,5 a 2 vezes o normal. Tivemos, como fator limitante de sua utilização, o alto custo do medicamento. Nem todas as pacientes tiveram condições financeiras de manter o tratamento com HBPM. Nesses casos, optamos, como segunda opção, pela heparina não-fracionada (HNF) subcutânea, também ajustada de acordo com níveis de TTPA, entre 1,5 e 2 vezes o normal. O controle das plaquetas foi monitorado através de coagulograma.

O período mínimo de anticoagulação foi de 3 meses, sendo que, no grupo de pacientes acometidas pela trombose no primeiro e no segundo trimestres da gestação, ele atingiu o período puerperal nos casos de trombofilia. O tratamento foi suspenso 24 horas antes do parto e reintroduzido 6 horas após o bloqueio anestésico. Nas suspeitas de trombofilia, o tratamento foi suspenso 2 meses após o parto, quando foram confirmados os resultados de trombofilia em 12 casos. Três pacientes que inicialmente foram consideradas positivas para trombofilia no período gestacional não obtiveram confirmação laboratorial após a terapia. As pacientes com trombofilia foram então encaminhadas ao hematologista.

Nos casos de trombose das safenas magnas, optou-se pelo tratamento cirúrgico através da ligadura da crossa com anestesia local, sem sedação.

Em nenhum caso foi utilizado anticoagulante oral durante a gestação, medicamento fibrinolítico ou implantação de filtro de veia cava inferior.

A literatura é controversa em relação aos efeitos colaterais maternofetais da heparina. Alguns autores relatam complicações fetais em aproximadamente 30% dos

casos, enquanto outros referem que a heparina é segura para o feto¹. Em nosso estudo, não foram observadas complicações teratogênicas. Duas pacientes tratadas com HNF apresentaram pequena metrorragia, entretanto não houve necessidade de suspensão do tratamento. A aspirina foi mantida nas pacientes portadoras da síndrome antifosfolípide, com o objetivo de evitar a perda fetal.

Resultados

No período entre janeiro de 2004 e novembro de 2006, foram realizados 24.437 partos no HMSL e registrados 25.055 nascimentos, sendo 21.748 cesarianas (89%), 1.832 partos normais (7,5%) e 857 fórceps (3,5%) (Tabela 1). A decisão quanto ao procedimento foi feita por indicação médica ou por escolha da paciente, excluindo qualquer interferência do HMSL, que preconiza o parto normal como primeira opção. Desse total de parturientes, 14.110 eram primíparas (57,7%). Foram encaminhadas pacientes com suspeita clínica de TVP, e 42 diagnósticos foram confirmados por nossa equipe de cirurgia vascular. Seguramente, a casuística de trombose deve ser maior, uma vez que o HMSL é privado, aberto a todos os especialistas de São Paulo, e certamente outras TVP foram tratadas por outros colegas angiologistas. Das 42 pacientes com TVP, 32 eram primigestas (76%), das quais três gemelares sem alterações trombofílicas e duas por fecundação *in vitro*, oito secundigestas (19%) e duas tercigestas (5%) (Tabela 2). A idade das pacientes variou entre 21 e 39 anos. Duas eram tabagistas.

Em quatro pacientes, a TVP ocorreu no primeiro trimestre da gestação (9,5%); em 11, no segundo trimestre (26,2%); em 27, no terceiro (64,3%), incluindo quatro pós-cesarianas (Tabela 2). Houve um caso de TEP no primeiro dia pós-cesariana em paciente de 37 anos que havia realizado fecundação *in vitro*, com gravidez gemelar (sem alteração trombofílica), cujo diagnóstico de TVP infrapatelar foi realizado após o TEP.

Trinta e oito pacientes desenvolveram TVP entre a 9ª e a 36ª semana. Quatro trombozes (9,5%) ocorreram entre o primeiro e o terceiro dia pós-operatório. Não houve TVP em partos normais ou fórceps.

Tabela 2 - Características das pacientes com TVP

Característica	n	%
Número de gestações		
Primigestas	32	76
Secundigestas	8	19
Tercigestas	2	5
Período da gestação em que ocorreram as TVP		
Terceiro trimestre	27	64,3
Segundo trimestre	11	26,2
Primeiro trimestre	04	9,5
Pós-cesarianas	04	9,5
Localização da TVP		
Membro inferior esquerdo	23	54,8
Membro inferior direito	19	45,2
Vasos acometidos		
Infrapatelares	18	42,9
Poplíteas	10	23,8
Femorais	07	16,6
Ilíacas	05	11,9
Safenas magnas	02	4,8

TVP = trombose venosa profunda.

O membro inferior esquerdo predominou em relação ao direito: 23 (54,9%) e 19 (42,2%), respectivamente; o território infrapatelar foi o mais freqüentemente acometido, com 18 casos (42,8%), seguido por 10 nas veias poplíteas (23,8%), sete nas femorais (16,6%), cinco nas ilíacas (11,9%) e dois nas safenas magnas (4,7%) (Tabela 2) em pacientes não-trombofílicas e que também não apresentavam insuficiência venosa crônica (Figuras 1 e 2).

Em 16 pacientes (38%), a etiologia da TVP foi definida (Tabela 3); 12 pacientes (28,5%) tiveram resultados positivos para trombofilia nos exames pré e pós-anticoagulação; seis pacientes (14,3%) apresentaram mutação heterozigótica do FVL; três (7,1%) eram portadoras da síndrome antifosfolípide (duas com lúpus eritematoso sistêmico), deficiência de antitrombina, deficiência de proteína C e deficiência da proteína S, uma paciente cada. Quatro grávidas não-trombofílicas tiveram como causa determinada de trombose os seguintes

fatores: policitemia vera (um caso); viagem longa de avião (um caso); e tromboflebitis de safena magna em terço proximal da coxa (dois casos). Creditamos os outros 26 casos (61,9%) às alterações próprias da gravidez (Tabela 3). Três dessas pacientes apresentaram exames sugestivos de trombofilia no diagnóstico de TVP, porém não obtivemos confirmação pós-tratamento; dessa forma, essas pacientes foram excluídas do grupo de trombofilia.

A maior parte das pacientes foi tratada com HBPM ou HNF.

Discussão

Várias alterações ocorrem na gestação e contribuem para a hipercoagulabilidade⁶. A gravidez pode ser considerada uma forma de coagulação intravascular disseminada compensada devido à diminuição da atividade fibrinolítica e ao aumento da agregação plaquetária. Nas gestações ocorrem alterações com redução da proteína



Figura 1 - Trombose venosa profunda ilíaca esquerda em paciente na 30ª semana gestacional; presença de vasta circulação colateral

S, da antitrombina, resistência à atividade da proteína C, elevação dos fatores I (fibrinogênio), VII, VIII (hemofílico), X e do von Willebrand³. Essas modificações com caráter trombogênico são recursos preparatórios para o parto, reduzindo os riscos de sangramento para a mãe. Vinte e seis pacientes (61,9%), num total de 42, tiveram TVP por alterações exclusivas da gestação (Tabela 2), enquanto que outras 16 foram atribuídas a trombofilias, policitemia vera, tromboflebitis da safena magna e viagens de longa duração. Além das citadas, outras podem ser as causas de trombofilia adquirida, como síndrome nefrótica, doenças hepáticas, cirurgias (incluem-se as cesarianas), traumas, contraceptivos orais, estrógenos e progestágenos utilizados em inseminações artificiais.

No primeiro trimestre da gestação, há elevação da pressão venosa devido a um hiperfluxo nas artérias hipogástricas e ilíaca comum, a expensas do relaxamento na musculatura lisa dos vasos e da abertura de anastomoses arteriovenosas por ação da progesterona. No segundo e terceiro trimestres, somada a esses fatores,

ocorre a compressão da veia cava inferior pelo útero gravídico, resultando em redução do fluxo venoso⁵. No presente estudo, observamos que a TVP ocorreu com mais frequência no terceiro trimestre da gestação, em 27 casos (64,3%), provavelmente pela equivalência de fatores pró-coagulantes e da estase, seguidos pelos segundo e primeiro trimestres, respectivamente. Quatro pacientes (9,5%) apresentaram TVP no período pós-cesariana imediato. Isso se deve principalmente ao trauma pélvico das veias femorais, ilíacas e tributárias, adicionado ao procedimento cirúrgico igualmente trombogênico, de acordo com a tríade de Virchow, descrita em 1860.

Ginsberg⁷ e Shannon⁸ relatam que a incidência de tromboembolismo venoso provavelmente é duas a quatro vezes maior após cesarianas se comparadas ao parto normal e fórceps. Conceitua-se que o risco de trombose na gravidez seja considerado maior durante o terceiro trimestre da gestação e, especialmente, no puerpério (até 6 semanas pós-parto); entretanto, estudos prospectivos usando testes diagnósticos objetivos não mostraram quaisquer diferenças entre a frequência de TVP e os trimestres das gestações². Análises recentes demonstram,



Figura 2 - Intenso edema em trombose venosa profunda de artéria iliaca esquerda na 28ª semana de gestação

da mesma forma, que a TVP na gestação é, pelo menos, tão comum quanto a TVP no pós-parto⁹.

A incidência de TVP é similar no homem e na mulher, e ocorre com maior frequência nas caucasianas quando comparadas às asiáticas¹⁰. Não é comum antes dos 20 anos, porém, após os 40, a incidência dobra a cada década. Com a maternidade ocorrendo em idades cada vez mais tardias e o aumento do número de inseminações *in vitro* e de cesarianas, haverá uma tendência maior de TVP¹¹ nas gestações. Outro dado importante é que mais da metade dos episódios de TEP são decorrentes de TVP, e 75% destes ocorrem no primeiro episódio¹². Fatores de risco para um primeiro evento de TVP geralmente podem estar presentes para recorrência. Uma anamnese minuciosa, especialmente em pacientes com história pregressa e familiar de fenômenos tromboembólicos, deve conduzir a uma investigação laboratorial em gestantes selecionadas.

O *duplex scan* após a 20ª semana torna mais difícil a interpretação do exame, devido à alteração do retorno venoso; portanto, exames seriados a cada 7 dias devem

ser realizados em casos de dúvida². O *duplex scan* deve ser o exame de escolha na investigação de pacientes grávidas com suspeita de TVP^{1,6-8}. O dímero-D não foi considerado, uma vez que este pode encontrar-se elevado durante a gestação, aumentando progressivamente no decorrer da gravidez e possivelmente atingindo níveis elevados de até 30%, o que torna inútil a avaliação rotineira³.

No presente estudo, as trombozes ocorreram com maior frequência em membro inferior esquerdo, 23 (54,8%), contra 19 (45,2%) em membro inferior direito. Apesar dessa diferença não ser considerada significativa, a literatura menciona que aproximadamente 80% dos casos ocorrem na perna esquerda, devido à compressão anormal da veia ilíaca esquerda pela artéria ilíaca comum direita (síndrome de Cockett)². A localização infrapatelar em nossa casuística foi mais frequente, em concordância com a literatura.

Quanto ao número de gestações e TVP, observamos uma frequência maior em primigestas (76%), seguidas por secundigestas (19%) e tercigestas (5%). Talvez esses

Tabela 3 - Causas de TVP em 42 pacientes

Alteração	n	%
Alterações próprias da gestação	26	61,9
Trombofilias		
Mutação do fator V de Leiden	06	14,2
Síndrome antifosfolípide	03	7,1
Deficiência de antitrombina	01	2,4
Deficiência de proteína C	01	2,4
Deficiência de proteína S	01	2,4
Outras causas		
Trombose de safena magna	02	4,8
Policitemia vera	01	2,4
Viagem de avião	01	2,4
Total	42	100

TVP = trombose venosa profunda.

números reflitam a grande maioria de primigestas que foram admitidas no hospital: 14.110 (57,7%) de um total de 24.437 partos.

Observamos que, em três pacientes primigestas com gravidez gemelar, a TVP ocorreu possivelmente em função da maior compressão da veia cava inferior pelo volumoso útero gravídico.

Duas parturientes realizaram fertilização *in vitro*. Esse tipo de fecundação favorece fenômenos trombogênicos, devido à hormonoterapia com estrógeno e progesterona em altas doses utilizada nesses casos. Korintoya relata que a fertilização *in vitro* pode causar a síndrome da hiperestimulação ovariana e favorecer a trombose em locais pouco frequentes, como subclávia e jugular¹³.

Em relação às trombofilias, observamos que houve uma prevalência maior da mutação do FVL (seis casos) e da síndrome antifosfolípide (três casos), seguidos por deficiência de antitrombina, proteína S e proteína C (um caso cada).

A trombofilia hereditária pode levar à trombose dos vasos placentários e a abortos recorrentes em pacientes com mutação do FVL e da protrombina. A mutação do FVL está presente em aproximadamente 5% da população, sendo a alteração mais freqüente. A persistência desse traço na população tem sido atribuída a um risco reduzido de sangramento durante o trabalho de parto. As deficiências das proteínas C e S são relativamente incomuns. Um estudo recente mostra que mulheres assintomáticas com deficiências de antitrombina, proteína C ou proteína S têm aproximadamente oito vezes mais chance de apresentar TVP durante a gravidez se comparadas a mulheres normais³.

A mutação do FVL, causa mais presente em nossa casuística, é mais freqüente em pessoas com ascendência do norte europeu (3 a 8%), sendo rara em asiáticos e africanos. Nos EUA, a prevalência é de 4 a 6%³. Langan et al. relatam que a mutação do FVL predispõe à pré-eclampsia, devido à acentuada deposição de fibrina, resultando em lesão endotelial que pode acarretar vaso-espasmo e promover ativação plaquetária e coagulação^{14,15}. Da mesma forma, a mutação atrasa o

crescimento fetal intra-uterino, pode ser causa de abortos recorrentes, favorece o óbito fetal e eleva significativamente a incidência de trombozes durante a gestação^{10,14,15}. Analogamente, é responsável pelas trombozes venosas recorrentes. Becker refere que os indivíduos podem ser heterozigotos ou homozigotos para a mutação do FVL; a trombose ocorre mais habitualmente nos homozigotos. Nos heterozigotos, o primeiro episódio de trombose geralmente ocorre quando existem fatores de risco impostos, tais como cirurgia, contraceptivos orais ou gravidez.

Três pacientes apresentaram trombose com anticorpo antifosfolípide positivo; duas eram portadoras de lúpus eritematoso. A presença de anticorpos antifosfolípidos em gestantes, além de causar TVP, eleva a incidência de abortos no segundo trimestre (devido à TVP), favorece a pré-eclâmpsia, retarda o crescimento fetal intra-uterino e pode causar óbito fetal¹⁶.

Di Stefano descreve que as deficiências de proteína C, proteína S e antitrombina diminuem a perfusão placentária¹⁵ (no presente estudo, observamos uma paciente em cada grupo). Quando presente, a mutação da protrombina também é fator desencadeante da TVP.

McCool publicou estudo multicêntrico envolvendo tromboflebitides superficiais (TFS) em gestantes. Encontrou uma média de 0,68 TFS/1.000 partos e concluiu que a trombofilia pode ser a menor etiologia de TFS na gravidez. Estudos mais abrangentes são requeridos para confirmar a hipótese^{17,18}.

Uma paciente portadora de policitemia vera apresentou TVP em nossa casuística. Robinson¹⁹ relata apenas 20 casos de policitemia vera associados à gestação, podendo esta estar relacionada a partos prematuros e óbito fetal. Em vista disso, uma atenção meticulosa deve ser dada ao hematócrito^{19,20}.

Uma paciente apresentou TVP após viagem longa de avião. Kingman²¹ publica artigo sugerindo a gestantes que optem por viajar no segundo trimestre, com menor risco e maior conforto (algumas companhias aéreas não permitem que gestantes com mais de 36 semanas embarquem em suas aeronaves). Robin também alerta que grávidas nem sempre estão preparadas para enfrentar viagens de longa duração²¹. Nesse período, as

viajantes, em especial as gestantes, devem adotar medidas profiláticas para trombose, tais como deambular, realizar flexão e extensão dos pés e pernas e utilizar meias antitrombóticas; se houver antecedentes pessoais de trombofilia e/ou trombose, poderá ser indicada a HBPM^{21,22}.

Uma paciente submetida a cesariana, parto gemelar, fertilização *in vitro*, apresentou TEP no pós-operatório imediato quando foi realizado o diagnóstico retrospectivo de TVP.

O tratamento anticoagulante tem como finalidades: prevenir o TEP, evitar malefícios ao feto (hemorragia, teratogênese, malignidade e mutações genéticas), aliviar os sintomas agudos e desconfortáveis da mulher, minimizar as seqüelas pós-flebiticas desta afecção³, além de prevenir as complicações da trombofilia já citadas anteriormente⁸. Dessa forma, o início do tratamento deve ser o mais precoce possível. A HBPM e a heparina convencional não atravessam a barreira placentária, ao contrário da varfarina, que apresenta risco de má-formação fetal, especialmente entre a sexta e 12ª semana da gestação, além de proporcionar maiores complicações hemorrágicas. Portanto, a varfarina deve ser evitada no período gestacional^{3,6,23}. Na mesma categoria incluem-se os fibrinolíticos²⁴.

O anticoagulante de escolha é a HBPM^{3,6,24-26}, ajustado de tal modo que o tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA) não supere 1,5 a 2 vezes o normal. Realizamos esses exames, de início, semanalmente, e depois, a cada 15 dias. A substância deve ser suspensa 24 horas antes do parto e reintroduzida 6 horas após o bloqueio anestésico^{3,27}. A HBPM também causa menos trombocitopenia e osteoporose^{3,25}. A observação da densidade óssea em mulheres grávidas demonstrou menor ocorrência de osteoporose com a HBPM do que com a HNF. Alguns autores preconizam o controle da heparinemia (pela atividade anti-fator Xa, principalmente no último trimestre). Algumas pacientes não tiveram condições financeiras de manter o tratamento com HBPM. Nesses casos, decidimos pela HNF, ajustada com o TTPA. Em ambos os tratamentos, realizamos também a contagem das plaquetas, uma vez que, na utilização da heparina, pode ocorrer plaquetopenia. Duas

pacientes que apresentaram pequena metrorragia utilizavam HNF; não foi necessária a suspensão da droga nem a utilização da protamina. Mantivemos somente observação clínica e dos níveis de hematócrito e hemoglobina.

Nos casos de síndrome antifosfolípide, a HBPM associada à aspirina parece ter um resultado significativamente melhor³.

Fokkin²⁸ publicou estudo sobre 16 casos de implante de filtro de veia cava temporário em gestantes no terceiro trimestre da gravidez. Outros autores relatam que a anticoagulação com inserção de filtro de veia cava inferior permanente ou temporário não apresentou complicações no período pós-parto. Esses autores defendem a tese de que o filtro pode ser uma alternativa eficaz profilática ou ainda no tratamento da gravidez com alto risco de TVP naquelas pacientes em que haja contra-indicação de anticoagulação⁹. Não utilizamos este procedimento em nenhum caso.

Conclusões

- A TVP na gravidez é de baixa ocorrência, porém eleva consideravelmente a morbidade materno-fetal, tornando a gestação de alto risco.
 - Pacientes primigestas, partos gemelares, cesarianas e puerpério apresentaram riscos mais elevados para TVP.
 - A fertilização *in vitro* apresenta maior suscetibilidade à TVP, em função das altas doses de estrógeno e progesterona necessárias a esse modelo de gravidez.
 - A pesquisa clínica de TVP, através de anamnese, antecedentes pessoais e familiares de trombofilia, exame clínico, com atenção para idade acima de 35 anos e obesidade, devem fazer parte do protocolo pré-natal e merecem atenção relevante para risco de trombose na gestação. Nos casos temerários, é prudente a investigação laboratorial.
 - O tratamento com HBPM parece ser o mais indicado, por apresentar menores complicações materno-fetais; entretanto, o custo pode ser um fator limitante.
 - Os anticoagulantes orais e os fibrinolíticos não devem ser utilizados nas gestações.
- Doses profiláticas de heparina são preconizadas durante e após a gravidez para mulheres comprovadamente trombofílicas e com história prévia de tromboembolismo venoso.

Referências

1. Silveira PR. [Trombose venosa profunda e gestação: aspectos etiopatogênicos e terapêuticos](#). J Vasc Bras. 2002;1: 65-70.
2. Yoo HHB. [Investigando a tromboembolia pulmonar na gestação](#). Pneumol Paulista 2007;20:6-7.
3. Becker RC, Fintel DJ, Green D. [Anti thrombotic therapy](#). 3th ed. Caddo: Professional Communications; 2004. p. 35-53, 181-94.
4. Hach-Wunderle V. [\[Venous thrombosis in pregnancy\]](#). Vasa. 2003;32:61-8.
5. Eriksen L, Pachler JH. [\[Venous thrombectomy in pregnancy. A follow-up study\]](#). Ugeskr Laeger. 1999;161:5683-6.
6. Maffei FHA, Lastória S, Rollo HA. In: Maffei FHA, Lastória S, Yoshida WB, Rollo HA. [Doenças vasculares periféricas](#). 3ª ed. Rio de Janeiro: MEDSI. 2002. p. 1367-8.
7. Bates SM, Ginsberg JS. [Diagnosis of deep vein thrombosis during pregnancy](#). In: Ginsberg J, Kearon C, Hirsh J. [Critical decisions in thrombosis and hemostasis](#). Ontario: BC Decker; 1998. p. 32-86.
8. Bates SM, Ginsberg JS. [How we manage venous thromboembolism during pregnancy](#). Blood. 2002;100:3470-8.
9. Andersen BS, Steffensen FH, Sorensen HT, Nielsen GL, Olsen J. [The cumulative incidence of venous thromboembolism during pregnancy and puerperium: an 11 year Danish population-based study of 63,300 pregnancies](#). Acta Obstet Gynecol Scand. 1998;77:170-3.
10. Cohen SM. [Factor V Leiden mutation in pregnancy](#). J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. 2004;33:348-53.
11. Walker ID. [Venous and arterial thrombosis during pregnancy: epidemiology](#). Semin Vasc Med. 2003;3:25-32.
12. Kearon C. [Epidemiology of venous thromboembolism](#). Semin Vasc Med. 2001;1:7-26.
13. Mara M, Koryntova D, Rezabek K, et al. [\[Thromboembolic complications in patients undergoing in vitro fertilization: retrospective clinical study\]](#). Ceska Gynecol. 2004;69:312-6.
14. Langan RC. [Factor V Leiden mutation and pregnancy](#). J Am Board Fam Pract. 2004;17:306-8.
15. Di Stefano L, Di Bernardino C, Marsili L, Coppola G, Patacchiola F, Mascaretti G. [Venous thromboembolism in pregnancy. A case report of deep venous thrombosis \(DVT\) in puerperium](#). Obstet Gynecol. 2004;31:199-203.
16. de Groot PG, Derksen RH. [Antiphospholipid antibodies: update on detection, pathophysiology, and treatment](#). Curr Opin Hematol. 2004;11:165-9.
17. Tosetto A, Frezzato M, Rodeghiero F. [Prevalence and risk factors of non-fatal venous thromboembolism in the active population of the VITA Project](#). J Thromb Haemost. 2003;1:1724-9.

18. McColl MD, Ramsay JE, Tait RC, et al. [Superficial vein thrombosis: incidence in association with pregnancy and prevalence of thrombophilic defects](#). *Thromb Haemost*. 1998;79:741-2.
19. Robinson S, Bewley S, Hunt BJ, Radia DH, Harrison CN. [The management and outcome of 18 pregnancies in women with polycythemia vera](#). *Haematologica*. 2005;90:1477-83.
20. Subtil D, Deruelle P, Trillot N, Jude B. [Preclinical phase of polycythemia vera in pregnancy](#). *Obstet Gynecol*. 2001;98(5 Pt 2):945-7.
21. Kingman CE, Economides DL. [Travel in pregnancy: pregnant women's experiences and knowledge of health issues](#). *J Travel Med*. 2003;10:330-3.
22. Morio H. [\[Economy class syndrome\]](#). *Nippon Rinsho*. 2003;61:1805-10.
23. Greer IA. [Prevention of venous thromboembolism in pregnancy](#). *Eur J Med Res*. 2004;9:135-45.
24. Fiessinger JN. [\[Treatment of venous thrombosis with low molecular weight heparin. Progress and outlook\]](#). *Bull Acad Natl Med*. 1997;181:875-83.
25. Ginsberg JS, Bates SM. [Safety profile of different low-molecular weight heparins used at therapeutic dose](#). *Haematologica*. 2000;85:935-42.
26. McColl MD, Greer IA. [Low-molecular-weight heparin for the prevention and treatment of venous thromboembolism in pregnancy](#). *Curr Opin Pulm Med*. 2004;10:371-5.
27. Gillis S, Shushan A, Eldor A. [Use of low molecular weight heparin for prophylaxis and treatment of thromboembolism in pregnancy](#). *Int J Gynaecol Obstet*. 1992;39:297-301.
28. Fokin AA, Vazhenin AV, Orekhova LA, Verbovetskii LP, Fokin AA, Slonimskii LA. [\[Use of cava-filter in the treatment of acute venous thrombosis in the end of pregnancy\]](#). *Akush Ginekol (Mosk)*. 1995;(1):29-31.

Correspondência:

Jorge A. Kalil
Rua Itapeva, 240/1605, Bela Vista
CEP 01332-000 – São Paulo, SP
Tel.: (11) 3253.3034, (11) 8383.3300
E-mail: Jorge.kalil@uol.com.br