



Centro Universitário de Brasília – UniCEUB  
Faculdade de Ciências da Educação e Saúde – FACES

CIBELE DE OLIVEIRA TORRES

## **A relação entre o Tromboembolismo Venoso (TEV) e o Ciclo Gravídico**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina no Centro Universitário de Brasília (UniCEUB) sob a orientação da professora Graziela Silveira Araújo Alves.

Brasília – 2017

## **A relação entre o Tromboembolismo Venoso e o Ciclo Gravídico**

Cibele de Oliveira Torres<sup>1</sup>;  
Graziela Silveira Araújo Alves<sup>2</sup>;

### **Resumo**

Este trabalho tem como objetivo apresentar a complexa relação entre a fisiopatologia dos eventos tromboembólicos e o ciclo gravídico, elucidando as principais técnicas para o diagnóstico de TEV em gestantes. A Trombose Venosa Profunda e Tromboembolismo Pulmonar, principais condições do Tromboembolismo Venoso (TEV), são motivo de atenção especial na gravidez pois pode torná-la difícil e levar a morte materno-fetal. As mudanças anatômicas e hormonais associadas as trombofilias as tornam ainda mais suscetíveis a eventos trombóticos. A correta abordagem inicial dessas pacientes reduz a incidência das implicações mais terríveis.

**Palavras-chave:** Trombofilia, gestação, tromboembolia pulmonar, eventos tromboembólicos.

### **The relationship between Venous Thromboembolic Diseases and the Gravid Cycle**

#### **Abstract**

This work aims to present the complex relationship between the pathophysiology of thromboembolic events and the gravid cycle, elucidating the main techniques for the diagnosis of VTE in pregnant women. Deep venous thrombosis and pulmonary thromboembolism, the main conditions of venous thromboembolism (VTE), are a reason for special attention in pregnancy because it can make it difficult and lead to maternal-fetal death. The anatomical and hormonal changes associated with thrombophilias make them even more susceptible to thrombotic events. The correct initial approach of these patients reduces the incidence of the most terrible implications.

**Keywords:** Thrombophilia, gestation, pulmonary thromboembolism, thromboembolic events.

## 1. INTRODUÇÃO

O Tromboembolismo Venoso (TEV) é considerado uma doença grave e de alta incidência mundial, e que pode levar a duas principais complicações severas: a Trombose Venosa Profunda (TVP), caracterizada pela formação aguda de trombos em veias do sistema profundo e acomete mais comumente os membros inferiores, e a Embolia Pulmonar (EP), uma manifestação aguda resultante do desprendimento de parte do trombo que atinge a artéria pulmonar, constituindo uma causa importante de morbimortalidade obstétrica (FOGERTY, 2017).

Os eventos tromboembólicos mostram-se como a principal causa de morte materna em países desenvolvidos (CHAN, 2017). A ocorrência de TEV é estimada entre 0,76 a 1,72 a cada 1000 gestações, sendo quatro vezes maior que o risco na população não grávida (ANDRADE; GAGLIARDO; PÉRET *et al.*, 2009). Em torno de 80% desses eventos que ocorrem na gravidez são Tromboses Venosas (TV) e 20% são quadros de EP. Contudo, a verdadeira incidência da TVP durante o período da gestação e puerpério, ainda não está totalmente estabelecida (BRAZÃO *et al.*, 2010).

Relatos indicam que dois terços dos casos de TVP ocorrem durante a gestação e são igualmente distribuídos nos três primeiros meses, enquanto 43 a 60% dos acontecimentos de EP ocorrem no período puerperal. Além disso, há uma predisposição de ocorrência de TVP (mais ou menos 70 a 90% dos casos) na perna esquerda durante o período gravídico (ANDRADE; GAGLIARDO; PÉRET, 2009), provavelmente causada pelo agravamento dos efeitos de compressão da veia ilíaca esquerda em consequência do cruzamento da artéria ilíaca direita em cima dela (CHAN, 2017).

Consideram-se como principais fatores de risco para o TEV a história familiar ou pessoal da paciente relativa à eventos tromboembólicos, idade maior que 35 anos, obesidade gravidez, multipariedade e cesariana (FERREIRA *et al.*, 2007; PONTES, PIMENTEL; CARVALHO, 2013; FOGERTY, 2017). Além desses, também contribuem para o aumento do risco de TVP: repouso prolongado, hemorragia, septicemia e viagens prolongadas (FERREIRA *et al.*, 2007).

Na gestação, as mudanças anatômicas e hormonais que ocorrem no organismo da mulher tornam-na mais suscetível e exposta aos riscos de eventos tromboembólicos, bem como de possíveis recorrências ao longo da gravidez. Casos

de trombozes em período gravídico-puerperal exigem atenção extraordinária, devido ao grande risco relativo e absoluto e destacada morbimortalidade materna (ANDRADE; GAGLIARDO; PÉRET *et al.*, 2009). Portanto, a profilaxia através do uso da anticoagulação (oral, subcutânea e endovenosa) em ocasiões especiais e, em patologias nas quais a trombose possa ocorrer na falta de um manejo adequado, é essencial para prevenir os eventos tromboembólicos (SANTOS *et al.*, 2015).

O diagnóstico precoce, tratamento adequado e prevenção correta podem prevenir a morte da gestante (ANDRADE; GAGLIARDO; PÉRET, 2009). Contudo, ressalta-se que o diagnóstico para casos de TEV é similar e complexo, tanto em mulheres gestantes como em não gestantes (KALIL *et al.*, 2008). Além disso, frequentemente, os períodos da vida fértil feminina são acompanhados por manifestações que tornam a investigação clínica do TEV desafiadora (PEREIRA *et al.*, 2011).

Neste contexto, este trabalho teve como objetivo apresentar a complexa relação entre a fisiopatologia dos eventos tromboembólicos e o ciclo gravídico, elucidando as principais técnicas para o diagnóstico de TEV em gestantes.

## **2. METODOLOGIA**

O presente trabalho foi baseado em uma revisão bibliográfica no formato narrativo que, segundo Rother (2007), constitui-se em uma revisão ampla, apropriada para descrever e discutir o desenvolvimento de um determinado assunto, sob o ponto de vista teórico ou contextual. Para a pesquisa foram consultadas as bases Google Acadêmico, PubMed buscando artigos no idioma português e inglês publicados entre os anos de 2006 e 2017, utilizando as palavras-chave: hemostasia na gravidez, trombose na gravidez, tratamentos de TVP na gravidez e trombofilias na gravidez.

Os indexadores escolhidos foram usados em português, independentemente quanto em combinação. Para a execução da pesquisa também foram consultadas dissertações, artigos e monografias para a complementação da pesquisa.

Nessa pesquisa foram levantados 50 artigos, desses, foram selecionados de acordo com a temática estabelecida 24 artigos.

### 3. DESENVOLVIMENTO

#### 3.1 Tromboses e Trombofilias

No século passado, Virchow descreveu o estado de hipercoagulabilidade como a peça-chave para o mecanismo fisiopatológico da trombose. Assim, por décadas os casos de TEV foram elucidados pela tríade de Virchow estabelecida pela lesão da parede do vaso, estado de estase venosa e hipercoagulabilidade. Posteriormente, com avanços de estudos nessa área, o termo trombofilia surgiu para representar um conjunto de distúrbios caracterizados por promoverem mudanças na coagulação sanguínea, condicionando um maior risco para trombose (BRAZÃO *et al.*, 2010).

Conceitualmente, a trombose é uma perturbação na hemostase sanguínea, identificada por solidificação do sangue no interior dos vasos e/ou na falta de continuidade da parede vascular. Esse desequilíbrio sanguíneo está associado a uma trombofilia decorrente de alterações hereditárias e/ou adquiridas, da coagulação ou da fibrinólise, levando a um estado pró-trombótico (TOMA *et al.*, 2013).

Dentre os casos de TEV, a TVP, caracterizada pela formação de coágulo no sistema venoso profundo, é o evento tromboembólico de maior prevalência (PEREIRA *et al.*, 2011). Esse tipo de trombose ocorre geralmente nos membros inferiores e como complicação de outro processo patológico, sendo que uma vez instalada o quadro de TVP podem surgir complicações como: o Tromboembolismo Pulmonar (TEP), a síndrome pós-trombótica e a gangrena venosa (TOMA *et al.*, 2013).

Ainda que a patogênese das tromboses não esteja totalmente elucidada, há muitos indícios de que o desenvolvimento da patologia seja influenciado por uma interação complexa de fatores genéticos e ambientais/adquiridos, os chamados fatores de risco (VIEIRA; OLIVEIRA; SÁ, 2007). Dentre os fatores adquiridos encontra-se: idade elevada, imobilidade prolongada, intervenções cirúrgicas, fraturas, uso de anticoncepcionais orais e terapia hormonal de reposição, gravidez, puerpério, neoplasias malignas, infecções e síndrome do anticorpo antifosfolípido. Os fatores genéticos incluem a presença de várias mutações em genes específicos relacionados à proteínas da coagulação e anticoagulação (SILVA *et al.*, 2010).

Consideram-se como indicações para investigação das trombofilias a ocorrência passada ou recente de qualquer evento trombótico, aborto recorrente, óbito

fetal, pré-eclâmpsia, eclâmpsia, descolamento de placenta prematuro e restrição de crescimento fetal grave, além do histórico familiar (BRASIL, 2010).

Essa investigação é feita por uma somatória de exames complementares: hemograma, coagulograma (com pesquisa da disfibrinogenemia), busca por deficiência dos anticoagulantes naturais (antitrombina, proteína C, proteína S), e pesquisa do Anticoagulante Lúpico e Anticorpos Antifosfolípides. Atualmente, a investigação completa baseia-se também na busca por alterações moleculares que afetam a condição de coagulação como alteração do fator V de Leiden; a hiperprotrombinemia imputada à presença de alteração do gene da protrombina G20210A; e a hiperhomocisteinemia atribuída à mutações ou ainda à deficiências enzimáticas e ou vitamínicas (GARRETT, 2013).

Estudos efetuados nesta área têm chamado a atenção para um aumento da prevalência de alguns marcadores de risco trombótico genético (mutações para protrombina G20210A, metilenotetrahidrofolato redutase e fator V de Leiden), e adquirido (anticorpos antifosfolípides), em mulheres com insucesso obstétrico (SIGNOR, 2013).

Destaca-se, contudo, que a investigação da trombofilia não é adequada na fase aguda, pois o manejo imediato da trombose não depende da definição de sua etiologia e os eventos tromboembólicos agudos podem influenciar ou dificultar a interpretação dos resultados. Sugere-se, assim, que testes no plasma devam ser realizados pelo menos seis meses após o evento trombótico agudo (FONSECA, 2012).

Em gestações planejadas, o ideal é que a trombopprofilaxia seja feita antes mesmo do período gestacional, através da identificação do nível de risco no qual a grávida pode ser enquadrada, a fim de estabelecer medidas profiláticas para eventos tromboembólicos (PONTES; PIMENTEL; CARVALHO, 2013).

### **3.1.1 Trombofilias Hereditárias (TH)**

As TH ou Primárias são condições genéticas que aumentam a chance de doença tromboembólica causadas por inibição insuficiente da cascata de coagulação devido mutações com perda funcional ou por atividade coagulante aumentada devido mutações com ganho de função (SIGNOR, 2013).

Na infância e adolescência, habitualmente, são assintomáticas. A possibilidade do TEV acontecer antes dos 15 anos é diminuída, aumentando o risco a partir desta idade cerca 2 a 4% ao ano. Em torno dos 50 anos, 50 a 70% dos portadores já tiveram um episódio trombótico (metade de forma espontânea e a outra metade quando na presença de um fator de risco adquirido) (SILVA *et al.*, 2010). Nos indivíduos sintomáticos, as manifestações clínicas são similares às da trombofilia adquirida (BRASIL, 2010).

As TH clinicamente relevantes (prevalência total  $\geq 10\%$ ) são decorrentes das situações: deficiência em proteínas inibidoras da coagulação (antitrombina, proteína C, e proteína S), mutações no gene do fator V de Leiden (FVL), mutação G20210A do gene de protrombina e mutação da enzima metilenotetrahidrofolato redutase (C677T - MTHFR) em homozigotos levando a hiperhomocisteinemia. Dessas etiologias, à exceção da mutação C677T MTHFR em homozigose, aumenta a probabilidade de TEV de forma estatisticamente significativa (BRAZAO *et al.*, 2010).

Predominantemente, a deficiência da antitrombina é considerada a trombofilia de risco mais elevado. Por ordem decrescente de risco, consideram-se as mutações do FVL e G20210A do gene da protrombina em homozigose, e ambas presentes simultaneamente em heterozigose. O risco de trombose pré-natal é considerado baixo nas grávidas heterozigotas para as mutações do FVL ou da G20210 da protrombina (FONSECA, 2012). Apesar de, na sua totalidade, estarem presentes em quase 8 a 15% da população caucasiana, estas desordens hereditárias parecem ser responsáveis, parcialmente, por mais da metade das ocorrências de TEV na gravidez (SIGNOR, 2013).

A seguir serão estabelecidos os cinco grupos responsáveis pelos casos de TH.

### **A) Deficiências de Anticoagulantes Naturais**

Durante a coagulação, proteases séricas com ação pró-coagulante são ativadas sequencialmente, resultando na criação de um coágulo estável de fibrina. A movimentação dessas proteases é impedida por um grupo de proteínas chamadas anticoagulantes naturais ou inibidores fisiológicos da coagulação. A antitrombina III (AT), proteína C (PC) e a proteína S (PS) são elementos importantes do sistema

anticoagulante. Defeitos genéticos nestes inibidores da coagulação levam a um risco trombótico elevado (SILVA *et al.*, 2010).

A deficiência desses anticoagulantes pode ser determinada por fatores ambientais, sejam os que condicionam doença hepática, deficiência severa de vitamina K, entre outros. No entanto, mutações dos genes que codificam estas proteínas, apesar de raras, permitem inclui-las nas trombofilias hereditárias (SIGNOR, 2013).

O diagnóstico das deficiências de AT, PC e PS é definido mediante determinação plasmática da atividade e as concentrações do antígeno, usando métodos funcionais e imunológicos (SILVA *et al.*, 2010). A análise dos genes da AT, PS e PC já faz parte da investigação de ocorrências de TEV, contudo, limitada aos centros de referência para tratamento de doenças trombóticas.

#### ❖ **Antitrombina**

A AT é um integrante da superfamília de proteínas serpinas, um anticoagulante natural, sendo o principal inibidor da trombina, apresentando também efeitos inibitórios sobre alguns fatores da coagulação, como os fatores IXa, Xa, XIa, XIIa. Este anticoagulante encontra-se no plasma sob forma de monômero ativo e forma latente inativa. Aditivamente, a AT aumenta a dissociação da união fator VIIa-fator tecidual, e inibe a sua recombinação (BRAZAO, 2010).

A primeira alteração hereditária relatada associada à trombose familiar foi a deficiência de AT. Atinge igualmente os sexos e é apontada como a trombofilia que expressa maior risco para trombose, mesmo em estado heterozigótico, sendo que cerca de 70% das grávidas com deficiência de AT vão ter TV no momento da gestação. A condição de homozigose para a deficiência é extremamente rara e é incompatível com a existência. O gene que codifica a AT situa-se no cromossomo 1 (1q23-25), tem 13,4 kb de DNA e expressa sete éxons. A base molecular do defeito de AT é altamente heterogênea (FONSECA *et al.*, 2012).

A deficiência de AT pode ser quantitativa (tipo 1 – forma clássica) com níveis de AT no plasma inferiores à metade do valor normal ou por uma alteração em sua atividade (tipo 2) com níveis plasmáticos de AT dentro dos limites da normalidade (SIGNOR, 2013).

### ❖ Proteína C

A PC é uma proteína plasmática dependente da vitamina K, que é sintetizada no fígado (forma inativa) e ativada depois que ocorre a ligação da trombina ao seu receptor (a trombomodulina) no endotélio. A PC ativada cliva e inativa os fatores Va e VIIIa da coagulação, impedindo, portanto, a formação do coágulo de fibrina e a ativação do fator X (BRAZAO *et al.*, 2010).

O gene da PC encontra-se no cromossomo 2 (2q13-14), apresenta aproximadamente 10kb em extensão e contém nove éxons. Alterações neste gene ocasionam a deficiência de PC, que é vista como uma causa bem estabelecida de TEV. Igualmente à deficiência de AT, as alterações moleculares relacionadas à deficiência de PC ocorreram em diversas famílias e são altamente heterogêneas (SILVA *et al.*, 2010).

A deficiência da PC é caracterizada como: tipo 1, uma desordem quantitativa estabelecida pela diminuição da síntese ou da estabilidade da PC; e a tipo 2, caracterizada por uma alteração qualitativa com debilidade funcional da PC. O gene da PC (PROC) pode passar por inúmeras mutações (atualmente descritas 160) havendo perda de função, que levam ao fenótipo da deficiência de PC (SIGNOR, 2013).

### ❖ Proteína S

A PS se move na forma livre (fração designada PS livre, aproximadamente 40% da fração circulante) e ligada à proteína C (60% da PS circulante). A nomenclatura PS total é utilizada quando as duas formas, livre e ligada, são notáveis em conjunto. A PS livre atua como cofator não enzimático da PC ativada, potencializando a eficiência da mesma (SILVA *et al.*, 2010).

O gene ativo encarregado pela produção de PS é o PROS1. Há, ainda, um pseudogene chamado PROS2, com grande semelhança estrutural com o PROS1, contudo não transcrito. PROS1 e PROS2 foram mapeados no cromossomo 3 (3p11.1~q11.2). O PROS1 possui 80 kb e contém 15 éxons. Alterações do tipo perda de função neste gene levam à deficiência da PS, uma causa hereditária definida de

DTV. O modelo de herança da deficiência de PS é frequentemente autossômico dominante, os estudos indicam que suas bases moleculares de casos investigados são muito heterogêneas (GARRET, 2012).

De forma semelhante aos demais anticoagulantes, a deficiência de PS pode ser classificada em: tipo 1, uma deficiência quantitativa com baixos níveis da proteína no plasma; tipo 2, na qual a atividade (deficiência qualitativa) da PS como cofator está diminuída existindo valores plasmáticos normais de PS total e livre, sendo este um distúrbio raro e de difícil diagnóstico; e tipo 3, em que os níveis de PS livre encontram-se diminuídos e os níveis de PS total normais (deficiências quantitativa de PS livre) (FONSECA, 2012).

As deficiências de PC e PS em heterozigose estão ligadas à riscos trombóticos parecidos, cerca de dez vezes maiores em relação a não carregadores dessas deficiências. A homozigose para as deficiências de PC e PS está relacionada a um fenótipo clínico relevante conhecido como púrpura fulminans, especificado por um quadro de trombose maciça da microcirculação, que se demonstra logo após o nascimento, apesar de que formas menos graves de deficiência homozigótica de PC de início indolente tenham sido também descritas (SIGNOR, 2013).

### **B) Hiperhomocisteinemia (HH)**

A HH, caracterizada por elevação anormal das concentrações plasmáticas do aminoácido homocisteína, está associado a um crescimento do risco trombótico da ordem de duas a quatro vezes. Condições genéticas e adquiridas unem-se para determinar as concentrações de homocisteína no plasma e, por conta dessa razão, a HH é classificada como um FR misto de TEV. A HH pode ser grave (nível plasmático >100 mmol/L), moderada (25 a 100 mmol/L), ou leve (16 a 24 mmol/L) (BRAZAO *et al.*, 2010).

As causas adquiridas para HH incluem: deficiências nutricionais de vitamina B12, vitamina B6 e folato, idade avançada, insuficiência renal crônica e a utilização de medicações antifólicas. Modificações nos genes das enzimas metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) e cistationina B-sintetase (CBS), incluídas no metabolismo intracelular da homocisteína, podem levar à deficiência enzimática e HH. Duas

mutações da MTHFR (677 C->T e 1298 A->C) e uma mutação da CBS (844ins68) são prevalentes (quadro 1) (SILVA *et al.*,2010).

### Quadro 1: Mutações mais comuns que levam a HH.

- Mutação **MTHFR 677 C->T**:

  uma varia o polimórfica com alta prevalência e está associada (em homozigose)   atividade enzimática reduzida, fenótipo de termolabilidade enzimática e a HH (leve a moderada). Seu papel como um FR genético independente para a ocorrência de TEV, ou como modificador de risco trombótico conferido por outras altera es trombofílicas ainda   controverso. Provavelmente devido   redu o fisiológica dos níveis de homocisteína durante a gravidez ou devido aos efeitos resultantes da suplementa o com ácido f lico recomendado (SIGNOR, 2013).

- Muta o **MTHFR 1298 A->C**:

Isoladamente parece não estar associada a HH, mas em heterozigose, composta com a muta o MTHFR 677 C->T pode resultar em atividade enzimática diminuída com níveis plasmáticos elevados de homocisteína. A muta o MTHFR 1298 A->C não parece influenciar significativamente o risco de trombose venosa (SILVA *et al.*, 2010).

- Muta o **CBS (844ins68)**:

Esse polimorfismo isoladamente parece não influenciar os níveis de homocisteína ou risco de TVP, mas em combina o com MTHFR 677 C->T pode levar a um risco trombótico aumentado (SIGNOR, 2013).

A HH grave com presença de homocistinúria pode levar a múltiplos défices neurológicos, atraso psicomotor, convulsões, altera es esqueléticas, ectopia lentis, doença arterial prematura e TEV (FONSECA, 2012).

Habitualmente, a HH   identificada mediante determina o dos níveis de homocisteína no plasma (em jejum e/ou após teste de administra o de metionina) utilizando as técnicas de espectrofotometria de massa com detec o eletroquímica ou fluorescente. A aplica o de métodos alternativos inclui: imunoensaios, cromatografia de troca de íons, cromatografia a gás e ensaios radio-enzimáticos. A pesquisa das muta es MTHFR e CBS não são necessárias na pesquisa rotineira de pessoas com TEV (SILVA *et al.*,2010).

### **C) Desfibrinogenemia**

Entende-se como um quadro raro definido pela produção de fibrinogênio com uma falha funcional, utilizando-se o tempo de trombina e o tempo de reptilase como testes de rastreio. As ocorrências positivas devem ser provadas pelo estudo paralelo do fibrinogênio funcional e imunorreativo. Essa deficiência está associada a um risco elevado TEV (SIGNOR, 2013).

### **D) Resistência à proteína C ativada e fator V de Leiden**

O fator V (FV) da coagulação é uma glicoproteína constituída por 2196 aminoácidos cuja função consiste em estimular a fabricação de trombina. A PC quando ativada, inibe o FV, resultando na inibição da produção de trombina. Esta resistência é herdada de modo autossômico, sendo que a alteração genética mais frequente responsável por esta resistência consiste na substituição da adenina pela guanina no nucleotídeo 1691 do gene do FV da coagulação, resultando na substituição da arginina pela glutamina no resíduo 506 da proteína alterada, essa mutação recebeu o nome de fator V de Leiden (FVL) (BRASIL, 2010).

A inativação deste fator pela PC ativada é muito mais lenta, o que leva a geração de uma quantia superior de trombina, contribuindo para uma situação de hipercoagulabilidade que implica no aumento da susceptibilidade aos fenômenos tromboembólicos. Muito embora haja resistência à PC, seus níveis plasmáticos permanecem normais (ANDRADE; GAGLIARDO; PERÉT, 2009).

A resistência à proteína C ativada (RPCA) deve ser pesquisada, por rotina, no estudo de doentes com TEV. O diagnóstico de RPCA é estabelecido mediante a utilização do teste modificado do TTPA (na ausência e presença de PC ativada), e a diluição da amostra com plasma deficiente em FV resulta na discriminação mais confiável entre portadores heterozigotos, portadores homozigotos e não portadores. Técnicas de análise gênica baseadas na amplificação por PCR do éxon 10 do gene FV são procedimentos capazes de detectar a mudança do FVL (SILVA *et al.*, 2010).

### **E) Mutação do gene da protrombina**

A protrombina ou fator II (FII) da coagulação é uma proteína dependente da vitamina K. Durante o processo de coagulação a protrombina é transformada em trombina através do complexo protrombinase. Em 1996, foi descrito um novo FR genético envolvido na etiologia do TEV, a saber, uma transição na posição do nucleotídeo 20210 na região não traduzida 3' do gene do fator II da coagulação (FII G20210A), levando a níveis plasmáticos elevados de protrombina. Estudos estabeleceram que FII G20210A, em heterozigose, está associado a um aumento de duas a cinco vezes no risco de TEV e trombose cerebral. O diagnóstico dessa alteração só pode ser estabelecido mediante a determinação do genótipo, utilizando técnicas de análise gênica. A mutação do FII G20210A é a segunda alteração genética mais prevalente ligada às trombofilias, e a sua descrição reforçou o conceito de TEV como uma doença multigênica (SIGNOR, 2013; SILVA *et al.*, 2008).

#### **3.1.2 Trombofilias Adquiridas (TA)**

As TA ou Secundárias trata-se de uma consequência de outra condição clínica, como idade avançada, presença de anticorpos antifosfolípides, neoplasia, imobilização de membros ou de parte do corpo, traumas locais, cirurgias de grande porte, infecções, síndrome nefrótica, uso de medicamentos como na terapia de reposição hormonal, anticoncepcionais ou heparina, gestação e pós-parto (GARRET, 2013).

As TA manifestam-se em qualquer fase da vida, abrangendo também a vida intrauterina, sendo a principal causa para a Síndrome de Anticorpos Antifosfolípides (SAAF). A SAAF, descrita em 1983, é uma disfunção de causa idiopática, caracterizada por fenômenos recorrentes de trombose arterial ou venosa, abortos repetidos e trombocitopenia, associados à evidência laboratorial de anticorpos antifosfolípides (AAF). Esses anticorpos (IgG, IgM, IgA ou mistas) autoimunes reconhecem e se ligam a complexos de proteínas plasmáticas, coligadas a fosfolípidos de superfície de membrana (BRAZAO *et al.*, 2010).

As proteínas plasmáticas fundamentais, que funcionam como alvos antigênicos nos complexos reconhecidos pelos AAF, são a beta2-glicoproteína I (B2GPI) e a

protrombina (FII da coagulação). Existem outras proteínas que podem se ligar a fosfolípidos e montar um complexo alvo dos AAF que são: apolipoproteína H, proteína C, proteína S, anexina V, fator X, cininogênio de elevado peso molecular, fator XI e o componente protéico do heparan-sulfato. A heterogeneidade desses potenciais complexos proteína/fosfolípidos condiciona a característica mais importante desta síndrome que é a heterogeneidade de manifestações clínicas e laboratoriais. (SILVA *et al.*, 2010).

Os fosfolípidos são componentes normais de todas as membranas celulares, dessa forma, os AAF podem levar ao dano vascular decorrente de lesão endotelial e da membrana plaquetária, inibindo a prostaciclina (vasodilatador) e interferindo com a ativação da PC. Isto resulta em um aumento da adesão plaquetária e um relativo aumento de tromboxano (ação vasoconstritora), o que pode ocasionar quadros trombóticos. Tais eventos, quando ocorrem na circulação uteroplacentária, podem levar aos abortamentos ou restrição de crescimento intra-uterino (SIGNOR, 2013)

A SAAF se caracteriza pelo aparecimento de um ou mais AAF (anticorpo anticardiolipina, anticoagulante lúpico, antibeta2 glicoproteína I), positivos em dois exames, com intervalo mínimo de doze semanas entre eles, associados no mínimo a um dos seguintes critérios: um ou mais episódios de TEV ou arterial (imagem ou evidência histológica) e morbidade obstétrica (três abortamentos precoces inexplicados, óbito fetal com mais de dez semanas com produto morfologicamente normal, parto prematuro antes de 34 semanas com pré-eclâmpsia ou insuficiência placentária) (BRASIL, 2010)

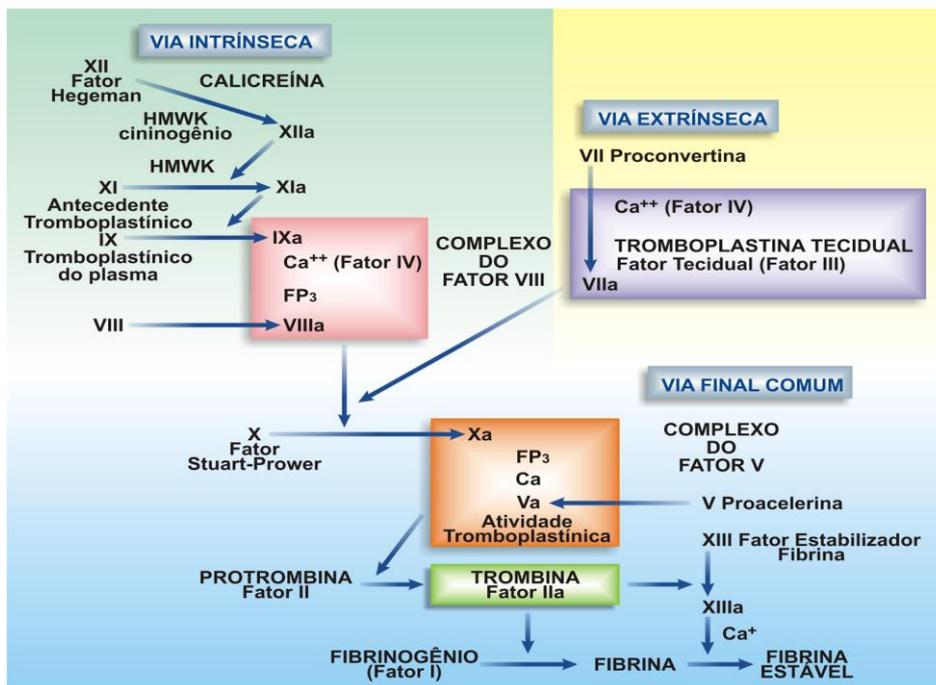
Admite-se que, em cada abortamento, existe uma chance de 15% da mulher desenvolver algum AAF, sendo o efeito cumulativo. Em sua maioria as mulheres com AAF são assintomáticas, mas algumas apresentam tendências autoimunes. Muito embora haja uma alta frequência de AAF em pacientes lúpicas, destaca-se uma parcela significativa da população que é positiva para estes anticorpos, não apresentando, no entanto, nenhuma doença. Em mulheres não tratadas, verificam-se 90% de abortos por mortes fetais, sendo as taxas de prematuridade e restrição de crescimento intra-uterino de 30 e 37% (SIGNOR, 2013).

### 3.2 TEV e gravidez

A tríade de Virchow ocorre fisiologicamente no ciclo gravídico e puerperal, mesmo que não haja complicação. Transformações associadas à gestação têm como efeito o aumento fisiológico da capacidade e distensibilidade do complexo venoso (PONTES; PIMENTEL; CARVALHO, 2013).

Eventos tromboembólicos manifestam-se em igual proporção nos três trimestres da gestação, embora seja o puerpério a fase de maior risco em virtude de procedimento cirúrgico, com aumento de risco no pós-parto, principalmente após uma operação cesariana (BRASIL, 2010). Salieta-se que em cerca de 20 a 50% das gestações complicadas por trombose é identificada uma trombofilia, sendo o segundo fator de risco com maior relevância nessa fase, pois podem potencializar e modificar a hipercoagulabilidade da gestante e induzir a um efeito inflamatório (FONSECA, 2012). Em 90% das TVP na gestação ocorrem no membro inferior esquerdo, sendo 72% na veia ílio-femoral (com maior chance de EP), e 9% nas veias inferiores (BRASIL, 2010). E cerca de 50% das mulheres grávidas que apresentam um evento de TVP das extremidades inferiores, associado à história pessoal ou familiar de trombose, é portadora de alguma trombofilia (BRAZÃO *et al.*, 2010).

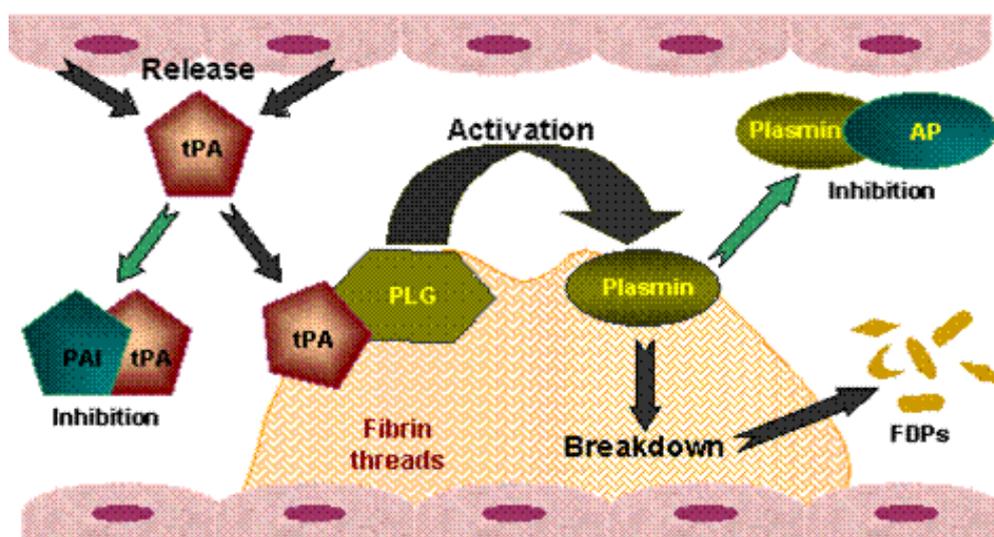
Figura 1: Alteração da coagulação



Fonte: Perez-Ruiz et al. (1997).

Valores plasmáticos de fatores da coagulação (II, V, VII, VIII, IX, X, XII e de Von Willebrand), mantem-se elevados durante a gestação e contribuem para o estado protrombótico, bem como a produção elevada de fibrinogênio (figura 1). Existe também uma resistência adquirida ao anticoagulante PC ativada e uma redução dos níveis de proteína S (Quadro 1) (ANDRADE; GAGLIARDO; PERÉT, 2009).

**Figura 2: Alteração da fibrinólise**



Fonte: Naassila (1998).

Além disso, a fibrinólise é suprimida pelo aumento dos níveis de inibidores do ativador do plasminogênio (PAI) tipo 1 (produzido pelo endotélio - PAI-1) e tipo 2 (produzido pela placenta - PAI-2), do fator ativador de plasminogênio, pelo aumento de inibidor de fibrinólise ativado por trombina; e pelo o aumento da agregação plaquetária (figura 2). Por conta da coagulação intravascular disseminada na circulação útero-placentária, devido a uma resposta fisiológica, leva a um consumo da mesma, ocasionando uma moderada diminuição das plaquetas. Com o progredir da gestação, ocorre uma recuperação no puerpério (Quadro 2) (PONTES; PIMENTEL; CARVALHO, 2013).

## Quadro 2: Adaptações hematológicas da gravidez

<ul style="list-style-type: none"><li>❖ Estado de Hipercoagulabilidade/Pró-Trombotico<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Aumento dos pró-coagulantes<ul style="list-style-type: none"><li>• Aumento dos fatores II, V, VII, VIII, IX, X, XII</li><li>• Aumento maior de fibrinogênio (300-600 mg/dl)</li></ul></li><li>➤ Diminuição de anticoagulantes naturais<ul style="list-style-type: none"><li>• Proteína S</li><li>• Aumento marginal da proteína C ativada</li></ul></li><li>➤ Supressão da fibrinólise<ul style="list-style-type: none"><li>• Aumento PAI-2 (placenta)</li></ul></li></ul></li><li>❖ Proteínas reguladoras<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Proteína S<ul style="list-style-type: none"><li>• Total: sem alterações</li><li>• Livre: diminuição significativa</li></ul></li><li>➤ Proteína C e Antitrombina III<ul style="list-style-type: none"><li>• Sem alterações</li></ul></li></ul></li></ul>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Fonte GARRETT (2013).

A gestação seria, portanto, um estado crônico de coagulação intravascular disseminada, no qual a síntese excederia o consumo das proteínas da coagulação, sendo que a placenta seria o local desse consumo (deposição de fibrina) e funcionaria como um filtro. Isto poderia explicar porque são raras as complicações tromboembólicas ao longo da gestação (SILVA *et al.*, 2006).

Vale também salientar, que as condições locais de coagulabilidade na placenta, as células do trofoblasto, são semelhantes as células vasculares. As células do sinciotrofoblasto expressam fator tecidual em abundância e níveis baixos de inibidores da via do fator tecidual. Nas células endoteliais da veia umbilical ocorre, precisamente, o contrário. Essas modificações supracitadas com caráter trombogênico são recursos preparatórios para o parto, reduzindo os riscos de sangramento para a parturiente (KALIL *et al.*, 2008).

Na gestação, além dos fatores mencionados, somam-se outros acontecimentos, tais como parto cesário, particularmente se efetuado de emergência; parto vaginal operatório, hemorragias obstétricas, hiperêmese gravídica, pré-eclâmpsia e outros relacionados à paciente com história pessoal ou familiar de TEV, com idade acima de 35 anos, presença de varizes, apresentando problemas clínicos significativos (síndrome nefrótica e cardiopatias), infecções ativas, paraplegia, desidratação, imobilidade, realização de viagem longa recente, abuso de drogas intravenosas e hiperestimulação ovariana (PONTES; PIMENTEL; CARVALHO, 2013).

Outros aspectos que também ocorrem naturalmente durante o ciclo gravídico e que podem ocasionar TEV são: aumento da pressão venosa em decorrência de um hiperfluxo nas artérias hipogástricas e ilíaca comum à custa do relaxamento na musculatura lisa dos vasos e da abertura de junções arteriovenosas, por ação da progesterona, todas ocorrendo no primeiro trimestre. No segundo e terceiro trimestres, somada a essas alterações, ocorre a compressão da veia cava inferior pelo útero gravídico, resultando na redução do curso venoso (KALIL *et al.*, 2008).

Além das consequências para sua própria saúde, as mulheres que sofrem de TEV estão mais sujeitas a ter um desfecho gestacional desfavorável, incluindo deslocamento prematuro da placenta, pré-eclâmpsia, restrição do crescimento intrauterino, óbito fetal e abortos recorrentes (CHAN, 2017).

### **3.2.2 Embolia Pulmonar (EP)**

A existência de qualquer elemento estranho (êmbolo) na corrente circulatória e o transporte do mesmo até, eventualmente, ficar retido um vaso de menor calibre, resultando em oclusão parcial ou total do mesmo, tipifica esta anomalia denominada embolia (BUSCARIOLO; RICCI).

A EP se manifesta quando os coágulos se desprendem do sistema venoso profundo, nos eventos de TVP, e se alojam nas artérias pulmonares (BRASIL, 2010). Ambos integram um só processo fisiopatológico chamado TEV (PONTES *et al.*, 2013). A EP ocorre, regularmente, em consequência de uma TVP, contudo, frequentemente, a trombose não é diagnosticada antes da ocorrência da embolia. Em torno de 30% dos episódios isolados de EP estão associados a TVP silenciosa, e em pacientes que apresentam sintomas de TVP, a ocorrência de EP fica em torno de 40 a 50%

(PONTES; PIMENTEL; CARVALHO, 2013). A EP ocorre no momento do puerpério em dois terços dos casos (BRASIL, 2010).

Dispneia e taquipneia são os sintomas principais. O quadro clínico pode variar desde a dispneia leve à taquipneia, com leve dor no peito, até a parada cardiorrespiratória, além de hipotensão e convulsões (WAN *et al.*, 2017).

Dando a importância que os tratamentos para TVP e para TEP são iguais, a argumentação de TVP é o bastante para concluir a etapa diagnóstica e dar início ao tratamento. Contudo, exames desfavoráveis para TVP também não são determinantes para a isenção de TEP, uma vez que 30% das pessoas com essa afecção têm exame não considerável para TVP no instante inicial (FILHO; BARRETO, 2010).

### **3.3 Diagnóstico**

#### ***3.3.1 Diagnóstico de Doenças Tromboembólicas***

##### ***3.3.1.1 Diagnóstico Clínico***

Qualquer grávida que apresente indícios sugestivos de TEV deve ser submetida a uma avaliação exaustiva, de forma a confirmar ou excluir o diagnóstico, evitando assim riscos e custos associados à anticoagulação (SILVA *et al.*, 2006). Assim, as parturientes devem ser analisadas quanto aos fatores de risco de TVP, sendo que esta análise deve ser refeita quando há ocorrência de complicações, principalmente aquelas que envolvem internação em unidade hospitalar, além disso grávidas com história anterior de TVP devem realizar busca de algum tipo de trombofilia (FERREIRA *et al.*, 2007).

Sendo a sintomatologia ligada também a outras patologias, apenas os sinais clínicos, muitas vezes, não são o bastante para o diagnóstico de TVP. A paciente que apresenta inchaço e dor em membro inferior unilateral, principalmente na perna esquerda, desigualdade maior ou igual a 2 centímetros entre as maiores circunferências das pernas (manifestação no primeiro trimestre), de instalação súbita, deve ser avaliada considerando-se o diagnóstico de TVP. Ressaltam-se como sendo sintomas importantes: dor, edema, aumento da temperatura, hiperemia, sensação de

peso no membro, palpação de cordão venoso, flexão do pé causando dor na panturrilha (sinal de Homan) e manifestações sistêmicas tais como febre baixa e taquicardia (BRASIL, 2010).

O diagnóstico clínico da TVP na gestação apresenta algumas dificuldades, uma vez que a dor e o inchaço nas extremidades são eventos comuns na mulher grávida. Alguns trabalhos demonstraram que a confirmação objetiva da TVP em casos suspeitos só ocorria em menos de 50% dos eventos investigados. Aproximadamente a metade das gestantes com TVP não têm sintomas e sinais clínicos característicos, enquanto 30 a 50% das pacientes sintomáticas não possuem a afecção (KALIL *et al.*, 2008).

De fato, podem ser levados em consideração os sintomas, sinais e os fatores de risco para definir a probabilidade clínica do indivíduo apresentar TVP. Realizando avaliação de predição clínica de TVP, pelo score de Wells, classifica-se a paciente quanto a viabilidade de ter tal doença (FILHO; BARRETO, 2010). O parâmetro adotado recebe uma pontuação e é dividido em três categorias: sintomas e sinais, fatores de risco e diagnóstico diferencial provável. Conforme a avaliação pode-se prever as chances da paciente apresentar TVP em alta, moderada ou baixa probabilidade (tabela 1 e figura 1) (PEREIRA *et al.*, 2011):

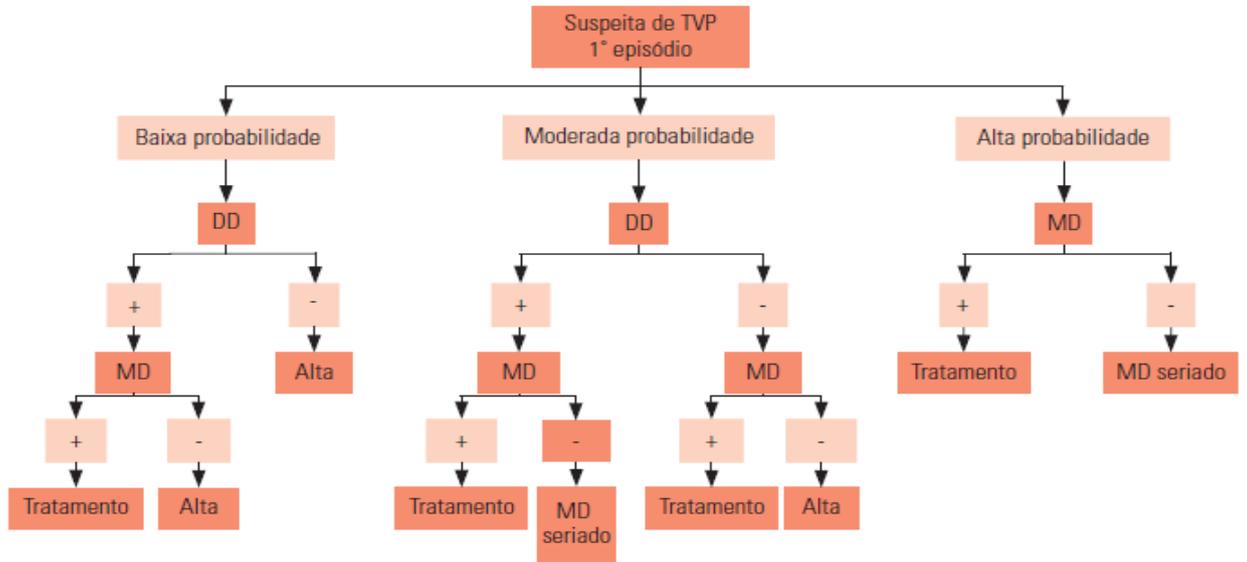
**Tabela 1: Modelo de predição clínica proposta por Wells**

Características Clínicas	Escore
Câncer em atividade	1
Paresia, paralisia, ou imobilização com gesso dos membros inferiores	1
Imobilização (> 3 dias) ou cirurgia maior (até 4 semanas)	1
Aumento da sensibilidade ao longo das veias do sistema venoso profundo	1
Edema em todo o membro	1
Edema da panturrilha (> 3 cm) em relação à perna normal	1
Edema depressível (cacifo) maior perna afetada (unilateral)	1
Veias colaterais superficiais	1
Diagnóstico diferencial mais provável (celulite, tromboflebite superficial, alterações osteoarticulares, câimbras, ruptura muscular ou tendínea, alterações linfáticas, cisto de Baker)	-2

Até 0 ponto = baixa probabilidade; 1 a 2 pontos = moderada probabilidade; 3 ou mais pontos = alta probabilidade.

Fonte PEREIRA (2011).

**Figura 1:** Fluxograma mostrando o algoritmo para aproximação diagnóstica da trombose venosa profunda (TVP), utilizando o dímero-D (DD), o ultra-som de imagem ou mapeamento duplex (US/MD) e o modelo de Wells.



Fonte PEREIRA (2011).

### 3.3.1.2 Diagnóstico Laboratorial

Dentre os exames laboratoriais ganha notoriedade a dosagem de D-dímero no soro. Os níveis deste produto de degradação da fibrina são detectados no sangue por ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) em concentrações maiores que 500ng/ml de unidade de equivalentes de fibrinogênio (CHAN, 2017). Mesmo com pequena especificidade do teste (7,4%), sua sensibilidade é alta, tendo valor preditivo negativo de 95,5%, principalmente quando combinado à baixa viabilidade pré-teste para TVP. Logo, é primordial para descartar a suspeita da doença (PEREIRA *et al.*, 2011).

Mas é posto em dúvida o uso deste exame durante a gestação, pois níveis elevados da substância (em até 30%) são frequentemente encontrados nesse período, sem qualquer sinal de alteração hematológica, o que torna inútil a avaliação rotineira (KALIL *et al.*, 2008). Sendo também um teste de baixa especificidade, podendo ser encontrar positivo em pessoas com infecção, câncer, trauma ou outros estados inflamatórios. Sendo assim, o referido exame é apontado como melhor

quando se tem uma grande suspeita clínica, prestando-se mais a exclusão do diagnóstico do que a sua confirmação (ANDRADE; GAGLIARDO; PÉRET, 2009).

Devido a grande associação entre o quadro de trombose e a SAAF o diagnóstico laboratorial envolve também verificar se existe a participação de AAF, dentre eles, o Anticoagulante Lúpico (AL) e o Anticorpo Anticardiolipina (AACL). O AL tem a singularidade de prolongar o tempo de coagulação quando adicionado ao plasma normal, caracterizando a sua presença. (SILVA *et al.*, 2010). A investigação do AL é realizada através de testes do tempo de coagulação dependentes dos fosfolípidos, podendo ser feito por distintas técnicas, tais como Tempo de Coagulação com Caulim (KCT) e a Tempo do Veneno da Víbora de Russel Diluído (dRVVT), sendo este último considerado mais específico para a detecção do anticorpo. No dRVVT a relação gestante/controle superior a 1,20, mantida após diluição a 50%, indica a presença do AL (SIGNOR, 2013).

O AACL é dosado pelo método imunoenzimático (ELIZA) utilizando como substrato a cardiolipina. A pesquisa é positiva quando o produto encontrado estiver entre 40 e 60 unidades (moderadamente positivo) ou acima de 60 unidades (fortemente positivo), contudo é um marcador inespecífico podendo ser encontrado em outras doenças, uso de drogas, infecções e neoplasias. Também pode ser investigado a presença do anticorpo anti-beta2 glicoproteína I, que quando positivo, indica maior potencial de manifestações clínicas do AACL (BRASIL, 2010).

Os AACL da classe IgG em títulos moderados a altos podem ser um fator de risco para trombose e complicações gestacionais. Da mesma forma, o anti-B2-glicoproteína I, que interage com fosfolípidos negativamente carregados, constitui fator de risco independente para trombose e complicações gestacionais, sendo mais reprodutível e específico do que os AACL para diagnóstico da SAAF (SIGNOR, 2013)

Os demais dados laboratoriais incluem trombocitopenia não muito acentuada, provavelmente ligada à interação do anticorpo com receptores de plaquetas, assim como ao próprio consumo destas para a formação do trombo no endotélio vascular.

Destaca-se, contudo, que mesmo antes da realização de exames complementares, a anticoagulação deve ser inicializada mediante a apresentação de sinais clínicos de TVP ou TEP (FOGERTY *et al.*, 2017).

### **3.3.1.3 Diagnóstico de Imagem**

Como muitas alterações laboratoriais e manifestações clínicas são comuns em grávidas mesmo sem patologia venosa, o diagnóstico por imagem deve ser prontamente realizado (SILVA *et al.*, 2006).

A Flebografia Ascendente (FA) exame tomado como padrão de referência para a busca de TVP, ainda que com grande valor preditivo negativo (98%), persiste uma apreensão com o uso do mesmo durante a gravidez devido exposição do feto à radiação e a possibilidade do próprio exame provocar a trombose. Além disso, outros testes não invasivos têm substituído esse exame por possuírem precisão similar (ANDRADE; GAGLIARDO; PÉRET 2009).

O Eco Doppler (ED) foi criado com o objetivo de diminuir esse índice de dificuldades no diagnóstico da TVP, mas como se trata de uma averiguação sensível e específica para determinação de trombose proximal sintomática em mulheres não grávidas, deixa de ser seguro para detectar trombo isolado em veia íliaca, que aparenta ser o mais comum na gravidez ou trombos em veia da panturrilha (CHAN, 2017).

Por não ter caráter invasivo, e ser de fácil efetuação, a ultrassonografia compressiva é o primeiro exame a ser pedido na hipótese de TVP, possuindo sensibilidade de 97% e especificidade de 94% para a identificação de TEV sintomática e proximal na população em geral (ANDRADE; GAGLIARDO; PÉRET, 2009).

Relativa estase venosa em membros inferiores medida por ultrassom, e observada ao longo da gravidez com uma redução de até 50% no fluxo sanguíneo venoso, por volta da 25<sup>a</sup> a 29<sup>a</sup> semanas de gestação, atingindo um pico na 36<sup>a</sup> semana e voltando ao fluxo não gravídico na sexta semana pós-parto (PONTES; PIMENTEL; CARVALHO, 2013). Esse exame detecta TVP em mais ou menos 20% das pacientes com EP, do qual esta taxa é duas vezes mais elevada quando, além disso, as veias distais são investigadas (SILVA *et al.*, 2006).

Abaixo de 10% das gestantes com dúvida de TVP têm a doença confirmada por testes objetivos. O diagnóstico definitivo é considerado essencial tendo em vista a necessidade de tratamento imediato, bem como a avaliação para trombofilias e profilaxia em gestações futuras. Quando há forte suspeita de TVP deve-se iniciar a anticoagulação até a confirmação do diagnóstico. O exame a ser prescrito é a

ultrassonografia ED, cuja abordagem encontra-se no quadro abaixo (Quadro 3) (BRASIL, 2010).

### Quadro 3: Orientação para interpretação da ultrassonografia Doppler

Dopler	Suspeita clinica	Conduta
Positivo		Anticoagulante terapêutica plena
Negativo	Fraca	Não tratar
Negativo	Forte	Anticoagulação terapêutica plena por sete dias. Repetir exame. Se negativo, interromper medicação

Fonte BRASIL (2010).

Se o diagnóstico for confirmado por ED deve ser mantida ou iniciada a anticoagulação. Porém, não havendo confirmação do diagnóstico, existindo baixa suspeita clínica, deve-se suspender a anticoagulação. Não havendo, porém, confirmação do diagnóstico numa paciente com elevada suspeita clínica, deve-se manter ou iniciar a anticoagulação e repetir o ED uma semana depois. Se repetidamente estes exames não confirmarem o diagnóstico, a terapêutica anticoagulante deve ser interrompida. Entretanto, se existe grande receio de trombose isolada da veia ilíaca deve-se levar em consideração a realização de flebografia ascendente, tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética (CHAN, 2017).

O exame tomado como padrão de referência para a busca de TVP por muito tempo foi a Flebografia, tendo sido substituída por exames não invasivos como a Tomografia Computadorizada (TC) e a Ressonância Nuclear Magnética (RNM). A TC apresenta como desvantagem a exposição da gestante à radiação e ao contraste, e a RNM tem como desvantagens o alto custo e a dificuldade de acesso ao exame (BRASIL, 2010).

A TC é mais sensível que a ultrassonografia isolada, no reconhecimento de trombos em veias pélvicas, e a junção dos dois procedimentos pode ser de grande utilidade na descoberta de trombose em veia ilíaca, se a ressonância magnética não estiver disponível. Essa associação de exames viabilizou a constatação de TVP em

até 18% de pacientes com desconfiança de TEP, mas não acrescentaram modificações na tomografia pulmonar (ANDRADE; GAGLIARDO; PÉRET, 2009).

A RNM é um exame que tem tido progressiva aceitação na investigação da TVP. Possui sensibilidade reportada de até 100% no achado da doença tanto na coxa quanto na pelve. Esse exame aparenta não ter riscos ao feto, mas essa situação ainda precisa de comprovação devendo o mesmo ser empregado com cautela (PEREIRA *et al.*, 2011).

É importante destacar que esses exames apresentam perigo, porém mais baixo do que o não diagnóstico da gestante ou puérpera com TVP e, portanto, devem ser aplicados conforme a necessidade da paciente (KALIL *et al.*, 2008).

### **3.3.3.2 Diagnóstico para EP**

Em casos de suspeita da EP, outros exames devem ser incluídos. O exame de Radiografia Simples de Tórax aparenta não ter alterações na maior parte dos casos de embolia pulmonar. As principais alterações do exame de raio x de tórax compreendem áreas de hipoperfusão pulmonar, imagens cuneiformes, dilatação da artéria pulmonar, atelectasia, derrame pleural e elevação da hemicupula diafragmática. No quadro das patologias descritas, a identificação de áreas de hipoperfusão é a mais específica. Este mapeamento é fundamental no subgrupo de gestantes a serem submetidas à cintilografia pulmonar de ventilação e perfusão, facilitando definir a probabilidade diagnóstica (BRASIL, 2010).

Outro exame que pode ser adotado é a Cintilografia Pulmonar (CP) que compreende um exame que estuda a ventilação-perfusão, sendo este o mais apropriado para o diagnóstico de TEP, tanto para gestantes assim como para não-gestantes. A CP é efetuada pela administração de tecnésio-99 por via endovenosa, podendo ser evidenciada as áreas de menor perfusão pulmonar. Se a perfusão for normal, por tratar-se de exame altamente sensível, afasta-se o diagnóstico de TEP, caso contrário, complementa-se o exame com cintilografia de ventilação (CV) feito pela inalação de gases (ANDRADE; GAGLIARDO; PÉRET, 2009).

O risco fetal é mínimo em comparação ao risco de morte materna de 15% quando o TEP não é corretamente diagnosticado e tratado (PEREIRA *et al.*, 2011). Para realizar a avaliação das artérias pulmonares principais, até os ramos

segmentados e ramos subsegmentares, utiliza-se a TC. Neste procedimento, o feto é exposto a uma dose mais baixa de radiação em comparação a CV/CP. A sensibilidade e a especificidade estimadas para o diagnóstico de TEP foram de 86 e 93%, consideradas similares à cintilografia (TOMÉ, 2007; CHAN, 2017).

A RNM apesar de parecer um exame promissor para avaliação de casos suspeitos de TEP, com sensibilidade e especificidade semelhantes às obtidas com a TC, com o benefício de não produzir radiação, ainda não se encontra disponível em muitos hospitais e nem foi adequadamente avaliado em gestantes (CHAN, 2017).

A Angiografia Pulmonar (AP), padrão-ouro para o diagnóstico de TEP por muitos anos, é invasiva, desconfortável e associada à mortalidade de 0,5% (principalmente por decorrência de alergia ao contraste e insuficiência renal). Indicada atualmente apenas quando não há possibilidade de se estabelecer o diagnóstico por outros métodos (TOMÉ, 2007).

Uma avaliação laboratorial importante a ser adotada nos casos suspeitos de TEP é a Gasometria Arterial (GA), porém, tanto a diminuição da pressão parcial de oxigênio ( $pO_2 < 80$  mmHg) como a elevação da pressão parcial de gás carbônico ( $pO_2 > 30$  mmHg) são consideradas de baixa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de TEP, sendo a alcalose respiratória um achado comum tanto na gestação como no TEP (ANDRADE; GAGLIARDO; PÉRET, 2009).

### **3.4 Tromboprofilaxia**

Na gravidez não é apropriado adotar uma política universal de tromboprofilaxia, devendo ser sempre feita uma avaliação individual do risco trombótico antes de decidir quando e durante quanto tempo é necessário a profilaxia da TEV (Quadro 4) (FOGERTY, 2017).

## Quadro 4: Trombopprofilaxia Obstétrica- Avaliação do Risco Trombótico e Abordagem

### Menor risco

- Um único episódio tromboembólico prévio (sem história familiar de tromboembolismo)

Gravidez: aspirina baixa dose

Intraparto: Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM)

Pós-Parto: HBPM (3-7 dias) + HBPM ou varfarina num total de 6 semanas

### Maior risco

- Trombofilia
- Tromboembolismo prévio e S. Anti-Fosfolipídico
- Tromboembolismo prévio e história familiar de tromboembolismo
- Tromboembolismo recorrente
- Tromboembolismo na atual gravidez

Gravidez: HBPM

Intraparto: HBPM

Pós-Parto: HBPM (3-7 dias) + HBPM ou varfarina num total de 6 semanas

Fonte TOMA *et al.*, (2013).

### **3.4.1 Heparina não fracionada e Heparina de baixo peso molecular**

As heparinas dividem-se em Não Fracionadas (HNF) e fracionadas ou de Baixo Peso Molecular (HBPM). As HBPM são derivadas da HNF por processo de despolimerização química ou enzimática. As heparinas se ligam a antitrombina alterando sua forma e aumentando sua interação com fatores de coagulação e protrombina. A HNF tem uma interação mais ou menos equivalente com fatores Xa e II, e prolonga o Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPA), utilizando como indicador na monitoria da intensidade de anticoagulação. A HBPM, de outro lado, interage relativamente pouco com o fator II não sendo necessário o acompanhamento rigoroso de TTPA (TOMA, 2013; WILBUR; SHIAN, 2017).

Tanto a HNF quanto a HBPM não ultrapassam a barreira placentária por isso são prescritas para trombopprofilaxia durante a gravidez (KALIL *et al.*, 2008).

A HBPM tem muitas vantagens sobre as HNF: mais antitrombótica e menos hemorrágicas (ação inibitória mais seletiva sobre o fator X ativado 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 atividade antifator Xa; menor risco de osteopenia e trombocitopenia (menor ativação plaquetária) (BRAZÃO *et al.*, 2010); menor risco de reações alérgicas; sangramentos, mas também possui uma desvantagem que é seu elevado custo mas que propiciar seu uso domiciliar reduzindo gastos com internações (PONTES; PIMENTEL; CARVALHO, 2013).

A HNF é segura para o feto, pode ser utilizada no lugar das HBPM em consequência do seu menor custo, é recomendado seu monitoramento do TTPA durante seu uso, ela é administrada por via subcutânea e endovenosa, sua meia-vida é curta, seus principais eventos adversos a trombocitopenia e osteoporose a médio e longo prazo (SANTOS *et al.*, 2015),

### **3.4.2 Anticoagulantes orais (cumarínicos)**

São genericamente conhecidos como agentes cumarínicos e compõem o arsenal terapêutico utilizado para a anticoagulação a longo prazo nos doentes com TEV (SILVA *et al.*, 2010).

Os cumarínicos bloqueiam a síntese de fatores da coagulação e de anticoagulantes (proteína C e S) dependentes de vitamina K. Uma vez que a ação da droga é baseada principalmente na inibição da síntese de fatores da coagulação, são necessários de um a três dias para que a droga se torne efetiva. O bloqueio da ação da proteína C e S antecede ao dos fatores da coagulação, resultando em efeito trombogênico no início do tratamento. Tal fato torna obrigatório o uso concomitante de HNF ou HBPM, ambas por via subcutânea nos dois ou três primeiros dias antes do início do uso do cumarínico, só deve ser suspensa quando o alvo da Relação Internacional Padronizada (INR) for alcançado ou estiver próximo. São totalmente absorvidos pelo trato gastrointestinal, o que possibilita o uso da medicação por via oral e aumenta a adesão da paciente (FOGERTY *et al.*, 2017).

Agentes cumarínicos cruzam a barreira placentária e podem causar embriopatia (hipoplasia nasal, epífises com calcificação em pontilhado, membros e

falanges encurtados), anormalidades no Sistema Nervoso Central, hemorragia fetal e aumento no risco de aborto e por isso seu uso não é indicado ou deve ser limitado a período de menor risco. O risco de desenvolver embriopatia por cumarínicos como warfarina é maior entre o 6<sup>a</sup> a 12<sup>a</sup> semanas de gestação, enquanto as anormalidades do SNC podem ocorrer. Exposição em qualquer trimestre. A warfarina é recomendada em algumas circunstâncias especiais durante a gravidez, como em mulheres portadoras de válvulas cardíacas mecânicas, aquelas que tiveram recorrência enquanto recebiam heparina e aquelas com contraindicações ao uso de heparina (FILHO; BARRETO, 2010; PONTES; PIMENTEL; CARVALHO, 2013).

Quando estiver indicada a substituição do anticoagulante oral por heparina, o cumarínico pode ser suspenso imediatamente e a heparina iniciada logo em seguida (SANTOS *et al.*, 2015).

#### **4. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Os eventos tromboembólicos apresentam grande relevância na prática obstétrica, sendo que a TVP traz uma morbidade significativa às gestantes e fetos, enquanto que a TEP destaca-se como uma das principais causas de morte materna. Por se tratar de uma entidade de considerável relevância na prática clínica, deve-se sempre estar atento a identificar gestantes com fatores de risco adquiridos e hereditários que possam levar a desenvolver eventos tromboembólicos, a fim de adotar intervenção profilática precoce e minimizar a taxa de complicações, muitas vezes fatais ou incapacitantes.

O diagnóstico correto de TEV durante a gravidez, implica em história médica detalhada com suspeição clínica inicial, seguida de exames complementares objetivos. As suspeitas clínicas ligadas a TVP em pacientes não gravidas não podem ser consideradas em pacientes gravidas pois os sinais e sintomas podem estar ligados a gravidez, por outro lado, o diagnóstico de imagem que vem tendo grande aceitação é o RNM, aparenta não levar riscos ao feto, mas essa situação ainda precisa de investigação devendo o mesmo ser empregado com cautela, outro exame que também deve ser levado em consideração é a ultrassonografia com doppler pois não acarreta risco a paciente e ao feto. Na TEP tem-se como importante diagnóstico de

imagem a cintilografia pulmonar e a angiografia pulmonar, esses exames também são utilizados em não grávidas.

Com relação aos medicamentos disponíveis, a heparina é a droga mais segura para ser usada em grávidas, mas infelizmente não há uma droga que reúna eficácia, segurança e custo acessível.

## 5. REFERÊNCIAS

ANDRADE, B.A.M; GAGLIARDO, G.I; PÉRET, F.J.A. Tromboembolismo venoso no ciclo gravídico puerperal. **Femina**, v. 37, n. 11, p. 612-618, Nov. 2009.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Gestação de Alto Risco Manual Técnico**, 5ª edição. Brasília: Ministério da Saúde,. 2010.

BRAZÃO, M.L. *et al.* Trombofilias e perdas embriofetais. **Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna**, v. 17, n. 4, p. 213-221, Out./Dez. 2010.

BUSCARIOLO, F.F; RICCI, M. **Resumo – Aterosclerose, trombose e embolia. Patologia geral, atlas virtual de patologia FAMERP** – Faculdade de Medicina, São José do Rio Preto.

CHAN, W.S. Diagnosis of venous thromboembolism in pregnancy. **Thrombosis Research**, p. 1-8, Set. 2017.

FERREIRA, M. *et al.* Pacientes grávidas com elevado risco de TVP. **Femina**, v. 35, n. 03, p. 135-136, Mar. 2007.

FILHO, M.T; BARRETO, S.S.M. Recomendações para o manejo da tromboembolia pulmonar. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 36, p. 1-68, Mar. 2010.

FOGERTY, A.E. Challenges of Anticoagulation Therapy in Pregnancy, **Cardiovascular Medicine**, v. 19, n. 10, p. 76, Sep. 2017.

FONSECA, A.G. As Trombofilias Hereditárias na Grávida: do Risco Trombótico ao Sucesso da Gravidez. **Revista Científica da Ordem dos Médicos**. V. 25, n. 6, Nov./Dec. 2012.

GARRETT, V.V.P.V. **Trombofilias hereditárias e complicações obstétricas**. 2013. 49f. Dissertação (Mestrado) apresentado ao curso Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto, Mai. 2013.

KALIL, J.A. *et al.* Investigação da trombose venosa na gravidez. **Jornal Vascular Brasileiro**, São Paulo, v. 7, n. 1, p. 28-37, 2008.

NAASSILA, M. **La récompense du tPA: implication du tPA dans l'effet récompensant de la morphine via une modulation de la libération de dopamine**. 1998. Disponível em: <http://www.sfalcoologie.asso.fr/page.php?action=detail&choix=abstract&id=26&menu=archive>. Acesso em: 13 dez. 2017.

PEREIRA, M.A.M. *et al.* Diagnóstico da trombose venosa profunda e particularidade na gravidez e puerpério. **Revista Medica de Minas Gerais**, Minas Gerais, v. 21, n. 4 supl 6, p. 11-14, 2011.

PÉREZ-RUIZ, A. O. *et al.* Inhibidores fisiológicos de la coagulación. **Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas**, La Habana, v. 16, n. 2, p. 144-149, jul./dez. 1997.

PONTES, D.M; PIMENTEL, L.G.B; CARVALHO, F.H.C. Eventos tromboembólicos na gestação e puerpério: revisão sistemática e recomendação atual. **Femina**, v.41, n.1, p. 9-16, Jan./Fev.2013.

SANTOS, F.C. *et al.* Anticoagulação na gravidez. **Revista HUPE**, Rio de Janeiro, v. 14, n. 2, p. 71-77, Abr./Jun.2015.

SILVA, I.F.P. **Avaliação do risco tromboembólico na mulher grávida**. 2013. 24f. Dissertação (Mestrado) apresentado ao curso Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto, Jun. 2013.

SILVA, S. *et al.* Tromboembolismo Venoso na Gravidez Diagnóstico e Tratamento. Editora: Maternidade Dr. Alfredo da Costa, v. 16, n. 6, p. 56-60, Dez. 2006.

SILVA A.S. *et al.* Distúrbios pró-trombóticos/Trombofilias. **Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna**, Lisboa, v. 17, n. 1, p. 49-64, Jan./Mar. 2010.

SIGNOR, A.B. **Trombofilias na gestação**. Artigo (Pós-Graduação) apresentado, Rio Grande do Sul, Abr. 2013.

TOMA, T.S. *et al.* Heparinas de baixo peso molecular para profilaxia e tratamento de trombose venosa profunda na gravidez. Parecer Técnico-Científico do Instituto de Saúde, São Paulo, Fev. 2013.

TOMÉ, J.P.B. **Doença respiratória e gravidez**. v. p. 359-367, Fev. 2007.

VIEIRA, C.S; OLIVEIRA, L.C.O; SÁ, M.F.S. Hormônios femininos e hemostasia. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 29, n. 10, p. 538-547, Oct. 2007.

WILBUR, J; SHIAN, B. Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism: Current Therapy, **American Family Physician**, v. 95, n. 5, p. 295-302, Mar. 2017.

WAN, T. *et al.* Guidance for the diagnosis of pulmonary embolism during pregnancy: Consensus and controversies. **Thrombosis Research**, p. 23-28, Jun. 2017.

