

Prevenção do tromboembolismo na gestante hospitalizada e no puerpério

Protocolos Febrasgo

Obstetrícia | nº 58 | 2021



DIRETORIA DA FEBRASGO 2020 / 2023

Agnaldo Lopes da Silva Filho
Presidente

Sérgio Podgaec
Diretor Administrativo

César Eduardo Fernandes
Diretor Científico

Olímpio B. de Moraes Filho
Diretor Financeiro

Maria Celeste Osório Wender
Diretora de Defesa e Valorização
Profissional

Marta Franco Finotti
Vice-Presidente
Região Centro-Oeste

Carlos Augusto Pires C. Lino
Vice-Presidente
Região Nordeste

Ricardo de Almeida Quinteiros
Vice-Presidente
Região Norte

Marcelo Zugaib
Vice-Presidente
Região Sudeste

Jan Pawel Andrade Pachnicki
Vice-Presidente
Região Sul



COMISSÃO NACIONAL ESPECIALIZADA EM TROMBOEMBOLISMO VENOSO E HEMORRAGIA NA MULHER - 2020 / 2023

Presidente

Venina Isabel Poço Viana Leme de Barros

Vice-Presidente

André Luiz Malavasi Longo de Oliveira

Secretário

Paulo Francisco Ramos Margarido

Membros

Ana Maria Kondo Igai
Cristiano Caetano Salazar
Denis Jose Nascimento
Eduardo Zlotnik
Egle Cristina Couto
Eliane Azeka Hase
Fernanda Andrade Orsi
Joaquim Luiz de Castro Moreira
Marcelo Melzer Teruchkin
Marcos Arêas Marques
Mônica Cristina da Costa Drago Souza
Valeria Doria

Prevenção do tromboembolismo na gestante hospitalizada e no puerpério

Descritores

Tromboembolismo venoso; Tromboembolismo na gestante hospitalizada; Tromboembolismo no puerpério; Gestante; Puerpério

Como citar?

Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Prevenção do tromboembolismo na gestante hospitalizada e no puerpério. São Paulo: FEBRASGO, 2021. (Protocolo FEBRASGO-Obstetrícia, n. 58/Comissão Nacional Especializada em Tromboembolismo Venoso).

Introdução

A gravidez e o pós-parto são o período de maior risco tromboembólico na vida da mulher. Na gravidez, há mais risco de trombose venosa profunda (TVP) e, no pós-parto, de embolia pulmonar (EP). A mortalidade secundária ao tromboembolismo venoso (TEV) nos Estados Unidos representa 9,2% do total de mortes relacionadas à gravidez ou aproximadamente 1,5 morte por 100 mil nascidos vivos.⁽¹⁾ Mulheres grávidas apresentam risco 4 a 4,6 maior de desenvolver TEV em comparação com mulheres não gestantes da mesma faixa etária. O risco absoluto médio de TEV durante a gravidez é relatado como 5,7 por 10 mil partos. Estudos têm demonstrando incremento de risco ao longo de cada trimestre de gravidez, com pico entre a primeira e a terceira semana após o parto. Passado esse período, observa-se redução de risco equi-

* Este protocolo foi elaborado pela Comissão Nacional Especializada em Tromboembolismo Venoso e validado pela Diretoria Científica como Documento Oficial da FEBRASGO. Protocolo FEBRASGO de Obstetrícia, n. 58. Aceso: <https://www.febrasgo.org.br/>

Todos os direitos reservados. Publicação da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO).

valente a estado não gravídico após 12 semanas de puerpério. O estado de hipercoagulabilidade adquirida durante o evoluir da gravidez provavelmente é um mecanismo evolutivo. Essa tendência pró-coagulante adquirida até o final da gravidez seria um mecanismo de proteção contra a ocorrência de hemorragia no período periparto.⁽¹⁻³⁾

Complicações do tromboembolismo venoso relacionadas à gravidez

Morbidades associadas ao TEV ocorrido na gravidez, como inchaço, dor, ulceração, descoloração da pele, recorrência de trombose e síndrome pós-trombótica, podem ocorrer meses ou anos após o evento. Essas consequências são graves e podem reduzir a qualidade de vida do indivíduo afetado.⁽⁴⁾

De 1994 a 2009, houve um aumento na taxa geral de hospitalizações por TEV associado à gestação nos Estados Unidos. As hospitalizações pré e pós-parto por TEV aumentaram em 17% e 47%, respectivamente.⁽⁵⁾ De 1998 a 2009, a EP trombótica registrada como morbidade materna grave entre mulheres grávidas aumentou aproximadamente 72% durante o parto (0,81 a 1,39 por 10 mil hospitalizações de parto) e 169% durante as hospitalizações pós-parto (1,33 a 3,57 por 10 mil).⁽⁶⁾ Esses dados são bastante alarmantes e mostram a necessidade de avaliar o risco de TEV de todas as gestantes no momento da hospitalização e reavaliá-lo após o nascimento.

Mortalidade materna por tromboembolismo venoso

EP foi responsável por 9% a 11% das mortes relacionadas à gravidez nos Estados Unidos, nos últimos 20 anos, e permaneceu entre as dez principais causas de morte, com base em dados nacionais

do CDC Pregnancy Mortality Surveillance System (PMSS).⁽⁷⁾ O risco de morte por EP é maior no pós-parto do que na gestação: entre as mortes por EP no estudo PMSS, 26% ocorreram durante a gravidez e 60% foram depois do parto, a maioria delas até 42 dias pós-parto.

Escore de risco para prevenção do tromboembolismo venoso na hospitalização

TEV continua sendo uma preocupação significativa de saúde pública. EP tem sido considerada de “a principal causa de morte evitável em pacientes hospitalizados” e “a prioridade número um para melhorar a segurança do paciente em hospitais”.^(8,9)

Mortes maternas por EP estão entre as dez principais causas de morte materna em todo mundo. Em países desenvolvidos, têm participação de 9% a 12% do total e, em países em desenvolvimento, ao redor de 3% a 4%. Assim, em todo o mundo, surgiram protocolos de prevenção do TEV, baseados na opinião de especialistas, sendo os mais conhecidos o do Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), o do American College of Chest Physicians (ACCP), o do American Congress of Gynecologists and Obstetricians (ACOG), e de diversas outras sociedades de Obstetrícia e/ou Hematologia⁽¹⁰⁻¹²⁾ e ACCP.⁽¹³⁾ Ainda não há validação nem consenso sobre qual seria o melhor protocolo, havendo marcada diferença entre eles. Por exemplo, um estudo transversal com pacientes após cesariana demonstrou que 1% delas teria indicação de profilaxia farmacológica conforme o ACOG, 34% conforme o ACCP e 85% conforme o RCOG.⁽¹⁴⁾ A crítica a alguns protocolos é que a indicação de trombopprofilaxia farmacológica é

muito alta, com custos elevados, aumento de morbidade hemorrágica e sem melhora significativa na incidência de TEV, ou seja, um elevado número de pacientes necessários a tratar (NNT) para prevenir morte materna.

Na Maternidade do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, foi desenvolvido um escore de risco para TEV, adaptado dos múltiplos protocolos desde 2014.⁽¹⁵⁾ A população estudada foi, em sua maioria, gestantes de alto risco, por tratar-se de serviço terciário de referência para patologias obstétricas. Desde a instituição desse escore de risco, não ocorreram mais mortes maternas por EP durante a hospitalização nem até três meses pós-parto. Entre pacientes que receberam profilaxia medicamentosa com enoxaparina, 0,4% apresentou TEV (falha de tratamento); no grupo não tratado (ou seja, de baixo risco), ocorreu 0,06% de TEV.

Foi recomendado que a profilaxia anticoagulante fosse oferecida a mulheres grávidas com risco superior a 2% de TEV no período de nove meses antes do parto e risco maior que 1% de TEV no período de seis semanas do pós-parto.⁽¹⁶⁾ Esse “limite de risco” foi determinado por um painel de especialistas, considerando o custo, o desconforto e potenciais danos da profilaxia anticoagulante subcutânea, incluindo risco aumentado de sangramento maior em até 1% para aqueles que recebem profilaxia farmacológica.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

A Comissão Nacional Especializada de Tromboembolismo da Febrasgo (CNE-TEV), baseada nessa experiência nacional e nas demais publicações, propõe o escore de risco para gestantes e puérperas hospitalizadas exposto no quadro 1.⁽¹⁵⁾

Quadro 1. Fatores de risco para TEV na hospitalização de gestantes e puérperas. (CNE TEV FEBRASGO 2021)

Fatores de alto risco (OR > 6) 3 pontos	Fatores de médio risco (OR > 2 e < 6) 2 pontos	Fatores de baixo risco (OR ≥ 1,7 e ≤ 2) 1 ponto
TEV prévio Na gestação ou no pós-parto Em uso de hormônios Sem fator desencadeante	TEV prévio Associado a fator desencadeante*	Morbidades clínicas ou cirúrgicas* Desidratação/hiperêmese Qualquer procedimento cirúrgico Varizes de grosso calibre Fumante > 10 cigarros/dia
Trombofilias de alto risco Síndrome antifosfolípide Homozigose fator V Leidein Homozigose protrombina mutante Deficiência de antitrombina	Trombofilias de baixo risco Deficiência de proteína S Deficiência de proteína C Heterozigose protrombina mutante Heterozigose fator V Leiden Anticorpos antifosfolípides	Condições clínicas Gestação múltipla Multiparidade (≥ três partos prévios) Pré-eclâmpsia grave Natimorto sem causa aparente [†] Cesárea de urgência
Morbidades clínicas Covid 19: casos graves e moderados Anemia falciforme Proteinúria nefrótica (≥ 3,5 g/24 h) Algumas cardiopatias Doenças reumatológicas ou intestinais inflamatórias em atividade com necessidade de internação Neoplasias malignas (pâncreas, estômago, pulmão)	Morbidades clínicas Câncer (nos últimos 6 meses) Quimioterapia (nos últimos 6 meses) Infecções graves Patologias cianóticas específicas	
Condições clínicas Imobilidade no leito por período superior a quatro dias com índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m ²	Condições clínicas: Idade ≥ 40 anos IMC ≥ 40 kg/m ² Imobilidade no leito superior a quatro dias (IMC < 30 kg/m ²) Hemorragia superior a 1 L/ necessidade de transfusão	

Fonte: Adaptado de: Barros VI, Santos RK, Igai AM, Baptista FS, Bortolotto MR, Francisco RP, Zugaib M. Thromboprophylaxis in pregnant women in hospital: a prospective clinical trial. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02600260>. Last updated: November 3, 2020.⁽¹⁵⁾

*No puerpério, TEV associado a fator desencadeante é considerado fator de alto risco

Como funciona o escore de risco?

Os diversos fatores de risco foram divididos em alto, médio e baixo riscos, que pontuam, respectivamente, 3, 2 ou 1 ponto. O escore final se dá pelo somatório dos valores atribuídos a cada fator presente na paciente (Quadro 1). A anticoagulação farmacológica com heparina de baixo peso molecular (HBPM) é indicada a pacientes com escore de risco de TEV maior que ou igual a três. A heparina não fracionada pode ser utilizada quando não houver disponibilidade da HBPM.

O risco de sangramento sempre deve ser avaliado e pode contraindicar trombotoprofilaxia medicamentosa. Nesses casos, os métodos mecânicos de profilaxia devem ser utilizados.

Fatores de alto risco para tromboembolismo venoso

São considerados fatores de alto risco para TEV na paciente hospitalizada aqueles com risco superior a 3% (risco relativo ≥ 6).⁽¹³⁾ Muitas pacientes com fatores de alto risco já recebem anticoagulação durante o pré-natal. Outras são de alto risco para recorrência do TEV no ciclo gravídico-puerperal. Vide o artigo de revisão sobre fatores de alto risco para trombose de Áinle e Kevane.⁽¹⁹⁾

Trombose venosa prévia

Pacientes com antecedentes de TEV em outra gravidez ou pós-parto, durante o uso de contraceptivos orais combinados ou que apresentaram evento tromboembólico sem fator desencadeante, são de alto risco para TEV e têm recomendação de anticoagulação profilática na gestação e no puerpério.⁽²⁰⁾

O histórico de TEV é o fator de risco mais frequente de repetição de trombose na gravidez. De 15% a 25% dos eventos tromboembólicos na gravidez são eventos recorrentes. Em estudos mais recentes, a

taxa de recorrência de TEV em mulheres que não receberam anticoagulação foi relatada como variando de 2,4% a 12,2%.⁽²¹⁻²⁴⁾ Por outro lado, em mulheres que receberam anticoagulação, a taxa de TEV recorrente variou de 0 a 5,5%.^(21,25-27)

Trombofilias de alto risco

Depois do antecedente de tromboembolismo, o maior fator de risco para TEV na gravidez é a presença de trombofilia de alto risco.^(28,29) São consideradas trombofilias de alto risco a homozigose para o fator V de Leiden, a homozigose para o gene da protrombina mutante (mutação 20210A), a síndrome antifosfolípide (SAF) e a deficiência de antitrombina.⁽¹⁶⁾

Trombofilia é um termo que pode ser usado para descrever praticamente qualquer fator ou situação (até mesmo o estado pós-operatório) que aumenta a chance de formação de trombos ou coágulos no sangue. Recentemente, no entanto, o termo passou a significar fatores hemostáticos adquiridos ou hereditários que predisõem à trombose. A trombofilia adquirida mais significativa impactando a gravidez é a SAF. Não surpreendentemente, entre mulheres grávidas com essa síndrome, o maior risco de trombose é entre aquelas com histórico de trombose, associado, ainda, a mais risco de recorrência (razão de chances [OR]: 18,27; IC95%: 3,74-114,5).⁽³⁰⁾ Pacientes com SAF obstétrica tratada com heparina em dose profilática durante a gravidez devem manter a dose profilática por seis semanas após o parto. Em mulheres com história de SAF trombótica, o tratamento combinado de aspirina em baixa dosagem e heparina em dosagem terapêutica durante a gravidez é recomendado.⁽³¹⁾ Veja a tabela 1 com o risco para TEV das diversas trombofilias genéticas.⁽³²⁾

Tabela 1. Trombofilias hereditárias e risco de TEV

Trombofilia hereditária	Prevalência na população geral	Prevalência de TEV incidental	Risco relativo (IC95%)	Prevalência de TEV recorrente	Risco relativo (IC95%)
Fator V de Leiden G1691A em heterozigose	3% a 7%	12% a 20%	4,3 (1,9-9,7)	40% a 50%	1,3 (1,0-3,3)
Protrombina mutante G20210A em heterozigose	1% a 3%	3% a 8%	1,9 (0,9-4,1)	15% a 20%	1,4 (0,9-2,0)
Deficiência de proteína S	0,01% a 1%	1% a 3%	32,4 (16,7-62,9)	5% a 10%	2,5
Deficiência de proteína C	0,02% a 0,05%	2% a 5%	11,3 (5,7-22,3)	5% a 10%	2,5
Deficiência de antitrombina	0,02% a 0,04%	1% a 2%	17,5 (9,1-33,8)	2% a 5%	2,5

Fonte: Heit JA. Thrombophilia: common questions on laboratory assessment and management. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program). 2007;2007(1):127–35.⁽³²⁾

Morbidades clínicas de alto risco para tromboembolismo venoso

As patologias a seguir são consideradas de alto risco para TEV na gravidez.

Anemia falciforme

A doença falciforme é uma das hemoglobinopatias de cadeia beta mais comuns, caracterizada por anemia hemolítica crônica e crise vaso-oclusiva relacionada à produção de hemoglobina anormal. Como consequência, o risco de TEV nessas pacientes é elevado na gestação (OR: 6,7; IC95%: 4,4-10,1).^(13,28)

Proteinúria nefrótica

A síndrome nefrótica é uma síndrome bem definida caracterizada pela presença de uma faixa nefrótica de proteinúria ($\geq 3,5$ g/24 h), hipoalbuminemia e hiperlipidemia. Os fenômenos tromboembóli-

cos em pacientes nefróticos são postulados como resultado da perda urinária de fatores antitrombóticos pelos rins afetados e do aumento da produção de fatores pró-trombóticos pelo fígado.⁽³³⁾ Nível sérico de albumina menor que 2,5 g/dL, aumento dos níveis de fibrinogênio e níveis baixos de antitrombina são os principais preditores de risco trombótico na gravidez.^(20,34)

Cardiopatias com risco tromboembólico aumentado na gravidez

Algumas cardiopatias detalhadas a seguir são de alto risco para TEV na gravidez.

Próteses mecânicas

Apesar de a avaliação do funcionamento da valva ser fundamental, os principais problemas vêm da anticoagulação. As próteses valvares têm altíssimo risco de trombose e/ou embolia e, nas grávidas, as HBPMs (como a enoxaparina) não funcionam tão bem. Há risco de 5,8% a 7,4% de trombose valvar mesmo com o uso de HBPM em dose plena no primeiro trimestre da gestação. O fármaco mais eficaz é a varfarina, mas é teratogênica, e tal efeito é dose-dependente.⁽³⁵⁾ As pacientes vão necessitar de anticoagulação em dose plena durante todo o pré-natal e pós-parto.

Fibrilação e *flutter* atrial

Taquiarritmias, particularmente a fibrilação atrial, podem se manifestar pela primeira vez ou ficar mais frequentes durante a gravidez, principalmente em pacientes mais idosas e naquelas com cardiopatias congênitas. Arritmias são uma das principais causas de óbito materno no pós-parto em pacientes com cardiopatia congênita. Anticoagulação terapêutica com HBPM ou antagonistas da vitamina

K, de acordo com o estágio da gravidez, é recomendada a pacientes com fibrilação atrial.⁽³⁵⁾

Hipertensão pulmonar e síndrome de Eisenmenger

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é uma doença rara que se caracteriza pelo remodelamento vascular pulmonar progressivo com elevação da resistência vascular pulmonar, levando à insuficiência ventricular direita e, conseqüentemente, ao óbito. Pode ocorrer de forma idiopática ou associada a várias condições clínicas. HAP é definida por elevação da pressão arterial pulmonar média maior que 25 mmHg no cateterismo cardíaco direito.⁽³⁵⁾ A hipertensão pulmonar pode ser causada por:

- distúrbios autoimunes que afetam os pulmões, como esclerodermia e artrite reumatoide;
- cardiopatia congênita;
- seqüela após EP;
- insuficiência cardíaca congestiva;
- doença da válvula cardíaca;
- esquistossomose pulmonar.

Apesar de poder atingir qualquer pessoa, HAP é mais comum em mulheres, principalmente naquelas entre 20 e 40 anos. Além disso, até 10% dos casos de hipertensão pulmonar são causados por fatores hereditários. A gestação está associada a mau prognóstico em razão da alta morbimortalidade materno-fetal. Além disso, modificações fisiológicas da gravidez são mal toleradas porque podem provocar complicações como tromboembolismo, disfunção ventricular direita e óbito materno-fetal.⁽³⁶⁾ A indicação de uso de anticoagulantes se baseia na presença de fatores de risco tradicionais para TEV, insuficiência cardíaca, tendência trombofílica e nas alterações trombóticas

da circulação pulmonar (tanto arteriais como da microcirculação). Há indicação do uso de HBPM em dose ajustada durante a gestação, reiniciando com o anticoagulante oral no puerpério.

A síndrome de Eisenmenger caracteriza-se pelo aumento da pressão pulmonar a níveis sistêmicos e *shunt* da direita para a esquerda ou bidirecional devido a um grande defeito congênito, tendo como marca intensa cianose. Esses pacientes apresentam progressão lenta dos sintomas e alteração de coagulação, podendo evoluir tanto com trombose como com sangramento. HAP apresentada pelos pacientes com síndrome de Eisenmenger difere daquela vista nos demais doentes com hipertensão pulmonar. Enquanto a dilatação do ventrículo direito é comum nos pacientes com HAP idiopática, os que possuem lesões pós-tricuspidicas costumam apresentar hipertrofia de câmaras direitas com função cardíaca preservada. Embora a anticoagulação seja controversa, visa reduzir o risco de tromboembolismo.⁽³⁷⁾

Miocardopatias dilatadas

A cardiomiopatia dilatada (CMD) é uma doença miocárdica progressiva, caracterizada pela dilatação e disfunção sistólica do ventrículo esquerdo ou de ambos os ventrículos na ausência de coronariopatia, hipertensão arterial, doenças valvares ou congênitas. As causas mais comuns são toxinas (álcool, anfetamina, cocaína, quimioterápicos), alterações metabólicas (distúrbios eletrolíticos) e infecções por vírus (adenovírus, coxsackie A e B, citomegalovírus, Epstein-Barr, herpes, HIV, parvovírus B19 [eritrovírus]), varicela, bactérias (brucelose, difteria, psitacose), espiroquetas (doença de Lyme, leptospirose), protozoários (doença de Chagas, toxoplasmose), fungos ou riquetsias. Miocardopatia periparto (MPP), também chamada de cardiomiopatia associada à gravidez, é uma causa rara de insuficiência cardíaca (IC) que afeta mulheres no final da gravidez ou no puerpério. Estudos

sobre a história natural da MPP estimam que pouco mais da metade dessas pacientes apresenta regressão da disfunção ventricular, enquanto cerca de 25% evoluem para óbito em três meses por IC, arritmias ou tromboembolismo; as demais desenvolvem CMD.⁽³⁸⁾ Por isso, gestantes portadoras de CMD com disfunção ventricular devem ser anticoaguladas, recomendando-se, nesses casos, heparina em dose profilática. A anticoagulação também é recomendada a pacientes com trombo intracardíaco detectado por imagem ou com evidência de embolia.

Doenças reumatológicas ou doenças inflamatórias intestinais em atividade com necessidade de internação

O biomarcador mais importante para o risco de trombose em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) é a presença de anticorpos antifosfolípides (aFL). No entanto, pacientes com LES, mas sem aFL, apresentam o dobro de risco de trombose. Não está claro por que o LES é um fator de risco independente do aFL.⁽³⁹⁾ Mudanças hormonais e imunológicas na gestação podem favorecer a atividade do LES. Mulheres que engravidam com a doença em atividade apresentam mais risco de desenvolver TEV. Assim, LES e outras doenças autoimunes com atividade severa na gestação e que necessitam de internação são considerados de alto risco para o desenvolvimento de TEV.⁽⁴⁰⁾

Claramente, não apenas a hemostasia, mas também a ativação do complemento, desempenha um papel importante na indução de um fenótipo pró-trombótico, principalmente nas pacientes hospitalizadas por gravidade da doença.

A inflamação pode afetar várias etapas na coagulação do sangue: iniciação, propagação e regulação. Demonstrou-se que a inflamação induz a expressão de fatores teciduais, uma etapa importante do início da coagulação. A presença de inflamação reduz a atividade

fibrinolítica por meio da regulação positiva da produção do inibidor do ativador do plasminogênio (PAI). Além disso, o efeito anticoagulante da via da proteína C é prejudicado pela regulação negativa da trombomodulina e diminuição da proteína S. Tal fato pode explicar a razão da ocorrência de trombose precoce em pacientes com LES em comparação com controles sem a doença, com razão de chances de aproximadamente 5 a 10.

A nefrite lúpica é uma das características clínicas do LES associada a alto risco de trombose, particularmente com proteinúria significativa, que aumenta o risco de TVP e, principalmente, trombose venosa renal. Diferentes anormalidades hemostáticas foram reconhecidas nesses pacientes, o que provavelmente explica esse estado de hipercoagulabilidade. Hipertensão arterial sistêmica e hiperlipidemia são frequentes na nefrite lúpica e têm sido associadas à trombose.⁽⁴¹⁾

Neoplasias malignas de alto risco trombótico

Câncer e seus tratamentos já são fatores de risco isolados e reconhecidos para TEV. Evidências sugerem que o risco absoluto depende do tipo de tumor, estágio e extensão. Tumores isolados se associam com risco 4,1 vezes superior de trombose, enquanto quimioterapia se associa a aumento do risco em torno de 6,5 vezes. Combinando essas estimativas, a incidência de TEV em pacientes com câncer pode chegar a 1:200.^(42,43)

Vários fatores de risco clínicos (próprios do indivíduo) ou específicos do câncer concorrem para a ativação da coagulação do sangue e contribuem, de forma importante, para o risco trombótico de pacientes com câncer.⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾

Estudos de autópsias e revisões retrospectivas sugerem que tumores de pâncreas, pulmão e estômago são os de risco muito eleva-

do para trombose.⁽⁴⁷⁾ Estudos atuais apontam que as neoplasias malignas mais relacionadas a TEV são tumores cerebrais, de pâncreas, rins, estômago, pulmões, bexiga, ginecológicos e hematológicos.⁽⁴⁸⁾

COVID-19: casos graves e moderados

A pandemia COVID-19, causada pelo SARS-CoV-2, que emergiu na China, em 2019, disseminou-se por todos os continentes, aumentando, exponencialmente, o número de infectados e ocasionando milhares de mortes no mundo. Inicialmente, intuía-se que, da mesma maneira que havia acontecido com a infecção por H1N1, em razão das modificações próprias da gestação (comprometimento relativo da imunidade, alterações da função pulmonar e estado de hipercoagulabilidade), a COVID-19 fosse mais grave nas gestantes.

Entretanto, os primeiros relatos mostraram que essa infecção acometia, com a mesma frequência e gravidade, mulheres grávidas e não grávidas. Desse modo, a preocupação concentra-se nas gestantes de alto risco, em razão de doenças como hipertensão, diabetes e obesidade, as quais poderiam apresentar pior evolução da COVID-19, de maneira semelhante ao que se observa nas não grávidas.⁽⁴⁹⁾ Segundo uma grande revisão sistemática e metanálise com 2.567 gestantes, 7% necessitaram de admissão em centro de tratamento intensivo, com mortalidade materna em torno de 1%.⁽⁵⁰⁾

Há um número crescente de publicações demonstrando importantes alterações de coagulação associadas à COVID-19, incluindo coagulação intravascular disseminada (CIVD) e TEV, na população não gestante, mas existem poucas publicações sobre o período gestacional.⁽⁵¹⁾

Ainda não há evidências científicas suficientes para tecer qualquer recomendação mais robusta, mas, diante da possível associação entre a hipercoagulabilidade característica da gestação e o risco aumentado de TEV relacionado ao COVID-19, a International Society

of Thrombosis and Haemostasys (ISTH), bem como o Ministério da Saúde do Brasil, sugerem que todas as gestantes e puérperas admitidas no hospital por COVID-19 (ou seja, casos graves e moderados) recebam profilaxia farmacológica com HBPM. Pacientes com sangramento ativo, contagem plaquetária abaixo de $30.000/\mu\text{L}$, parto iminente ou parto ocorrido há menos de 24 horas não devem utilizar profilaxia farmacológica ou deve-se individualizar o caso.^(49,52)

Segundo a ISTH, tempo de protrombina (TP) ou tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA) prolongado não deve ser considerado uma contraindicação à trombopprofilaxia, e não se pode tecer nenhuma recomendação sobre a indicação ou dose de anticoagulante com base na avaliação de d-dímero (uma vez que esse valor é bastante elevado na gravidez normal, havendo suspeita de coagulopatia somente com valores acima de $2 \mu\text{g/L}$).

Sugere-se que gestantes com doenças menos graves e com período menor de hospitalização mantenham a profilaxia farmacológica por 10 a 14 dias. Para aquelas com doenças mais graves, com altos níveis de d-dímero, particularmente no terceiro trimestre, a HBPM deve ser continuada até o final da gravidez e no pós-parto. Para puérperas, a duração da trombopprofilaxia pode variar de duas a seis semanas, dependendo da presença de outros fatores de risco. A anticoagulação profilática de pacientes críticas deve ser individualizada.⁽⁵²⁾

Gestantes com doenças leves, que não necessitam de internação, não precisam de profilaxia farmacológica para TEV, a não ser que apresentem outros fatores de risco.

Ressalta-se aqui que se trata de doença recente, ainda com dados limitados na literatura, e admite-se que essas sugestões possam ser modificadas com brevidade, dependendo da chegada de novas evidências.

Condições clínicas de alto risco

Imobilidade no leito por período superior a quatro dias com índice de massa corporal igual ou superior a 30 kg/m²

Pacientes obesas hospitalizadas e que necessitam de repouso apresentam risco aumentado para TEV. A avaliação do risco individual é necessária para o planejamento da trombopprofilaxia dessas pacientes.⁽²⁾ Nessa situação em que a gestante tem uma condição clínica que necessita de repouso no leito e obesidade associada (IMC ≥ 30 kg/m²), há o somatório de fatores de risco que tornam essa condição de alto risco para TEV.⁽¹⁵⁾

Diferentes períodos de tempo e definições de imobilização podem explicar achados discrepantes na literatura sobre o risco associado à hospitalização (vide adiante os critérios adotados pela Associação Médica Brasileira [AMB]).⁽⁵³⁾ Muitos estudos de banco de dados excluem as gestantes de 23 semanas ou menos.^(53,54) Fatores de risco como repouso no leito por ameaça de aborto, fetos com insuficiência placentária precoce e incompetência istmocervical foram excluídos dessas casuísticas, podendo ter havido falta da colaboração desses fatores de risco para o resultado final de TEV. A época da hospitalização também tem impacto no risco de TEV, visto que o risco aumenta a cada trimestre.⁽⁵³⁾

Fatores de risco moderado para tromboembolismo venoso

São fatores que elevam o risco de trombose na paciente hospitalizada, porém com OR ≥ 2 e < 6 . Esses fatores pontuam 2 no escore.

Tromboembolismo venoso prévio associado a fator desencadeante

Várias diretrizes afirmam que a anticoagulação profilática é benéfica em mulheres no pré-parto com história de TEV não provocado ou

associado a hormônios. No pós-parto, a anticoagulação é benéfica em mulheres com qualquer TEV anterior, independentemente da etiologia.^(8,16)

Para mulheres que têm história de TEV anterior associada a um fator de risco provocador temporário não hormonal, na ausência de outros fatores de risco, e que não estejam recebendo terapia anticoagulante de longo prazo, o painel de diretrizes da American Society of Haematology (ASH) não recomenda a profilaxia anticoagulante anteparto (recomendação condicional; reduzida certeza em relação à evidência sobre os efeitos).⁽¹⁶⁾ No pós-parto, essa situação de TEV prévia com fator bem caracterizado seria um fator de médio risco no escore. O critério a ser analisado é se o fator desencadeante foi mínimo, tanto maior o risco na gravidez e na hospitalização.

Trombofilias de risco moderado

Segundo a ASH, as seguintes trombofilias representam risco moderado para o desenvolvimento de TEV (Tabela 1):⁽¹⁶⁾

- Deficiência de proteína S.
- Deficiência de proteína C.
- Heterozigose protrombina mutante.
- Heterozigose fator V Leiden.
- Anticorpos antifosfolípidos positivos (sem outros critérios para SAF).

Em pacientes trombofílicas com história de TEV, a tromboprofilaxia é benéfica tanto no pré-parto quanto no pós-parto. Em pacientes trombofílicos sem história de TEV, recomendações para tromboprofilaxia anteparto e pós-parto dependem do tipo de trombofilia e da história familiar de TEV. Diretrizes relevantes para a profilaxia nos períodos pré e pós-parto foram desenvolvidas por várias sociedades profissionais, incluindo ASH, ACOG e ACCP.⁽⁵⁵⁾

Com base nessas evidências, adotou-se a presença dessas trombofilias específicas como fatores de risco moderado na hospitalização de gestantes para tratamento clínico ou para o parto.

Morbidades clínicas de risco moderado

Câncer e/ou quimioterapia (nos últimos seis meses)

Há uma estimativa de que a ocorrência de câncer e gravidez afeta uma em cada mil gestações. Os cânceres relatados com mais frequência durante a gravidez são de mama (1/3 mil gestações), hematológico (linfomas e leucemias), cervical e melanoma maligno.⁽⁵⁶⁾ Isso foi consistente com o estudo de Hase et al., no qual no tumores mais frequentes na gravidez foram câncer de mama (23/52; 44,2%), seguido por câncer hematológico (9/52; 17,3%), câncer cervical (9/52; 17,3%) e outros (11/52; 21,1%), incluindo câncer de ovário (2), sarcoma de tecidos moles (2), câncer ósseo (2), câncer gastrointestinal (2), tumor carcinoide (1), câncer de tireoide (1) e câncer adrenal.⁽⁵⁷⁾

Um estudo retrospectivo com um total de 2.826 mulheres grávidas com malignidades subjacentes concluiu que o risco de TEV era alto para pacientes com câncer cervical (OR: 8,64; IC95%: 2,15-34,79), câncer de ovário (OR: 10,35; IC95%:1,44-74,19), doença de Hodgkin (OR: 7,87; IC95%: 2,94-21,05) e leucemia mieloide (OR: 20,75; IC95%: 6,61-65,12).⁽⁵⁸⁾

A trombopprofilaxia em pacientes ambulatoriais com câncer que estejam recebendo terapias sistêmicas ainda está sendo debatida.⁽⁵⁹⁾ Inúmeras estratégias foram desenvolvidas para melhorar as práticas de profilaxia de TEV em pacientes com câncer, bem como para elucidar o melhor regime anticoagulante apropriado a cada paciente com câncer. As diretrizes do National Comprehensive Cancer Center para o manejo de TEV em pacientes com câncer consideram a gravidez um fator de risco isolado para TEV.⁽⁶⁰⁾

Em nosso meio, aproximadamente 30% das pacientes com neoplasia maligna na gravidez realizaram cirurgia oncológica no pré-natal ou no pós-parto, o que eleva o risco de TEV. Além disso, 27% tinham doença metastática e 46% realizaram quimioterapia no ciclo gravídico-puerperal.⁽⁵⁷⁾

Infecções graves na gestação ou no puerpério

Em 2005, James et al. mostraram que infecção pós-parto quadruplica o risco de TEV.⁽²⁹⁾ Uma metanálise demonstrou associação entre TEV e infecção intra-amniótica (OR: 2,5; IC95%: 1,9-3,2) e também para infecção puerperal grave (OR: 10,6; IC95%: 8,8-12,7).⁽⁶¹⁾ O ACCP também considera esse fator de alto risco (OR: 6,2).⁽¹³⁾

Infecções graves estão entre as principais causas de mortes maternas no mundo.

As principais infecções com potencial gravidade durante a gravidez e o pós-parto são pneumonias e pielonefrites. A pneumonia de qualquer causa é menos tolerada na gravidez. A capacidade ventilatória encontra-se diminuída e o feto pode sofrer hipoxemia e acidose. Fatores que podem causar ou levar à pneumonia na gravidez incluem infecção respiratória superior viral comum, síndrome respiratória aguda grave (SARS) associada a coronavírus, micoplasma, clamídia, *Haemophilus influenzae*, estreptococo do grupo A, malária, tuberculose, *influenza*, vírus sincicial respiratório e vírus varicela-zóster. A pneumonia eleva significativamente o risco de TEV (OR: 5; IC95%: 3,9-6,3).⁽⁶²⁾

A pielonefrite aguda na gravidez deve ser tratada com a paciente hospitalizada para tratamento com antibioticoterapia parenteral. É importante ressaltar que 7% das mulheres desenvolvem insuficiência respiratória. Uma mulher em cada dez requer admissão em uma unidade de cuidados intensivos e 17% têm septicemia no momento

do diagnóstico.⁽⁶³⁾ A trombose da veia renal é a complicação tromboembólica mais descrita.⁽⁶⁴⁾

Outras infecções graves na gravidez, além da septicemia de qualquer foco, são apendicite e colecistite.

Patologias cianóticas específicas

Discute-se se cianose e, conseqüentemente, hiperviscosidade sanguínea são fatores independentes para o aumento de risco de tromboembolismo. Devido à hipóxia dos tecidos, pode haver aumento da quantidade de eritropoietina (EPO), resultando em policitemia secundária. Essa hipóxia pode ser central (em consequência de doença respiratória ou cardíaca, ou devido à altitude elevada) ou local (em razão de hipóxia renal, como estenose da artéria renal).⁽⁶⁵⁾ A produção de EPO pode ser patológica e causada por tumores secretores de EPO, como câncer de células renais, carcinoma hepatocelular, hemangioblastoma cerebelar, meningioma e carcinoma/adenoma da paratireoide. Há aumento da viscosidade sanguínea e, teoricamente, do risco de trombose venosa ou arterial.

A cianose central é causada por doenças do coração ou dos pulmões, ou por tipos anormais da hemoglobina, como a meta-hemoglobina.⁽⁶⁶⁾ Em geral, isto é visto como a descoloração azulada ou roxa da língua e da mucosa oral, podendo haver cianose periférica concomitante.

Um sinal de hipoxemia é a cianose (pigmentação azulada dos lábios, da face ou dos leitos ungueais), que ocorre na presença de pelo menos 5 g/dL de hemoglobina não saturada, portanto indica baixa saturação arterial de oxigênio (menos de 85%). No entanto, a ausência de cianose não exclui a presença de hipoxemia. Sinais de possível doença crônica pulmonar incluem baqueteamento digital e tórax

em barril (aumento do diâmetro anteroposterior).⁽⁶⁷⁾ Verifica-se incremento de risco de tromboembolismo em algumas pneumopatias cianóticas, como doença pulmonar obstrutiva crônica,⁽⁶⁸⁾ e em outras doenças reumatológicas em atividade com comprometimentos pulmonar, como sarcoidose.⁽⁶⁹⁾

Doenças primárias como policitemia vera, eritrocitose de Chuvash, policitemia familiar congênita e algumas doenças mieloproliferativas aumentam muito o risco de tromboembolismo – provavelmente por mais adesão das hemácias patológicas ao endotélio e pela diminuição de produção de óxido nítrico. Isso não costuma ocorrer na hiperviscosidade sanguínea secundária a outras doenças, portanto não está estabelecida mais associação com tromboembolismo nessas situações.⁽⁷⁰⁾

Condições clínicas de risco moderado

Obesidade (IMC \geq 40 kg/m²)

Obesidade materna tornou-se um fator de risco muito comum na prática obstétrica. Na gravidez, é normalmente definida por IMC de 30 kg/m² ou mais na primeira consulta do pré-natal. Existem três classes de obesidade: IMC igual a 30 a 34,9 (classe I), IMC igual a 35 a 39,9 (classe II) e IMC igual a 40 ou mais (classe III ou obesidade mórbida).⁽¹⁰⁾ É um dos maiores fatores associados a complicações na gestação e já é um dos fatores de risco estabelecido para TEV, seja na população geral, seja na gestação e no puerpério.^(2,13)

Segundo o RCOG, deve-se considerar trombopprofilaxia pós-parto durante sete dias em todas as mulheres com obesidade grau três (IMC \geq 40 kg/m²).⁽²⁰⁾

No estudo de Barros et al., IMC \geq 40 kg/m² correspondeu a 375 (18%) da amostra de pacientes de alto risco para TEV, tendo OR sido igual a 5 (IC95%: 4,3-5,9).⁽¹⁵⁾

Imobilidade no leito superior a quatro dias

Imobilização prolongada durante a gestação foi definida como repouso no leito com duração superior a quatro dias.^(54,71) Em estudos para pacientes clínicos, a imobilização por período superior a sete dias elevou o risco de trombose em 1,9 (IC95%: 1,3-2,7), pontuando 1 no *Improve Risk Score*.⁽⁴³⁾

Segundo Virkus et al., a hospitalização de gestantes durante três a sete dias eleva o risco de tromboembolismo em 12,2 vezes (IC95%: 8,7-17). Esse estudo também mostra fraca associação do risco de TEV com internação por menos de uma semana no puerpério, ao passo que puérperas com internação de 8 a 14 dias ou mais tinham aumento do risco de TEV em 4,2 vezes (IC95%: 3-6).^(53,72) Mesmo pacientes com obesidade classe I ou II apresentam risco aumentado de TEV no pós-parto, caso tenham permanecido quatro dias ou mais com imobilidade antes da cesariana.⁽²⁰⁾

O Projeto Diretrizes da AMB considerou internação acima de três dias fator de risco para TEV em pacientes clínicos. Tanto a permanência em pé por mais de seis horas por dia quanto a imobilização representada por confinamento ao leito ou poltrona foram associadas a risco aumentado de TEV (OR: 1,9; IC95%: 1,1-3,1/OR: 5,6; IC95%: 2,3-13,7, respectivamente). Do mesmo modo, confinamento em hospital ou casa de repouso elevou o risco de TEV (OR: 8; IC95%: 4,5-14,2). O critério adotado pelo órgão para definir imobilidade no leito foi de pelo menos metade do dia deitado ou sentado à beira do leito (excluído período de sono).⁽⁷³⁾

Hemorragia superior a 1 litro no pós-parto

Hemorragia pós-parto e transfusão são consideradas fatores de risco independentes e significativos para TEV, porque são marcadores de lesão endotelial e representam pacientes críticos.^(53,74)

Em relação à transfusão, o risco se deve a alguns fatores: aumento da massa sanguínea circulante após o procedimento, depleção de óxido nítrico no sangue armazenado (o que promove vasoconstrição), estresse oxidativo causado pela grande carga de ferro e ativação da cascata de coagulação.^(74,75) No estudo de Abbasi et al., transfusão maior que 2 unidades para manter hemoglobina entre 7 e 9 mg/dl se associou a OR igual a 2,42 (IC95%: 2,21-2,66) para TEV.⁽⁷⁵⁾

Especialmente, no caso de hemorragias iguais ou superiores a 1.000 mL, observa-se aumento do risco para TEV (OR: 7,6).⁽¹³⁾

Idade igual ou superior a 40 anos

Sabe-se que o risco de TEV aumenta com o envelhecimento, portanto isso não é diferente na gestação/puerpério. O incremento da incidência de TEV em gestantes com 35 anos ou mais pode ser explicado também, em parte, pelo aumento da prevalência dos fatores de risco, como cardiopatias e obesidade.⁽¹³⁾

Em um estudo feito com oito milhões de nascimentos, Abbasi et al. observaram que a idade é uma variável independente para aumentar o risco de TEV, com OR de 2,56 para gestantes com 35 anos de idade ou mais.⁽⁷⁵⁾

Em um estudo prospectivo, por meio de um banco de dados com mais de nove milhões de pacientes incluídas, James et al. mostraram OR de 2,13 para pacientes de 35 a 39 anos e de 2,75 para pacientes com idade 40 anos de idade ou mais.⁽²⁸⁾

No estudo de Barros et al., idade igual ou superior a 40 anos correspondeu a 321 casos (19,6% da amostra de pacientes de alto risco para TEV) e OR igual a 4,8 (IC95%: 4,1-5,6).

Fatores de baixo risco para tromboembolismo venoso

São fatores que elevam o risco de trombose, porém com OR $\geq 1,7$ e ≤ 2 . Esses fatores pontuam 1 no escore.

Morbidades clínicas ou cirúrgicas de baixo risco Desidratação/hiperêmese

Hiperêmese aumenta 2,5 vezes o risco de TEV na gestação (IC95%: 1,4-4,5).⁽⁷²⁾ Tal fato pode ser explicado em parte pela hemoconcentração acarretada pela desidratação transitória.

Procedimentos cirúrgicos na gestação ou no puerpério

Intervenções cirúrgicas aumentam, de forma significativa, o risco de trombose, podendo este se elevar ainda mais por imobilidade pós-operatória ou complicações relacionadas ao procedimento (por exemplo, infecção).^(76,77)

Varizes de grosso calibre

A associação entre veias varicosas de grosso calibre e TEV já é um consenso, mas não um fator de risco independente.⁽⁴³⁾ No nosso escore, foi colocado, então, como fator de baixo risco. Insuficiência venosa crônica é definida como anormalidade do funcionamento do sistema venoso causada por incompetência valvular, associada ou não à obstrução do fluxo venoso, mas causadora de estase. Pode afetar o sistema venoso superficial, profundo ou ambos.⁽⁷⁸⁾ O critério adotado são varizes de grosso calibre (maiores que 1 cm de diâmetro) e presentes nas pernas e acima do nível do joelho.⁽⁷⁹⁾

Tabagismo superior a mais de dez cigarros ao dia

Segundo Jacobsen *et al.*, em um estudo caso-controle, tabagismo mostrou efeito dose-dependente e só foi considerado fator de risco quando a paciente fumava de 10 a 30 cigarros/dia (OR: 3,2).⁽⁵⁴⁾

Condições clínicas de baixo risco

Gestação múltipla

A associação entre gestação múltipla e risco de tromboembolismo é bem conhecida.^(53,54) Segundo Virkus *et al.*, o OR de TEV para gestações múltiplas é igual a 2,8 (IC95%: 1,9-4,2) quando comparado ao de gestações únicas. Já no puerpério, o risco volta a se assemelhar ao de gestações únicas.⁽⁵³⁾

Em uma população de 1.636 pacientes de alto risco para TEV, avaliadas de forma prospectiva, Barros *et al.* descreveram 182 (11,1%) de gestações múltiplas, com OR igual a 2,1 (IC95%: 1,7-2,5).⁽¹⁵⁾

Multiparidade (três ou mais partos prévios)

Estudos populacionais mostram que pacientes com três partos ou mais apresentam maior risco de TEV.⁽⁸⁰⁾ Para Jacobsen *et al.*, OR para multiparidade (três partos ou mais) foi igual a 2.⁽⁵⁴⁾ No estudo de Virkus *et al.*, em uma população holandesa, a incidência de TEV em primíparas foi de 15,4/10 mil mulheres, e em gestantes com paridade igual a ou maior que 3, foi de 13,5/10 mil, portanto sem aumento significativo no fator de risco.⁽⁵³⁾

Em uma população escoreada de alto risco para TEV de 1.636 pacientes, Barros *et al.* descreveram 419 (25,6%) gestantes com paridade igual ou superior a 3, com OR igual a 3,5 (IC95%: 3-4).⁽¹⁵⁾

Pré-eclâmpsia grave

A pré-eclâmpsia (PE) eleva o risco de TVP no período pós-parto (risco relativo [RR]: 1,6; IC95%: 1,01-2,53), mas não no período anteparto (RR: 1,03; IC95%: 0,76-1,39).^(81,82) Mulheres com PE tinham 2,2 vezes mais probabilidade (IC95%: 1,3-3,7) de serem admitidas no hospital com TEV no estudo de Van Walraven et al.⁽⁸³⁾

Jacobsen et al. demonstraram que PE é um fator de risco pós-natal significativo, mas não um fator de risco pré-natal. Quarenta e quatro por cento das pacientes com pré-eclâmpsia e TEV tiveram parto pré-termo (menos de 34 semanas), assim como 13% dos controles. Segundo os autores, PE de início precoce poderia ter outra fisiopatologia e ser uma doença mais séria do que PE de início tardio. Discutiram também que pacientes com PE de início precoce poderiam ter ficado imobilizadas por um período mais longo antes do parto.⁽⁵⁴⁾

Na fisiopatologia da PE, alteração imunológica subjacente ou associação com anticorpos antifosfolípidos eleva o risco de TEV por essa patologia.⁽⁸³⁻⁸⁵⁾

Cesárea de urgência

Há uma grande discussão na literatura sobre como classificar o risco de TEV relacionado à cesariana. O Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG) sugere o uso de meias elásticas, sempre que possível, para todas as cesáreas e não propõe trombotoprofilaxia farmacológica para cesáreas eletivas sem outros fatores de risco.⁽⁸⁶⁾ Nas cesáreas de emergência e/ou cesárea não eletiva em pacientes em trabalho de parto, o RCOG indica profilaxia farmacológica por cinco a sete dias pós-parto. Propõe estender a profilaxia se houver outros três ou mais fatores de risco ou fatores de alto risco.

No escore do RCOG, a cesárea eletiva recebe 1 ponto e, assim, qualquer outro fator de risco já indicaria o uso de anticoagulação profilática. A cesárea em trabalho de parto ou cesárea de urgência já pontuaria 2 pontos, indicando, assim, tromboprofilaxia farmacológica para todos esses casos.

Entretanto, em casuísticas mais recentes, somente a cesárea de emergência foi considerada fator de risco para trombose no puerpério. No estudo de Hu et al., OR foi igual a 23 (IC95%: 2-193),⁽⁸⁷⁾ a amplitude do intervalo de confiança demonstrou a heterogeneidade da amostra. James et al. também resumem os vários trabalhos, compilando os diversos fatores de risco já estudados.⁽⁴⁾ Em protocolo de risco adotado no HC-FMUSP, a cesárea não foi adotada como fator de risco.⁽⁵⁷⁾ Não houve diferença na via de parto entre pacientes com alto ou baixo risco no escore de TEV. Esse estudo prospectivo mostrou que a incidência de cesárea na população de alto risco para TEV foi de 69%.

Em estudos retrospectivos nos quais não se coletaram fatores de risco de forma controlada, a via de parto não é o principal fator de risco, mas sim as morbidades associadas. Abbasi et al. relataram OR para cesárea igual a 1,1 (IC95%: 1,10-1,18) em um estudo de 8 milhões de nascimentos.⁽⁷⁵⁾ Este fato está respaldado na estatística do Center of Diseases Control (CDC) que, nos últimos anos, não demonstrou queda da incidência de TEV nas pacientes que tiveram parto normal.⁽¹⁾

Além disso, no estudo de Abe et al., o aumento do risco de TEV na hospitalização na gravidez ou pós-parto foi independente da via de parto, bem como no estudo de Hase et al. e Barros et al.^(15,57) As cesáreas de emergência em trabalho de parto, por patologias hemorrágicas graves, como descolamento prematuro de placenta e placenta prévia, têm vários fatores de risco embutidos que elevam o risco de TEV. Outras cesáreas de urgência que não estavam em trabalho de parto, mas por so-

frimento fetal anteparto, por diversos fatores, entre eles insuficiência placentária, devem escorar como risco de TEV, segundo o consenso da CNE-TEV, porém o grau de evidência ainda é baixo.

Natimorto sem causa aparente na gestação atual

A ocorrência de morte fetal intrauterina representa risco aumentado de TEV no puerpério imediato, segundo algumas publicações.^(20,88,89) O risco de TEV no pós-parto após o nascimento de natimorto foi calculado em 0,5% no estudo de Sultan et al. No entanto, o cálculo foi baseado na ocorrência de um número muito pequeno de eventos (seis pacientes com TEV e natimorto).⁽⁸⁹⁾

Contraindicações relativas à tromboprolifaxia farmacológica

Os fatores de risco para sangramento listados a seguir podem contraindicar ou postergar a utilização da anticoagulação medicamentosa, ou exigir individualização especializada.⁽¹⁵⁾

O sangramento ativo ou a instabilidade hemodinâmica (por exemplo, consequentes a hemorragias puerperais) por vezes só cessarão a partir do segundo ou terceiro dia após o nascimento, quando haverá condições clínicas de se iniciar anticoagulação com segurança, caso os fatores de risco para TEV ainda estejam presentes.

Outro grupo de alto risco para sangramento cerebral inclui pacientes que desenvolvem formas graves de hipertensão e já estão anticoaguladas ou necessitam de anticoagulação profilática. Algumas vezes, é necessário interromper ou postergar a anticoagulação medicamentosa até a estabilização do quadro hipertensivo.

As principais contraindicações (relativas ou absolutas) ao uso de tromboprolifaxia farmacológica, por causa do risco de evento hemorrágico ou de outros eventos adversos, estão listadas no quadro 2.

As formas mecânicas de prevenção da trombose devem ser utilizadas nessas situações.

Quadro 2. Principais contraindicações relativas à trombopprofilaxia farmacológica em gestantes e puérperas

• Sangramento ativo
• Hipertensão não controlada (> 180 x 110 mmHg)
• Coagulopatia (plaquetas < 70 mil OU INR > 1,5)
• Alergia ou plaquetopenia por heparina
• Insuficiência renal (creatinina > 1,5 mg/dL)*
• Metástase hepática ou cerebral
• Uso de fármacos que potencializam anticoagulação: prednisona, cloroquina, ácido acetilsalicílico, antidepressivos (inibidores seletivo da recaptção de serotonina), anti-inflamatórios
• Placenta prévia centro total
• Amniorrexe prematura

Trombopprofilaxia não farmacológica

Todas as mulheres requerem deambulação precoce e hidratação adequada.

Idealmente deveriam utilizar:^(12,90)

- Meias elásticas de compressão graduada (MCGs) ajustadas no pré-operatório.
- Dispositivos de compressão pneumática intermitente (CPI) devem ser utilizados para o intra e o pós-operatório (por até 24 horas) por mulheres incapazes de usar MCG ou de receber profilaxia farmacológica, ou até que possam receber profilaxia farmacológica.

Especialmente em mulheres consideradas de alto risco, os dispositivos de CPI devem ser usados no trans e no pós-operatório, em vez somente de MCGs. Devem ser substituídos por meias quando a paciente retoma a mobilidade.

Trombopprofilaxia farmacológica deverá ser adicionada ao CPI para mulheres de alto risco, se o risco de sangramento estiver controlado. Seu uso também deve ser considerado em mulheres que ficarão imóveis no pós-operatório por longos períodos.⁽¹³⁾

São contraindicações gerais ao uso de profilaxia mecânica:

- Ajuste incorreto (restringe o fluxo sanguíneo).
- Condições inflamatórias da perna.
- Obesidade mórbida (onde não é possível obter ajuste correto).
- Deformidade grave em membros inferiores.
- Edema severo das pernas.
- Doença arterial periférica grave ou neuropatia periférica (p. ex., em diabéticos).

Dose das heparinas a serem utilizadas para profilaxia

As doses profiláticas de anticoagulante descritas neste capítulo são utilizadas para reduzir o risco de TEV. Entretanto, em determinadas situações de alto risco (por exemplo, paciente com SAF e história de TEV), utilizam-se doses terapêuticas de anticoagulante para realizar profilaxia, as quais não serão abordadas aqui).⁽⁹¹⁾

As HBPMs são os fármacos de escolha para anticoagulação na gravidez e no pós-parto. A enoxaparina é a única HBPM disponível, atualmente, no mercado brasileiro, e as doses a serem utilizadas estão descritas na tabela 2.

Heparina não fracionada (HNF) poderá ser utilizada se enoxaparina estiver indisponível, em pacientes com insuficiência renal grave e, eventualmente, no período periparto. A dose profilática é variável, dependendo da diretriz utilizada: 5.000 UI, via subcutânea (SC), a cada oito horas, conforme Bates et al., ou doses crescentes com o avançar da gestação (5.000 UI, SC, 12/12 h, no primeiro trimestre;

5.000 a 7.500 UI, SC, 12/12 h, no segundo trimestre; 10.000 UI, SC, 12/12 h, no terceiro trimestre), conforme o RCOG.^(13,20)

Pacientes com insuficiência renal devem ter a dose ajustada de acordo com a função renal, uma vez que as HBPMs têm grande parte de sua metabolização nos rins (aproximadamente 40%).⁽⁹²⁾ Nesses casos, a discussão da dose deve ser compartilhada com os nefrologistas.

Tabela 2. Ajuste de dose da enoxaparina pelo peso da paciente

Peso (kg)	Dose de enoxaparina
≤ 50	20 mg
51-90	40 mg
91-130	60 mg
131-170	80 mg
> 170	0,6 mg/kg/dia

Manejo periparto da anticoagulação

De forma alguma, o uso de anticoagulação contraindica o parto vaginal, entretanto é preciso ter atenção quanto aos procedimentos anestésicos e a suspensão dos medicamentos. Após a aplicação de uma dose profilática subcutânea de anticoagulante, é contraindicada anestesia ou analgesia neuraxial por 12 horas, no caso de enoxaparina, e por quatro a seis horas, no caso de HNF. Anticoagulação farmacológica pode ser reiniciada oito a 12 horas após parto ou cesariana (não havendo contraindicações), tendo-se passado o tempo adequado (pelo menos quatro horas para enoxaparina ou uma hora para HNF), desde a retirada de um cateter peridural.^(15,93)

Duração da anticoagulação profilática

Para pacientes que têm internação clínica na gravidez e são de alto risco para TEV (escore ≥ 3), a HBPM deve ser mantida por 10 a 15 dias após a alta hospitalar. Um exemplo muito frequente são pacientes

que se internam por pielonefrite na gravidez (2 pontos), tem idade igual ou superior a 40 anos (2 pontos) e ficam uma semana internada para receber antibiótico endovenoso. Devem receber 40 mg de enoxaparina, uma vez ao dia, durante 10 a 15 dias, após a alta hospitalar.

^(3,20) No pós-parto, a maioria das pacientes deve receber dose profilática de HBPM por 10 a 15 dias. Entretanto, devem receber anticoagulação profilática com HBPM, pelo período de seis semanas, pacientes com qualquer um dos fatores de alto risco persistentes para trombose (trombose venosa prévia, trombofilias de alto risco, doença autoimune em atividade no final da gravidez etc.). Exceções incluem pacientes cujo fator de alto risco é a associação entre obesidade mórbida e imobilidade pré-parto, as quais devem receber anticoagulação profilática pelo período 10 a 15 dias. Pacientes que necessitam de uso permanente de anticoagulantes devem ter os esquemas de anticoagulação oral discutidos com equipe especializada em anticoagulação na gravidez e no pós-parto. Os esquemas terapêuticos devem ser individualizados de acordo com as peculiaridades de cada quadro clínico.^(10,20)

Anticoagulação e amamentação

As HBPMs não têm passagem pelo leite materno e, assim, são perfeitamente compatíveis com a amamentação.

A varfarina tem passagem pelo leite materno, mas os níveis são muito baixos, com doses de até 12 mg/dia. Assim, é compatível com a amamentação.

Anticoagulantes orais diretos são atualmente contraindicados na amamentação, apesar de se terem verificado baixos níveis no leite materno com o uso de até 30 mg diários de rivaroxabana. Devem particularmente ser evitados nos primeiros quarenta dias ou após o nascimento de fetos prematuros.⁽⁹⁴⁾

Efeitos adversos da heparina de baixo peso molecular

As HBPMs não têm passagem transplacentária e, assim, são isentas de efeitos fetais. Com o uso de doses profiláticas, sangramentos pequenos podem ocorrer em 0,4% a 2% das gestantes. A ocorrência de sangramentos maiores é bastante rara (anteparto: 0%; IC95%: 0 a 0,6%; pós-parto: 0,3%; IC95%: 0-1%).^(17,95,96)

É possível a ocorrência de osteoporose com fraturas vertebrais em até 0,09% das pacientes em uso de enoxaparina, principalmente naquelas que o fazem durante todo o pré-natal. Esse risco pode ser minimizado com a adequada ingestão de cálcio durante a gestação (1,5 g/dia) e mantendo os níveis de vitamina D superiores a 30 ng/dL.^(17,97)

A trombocitopenia (mediada por imunoglobulina G) ocorre em 0,1% a 0,4% das pacientes com uso superior a seis meses de enoxaparina, sendo ainda mais rara na gravidez e no pós-parto.^(17,98)

Prontuários eletrônicos e oportunidade de melhorias na prevenção do tromboembolismo venoso

Prever o risco individual de TEV é extremamente desafiador, porque nenhuma variável única é fortemente preditiva, e somos forçados a contar com sistemas que incorporam múltiplas variáveis para produzir valores preditivos significativos para TEV. Os registros médicos eletrônicos (RMEs) forneceram novas oportunidades para isso. Os sistemas de pontuação e outras ferramentas de suporte à decisão podem ser incorporados aos RMEs para facilitar o acesso. Estudos indicam que intervenções de alerta por computador podem aumentar a adesão à estratificação de risco apropriada a TEV, reduzir custos evitando tromboprolifaxia desnecessária em pacientes de baixo ris-

co e diminuir danos evitáveis de TEV.⁽⁸⁾ Dessa forma, é extremamente necessário estimular a adoção de protocolos de prevenção de TEV pelas instituições.

Os sistemas de pontuação desenvolvidos na era atual não devem perder de vista os desafios práticos da aceitação pelos clínicos e cirurgiões; servem como uma orientação baseada em evidências científicas e consensos, mas não substituem a avaliação de quem está tomando decisões à beira do leito. De qualquer forma, servem como documentação médico-legal de que o risco para TEV foi objetivamente avaliado, a despeito da conduta tomada pelo responsável pela paciente.

Recomendações finais

- Toda gestante ou puérpera deve ter o risco de tromboembolismo venoso (TEV) avaliado no momento da hospitalização. O escore deve ser refeito caso haja mudança no quadro clínico ou internação superior a sete dias.
- O escore de risco proposto separa os fatores de risco em alto, médio e baixo risco que pontuam respectivamente 3, 2 ou 1 pontos.
- Pacientes com escore maior ou igual a 3 devem receber profilaxia medicamentosa, observados os fatores de risco para sangramento.
- As drogas de eleição para anticoagulação na gravidez são as heparinas de baixo peso molecular.
- Pacientes com fatores de alto risco devem receber anticoagulação por seis semanas após o parto. Nas demais, a anticoagulação deve ser mantida por 10 a 15 dias.
- A anticoagulação profilática não contraindica o parto vaginal; sendo necessária, a realização do bloqueio espinal pode ser realizada 12 horas após a última dose de enoxaparina 40mg/dia.

- **Amamentação:** as heparinas em geral não têm passagem pelo leite. A varfarina é compatível com amamentação até 12mg/dia e os DOACS (anticoagulantes orais de ação direta) aparentemente têm baixa passagem pelo leite, porém devem ser evitados nos primeiros 40 dias pós parto, principalmente em fetos prematuros.

Referências

1. Abe K, Kuklina EV, Hooper WC, Callaghan WM. Venous thromboembolism as a cause of severe maternal morbidity and mortality in the United States. *Semin Perinatol.* 2019;43(4):200–4.
2. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med.* 2005;143(10):697–706.
3. Sultan AA, West J, Tata LJ, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: a population-based cohort study. *Br J Haematol.* 2012;156(3):366–73.
4. James AH. Thrombosis in pregnancy and maternal outcomes. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2015;105(3):159–66.
5. Ghaji N, Boulet SL, Tepper N, Hooper WC. Trends in venous thromboembolism among pregnancy-related hospitalizations, United States, 1994–2009. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(5):433.e1–8.
6. Callaghan WM, Creanga AA, Kuklina EV. Severe maternal morbidity among delivery and postpartum hospitalizations in the United States. *Obstet Gynecol.* 2012;120(5):1029–36.
7. Creanga AA, Syverson C, Seed K, Callaghan WM. Pregnancy-Related Mortality in the United States, 2011–2013. *Obstet Gynecol.* 2017;130(2):366–73.
8. Nicholson M, Chan N, Bhagirath V, Ginsberg J. Prevention of Venous Thromboembolism in 2020 and Beyond. *J Clin Med.* 2020;9(8):2467.
9. Maynard G. Preventing hospital-associated venous thromboembolism: a guide for effective quality improvement. 2nd ed. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2016.
10. Royal College of Obstetricians & Gynecologists. Thromboembolic disease in pregnancy and the puerperium: acute Management. RCOG Green Top Guideline. 2015;37b:1–32.
11. Reid R; CLINICAL PRACTICE GYNAECOLOGY COMMITTEE. SOGC clinical practice guideline. No. 252, December 2010. Oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism: an update. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010;32(12):1192–1197.

12. James A; Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice bulletin no. 123: thromboembolism in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2011;118(3):718–29.
13. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e691S–e736S.
14. Palmerola KL, D'Alton ME, Brock CO, Friedman AM. A comparison of recommendations for pharmacologic thromboembolism prophylaxis after caesarean delivery from three major guidelines. *BJOG.* 2016;123(13):2157–62.
15. Barros V, Igai A, Fernanda B, Bortolotto M, Francisco R, Zugaib M. Preventing maternal death and morbidity from venous thromboembolism (VTE): results from a VTE risk score trial during hospitalization. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020; 4 (Suppl 1):PB2280. [cited 2020 Nov 4]. Available from: <https://abstracts.isth.org/abstract/preventing-maternal-death-and-morbidity-from-venous-thromboembolism-vte-results-from-a-vte-risk-score-trial-during-hospitalization/>
16. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, McLintock C, Rodger MA, James AH, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv.* 2018;2(22):3317–59.
17. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood.* 2005;106(2):401–7.
18. Kourlaba G, Relakis J, Kontodimas S, Holm MV, Maniadakis N. A systematic review and meta-analysis of the epidemiology and burden of venous thromboembolism among pregnant women. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016;132(1):4–10.
19. Áinle FN, Kevane B. Which patients are at high risk of recurrent venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism)? *Blood Adv.* 2020;4(21):5595–606.
20. Royal College of Obstetricians & Gynecologists. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. RCOG Green Top Guideline. 2015;37a:1–40.
21. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M, Hirsh J, Burrows R, Kearon C, et al.; Recurrence of Clot in This Pregnancy Study Group. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2000;343(20):1439–44.
22. De Stefano V, Simioni P, Rossi E, Tormene D, Za T, Pagnan A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with inherited deficiency of natural anticoagulants antithrombin, protein C and protein S. *Haematologica.* 2006;91(5):695–8.
23. Pabinger I, Grafenhofer H, Kaider A, Kyrle PA, Quehenberger P, Mannhalter C, et al. Risk of pregnancy-associated recurrent venous thromboembolism in women with a history of venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2005;3(5):949–54.

24. De Stefano V, Sorà F, Rossi E, Chiusolo P, Laurenti L, Fianchi L, et al. The risk of thrombosis in patients with acute leukemia: occurrence of thrombosis at diagnosis and during treatment. *J Thromb Haemost.* 2005;3(9):1985–92.
25. Roeters van Lennep JE, Meijer E, Klumper FJ, Middeldorp JM, Bloemenkamp KW, Middeldorp S. Prophylaxis with low-dose low-molecular-weight heparin during pregnancy and postpartum: is it effective? *J Thromb Haemost.* 2011;9(3):473–80.
26. Lepercq J, Conard J, Borel-Derlon A, Darmon JY, Boudignat O, Francoual C, et al. Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. *BJOG.* 2001;108(11):1134–40.
27. Sanson BJ, Lensing AW, Prins MH, Ginsberg JS, Barkagan ZS, Lavenne-Pardonge E, et al. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost.* 1999;81(5):668–72.
28. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(5):1311–5.
29. James AH, Brancazio LR, Ortel TL. Thrombosis, thrombophilia, and thromboprophylaxis in pregnancy. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2005;3(3):187–97.
30. Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. The global anti-phospholipid syndrome score in primary APS. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(1):134–8.
31. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(10):1296–304.
32. Heit JA. Thrombophilia: common questions on laboratory assessment and management. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program).* 2007;2007(1):127–35.
33. Al-Azzawi HF, Obi OC, Safi J, Song M. Nephrotic syndrome-induced thromboembolism in adults. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2016;6(2):85–8.
34. Radhakrishnan J. Hypercoagulability in nephrotic syndrome. In: Lam AQ, editor. *UpToDate.* Waltham: UpToDate; 2020.
35. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomstrom-Lundqvist C, Cifkova R, De Bonis M, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Kardiol Pol.* 2019;77(3):245–326.
36. Callou MR, Ramos PR. Ramos PR. Hipertensão arterial pulmonar. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(6):156–9.
37. da Costa CH, Rufino R. Pulmonary Arterial Hypertension associated to congenic heart disease. *Pulmão RJ.* 2015;24:43–6.
38. Avila WS, de Carvalho ME, Tschäen CK, Rossi EG, Grinberg M, Mady C, et al. Pregnancy and peripartum cardiomyopathy. A comparative and prospective study. *Arq Bras Cardiol.* 2002;79(5):484–93.
39. de Groot PG, de Laat B. Mechanisms of thrombosis in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017;31(3):334–41.

40. Barbhaiya M, Bermas BL. Evaluation and management of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis during pregnancy. *Clin Immunol.* 2013;149(2):225–35.
41. Al-Homood IA. Thrombosis in systemic lupus erythematosus: a review article. *ISRN Rheumatol.* 2012;2012:428269.
42. Hippisley-Cox J, Coupland C. Development and validation of risk prediction algorithm (QThrombosis) to estimate future risk of venous thromboembolism: prospective cohort study. *BMJ.* 2011;343 aug16 1:d4656.
43. Spyropoulos AC, Anderson FA Jr, FitzGerald G, Decousus H, Pini M, Chong BH, et al.; IMPROVE Investigators. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. *Chest.* 2011;140(3):706–14.
44. Khorana AA, McCrae KR. Risk stratification strategies for cancer-associated thrombosis: an update. *Thromb Res.* 2014;133 Suppl 2:S35–8.
45. Falanga A, Marchetti M, Russo L. The mechanisms of cancer-associated thrombosis. *Thromb Res.* 2015;135 Suppl 1:S8–11.
46. Donnellan E, Khorana AA. Cancer and Venous Thromboembolic Disease: A Review. *Oncologist.* 2017;22(2):199–207.
47. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008 May;111(10):4902–7.
48. Falanga A, Russo L, Milesi V, Vignoli A. Mechanisms and risk factors of thrombosis in cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;118:79–83.
49. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Manual de Recomendações para a Assistência à Gestante e Puérpera frente à Pandemia de COVID-19. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2020.
50. Khalil A, Kalafat E, Benlioglu C, O'Brien P, Morris E, Draycott T, et al. SARS-CoV-2 infection in pregnancy: A systematic review and meta-analysis of clinical features and pregnancy outcomes. *EclinicalMedicine.* 2020;25:100446.
51. D'Souza R, Malhamé I, Teshler L, Acharya G, Hunt BJ, McLintock C. A critical review of the pathophysiology of thrombotic complications and clinical practice recommendations for thromboprophylaxis in pregnant patients with COVID-19. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(9):1110–20.
52. Kadir RA, Kobayashi T, Iba T, Erez O, Thachil J, Kazi S, et al. COVID-19 coagulopathy in pregnancy: critical review, preliminary recommendations, and ISTH registry-Communication from the ISTH SSC for Women's Health. *J Thromb Haemost.* 2020;18(11):3086–98.
53. Virkus RA, Løkkegaard E, Lidegaard Ø, Langhoff-Roos J, Nielsen AK, Rothman KJ, et al. Risk factors for venous thromboembolism in 1.3 million pregnancies: a nationwide prospective cohort. *PLoS One.* 2014;9(5):e96495.
54. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium—a register-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(2):233.e1–7.

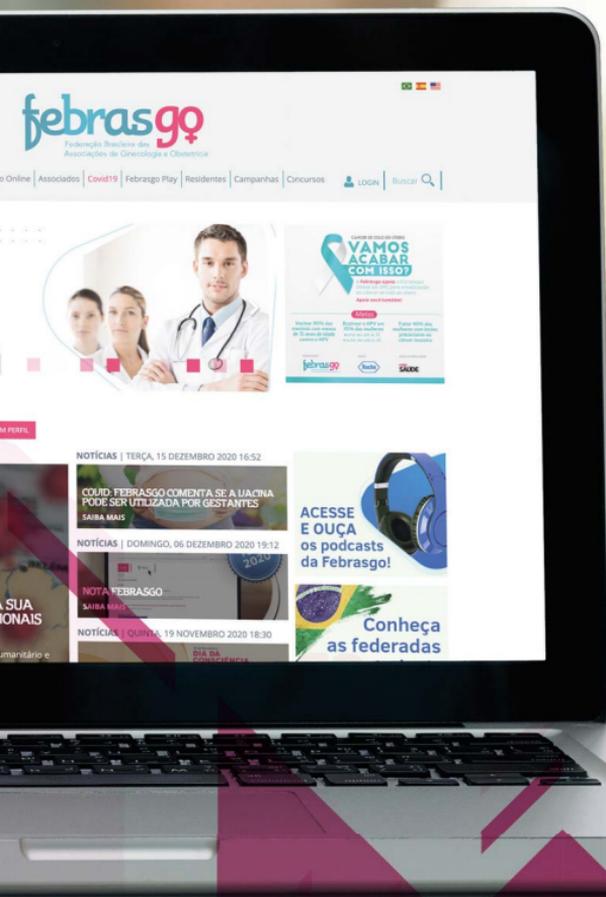
55. Nichols KM, Henkin S, Creager MA. Venous Thromboembolism Associated With Pregnancy: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(18):2128–41.
56. Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncologist.* 2002;7(4):279–87.
57. Hase EA, Barros VI, Igai AM, Francisco RP, Zugaib M. Risk assessment of venous thromboembolism and thromboprophylaxis in pregnant women hospitalized with cancer: preliminary results from a risk score. *Clinics (São Paulo).* 2018;73:e368.
58. Bleau N, Patenaude V, Abenhaim HA. Risk of venous thromboembolic events in pregnant patients with autoimmune diseases: a population-based study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016 Apr;22(3):285–91.
59. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, et al.; American Society of Clinical Oncology. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol.* 2015;33(6):654–6.
60. Streiff MB; National Comprehensive Cancer Center Network. The National Comprehensive Cancer Center Network (NCCN) guidelines on the management of venous thromboembolism in cancer patients. *Thromb Res.* 2010;125 Suppl 2:S128–33.
61. Liu S, Rouleau J, Joseph KS, Sauve R, Liston RM, Young D, et al. Epidemiology of pregnancy-associated venous thromboembolism: a population-based study in Canada. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009;31(7):611–20.
62. Ribeiro DD, Lijfering WM, Van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Pneumonia and risk of venous thrombosis: results from the MEGA study. *J Thromb Haemost.* 2012;10(6):1179–82.
63. Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD, Wendel GD Jr. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2005;105(1):18–23.
64. Belyayeva M, Jeong JM. Acute Pyelonephritis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
65. Zabala LM, Guzzetta NA. Cyanotic congenital heart disease (CCHD): focus on hypoxemia, secondary erythrocytosis, and coagulation alterations. *Paediatr Anaesth.* 2015;25(10):981–9.
66. Karsenty C, Zhao A, Marijon E, Ladouceur M. Risk of thromboembolic complications in adult congenital heart disease: A literature review. *Arch Cardiovasc Dis.* 2018;111(10):613–20.
67. Adeyinka A, Kondamudi NP. Cyanosis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
68. Kubota Y, London SJ, Cushman M, Chamberlain AM, Rosamond WD, Heckbert SR, et al. Lung function, respiratory symptoms and venous thromboembolism risk: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Thromb Haemost.* 2016 Dec;14(12):2394–401.
69. Geremek AG, Tomkowski W, Geremek M, Puścińska E, Małek G, Nowiński A, et al. Sarcoidosis as a risk factor for venous thromboembolism. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2017;34(2):170–8.

70. Gordeuk VR, Key NS, Prchal JT. Re-evaluation of hematocrit as a determinant of thrombotic risk in erythrocytosis. *Haematologica*. 2019;104(4):653–8.
71. de Oliveira AL, Marques MA. Profilaxia de tromboembolismo venoso na gestação. *J Vasc Bras*. 2016;15(4):293–301.
72. Virkus RA, Løkkegaard EC, Lidegaard Ø, Langhoff-Roos J, Bjerregaard L, Skovlund CW, et al. Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperal period: a study of 1210 events. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013;92(10):1135–42.
73. Academia Brasileira de Neurologia. Tromboembolismo venoso: profilaxia em pacientes clínicos - parte I. *Rev Assoc Med Bras*. 2009;55(2):102–5.
74. Virkus RA, Løkkegaard EC, Bergholt T, Mogensen U, Langhoff-Roos J, Lidegaard Ø. Venous thromboembolism in pregnant and puerperal women in Denmark 1995–2005. A national cohort study. *Thromb Haemost*. 2011;106(2):304–9.
75. Abbasi N, Balayla J, Laporta DP, Kezouh A, Abenham HA. Trends, risk factors and mortality among women with venous thromboembolism during labour and delivery: a population-based study of 8 million births. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;289(2):275–84.
76. Sucker C. Prophylaxis and Therapy of Venous Thrombotic Events (VTE) in Pregnancy and the Postpartum Period. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2020;80(1):48–59.
77. Sweetland S, Green J, Liu B, Berrington de González A, Canonico M, Reeves G, et al.; Million Women Study collaborators. Duration and magnitude of the postoperative risk of venous thromboembolism in middle aged women: prospective cohort study. *BMJ*. 2009;339 dec03 1:b4583.
78. França LH, Tavares V. Insuficiência venosa crônica. Uma atualização. *J Vasc Bras*. 2003;2:318–28.
79. Lurie F, Passman M, Meisner M, Dalsing M, Masuda E, Welch H, et al. The 2020 update of the CEAP classification system and reporting standards. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2020;8(3):342–52.
80. American College of Obstetricians and Gynecologists. Noncontraceptive uses of hormonal contraceptives. *ACOG Practice Bulletin No. 110*. *Obstet Gynecol*. 2010;115:206–18.
81. Rodger M. Pregnancy and venous thromboembolism: 'TIPPS' for risk stratification. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*. 2014;2014(1):387–92.
82. Villani M, Dentali F, Colaizzo D, Tiscia GL, Vergura P, Petruccioli T, et al. Pregnancy-related venous thrombosis: comparison between spontaneous and ART conception in an Italian cohort. *BMJ Open*. 2015;5(10):e008213.
83. van Walraven C, Mamdani M, Cohn A, Katib Y, Walker M, Rodger MA. Risk of subsequent thromboembolism for patients with pre-eclampsia. *BMJ*. 2003;326(7393):791–2.
84. van Hoorn ME, Hague WM, van Pampus MG, Bezemer D, de Vries JI; FRUIT Investigators. Low-molecular-weight heparin and aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with antiphospholipid antibodies: the FRUIT-RCT. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;197:168–73.

85. Geldenhuys J, Rossouw TM, Lombaard HA, Ehlers MM, Kock MM. Disruption in the Regulation of Immune Responses in the Placental Subtype of Preeclampsia. *Front Immunol.* 2018;9:1659.
86. Australia. Government of Western Australia. Department of Health. Women and Newborn Health Service. King Edward Memorial Hospital. Thromboprophylaxis after caesarean birth [cited 2020 Oct 20]. Available from: <https://www.kemh.health.wa.gov.au/~media/Files/Hospitals/WNHS/For%20health%20professionals/Clinical%20guidelines/OG/WNHS.OG.CaesareanThromboprophylaxis.pdf>
87. Hu W, Wang Y, Li J, Huang J, Pu Y, Jiang Y, et al. The Predictive Value of d-Dimer Test for Venous Thromboembolism During Puerperium: A Prospective Cohort Study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020;26:1076029620901786.
88. Ewins K, Ní Ainle F. VTE risk assessment in pregnancy. *Res Pract Thromb Haemost.* 2019;4(2):183–92.
89. Sultan AA, Tata LJ, West J, Fiaschi L, Fleming KM, Nelson-Piercy C, et al. Risk factors for first venous thromboembolism around pregnancy: a population-based cohort study from the United Kingdom. *Blood.* 2013;121(19):3953–61.
90. D'Alton ME, Friedman AM, Smiley RM, Montgomery DM, Paidas MJ, D'Oria R, et al. National Partnership for Maternal Safety: Consensus Bundle on Venous Thromboembolism. *Obstet Gynecol.* 2016;128(4):688–98.
91. Bauer KA. Use of anticoagulants during pregnancy and postpartum. In: Leung LL, Lockwood CJ, editors. *UpToDate.* Waltham; 2020.
92. Shaikh SA, Regal RE. Dosing of Enoxaparin in Renal Impairment. *P T.* 2017 Apr;42(4):245–9.
93. Toledo P. Embolic Disorders. In: Chestnut DH, Wong C, Tsen LC, et al., editors. *Chestnut's Obstetric Anesthesia: principles and practice.* Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 937–55.
94. Rivaroxaban. Drugs and lactation database (*LactMed*); Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006. [cited 2020 Oct 13]. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500742/>
95. Cavazza S, Rainaldi MP, Adduci A, Palareti G. Thromboprophylaxis following cesarean delivery: one site prospective pilot study to evaluate the application of a risk score model. *Thromb Res.* 2012;129(1):28–31.
96. Bates SM, Middeldorp S, Rodger M, James AH, Greer I. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(1):92–128.
97. Enoxaparin sodium and Osteoporotic fracture - a phase IV clinical study. eHealthMe. 2021 eHealthMe.com; c2021. [cited 2020 Oct 13]. Available from: <https://www.ehealthme.com/ds/enoxaparin-sodium/osteoporotic-fracture/>
98. Warkentin TE. HIT paradigms and paradoxes. *J Thromb Haemost.* 2011;9 Suppl 1:105–17.

*Você também pode ler
os Protocolos Febrasgo online,
pelo seu computador, tablet ou celular!*

Acesse:
www.febrasgo.org.br/protocolos



febrasgo
Federação Brasileira das
Associações de Ginecologia e Obstetria

Veja alguns dos temas dos Protocolos Febrasgo:

Obstetrícia

- ▶ Aborto - classificação, diagnóstico e conduta
- ▶ Epilepsia e gravidez
- ▶ Imunização ativa e passiva durante a gravidez
- ▶ Prevenção dos defeitos abertos do tubo neural
- ▶ Gravidez e depressão
- ▶ Cardiopatia e gravidez

Ginecologia

- ▶ Dor pélvica crônica
- ▶ Câncer do colo do útero
- ▶ Insuficiência ovariana prematura
- ▶ Lesões precursoras do câncer de mama
- ▶ Síndrome dolorosa vesical
- ▶ Incontinência urinária de esforço





febrasgo
Federação Brasileira das
Associações de Ginecologia e Obstetria

COMPORTAMENTO,
SAÚDE E INFORMAÇÃO



FEITO PARA ELA