

Trombose venosa profunda e gestação: aspectos etiopatogênicos e terapêuticos

Paulo Roberto Mattos da Silveira¹

Apesar da baixa taxa de ocorrência, a trombose venosa profunda na gravidez é uma situação dramática para o médico, uma vez que, nessa circunstância, sob sua responsabilidade estão duas vidas: a da gestante e a do feto. Um trabalho de revisão do tema, sem pretensão de esgotá-lo, tendo por base a experiência de diversos especialistas que se dedicam ao assunto, é apresentado pelo autor visando minimizar as inúmeras dúvidas que afligem a todos que se encontram sob risco de envolvimento com este tipo de morbidade.

Palavras-chave: trombose venosa, gravidez, anticoagulantes, heparina. / **Key words:** *venous thrombosis, pregnancy, coagulation inhibitor, heparin.*

A doença tromboembólica venosa (TEV) é uma importante causa de morbidade e mortalidade obstétrica, mas a verdadeira incidência da trombose venosa profunda (TVP) durante os períodos de gestação e pós-parto ainda não está totalmente estabelecida¹. De modo geral, pode-se afirmar que na gestante existe um risco seis vezes maior de ocorrência do tromboembolismo venoso² e que a TVP incide em 1 a 2 casos por 1.000 gestações³. Depois da toxemia gravídica, a embolia pulmonar é a causa mais comum de mortalidade materna, com uma taxa variável de 15 a 25 % das pacientes com a doença não tratada, resultando em 12 a 15% de óbitos. Com uma terapêutica apropriada, a incidência de embolismo pulmonar na gestante cai para 4,5%, com uma redução na taxa média de mortalidade para 0,7%¹.

Tradicionalmente, o risco de trombose na gravidez é considerado maior durante o terceiro trimestre da gestação e, especialmente, no puerpério, ou seja, no

período de seis semanas após o parto. No entanto, estudos prospectivos usando testes diagnósticos objetivos não mostraram que a preponderância do tromboembolismo venoso durante o terceiro trimestre seja superior à sua ocorrência nos dois primeiros trimestres⁴. Análises recentes^{4,6}, feitas também com métodos objetivos de diagnóstico, mostram, da mesma forma, que a TVP na gestação é, pelo menos, tão comum quanto a TVP no pós-parto.

Etiopatogenia

Tem sido constatada em estudos específicos⁴⁻⁶ a predileção da TVP durante a gravidez pelo membro inferior esquerdo, sugerindo, de maneira hipotética, que isso ocorra devido ao aumento da estase venosa na veia ilíaca esquerda em decorrência de uma compressão anormal desta veia pela artéria ilíaca comum direita (síndrome de Cockett).

Vários fatores podem se associar e contribuir para o desenvolvimento do tromboembolismo venoso durante a gestação. A estase venosa, de múltiplas causas, provavelmente seja o principal substrato fisiopatológico, quer pelo aumento da distensibilidade e da capacidade venosa, demonstrável no primeiro trimestre da gravidez, com conseqüente redução da velocidade do

1. Professor adjunto do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Diretor do Departamento de Angiologia do CENTERVASC-Rio.

fluxo venoso no membro inferior, quer pela compressão da veia cava inferior e da veia ilíaca esquerda pelo útero grávido, a qual pode também provocar retardo do fluxo venoso⁷. Níveis aumentados de fibrinogênio e de outros fatores da coagulação, especialmente II, VII e X⁸, e diminuídos de seus inibidores naturais, sendo os mais citados a antitrombina e a proteína S⁹, bem como a redução gradual da atividade fibrinolítica¹⁰ durante a gestação, produzem um estado relativo de hipercoagulabilidade. Admite-se que estas alterações com caráter trombogênico são recursos preparatórios para o parto, diminuindo a probabilidade de ocorrer hemorragia significativa na mãe¹¹. A TVP também pode ser um primeiro sinal de estado trombofílico pela presença do fator V de Leiden ou de anticorpos antifosfolípidios numa gestante¹².

Antecedentes de TEV ou de flebite superficial constituem um fator de risco significativo para a instalação de um novo episódio na gestante. Aaro e Jurgens¹³ encontraram uma incidência desse fator em aproximadamente 35% de gestantes com TVP. Outros fatores de risco associados com o desenvolvimento de TVP em gestantes são semelhantes aos da população em geral e incluem idade acima de 30 anos, obesidade, permanência prolongada no leito, trombofilia hereditária, multiparidade e parto operatório. A cesariana está associada com uma maior incidência de TVP em gestantes do que o parto normal. O trauma das veias pélvicas durante o parto via vaginal e lesão tecidual durante o parto cesáreo podem contribuir para a trombose venosa no puerpério imediato².

Diagnóstico

O diagnóstico clínico da TVP na gestação oferece algumas dificuldades, uma vez que a dor e a inchaço nas extremidades são eventos comuns na mulher grávida. Assim, ao mesmo tempo que o diagnóstico baseado apenas em sintomas e sinais não é confiável, alguns trabalhos, como o de Barnes et al.¹⁴, demonstraram que a confirmação objetiva da TVP em casos suspeitos só ocorria em menos de 50% dos casos investigados. Aproximadamente a metade das gestantes com TVP não tem sintomas e sinais clínicos característicos, enquanto que 30 a 50% das pacientes sintomáticas não apresentam a afecção¹⁵. Sem dúvida, o eco Doppler veio para diminuir esse índice de dificuldades no diagnóstico da TVP, mas como é um exame sensitivo e específico para o diagnóstico da trombose proximal

sintomática em mulheres não grávidas, deixa de ser seguro para detectar trombo isolado em veia ilíaca, que parece ser o mais comum na gravidez, ou trombo em veias da panturrilha¹.

Tratamento da fase aguda

Anticoagulação

O tratamento convencional da TVP na fase aguda da mulher grávida inclui, inicialmente, a administração endovenosa de heparina não fracionada, em *bolus*, na dose de 5.000 a 10.000 unidades ou 80 UI/kg, seguida da administração diária por infusão contínua, através de bomba, de 200 a 500 UI/kg/dia (em média, 25.000 UI/dia), ou 10.000 a 15.000 UI a cada 8 horas em 250 a 500 ml de soro glicosado a 5% a cada 8 horas, ou 22 UI/kg/hora, na velocidade de 1.000-2.000 UI/hora, procurando-se manter o aumento do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) de 1,5 a 2,5 vezes o normal^{16,17}. Após o período de 5-10 dias, o tratamento pode prosseguir, durante o resto da gestação, com a heparina não fracionada, por via subcutânea, a cada 12 horas, em doses ajustadas para manter o TTPA (6 horas após a injeção) na faixa terapêutica, podendo-se usar como posologia inicial diária a dose de 250 UI/kg (para pacientes com menos de 70 kg), de 225 UI/kg (para pacientes entre 71 e 84 kg) e de 200 UI/kg (para pacientes acima de 85 kg), dividindo-se em 2 tomadas, não devendo ser ultrapassada a dose de 20.000 UI/dia. Alcançada a posologia ideal, o monitoramento do TTPA poderá ser feito a cada 1 ou 2 semanas. Embora ainda reduzido o número de informações sobre o uso em gestantes¹⁸⁻²⁰, é bem possível que este seguimento a longo prazo possa ser feito opcionalmente pelas heparinas fracionadas ou heparinas de baixo peso molecular (HBPM); nesses casos, as doses preconizadas para se prolongar o TTPA em níveis terapêuticos anticoagulantes seriam 171 UI AXa/kg de nadroparina, 200 UI AXa/kg (ou 2 mg/kg) de enoxaparina e 200 UI AXa/kg de dalteparina, dividindo-se também em duas tomadas (12/12 h).

A resposta anticoagulante à heparina subcutânea não fracionada pode ser prolongada, causando um efeito anticoagulante persistente por mais de 28 horas, quando é administrada em altas doses imediatamente antes do parto. Esse estado de anticoagulação persistente pode ser perigoso para a analgesia epidural e tem o risco de causar sangramento excessivo. O mecanismo desse efeito anticoagulante prolongado é desconhecido.

Esse problema potencial pode ser evitado pelo trabalho de parto induzido eletivamente a termo (por exemplo, ao se completar 37 semanas), interrompendo a heparinização 24 horas antes da indução²¹. O TTPA deve ser checado antes do parto para confirmar sua normalização com a interrupção da heparina. Se o TTPA estiver acima do controle uma vez e meia, o efeito da heparina pode ser revertido com o sulfato de protamina. Uma infusão intravenosa de heparina não fracionada pode ser iniciada após a interrupção da heparina subcutânea em pacientes consideradas de alto risco para complicações trombóticas. Essa infusão deve ser interrompida de 4 a 6 horas antes do momento previsto para o parto, com a expectativa de que o PTTA esteja dentro dos limites normais no parto¹. Se a mulher grávida recebendo doses ajustadas de heparina subcutânea entrar em trabalho de parto espontâneo, as injeções de heparina devem ser suspensas imediatamente. O sulfato de protamina pode ser necessário se o TTPA antes do parto estiver excessivamente prolongado.

Como o risco de TEV pós-parto é significativo, a terapêutica com doses subcutâneas ou endovenosas de heparina deve ser restabelecida tão logo uma adequada hemostasia seja alcançada naquele período. O anticoagulante oral (ACO) pode ser iniciado no mesmo dia. A heparina é continuada até que a varfarina ou a femprocumona tenham alcançado um nível terapêutico (INR de 2.0 a 3.0) por dois dias consecutivos. Os anticoagulantes orais devem ser mantidos de quatro a seis semanas pós-parto ou por um mínimo de três meses quando o evento tromboembólico venoso ocorre tardiamente na gravidez (isto é, no terceiro trimestre).

Heparina não fracionada. Hall et al.²², em trabalho publicado em 1980, no *American Journal of Medicine*, concluíram que a heparina não fracionada usada durante a gestação estava associada com complicações fetais em aproximadamente 1/3 dos casos. No entanto, trabalhos publicados posteriormente^{23,24}, numa revisão crítica criteriosa, demonstraram que a heparina não fracionada é segura para o feto. A frequência relatada de sangramento materno num estudo de 100 gestações consecutivas foi de apenas 2%. Em razão da heparina convencional não atravessar a barreira placentária, não existe o risco de sangramento do feto. A trombocitopenia induzida pela heparina é um fenômeno imunológico associado com uma diminuição da contagem de plaquetas de 7 a 10 dias após iniciar a terapia. Em pacientes não grávidas, esta anormalidade é encontrada

na taxa de aproximadamente 4%¹. A trombose paradoxal associada com a trombocitopenia induzida pela heparina dá como resultados TVP, embolia pulmonar, trombose arterial, gangrena e perda de membro. Há relatos também de que a terapêutica anticoagulante com a heparina a longo prazo causa osteoporose²¹, resultado da formação de um complexo da heparina com íons de cálcio que atua como um co-fator, aumentando o efeito do hormônio paratireoideano sobre a reabsorção óssea¹⁵. Enquanto que a incidência de fratura patológica é inferior a 5%, a redução subclínica da densidade óssea tem sido relatada em cerca de 1/3 dos pacientes que receberam doses de heparina não fracionada por mais de 30 dias¹. A heparina parece ser segura para as crianças durante o período de amamentação.

Heparina fracionada. As HBPM são fragmentos produzidos por despolimerização química ou enzimática da heparina convencional ou frações da heparina que são separadas por filtração gel com base no peso molecular. O uso das HBPM durante a gestação pode ser mais vantajoso por causa de sua meia-vida mais longa do que a da convencional, o que pode permitir dose única diária, além de reduzir a necessidade de monitorar o efeito anticoagulante e diminuir a trombocitopenia induzida pela heparina. Seu uso parece também estar associado a uma diminuição do risco de osteoporose provocada pela heparinização à longo prazo²¹. Em pacientes não grávidas, as heparinas de baixo peso molecular têm se mostrado tão efetivas e seguras quanto a heparina não fracionada no tratamento da trombose venosa proximal^{25,26} e na prevenção da TVP em pacientes que se submeteram tanto a cirurgia geral quanto ortopédica²⁷. Numerosos estudos têm demonstrado que esses agentes não provocam descolamento da placenta²¹. Embora haja uma experiência crescente com o uso das HBPM em pacientes grávidas, elas são mais caras do que a heparina convencional, e existe ainda uma escassez de ensaios clínicos publicados comparando sua eficácia e segurança com a heparina não fracionada nessa população de pacientes.

Medidas adicionais. O estímulo à deambulação e o uso de meias elásticas são medidas adicionais a serem adotadas logo que a paciente tiver condições de executá-las.

Anticoagulantes orais. Podem causar o descolamento prematuro da placenta, uma embriopatia característica, anormalidades do sistema nervoso central e sangramento fetal. A embriopatia varfarínica é caracterizada

pela hipoplasia nasal e/ou a não consolidação das epífises, e está associada com a exposição à varfarina entre a sexta e a 12ª semanas de gestação¹. Apesar da verdadeira incidência da embriopatia varfarínica não ser conhecida, segundo relatos, cerca de 30% de todas as crianças expostas à varfarina entre a sexta e a 12ª semanas de gestação foram afetadas. As anormalidades do sistema nervoso central associadas com o uso materno do anticoagulante oral incluem displasia da linha média dorsal com agenesia do corpo caloso, atrofia da linha média cerebelar, displasia da linha média ventral com atrofia ótica e amaurose, e hemorragia. Ao contrário da embriopatia varfarínica, que tem sido relatada apenas com a exposição à droga no primeiro trimestre, as anormalidades do sistema nervoso central podem ocorrer após a exposição varfarínica *em qualquer fase da gestação*. Enquanto a incidência destas anormalidades do SNC parece baixa (isto é, menor que 5%), suas seqüelas a longo prazo têm o risco de serem mais devastadoras do que aquelas associadas com a embriopatia varfarínica²⁸. Quando a varfarina é usada de modo contínuo até o término da gestação, o trauma do parto pode resultar em hemorragia fetal significativa²¹. Portanto, se a varfarina é para ser usada durante a gravidez (como nas doenças valvares ou em trombofilias), conduta defendida por algumas correntes, deve ser restrita ao segundo e terceiro trimestres e evitada próximo ao término da gestação no sentido de prevenir o parto de um feto anticoagulado. A varfarina parece ser segura para a amamentação dos filhos de mulheres que receberam a anticoagulação oral. Alguns estudos não encontraram nenhuma atividade no leite de pacientes tratadas ou na circulação de seus filhos²⁹.

Duas abordagens podem ser feitas para diminuir o risco de complicações trombóticas e da embriopatia varfarínica em mulheres que necessitam anticoagulação prolongada e que desejam novamente engravidar. Uma medida é continuar a terapêutica varfarínica e realizar testes de gravidez frequentes. Tão logo a gravidez é diagnosticada, e antes da sexta semana de gestação, a terapêutica com a heparina deve ser introduzida como substituta. Isto admite que a terapêutica varfarínica é segura durante as primeiras quatro a seis semanas de gestação²¹. A outra medida é suspender a varfarina e iniciar a terapêutica heparínica logo que a decisão de tentar engravidar seja tomada. Tal medida pode expor a paciente a muitos meses de terapia com a heparina, aumentando seu risco de osteoporose induzida pela droga.

Profilaxia

Profilaxia do tromboembolismo durante a gestação

Em geral, pacientes com tromboembolismo prévio tem um risco aumentado para a repetição do evento. Existe um ponto de vista comum de que mulheres com uma história prévia de TVP ou embolismo pulmonar têm um risco maior de recorrência durante a gestação e no período pós-parto, apesar de não serem muito seguras as estimativas da taxa de recorrência de tromboembolismo venoso nesses casos. Mulheres que desenvolveram sua trombose inicial na presença de um fator predisponente transitório (pós-cirurgia, pós-trauma, na terapia hormonal, etc.) devem ter um risco menor de recorrência na gestação do que aquelas cujo evento não tenha tido causas predisponentes ou naquelas que tenham um fator de risco contínuo (trombofilia, por exemplo).

Deficiências naturais de antitrombina (AT), proteína C (PC) e proteína S (PS) ou, como foi observado por Kupferminc et al.¹² como sendo as anomalias trombofílicas mais comuns nas gestantes, a presença do fator V Leiden e a hiperhomocisteinemia por mutação genética, são condições capazes de induzir complicações trombogênicas, entre as quais a TVP. Além disso, para cada uma destas anormalidades, o risco parece ser bem maior no período pós-parto do que no período pré-parto³⁰.

Profilaxia em mulheres com tromboembolismo venoso prévio

A conduta ideal na gestação da mulher com tromboembolismo venoso prévio não é ainda conhecida. A prática padrão varia amplamente, da vigilância clínica exclusiva a uma efetiva heparinização pré-parto com terapia anticoagulante oral pós-parto. Não existe acordo sobre a profilaxia ideal entre os vários painéis consensuais. O *American College of Chest Physicians* (1995) recomenda três opções: (1) 5.000 unidades de heparina não fracionada subcutânea a cada 12 horas durante a gestação, (2) doses ajustadas de heparina não fracionada para produzir nível de heparinemia de 0,1 a 0,2 UI/ml para atividade antifator Xa por toda a gestação, ou (3) vigilância clínica combinada com pletismografia de impedância ou dúplex periódicos para aquelas mulheres que não podem, ou não querem, usar heparina, ou para aquelas que desenvolveram sua trombose prévia em associação com um fator de risco transitório (pós-cirurgia, pós-fratura, etc.). Para cada um desses esque-

mas, o uso de anticoagulante oral é também recomendado de quatro a seis semanas pós-parto²¹. A *British Society for Haematology Guidelines* recomenda a profilaxia tanto com 5.000 unidades de heparina não fracionada a cada 12 horas, durante o primeiro e segundo trimestres, com um aumento na dose suficiente para prolongar o TTPA de 1,5 vez o controle no terceiro trimestre, quanto 10.000 unidades de heparina não fracionada a cada 12 horas durante toda a gravidez (com uma diminuição na dose somente se o nível de heparinemia for maior do que 0,3 UI/ml)³¹. Enquanto isso, o *Maternal and Neonatal Haemostasis Working Party of the Haemostasis and Thrombosis Task Force*³² sugere adiar a anticoagulação até o puerpério naquelas mulheres em quem o episódio ocorreu pós-nascimento, e iniciar heparina quatro a seis semanas antes do período no qual a trombose ocorreu naquelas pacientes com uma história de trombose durante a gestação. Nas mulheres nas quais a trombose não estava associada com a gravidez, a profilaxia pode ser feita durante toda a gestação, se seu episódio prévio foi grave ou durante o terceiro trimestre e no puerpério, se seu episódio prévio foi menos grave. As doses recomendadas incluem 7.500 unidades de heparina não fracionada a cada 12 horas quando usadas antes de 36 semanas de gestação ou no pós-parto e 10.000 unidades a cada 12 horas quando usadas de 36 semanas até o termo. Novamente, a profilaxia com varfarina ou femprocumona é recomendada por, pelo menos, seis semanas de pós-parto.

Profilaxia em mulheres com distúrbios trombóticos hereditários

O manuseio das mulheres com deficiências hereditárias de AT, PC ou PS ou PCR é controverso. Pacientes com estados de hipercoagulabilidade hereditários e antecedentes de TVP ou embolia pulmonar estão sempre recebendo anticoagulação prolongada. Nesses indivíduos, a varfarina deve ser substituída por doses terapêuticas de heparina, principalmente durante o primeiro trimestre da gestação. A conduta ideal em indivíduos assintomáticos que não recebem anticoagulação prolongada é desconhecida. Estudos sugerem que a profilaxia anticoagulante é vantajosa no período pós-parto. Não está claro se a profilaxia é necessária durante a gravidez, especialmente para pacientes com deficiência de PS. É evidente que cada caso deve ser considerado isoladamente. Mulheres com uma importante história familiar de trombose devem merecer anticoagulação profilática. Outras poderiam ser tratadas com heparina

em baixas doses durante toda a gestação ou com vigilância regular consistindo de avaliação clínica combinada com a pletismografia de impedância e/ou duplex²¹. Nas que apresentam hiperhomocisteinemia, a suplementação com o ácido fólico está indicada.

Profilaxia em mulheres com anticorpos antifosfolípidios

Os anticorpos antifosfolípidios incluem o anticorpo anticardiolipina (detectado por imunoensaio) e o anticoagulante lúpico (detectado usando testes de coagulação). A presença de anticorpos antifosfolípidios persistentes pode estar associada com trombose venosa recorrente, trombose arterial, trombocitopenia e perda fetal. Não está claro se mulheres com anticorpos antifosfolípidios, mas sem nenhum antecedentes de trombose, deveriam receber profilaxia anticoagulante. A prática clínica usualmente inclui vigilância freqüente ou heparina em baixas doses durante toda a gestação. Heparina não fracionada subcutânea em doses ajustadas é uma abordagem aceitável para a profilaxia na mulher grávida com anticorpos antifosfolípidios e antecedentes de trombose venosa. Pacientes recebendo anticoagulação oral prolongada devem ser revertidas para heparina em dose plena por via subcutânea antes da sexta semana de gestação. A terapia ideal para mulheres com anticorpos antifosfolípidios e perda fetal recorrente é desconhecida. Os melhores resultados para esses casos têm sido obtidos com o uso de aspirina (75 a 80 mg de aspirina por dia) durante toda a gravidez e heparina não fracionada em baixas doses começando tão logo a gestação seja confirmada¹.

Referências

1. Bates SM, Ginsberg JS. Diagnosis of Deep Vein Thrombosis during Pregnancy. In: Ginsberg J, Kearon C, Hirsh J. *Critical Decisions in Thrombosis and Hemostasis*. Ontario: BC Decker Inc; 1998.p.32-86.
2. Garcia AA, Franco RF. Trombofilias Adquiridas. In: Maffei FHA, Lastória S, Yoshida WB, Rollo HA, editores. *Doenças Vasculares Periféricas*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Medsi; 2002. p.1397-05.
3. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet* 1999;345:1258-65.
4. Ginsberg JS, Brill-Edwards P, Burrows RF, et al. Venous thrombosis during pregnancy: leg and trimester of presentation. *Thromb Haemost* 1992;67(5):519-20.
5. Rutherford SE, Phelan JP. Thromboembolic disease in pregnancy. *Clin Perinatol* 1988;13(4):719-39.

6. Rutherford S, Montoro M, McGehee W, Strong T. Thromboembolic disease associated with pregnancy; an 11-year review (abstract). *Am J Obstet Gynecol* 1991;164 Suppl:286.
7. Ikaard RW, Ueland K, Folse R. Lower limb venous dynamics in pregnant women. *Surg Gynecol Obstet* 1971;132(3):483-8.
8. Woodhans BJ, Candotti G, Shaw R, Kernoff PB. Changes in coagulation and fibrinolysis during pregnancy: evidence of activation of coagulation preceding spontaneous abortion. *Thromb Res* 1989;55:99-107.
9. Faught W, Garne P, Jones G, Ivey B. Changes in protein C and S levels in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:147-50.
10. Bremme K, Ostlund E, Almqvist I, Heinonen K, Blomback M. Enhanced thrombin generation and fibrinolytic activity in normal pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol* 1992;80:132-7.
11. Salles LRA, Kuzniec S, Kauffman P. Trombose venosa profunda no ciclo gravídico-puerperal. In: Puech-Leão P, Kauffman P. *Interfaces da Angiologia e Cirurgia Vascular*. São Paulo: Roca; 2002. p.159-65.
12. Kupfermanc MJ, Eldor A, Steinman N, et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999;340:9-13.
13. Aaro LA, Juergens JL. Thrombophlebitis associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1971;109:1128-33.
14. Barnes RW, Wu KK, Hoak JC. Fallibility of clinical diagnosis of venous thrombosis. *JAMA* 1975;234:605-7.
15. Rosenfeld JC, Estrada FP, Orr RM. Management of deep venous thrombosis in the pregnant female. *J Cardiovasc Surg* 1990;31:678-82.
16. Hirsh J, Warkentin TE, Raschke R, Granger C, Ohman EM, Dalen JE. Heparin and low molecular weight heparin. Mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 1998; 114 Suppl 5:489-510.
17. Ageno W. Treatment of venous thromboembolism. *Thromb Res* 2000;97:63-72.
18. Gillis S, Shushan A, Eldor A. Use of low weight heparin for prophylaxis and treatment of thromboembolism in pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 1992;39:297-301.
19. Fejgin MD, Lourwood DL. Low Molecular Weight Heparins and their use in Obstetrics and Gynecology. *Obstet Gynecol Surv* 1994;49:424-31.
20. Sanson BJ, Lensing AWA, Prins MH, et al. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost* 1999;81(5):668-72.
21. Ginsberg JS, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 1995; 108 Suppl 4:305-11.
22. Hall JG, Pauli RM, Wilson KM. Maternal and fetal sequelae of anticoagulants during pregnancy. *Am J Med* 1980;68: 122-40.
23. Ginsberg JS, Hirsh J, Turner DC, Levine MN, Burrows R. Risks to the fetus of anticoagulant therapy during pregnancy. *Thromb Haemost* 1989;61:197-203.
24. Ginsberg JS, Kowalchuk G, Hirsh J, Brill-Edwards, Burrows R. Heparin therapy during pregnancy: risks to the fetus and mother. *Arch Intern Med* 1989;149:2233-6.
25. Koopman MMW, Prandoni P, Piovella F, et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. *N Engl J Med* 1996;334(11):682-7.
26. Levine M, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334(11): 677-81.
27. Nurmohamed MT, Rosendaal FR, Buller HR, et al. Low-molecular-weight heparin in general and orthopaedic surgery: a meta-analysis. *Lancet* 1992;340:152-6.
28. Hall JG, Pauli RM, Wilson KM. Maternal and fetal sequelae of anticoagulants during pregnancy. *Am J Med* 1980;68: 122-40.
29. Bates SM, Ginsberg JS. Anticoagulants in pregnancy: fetal effects. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1997;11:479-88.
30. Demers C, Ginsberg JS. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy. *Clin Chest Med* 1992;13:645-56.
31. Colvin BT, Barrowcliff TW. The British Society for Haematology guidelines on the use and monitoring of heparin 1992: second revision. *J Clin Pathol* 1993;45:97-103.
32. Maternal and Neonatal Haemostasis Working Party of the Haemostasis and Thrombosis Task Force. Guidelines on the presentation, investigation, and management of thrombosis associated with pregnancy. *J Clin Pathol* 1993;47:489-96.

Correspondência:

Paulo Roberto Mattos da Silveira
 Av. Senador Danton Jobim, 301/21
 CEP 22.631-060 – Rio de Janeiro – RJ
 E-mail: mattos13@terra.com.br