

# PERFIL CLÍNICO DAS PACIENTES QUE SOLICITARAM TRATAMENTO COM ENOXAPARINA CUSTEADO PELO SERVIÇO PÚBLICO EM UM AMBULATÓRIO DE GESTAÇÃO DE ALTO RISCO NO OESTE PARANAENSE

ZENATTI, Gabriel Garute Angelo<sup>1</sup>  
TOREGANI, Jeferson Freitas<sup>2</sup>

## RESUMO

A promoção de uma maternidade segura é uma prerrogativa dos meios de saúde e a enoxaparina é uma das drogas que pode mudar o prognóstico da gestação de alto risco. Objetivos: Realizar um levantamento do perfil e da história natural das gestantes que utilizaram enoxaparina e comparar com as recomendações do ministério da saúde. Métodos: Trata-se de um estudo observacional retrospectivo, com 38 gestantes atendidas no período de janeiro de 2017 a maio de 2018, no ambulatório de gestação de alto risco do município de Cascavel, Paraná, que estavam utilizando enoxaparina custeada pelo serviço público. Resultados: A média de idade gestacional foi de 10,7 semanas na primeira avaliação neste ambulatório, com gestantes, em geral, múltíparas e história de abortamentos prévios. O diagnóstico mais recorrente que resultou na prescrição de enoxaparina foi o de trombofilia. Conclusão: A prescrição de enoxaparina não seguiu critérios do Ministério da Saúde em 50% das gestantes trombofílicas acarretando custos desnecessários. Em geral, as gestações se findaram sem intercorrências e complicações dentro dos padrões esperados.

**PALAVRAS-CHAVE:** enoxaparina; trombofilia; trombose venosa; gravidez de alto risco.

## CLINICAL PROFILE OF PATIENTS WHO REQUESTED TREATMENT WITH ENOXAPARIN FUNDED BY THE PUBLIC SERVICE IN A HIGH RISK PREGNANCY AMBULATORY AT WEST PARANA STATE

### ABSTRACT

The promotion of safe motherhood is a prerogative of the health sector and enoxaparin is one of the drugs that can change the prognosis of high-risk pregnancies. Objectives: Analyze the profile and natural history of pregnant women using enoxaparin and compare with the Ministry of Health indications. Methods: This is a retrospective and observational study, with 38 pregnant women attended from January 2017 to May 2018, at the high-risk pregnancy clinic in the city of Cascavel at Paraná state, using enoxaparin funded by public health service. Results: The average gestational age was 10.7 weeks at first meeting at this ambulatory, with pregnant women, in general, multiparous and a history of previous abortions. The most recurrent diagnosis that resulted in the prescription of enoxaparin was thrombophilia. Conclusion: The prescription of enoxaparin was out of indication according to the Ministry of Health in 50% of thrombophilic pregnant women, causing unnecessary costs. In general, pregnancies ended without complications and complications within the expected standards.

**KEYWORDS:** enoxaparin; thrombophilia; deep venous thrombosis; high risk pregnancy.

## 1. INTRODUÇÃO

A fisiopatologia da formação de trombos foi descrita inicialmente por Virchow sendo constituído pela tríade: estase venosa, hipercoagulabilidade e lesão endotelial. Os componentes dessa tríade estão presentes em algum período da gestação: a estase venosa, pela compressão da veia cava inferior e das veias ilíacas comuns pelo útero gravídico, a hipercoagulabilidade, pelo aumento de

---

<sup>1</sup> Acadêmico do curso de Medicina do Centro Universitário FAG. E-mail: [zenattigabriel@hotmail.com](mailto:zenattigabriel@hotmail.com)

<sup>2</sup> Professor docente do Curso de Medicina do Centro Universitário FAG. E-mail: [jtoregani@fag.edu.br](mailto:jtoregani@fag.edu.br)

fatores pró-coagulantes e diminuição da concentração sérica de proteína S e a lesão endotelial, que ocorre na nidação e o no parto (DE OLIVEIRA, 2016; OLIVEIRA *et al.*, 2006).

O risco de TEV aumenta de cinco a dez vezes na gestação, podendo chegar a 20 vezes no puerpério, quando comparado ao de mulheres não gestantes de mesma idade (DE OLIVEIRA, 2016).

Ademais, dentre os fatores de risco para a ocorrência de TEV na gestação, destaca-se a presença de trombofilias, adquiridas e hereditárias, como o principal fator relacionado, seguido da ocorrência prévia de eventos tromboembólicos. O aumento adicional da hipercoagulabilidade, encontradas em gestantes trombofílicas, pode levar a formação de TEV e complicações obstétricas devido o efeito trombótico no leito de vascularização placentária (DUQUE; MELLO, 2003).

Uma tentativa de “controlar” o mecanismo trombótico vem sendo utilizado desde a descoberta da heparina em 1916 e posteriormente a heparina de baixo peso molecular (HBPM), descoberta nos anos 80, cujo principal representante no Brasil é a enoxaparina.

Na gestação, a enoxaparina profilática tem uma posologia mais cômoda para o paciente, sendo em geral utilizada uma vez ao dia (HIRSH; WARKENTIN; SHAUGHNESSY; ANAND, 2001). Através de uma interação com a antitrombina III, inibe a formação fator Xa e IIA (trombina) e também nos fatores IXa, XIa e XIIa. Em doses profiláticas, diminui consideravelmente eventos, como a trombose venosa profunda, a embolia pulmonar e o abortamento. Em doses terapêuticas, diminui a progressão do trombo e facilita a ação dos fibrinolíticos naturais que promovem a reabsorção do trombo já formado (HIRSH; WARKENTIN; SHAUGHNESSY; ANAND, 2001; WEITZ, 2012).

A enoxaparina possuir uma molécula relativamente pequena (2000 a 10000 daltons) que não passa a barreira placentária. É segura para maioria das gestantes, devendo ser contra-indicado o seu uso em pacientes com contra-indicações formais ao uso de anticoagulantes. As gestantes que estão utilizando a enoxaparina devem programar o nascimento do bebe, quando possível, 24 horas após a última injeção, principalmente no caso da cesariana com raquianestesia ou parto normal com analgesia peridural, devendo ser reintroduzida o mais breve possível, assim que ultrapassar o prazo mínimo que geralmente é de 4 horas após o bloqueio afim de evitar o hematoma no sistema nervoso central. Nos casos de impossibilidade de aguardar o tempo de metabolização da enoxaparina, deve ser dada preferência para anestesia geral e proceder a cirurgia normalmente, com devidos cuidados para hemostasia intraoperatória. Especialmente nos casos onde o paciente usa dose plena e não há tempo suficiente para aguardar a metabolização da enoxaparina, pode ser prescrito o agente reversor sulfato de protamina, que deve ser prescrito de acordo com o tempo da última administração. As outras medidas não farmacológicas, como o uso de meias elásticas para a prevenção da TVP devem ser mantidas durante o trabalho de parto (SAÚDE, 2012).

O uso indiscriminado da enoxaparina aumentou nos últimos anos, fato muitas vezes agravado

pela investigação equivocada das trombofilias e pela judicialização da medicina. O objetivo desse trabalho é traçar o perfil das gestantes que fizeram a solicitação do fornecimento da enoxaparina gratuita no ambulatório de gestação de alto risco (AGAR) e levantar dados sobre os diagnósticos e as trombofilias em curso em tais gestantes e comparar com as indicações do uso da farmacoprofilaxia pelo ministério da saúde.

## **2. METODOLOGIA**

Este estudo se caracteriza por ser observacional e retrospectivo, onde foram avaliados os inicialmente os fatos que geraram a solicitação de fornecimento de enoxaparina gratuita no AGAR e os motivos que as levaram a utilizar a enoxaparina e as informações clínicas referentes à primeira consulta e ao término da gestação comparando com as indicações da farmacoprofilaxia pelo ministério da saúde.

Todas as gestantes que retiraram enoxaparina de maneira gratuita no AGAR do município de Cascavel, Paraná, no período entre fevereiro de 2017 a julho de 2018, foram inclusas no estudo, sendo, então, coletados os dados que constavam em seus respectivos prontuários que foram preenchidos pela equipe de saúde do AGAR (consulta de enfermagem, consulta do médico obstetra, fichas de evolução) e, eventualmente, prontuários médicos de hospitais onde foram realizados os procedimentos, visando traçar o perfil clínico-epidemiológico destas pacientes, além de identificar possíveis fatores de risco e agravantes de suas doenças e a presença de trombofilias identificadas previamente por exames laboratoriais, que poderiam interferir no desfecho gestacional.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Centro Universitário Assis Gurgacz, sob registro CAAE nº 91116918.2.0000.5219.

## **3. RESULTADOS**

Das pessoas pesquisadas, 38 gestantes solicitaram o fornecimento de enoxaparina gratuitamente no AGAR no período do estudo, com uma média de idade de  $31,3 \pm 0,9$  anos (Quadro 1). A raça branca foi a predominante, com 34 gestantes (89,47%) e o índice de massa corporal médio (IMC) foi de  $24,6 \text{ kg/m}^2$  ( $21,4 - 38,7 \text{ kg/m}^2$ ). No momento da primeira consulta no AGAR, 5 gestantes (13,15%) estavam hipertensas.

Quadro 1 – Distribuição por faixa etária das pacientes que estavam utilizando enoxaparina fornecidas pelo serviço público no ambulatório de gestação de alto risco.

<b>Faixa etária</b>	<b>N (%)</b>
<b>21 - 25</b>	4 (10,53%)
<b>26 - 30</b>	12 (31,58%)
<b>31 - 35</b>	14 (36,84%)
<b>36 - 40</b>	6 (15,79%)
<b>41 - 45</b>	2 (5,26%)

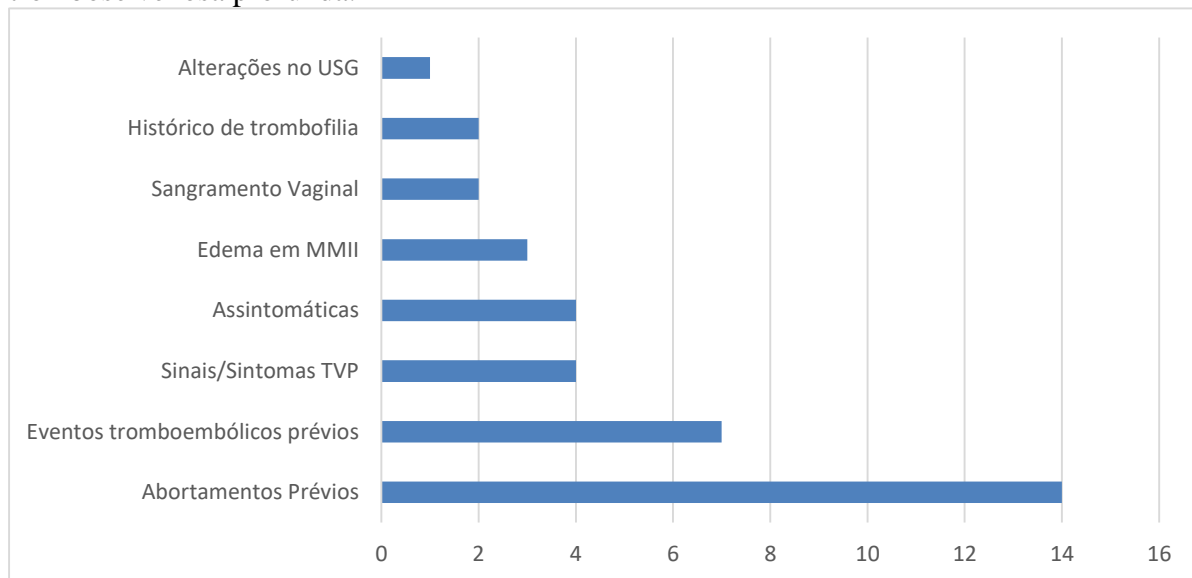
Fonte: elaborado pelos autores.

Vinte e seis gestantes faziam acompanhamento pelo sistema privado (68,42%), e 11 (28,94%) pelo sistema público. Uma gestante (2,6%) veio encaminhada do sistema terciário para o acompanhamento no AGAR. O tempo de espera médio para o atendimento no AGAR, foi de 10,6 ( $\pm 10$  dias) dias, com tempo mínimo de um dia e máximo de 36 dias.

As gestantes tinham uma idade gestacional média de 10,7 ( $\pm 5,7$ ) semanas na primeira consulta no AGAR. A maioria apresentava antecedentes obstétricos, sendo 19 (50%) das gestantes tinham filhos vivos e 27 (71%) das gestantes tinham histórico de três ou mais gestações prévias. Vinte e oito gestantes tinham ao menos um aborto prévio em seus antecedentes obstétricos (73,6%). Somente quatro (10,5%) eram primíparas.

A história de abortamentos prévios foi a queixa principal e/ou motivo do encaminhamento por 14 (36,84%) gestantes. Sete (18,42%) relataram eventos tromboembólicos prévios e quatro (10,52%) gestantes queixavam-se de sinais e/ou sintomas de TEV e outras quatro não tinham queixas, mas procuraram o serviço solicitando o fornecimento da enoxaparina pelo sistema público. Outras queixas e/ou motivos para o encaminhamento foram: três pacientes (7,89%) com edema de membros inferiores, duas pacientes (5,26%) com sangramento vaginal, duas gestantes (5,26%) com diagnóstico de trombofilia e uma (2,63%) com alterações na ultrassonografia obstétrica mostrando retardo no crescimento intrauterino - *Gráfico 1*.

Gráfico 1 – Queixa principal e/ou motivo da referência para o fornecimento de enoxaparina no ambulatório de gestação de alto risco. USG: ultrassonografia; MMII: membros inferiores; TVP: trombose venosa profunda.



Fonte: elaborado pelos autores.

Trinta gestantes (78,9%) tiveram investigação positiva para algum tipo de trombofilia, sendo que em todos os casos a paciente já portava os resultados laboratoriais. Outras oito gestantes não apresentaram exames que identificassem alguma trombofilia, mas receberam indicação para profilaxia de abortamento e/ou profilaxia do TEV com a enoxaparina (21,1%).

Dentre as 30 gestantes portadoras de trombofilias, a mutação da enzima metilenotetrahidrofolato-redutase (MTHFR) foi a mais frequente, estando presente em 20 (66% das trombofílicas), sendo a mutação heterozigótica do gene C677T, detectada em seis pacientes (20% das trombofílicas). Além desta, também se observou a mutação homozigótica do gene C677T e mutação homozigótica do gene A1298C, respectivamente, em quatro pacientes cada (13,3% das trombofílicas). A mutação menos comum da MTHFR foi a heterozigótica do gene A1298C, recorrendo em três pacientes (10% das trombofílicas). Das mutações da MTHFR, houve sobreposição de mutações no gene A1298C e C677T em três pacientes (15% das mutações da MTHFR), sendo ilustrado no Quadro 2.

Quadro 2 – Trombofilias diagnosticadas nas pacientes que estavam utilizando enoxaparina no ambulatório de gestação de alto risco.

<b>Trombofilia</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>%</b>
	<b>Total = 30</b>	
<i>SAAF</i>	1	3,3
<i>Deficiência proteína S</i>	7	23,3
<i>Deficiência de Anti Trombina III</i>	3	10
<i>Mutação 20210</i>	2	6,6
<i>Fator V de Leiden</i>	3	10
<i>MTHFR</i>	20	66,6
<i>C677T – Heterozigose</i>	6	20
<i>C677T – Homozigose</i>	4	13,3
<i>A1298C – Heterozigose</i>	3	10
<i>A1298C – Homozigose</i>	4	13,3
<i>A1298C + C677T</i>	3	10

Fonte: elaborado pelos autores.

\*TVP: trombose venosa profunda; MTHFR: metileno-tetra-hidrofolato-redutase; SAF: síndrome do anticorpo antifosfolípide

Outras trombofilias também levaram a utilização de enoxaparina pelas gestantes avaliadas. Dentre estas, se identificou duas gestantes portadoras de mutação homozigótica G20210A do gene da protrombina (6,6% das trombofílicas) sendo que uma delas desenvolveu pré-eclâmpsia durante a gestação. Além disso, houve diminuição dos níveis séricos proteína S em sete pacientes (23,3%) e, embora esse achado pode ser fisiológico na gestação, quatro (10,4% das trombofílicas) delas estavam associadas à outras mutações. Uma gestante era portadora da síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAAF), as custas do aumento da anticardiolipina, e outras três gestantes (10% das trombofílicas) possuíam mutação heterozigótica do fator V de Leiden.

Das 30 trombofílicas, 50% possuíam a prescrição de enoxaparina sem conformidade com as indicações do Manual Técnico de Gestação de Alto Risco do Ministério da Saúde,<sup>7</sup> visto que suas mutações eram heterozigóticas para o gene C677T ou que envolviam o gene A1298C. Nenhuma paciente portadora da mutação da MTHFR possuía prescrição de ácido fólico e vitamina B6, conforme recomendações deste mesmo manual.

A cesariana foi a via de parto mais utilizada, sendo identificada em 32 pacientes (84,3%). Houve dois abortos (5,2%), sendo um na sexta semana e outro na oitava semana de gestação. Uma parcela dos recém-nascidos (RN) eram prematuros (10,5%) e houve o nascimento de um RN pequeno para a idade gestacional e dois RN grandes para a idade gestacional – *Quadro 3*.

Quadro 3 – Desfecho gestacional em pacientes que utilizaram enoxaparina fornecida pelo serviço público em um ambulatório de gestação de alto risco.

Desfecho	Número de pacientes	
	Total = 38	%
<i>Parto “normal”</i>	6	10,5
<i>RN à termo e peso adequado cesárea</i>	32	84,2
<i>RN PIG</i>	1	2,6
<i>RN GIG</i>	2	5,2
<i>Prematuro</i>	4	10,5
<i>Aborto</i>	2	5,2

Fonte: elaborado pelos autores.

\*RN: recém-nascido; RN PIG: recém-nascido pequeno para a idade gestacional; RN GIG: recém-nascido grande para a idade gestacional.

Todas as pacientes apresentavam risco de sangramento baixo na avaliação inicial. Não ocorreram sangramentos clinicamente relevantes nas pacientes estudadas.

#### 4. DISCUSSÃO

Embora se presuma que a faixa etária das mulheres em idade fértil seja semelhante no mundo todo, fatores regionais podem interferir na decisão de engravidar. Teoricamente, uma gestante que tenha apresentado abortamentos de repetição costuma ter uma faixa etária mais avançada.

Em 2007, Figueiró-Filho et. al., determinaram que a faixa etária com maior número de gestantes de risco era aquela entre os 20 e 24 anos de idade. Por sua vez, em um estudo brasileiro, encontrou-se que a média de idade das gestantes de risco era de 29,3 (+- 1,1 anos), dado que vai mais de acordo com o encontrado em nosso estudo, cuja média de idade foi de 31,3 (+- 0,9 anos). (FIGUEIRÓ-FILHO, 2007; NÁPOLES; MÉNDEZ, 2011)

Em 2017, Gutierrez-Castañedo encontraram uma incidência de 1,06% de trombofílicas, dentre 7.727 gestantes estudadas. Contudo, apenas 10,9% destas já tinham o diagnóstico prévio de trombofilia (GUTIÉRREZ-CASTAÑEDA, 2017). Dentre os antecedentes obstétricos, os autores encontraram que apenas 16% de sua população não apresentava nenhum episódio de abortamento, visto que o foco do estudo eram gestantes trombofílicas (GUTIÉRREZ-CASTAÑEDA, 2017). Em comparação ao nosso estudo, cujo foco foi as gestantes em uso de enoxaparina e, portanto, tinham queixas mais variadas e não diretamente relacionadas à trombofilias, 76% das gestantes de alto risco tinham ao menos um aborto prévio em seus antecedentes obstétricos.

A mutação do Fator V Leiden tem um papel importante no desfecho gestacional. Em uma meta-análise realizada em 2003, essa mutação resultou em maior perda fetal precoce e tardia (OR=2,01; IC 95% 1,13-3,58) (REY et al, 2003). Apresentado como 40 a 50% das trombofilias hereditárias

presentes em gestantes em estudos realizados nos Estados Unidos e Europa, o Fator V Leiden não teve tamanho impacto em nosso estudo, sendo encontrado em apenas 8% das gestantes (BRUCE; MASSICOTTE, 2012; ORMESHER *et al*, 2016)

Em outro estudo brasileiro, verificou-se que a trombofilia adquirida mais comum foi a SAAF, predominado o anticoagulante lúpico, em 22,6% das gestantes e as trombofilias hereditárias mais prevalentes foram as deficiências das proteínas C e S, com 41,6% das gestantes (FIGUEIRO-FILHO *at al*, 2012). Vários estudos envolvem a proteína S com abortamentos recorrentes, podendo esses serem mais comuns em popula es com deficiência de tal proteína associada   deficiência da proteína C (FIGUEIRÓ-FILHO, 2007; KOELEMEN *et al*, 1994). No presente estudo, sete (18,4%) pacientes possu m redu o dos níveis séricos da proteína S, embora em quatro (10,5%) deles esse achado estava associado   outros tipos de trombofilia.

Em contrapartida   todos os estudos, nossos dados mostraram que muitas pacientes apresentavam alguma muta o da MTHFR (60%), 52% delas às custas de uma muta o homo ou heterozigótica nos gene C677T ou A1298C. Embora a casuística seja variável na literatura,   depender do desenho e da popula o estudada, nosso trabalho foi de antemão a todas elas, visto que trombofilias como a SAAF, deficiências de proteína C e S e muta o do Fator V Leiden, têm tido predomínio em tais trabalhos, ao contrário da muta o da MTHFR, que não passa dos 3% (FIGUEIRO-FILHO *et al*, 2012; FIGUEIRÓ-FILHO, 2007; GUTIÉRREZ-CASTA EDA, 2017; NÁPOLES MÉNDEZ, 2011; REY *et al*, 2003).

Quanto ao desfecho gestacional, a taxa de prematuridade no Brasil   de 11,5%, dado que vai de acordo com os 11% encontrados em nosso estudo (SAÚDE, 2012).

Comparando trombofílicas sem qualquer tratamento, às mesmas doentes após o incremento da enoxaparina, um estudo realizado por Figueiró-Filho *et al.*, em 2012, mostrou significativa redu o das complica es gestacionais. Os  bitos fetais e abortamentos, por exemplo, sofreram redu o (OR 3,95; IC95% 1,48-10,49) e (OR 0,04; IC95% 0,02-0,09), respectivamente, além de eleva o significativa do número de nascidos vivos e   termo ( $p < 0,005$ ) (FIGUEIRO-FILHO *et al*, 2012).

Se comparado ao estudo mexicano de Gutierrez-Casta edo *et al.*, com o mesmo perfil populacional, nossa taxa de aborto foi maior (2,4 vs. 5%). A maneira de que o parto se findou foi de acordo nos estudos, com a taxa de cesárea girando em torno dos 84% (GUTIÉRREZ-CASTA EDA, 2017).

Outra justificativa, que corrobora com os bons índices e poucas complica es,   o fato de trombofilias mais agressivas, por assim dizer, estarem em número suprimido. A exemplo disso, estão as muta es homozigóticas do Fator V Leiden e do gene G20210A, associadas   perda fetal, com OR



2,71 (IC 95% 1,32-5,58) e 2,49 (IC 95% 1,24-5,00), respectivamente (ORMESHER *et al*, 2016; ROBERTSON *et al*, 2006).

Por fim, analisando as indicações da utilização de enoxaparina durante a gestação, deve-se analisar o manual técnico de gestação de alto risco, proposto em 2012 pelo Ministério da Saúde brasileiro (SAÚDE, 2012). Está indicada a utilização de enoxaparina, em dose profilática, nos casos de deficiência da proteína C (atividade <72%), deficiência de proteína S (atividade <55%), deficiência de antitrombina (atividade <85%), Fator V Leiden ou do gene G20210A em heterozigose ou homozigose e a mutação homozigota do C677T-MTHFR, apenas em casos com elevação da homocisteína. Além da enoxaparina, o manual preconiza o uso de folato e vitamina B6 nas pacientes com mutação do gene C677T-MTHFR (SAÚDE, 2012).

Levando-se em consideração que o manual supracitado era o vigente na época da coleta dos dados, pode-se afirmar que 50% das gestantes em questão receberam enoxaparina dentro dos parâmetros ideais estabelecidos pelo Ministério da Saúde, e as 50% restantes receberam medicação mesmo não havendo indicação precisa, ou deixaram de receber medicações coadjuvantes, como ácido fólico e vitamina B12, quando havia indicação.

Embora o objetivo do trabalho não seja comparação entre grupos, o “n” ideal da amostra para a população estudada, estimando uma prevalência de 12% de trombofilias na população geral, seria de 156, baseando-se no fato que entre 2017 e 2018 tivemos mais de 8000 nascidos vivos em nosso município. Mesmo com uma amostra pequena de gestantes, o trabalho atingiu o objetivo de mostrar o uso nem sempre adequado da enoxaparina na gestação.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As gestantes que solicitaram o fornecimento de enoxaparina pelo serviço público tiveram essa prescrição, na maioria dos casos, por conta de trombofilias, sendo a mutação heterozigótica do gene C677T a mais comum delas. A queixa e/ou o motivo mais comum do encaminhamento ao ambulatório de gestação de alto risco foi o abortamento recorrente e, em geral, as gestantes não possuíam outros fatores de risco. A via de parto na maioria das gestantes foi a cesariana e as taxas de complicação e desfechos gestacionais foram satisfatórios. Com base nas orientações do Ministério da Saúde, notou-se uma prescrição exacerbada de enoxaparina para ao menos a metade das gestantes trombofílicas, acarretando uma elevação de custos desnecessária para o sistema de saúde pública.

## REFERÊNCIAS

- BRUCE, A.; MASSICOTTE, M. P. Thrombophilia screening: whom to test? **Blood**, 120, n. 7, p. 1353-1355, Aug 16 2012.
- DE OLIVEIRA M. M. Venous thromboembolism prophylaxis in pregnancy. **J Vasc Bras**, 15, n. 4, p. 293-301, Oct-Dec 2016.
- DUQUE, F. L.; MELLO, N. Trombogênese-trombofilia. **J Vasc Br**, 2, n. 2, p. 105-118, 2003.
- FIGUEIRO-FILHO, E. A.; DE OLIVEIRA, V. M.; BRENDA, I.; COELHO, L. R. *et al.* [Usefulness of a scoring system on perinatal outcomes in pregnant women with thrombophilia in the effectiveness of an enoxaparin-based intervention]. **Rev Bras Ginecol Obstet**, 34, n. 10, p. 459-465, Oct 2012.
- FIGUEIRÓ-FILHO EA, O. V. Associação entre abortamentos recorrentes, perdas fetais, pré-eclâmpsia grave e trombofilias hereditárias e anticorpos antifosfolípidos em mulheres do Brasil Central. . **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, 11, 29, p. 561-567., 2007.
- GUTIÉRREZ-CASTAÑEDA MR, F.-L. K. Trombofilias y embarazo: incidencia, factores de riesgo y resultados perinatales. . **Ginecol. obstet. Méx.** , 10, 85, p. 676-684, 2017.
- HIRSH, J.; WARKENTIN, T. E.; SHAUGHNESSY, S. G.; ANAND, S. S. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. **Chest**, 119, n. 1, p. S64, 2001.
- KOELEMAN, B. P.; REITSMA, P. H.; ALLAART, C. F.; BERTINA, R. M. Activated protein C resistance as an additional risk factor for thrombosis in protein C-deficient families. **Blood**, 84, n. 4, p. 1031-1035, Aug 15 1994.
- NÁPOLES MÉNDEZ D, C. N. D. Experiencia de 11 años en la enfermedad tromboembólica venosa en el período grávido puerperal. **Rev Cubana Obstet Ginecol**, 3, 37, p. 300-311, 2011.
- OLIVEIRA, C. A. d.; LINS, C. P.; SÁ, R. A. M. d.; NETTO, H. C. *et al.* Hypertensive syndromes during pregnancy and perinatal outcomes. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, 6, n. 1, p. 93-98, 2006.
- ORMESHER, L.; SIMCOX, L.; TOWER, C.; GREER, I. A. Management of inherited thrombophilia in pregnancy. **Womens Health (Lond)**, 12, n. 4, p. 433-441, Jul 2016.
- REY, E.; KAHN, S. R.; DAVID, M.; SHRIER, I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. **Lancet**, 361, n. 9361, p. 901-908, Mar 15 2003.
- ROBERTSON, L.; WU, O.; LANGHORNE, P.; TWADDLE, S. *et al.* Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. **Br J Haematol**, 132, n. 2, p. 171-196, Jan 2006.
- SAÚDE, M. d. **Gestação de alto risco**: manual técnico. 2012.

WEITZ, J. I. Coagulação sanguínea e fármacos anticoagulantes, fibrinolíticos e antiplaquetários. *In*: MCGRAW (Ed.). **Goodman & Gilman - As bases farmacológicas da terapêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan , 2012. v. 1.