

AVALIAÇÃO DO USO DE HEPARINA EM GESTANTES ATENDIDAS EM UM AMBULATÓRIO DE GESTAÇÃO DE ALTO RISCO NA REGIÃO OESTE DO PARANÁ

DORETO, Gabrielle Nakayama¹
NICÉZIO, Bruna Araújo²
MORAIS, Michelle Policanti³
SCHEUERMANN, Sibeli Cristina⁴
YONEGURA, Winny Hirome Takahashi⁵

RESUMO

A gravidez induz a um estado natural de hipercoagulabilidade, levando a uma maior predisposição a eventos tromboembólicos, os quais podem repercutir tanto para mãe quanto para o feto. Por isso, as indicações do uso de heparina, quando presentes, devem ser respeitadas a fim de prevenir complicações materno-fetais. Este trabalho teve como objetivo avaliar o uso de heparina em gestantes, de forma a analisar suas indicações e quais os fatores de risco que levaram ao uso da medicação, bem como o uso desnecessário conforme o protocolo. O uso indevido da heparina pôde ser observado em parte significativa das pacientes, o que indica um custo que poderia ser utilizado para outros fins pelo sistema de saúde e o risco de efeitos adversos dos anticoagulantes quando usados sem necessidade. Além disso, mapeamos as causas para as quais a enoxaparina foi indicada devidamente e o quanto houve um decréscimo do uso nos últimos anos, que pode ser explicado pela instituição do protocolo.

PALAVRAS-CHAVE: gestação, trombofilia, heparina, tromboembolismo venoso.

EVALUATION OF HEPARIN USE IN PREGNANT WOMEN CARE AT A HIGH RISK PREGNANCY OUTPATIENT IN THE WESTERN REGION OF PARANÁ

ABSTRACT

Pregnancy induces a natural state of hypercoagulability, leading to a greater predisposition to thromboembolic events, which can affect both the mother and the fetus. Therefore, the indications for the use of heparin, when present, must be respected in order to prevent maternal-fetal complications. This study aimed to evaluate the use of heparin in pregnant women, in order to analyze its indications and which risk factors led to the use of the medication, as well as unnecessary use according to the protocol. The misuse of heparin could be observed in a significant part of the patients, which indicates a cost that could be used for other purposes by the health system and the risk of adverse effects of anticoagulants when used unnecessarily. In addition, we mapped the causes for which enoxaparin was properly indicated and how much there was a decrease in use in recent years, which can be explained by the institution of the protocol.

KEYWORDS: pregnancy, thrombophilia, heparin, venous thromboembolism.

1. INTRODUÇÃO

O tromboembolismo venoso é uma condição preocupante, principalmente em gestantes que possuem fatores predisponentes naturais para essa comorbidade em razão do estado de hipercoagulabilidade sanguínea em que se encontram. Nesse sentido, a prevenção com o uso de

¹ Acadêmica do 8º período do curso de Medicina do Centro Universitário FAG. E-mail: gabrielledoreto@hotmail.com

² Acadêmica do 8º período do curso de Medicina do Centro Universitário FAG. E-mail: brunanb156@gmail.com

³ Acadêmica do 8º período do curso de Medicina do Centro Universitário FAG. E-mail: michellepolicanti@hotmail.com

⁴ Acadêmica do 8º período do curso de Medicina do Centro Universitário FAG. E-mail: sibelischeuermann@outlook.com

⁵ Ma. Winny Hirome Takahashi Yonegura, médica ginecologista e obstetra. E-mail: wy1980@hotmail.com

heparina em pacientes grávidas trombofílicas que possuem fatores de risco mais importantes deve ser feita de forma correta e efetiva. Por outro viés, nas condições em que não há necessidade do uso de heparina, esse medicamento deve ser evitado, a fim de prevenir complicações fetais e maternas, bem como reduzir custos desnecessários ao sistema de saúde.

A finalidade deste trabalho é identificar e avaliar o uso de heparina em gestantes no Oeste do Paraná, partindo do seguinte questionamento: O uso de heparina em gestantes é feito de forma correta seguindo protocolo atualizado?

O objetivo deste trabalho foi avaliar, por meio da análise de prontuários, as indicações para o uso de heparina em gestantes, quais as condições predisponentes e fatores de risco para eventos tromboembólicos da paciente e as razões pelas quais o medicamento foi receitado.

Com isso, avaliar o uso de heparina em gestantes, suas indicações e fatores de risco envolvidos na necessidade de profilaxia, além de analisar o uso indevido de heparina como uma forma de reduzir os custos desnecessários ao sistema de saúde.

2. REVISÃO DE LITERATURA

Há várias indicações para o uso de heparina durante a gestação, seja por razões cardiovasculares ou por fatores da coagulação. Um dos importantes usos se dá em portadoras de trombofilia, que é uma condição que predispõe a eventos tromboembólicos. Essa condição encontra-se potencializada na gestação e no puerpério em razão do estado de hipercoagulabilidade em que a mulher se encontra, através da tríade de Virchow (estase venosa, lesão endotelial e hipercoagulabilidade). “As razões para esse aumento são multifatoriais e incluem: aumento dos níveis hormonais, diminuição do fluxo venoso nos membros inferiores, fatores mecânicos (como aumento da pressão nos vasos pélvicos pela compressão uterina), alterações hemostáticas, aumento de fatores pró-coagulantes, como fator VII, fator VIII, fator X, fibrinogênio, e diminuição da porção livre da proteína S.” (BARROS et al; 2014)

As causas da trombofilia podem ser genéticas ou adquiridas e ambas predispoem a eventos tromboembólicos, os quais são considerados entre as principais causas de morbimortalidade materna. “Incide em aproximadamente 0,05-0,3% das gestações, ocorrendo com igual frequência nos três trimestres e no pós-parto. Em gestantes com história prévia de tromboembolismo, o risco de recorrência atinge 12%. O tromboembolismo pulmonar ocorre em 15 a 25% dos casos de trombose venosa profunda (TVP) não tratada, sendo responsável por taxa de mortalidade materna de 12 a 15%, sendo necessário tratamento adequado uma vez diagnosticado o quadro trombótico.” (JUNQUEIRA et al; 2006)

A importância do conhecimento sobre a trombofilia ocorre em razão dos desfechos desfavoráveis associados a essa anomalia, dentre eles os abortos recorrentes, trombose placentária, formas graves de hipertensão durante a gestação, óbito fetal, restrição do crescimento fetal intraútero e o descolamento prematuro da placenta. Tais adversidades constituem mais de metade das causas de mortalidade e morbidade neonatal e a ocorrência de qualquer uma delas em gestação anterior predispõe a recorrência em gestações subsequentes. (BARROS et al; 2014)

A heparina, assim como qualquer medicamento, possui efeitos adversos, por isso seu uso deve ser indicado de forma correta, a fim de evitar desfechos desfavoráveis para a gestante e o feto. Os tipos de heparina utilizados na profilaxia para eventos tromboembólicos são a enoxaparina sódica e a heparina sódica. A primeira tem um baixo peso molecular e sua composição é resultante da despolimerização alcalina do éster benzil heparina derivado da mucosa intestinal de suínos. Dentre suas características, a enoxaparina possui alta atividade anti-Xa e baixa atividade anti-IIa ou antitrombina. As atividades anticoagulantes desse fármaco são mediadas por antitrombina III (ATIII), originando a ação antitrombótica em humanos. (CONITEC; 2020)

O tromboembolismo venoso é a principal causa de mortalidade em países desenvolvidos e sua fisiopatologia constitui dois componentes: embolia pulmonar e trombose venosa profunda, sendo que a última, quando acomete os membros inferiores, é o tipo mais comum de tromboembolismo venoso durante a gestação. “A embolia pulmonar (EP) traz um risco de subsequente desenvolvimento de hipertensão pulmonar, enquanto a TVP está associada a um significativo risco de tromboembolismos recorrentes e de insuficiência venosa, provocando sequelas que vão desde edema e alterações na pele até ulcerações e necrose tissular, caracterizando a síndrome pós-trombótica.” (PONTES; PIMENTEL; CARVALHO; 2013)

Dentre os fatores de risco associados a essa morbidade estão, história familiar ou pessoal de tromboembolismo venoso (TEV), trombofilia, idade materna maior que 35 anos, grande paridade e obesidade. Se comparado ao parto vaginal, o parto cesáreo também aumenta os riscos de eventos tromboembólicos. (PONTES; PIMENTEL; CARVALHO; 2013)

De acordo com alguns estudos, ao menos 50% dos casos de TEV durante a gestação estão ligados a alguma trombofilia hereditária ou adquirida, porém apenas 0,1% das pacientes trombofílicas são acometidas por eventos tromboembólicos. Por isso, o rastreamento não é necessário em todas as gestantes.

Como estados trombofílicos adquiridos, podemos citar a síndrome do anticorpo antifosfolípido (SAF) e a síndrome nefrótica com consequente diminuição dos níveis de antitrombina.” (PONTES; PIMENTEL; CARVALHO; 2013) “As formas de trombofilia hereditária em ordem de importância na gravidez são: mutações genéticas no fator V de Leiden; mutação no gene da protrombina; deficiências de antitrombina, de proteína C e de

proteína S7. A mutação da Metileno tetrahidrofolato redutase (MTHFR) não é mais considerada uma trombofilia (CONITEC; 2020).

Além disso, é importante ressaltar que de forma conjunta à terapia medicamentosa nessas pacientes, há pertinência do acompanhamento multiprofissional, alimentação balanceada e uso de meias de compressão. “O Ministério da Saúde (2010) instituiu que todas as mulheres acometidas por trombofilia sejam assistidas de acordo com os protocolos do pré-natal de alto risco, realizando entre outras atividades a avaliação da vitalidade fetal a partir do controle dos movimentos fetais diariamente após as 28 semanas de idade gestacional, cardiotocografia semanal a partir da 30ª semana e ultrassonografia com dopplervelocimetria do cordão umbilical mensalmente após ultrapassar a 28ª semana de gestação.” (RAMOS et al; [s.d.]

Conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia publicado em fevereiro de 2020, estão descritos os critérios de inclusão e exclusão para o uso de enoxaparina sódica. Dentre os critérios de inclusão encontram-se gestantes e puérperas com trombofilia e alto risco de desenvolvimento de TEV. “a) Gestantes com história pessoal de TEV e moderado a alto risco de recorrência (único episódio não-provocado; TEV relacionado a gravidez ou anticoncepção hormonal contendo estrogênio; ou múltiplos TEV prévios não-provocados); b) Gestantes com diagnóstico de SAF comprovado clínico e laboratorialmente; c) Gestantes com trombofilia de alto risco e história de TEV em parente de primeiro grau.” (CONITEC; 2020)

No tocante aos critérios de exclusão, encontram-se pacientes com hipersensibilidade à enoxaparina sódica, à heparina e seus derivados, pacientes com hemorragias de grande porte ativas e condições com risco elevado de desencadeamento de hemorragia incontrolável, incluindo acidente vascular hemorrágico recente. Em casos especiais, para gestantes com um critério clínico e um exame laboratorial positivo para SAF, recomenda-se que seja encaminhada ao serviço especializado com imediato início do tratamento e reavaliação após 12 semanas. (CONITEC; 2020)

Embora não estejam inclusas no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia, gestantes portadoras de qualquer tipo de trombofilia associadas a perda fetal de repetição (≥ 3 perdas durante o primeiro trimestre, ≥ 2 no segundo trimestre ou 1 morte fetal intrauterina no terceiro trimestre) foram estudadas em um estudo multicêntrico, prospectivo, randomizado, realizado entre os anos 2000-2002 em 12 centros em Israel. O estudo concluiu que “a profilaxia com enoxaparina (40 mg/dia ou 80 mg/dia) é segura e eficaz para melhorar o resultado da gravidez e reduzir as complicações tardias da gravidez em mulheres trombofílicas com história de RPL (Perda Recorrente da Gravidez)” (BRENNER et al; 2005)

3. METODOLOGIA

O tipo de estudo desenvolvido pode ser classificado como um estudo transversal de abordagem quantitativa e caráter descritivo por meio da análise de prontuários médicos de pacientes atendidas em um ambulatório de gestação de alto risco na região Oeste do Paraná.

A análise foi realizada com base nos últimos 4 anos (2019-2022), por meio da avaliação de prontuários médicos de gestantes que fizeram o uso de heparina em um ambulatório de gestação de alto risco na região Oeste do Paraná - Centro de Atendimento Especializado (CAE). O estudo teve como finalidade a avaliação de todas as gestantes em acompanhamento no ambulatório, a fim de analisar o uso de heparina em gestantes e suas indicações. Foram excluídas da pesquisa as gestantes menores de idade e pacientes que deram início ao protocolo, mas não iniciaram o tratamento com heparina.

Este projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz da cidade de Cascavel-PR e aprovado pelo CAEE número 60276522.7.0000.5219.

Por se tratar de uma pesquisa que utilizou prontuário médico e exames, os riscos envolvidos foram muito baixos, restringindo-se a uma possível exposição dos dados dos pacientes. Para a minimização desses riscos, mantivemos as informações dos prontuários médicos em anonimato, bem como o sigilo de qualquer dado que pudesse constranger as pacientes analisadas.

Com relação aos benefícios, espera-se que com essa pesquisa, seja possível analisar e orientar sobre o uso correto da heparina com o intuito de evitar reações adversas que o fármaco possa oferecer às gestantes e diminuir gastos desnecessários do sistema de saúde.

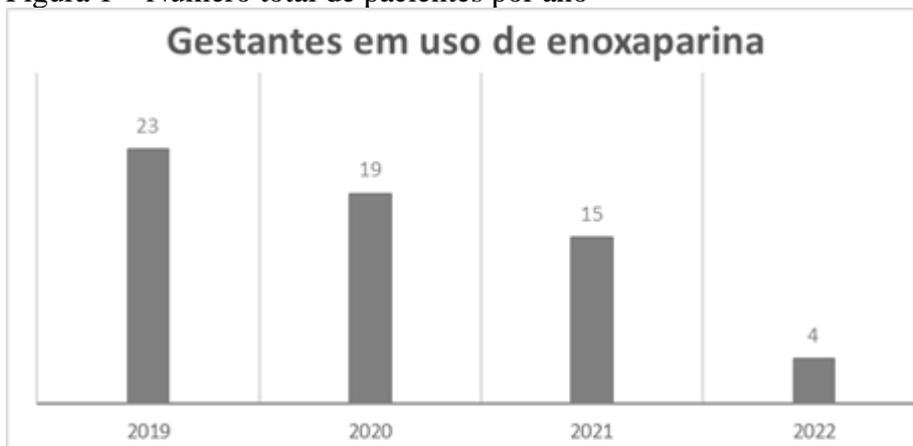
4. ANÁLISES E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

4.1 INCIDÊNCIA DO USO DE ENOXAPARINA ENTRE OS ANOS 2019 E 2022

Ao analisar as gestantes que fizeram uso de enoxaparina durante a gestação ou somada ao puerpério no CAE de Cascavel-PR, podemos concluir que o número de protocolos diminuiu com o passar dos anos. Uma causa possível para esse fato seria a instituição do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia, proposto pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC; 2020), o qual entrou em vigor no ano de 2020.

A pesquisa elegeu um total de 61 pacientes, dentre elas, 23 fizeram uso de enoxaparina no ano de 2019, 19 no ano de 2020, 15 no ano de 2021, e um total de quatro no ano de 2022 (Figura 1 – número total de pacientes por ano). Sejam as indicações variadas que explicitaremos mais adiante, é notável a queda já relatada no uso da heparina com o decorrer dos anos.

Figura 1 – Número total de pacientes por ano



Fonte: Elaborado pela autora (2022)

4.2 AVALIAÇÃO DO USO DE ENOXAPARINA CONFORME O PROTOCOLO

Conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia, instituído pelo Conitec em 2020, o qual guia a conduta terapêutica para a autorização do uso da enoxaparina, os critérios de inclusão para o uso da medicação englobam gestantes e puérperas portadoras de trombofilia e alto risco de desenvolvimento de TEV. (CONITEC; 2020)

A profilaxia proposta pelo protocolo durante o pré-natal e seis semanas pós-parto inclui as gestantes que possuem história pessoal de TEV e moderado a alto risco de recorrência, sendo: episódio único não-provocado, múltiplos TEV prévios não provocados, TEV relacionado a gestação ou anticoncepção hormonal com estrogênio; gestantes com comprovação clínica e laboratorial de diagnóstico de SAF; gestantes com trombofilia de alto risco e história de TEV em parente de primeiro grau. Entende-se como trombofilia de alto risco as mutações homozigóticas para o fator V de Leiden ou gene da protrombina, deficiência da antitrombina III, mutações heterozigóticas para o fator V de Leiden e do gene da protrombina associadas, Síndrome Antifosfolípídeo (SAF). (CONITEC; 2020)

Ao avaliar as 61 gestantes do CAE de Cascavel-PR no período de 2019-2022, concluímos que apenas 37 delas se enquadraram nos critérios propostos pelo Conitec em 2020 para fazer uso da enoxaparina. Dentre elas, constam cinco casos de SAF, com critérios clínicos que variam entre

abortos de repetição e histórico de parto prematuro antes de 34 semanas com pré-eclâmpsia grave, eclâmpsia ou insuficiência placentária; um caso de TEV em parente de primeiro e trombofilia de alto risco; 31 casos de história pessoal de TEV e moderado a alto risco de recorrência (Figura 2 – percentual de pacientes por critério nos anos pesquisados). Das 61 gestantes, em 7 delas não foi possível identificar a presença ou não de algum tipo de trombofilia, seja pela não realização do exame ou por outras causas desconhecidas, e, portanto, não estão inclusas nas pacientes que se enquadraram no protocolo.

Figura 2 – Percentual de pacientes por critério nos anos pesquisados

	2019	2020	2021	2022	
SAF	2	0	3	0	13,51%
História pessoal de TEV e moderado a alto risco de recorrência	8	10	10	3	83,78%
TEV em parente de 1º grau e trombofilia de alto risco	0	1	0	0	2,7%
Total de pacientes: 37					

Fonte: Elaborado pela autora (2022)

Esse estudo não avaliou a adesão das pacientes ao uso da enoxaparina, entretanto, há estudos que comprovam uma boa aceitação das pacientes de uma forma geral. Um estudo de coorte prospectivo envolvendo 95 mulheres nulas e múltiparas com prescrição de enoxaparina para indicações pré-natais reconhecidas concluiu uma alta adesão das mulheres ao tratamento tanto no pré-natal quanto no puerpério, embora nesse último a adesão tenha caído. “Na coorte de mulheres que acompanhamos, a necessidade percebida de terapia com enoxaparina pareceu superar quaisquer preocupações que tiveram no pré-natal, embora em algumas mulheres essa necessidade percebida tenha diminuído no pós-natal.” (PATEL et al; 2012)

Em relação às pacientes que não se enquadram no protocolo proposto em 2020, encontram-se 24 gestantes, sendo que 11 delas, são portadoras da mutação da Metileno Tetrahydrofolato redutase (MTHFR), a qual não foi contemplada no protocolo proposto pelo Conitec, uma vez que não é mais considerada um tipo de trombofilia. As demais causas incluem presença de um caso de fator V de Leiden em heterozigose, dois casos de mutação heterozigótica do gene da protrombina, dois casos de deficiências de antitrombina, um caso em que nenhuma trombofilia foi identificada e sete casos de trombofilia não investigada. Entre os critérios clínicos apresentados pelas pacientes, estão os abortos

de repetição em 15 delas, três com histórico de óbito fetal com mais de dez semanas, duas com histórico de parto prematuro antes de 34 semanas com pré-eclâmpsia grave, eclâmpsia ou insuficiência placentária, três portadoras de TEV em parente de 1º grau e uma gestante sem critérios clínicos.

Acerca da segurança e eficácia da Enoxaparina, Jacobson et al em uma revisão sistemática e meta-análise revelam não encontrar riscos relevantes em relação ao uso da medicação e que o uso da Enoxaparina no pré-natal foi relativamente seguro. O risco de sangramento observado foi baixo, assim como o risco de ocorrência de eventos tromboembólicos e malformações congênitas. Observou-se relativa diminuição da perda gestacional se comparada ao placebo e outros métodos, entretanto “há evidências de que a enoxaparina não beneficia pacientes com perda gestacional não relacionada à trombofilia e a prática de tratar mulheres com enoxaparina para perda gestacional não relacionada à trombofilia pode ser fútil e representar um risco desnecessário para a mãe.” (JACOBSON et al; 2020)

No tocante aos custos desnecessários ao sistema de saúde em relação ao uso dispensável da Enoxaparina, fizemos um cálculo a fim de estimar qual o gasto da medicação com as 24 gestantes que não se enquadraram no protocolo. Ao realizar uma pesquisa, orçamos uma média do custo de uma dose de Cutenox 40mg, que é a medicação mais ofertada, e encontramos o valor de R\$26,00. Considerando o uso durante o pré-natal e seis semanas pós parto, obtivemos um total médio de 44 semanas, que totalizaram 308 dias. Ao multiplicar a quantidade de dias, para uma dose por dia, visto que é o proposto pela literatura, pelo preço estimado da dose de enoxaparina, evidencia-se um gasto de R\$8.008,00 por gestante, totalizando um custo de R\$192.192,00 com as 24 gestantes do CAE de Cascavel-PR nos anos de 2019-2022.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho buscou analisar o uso de heparina em gestantes, incluindo suas indicações, fatores de risco relevantes para a profilaxia e uso indevido. O uso de heparina na gestação é uma ferramenta indispensável quando bem indicada, uma vez que eventos tromboembólicos são predispostos pela gestação e pacientes portadoras de alguns tipos de trombofilia e com critérios clínicos específicos tem uma chance ainda maior de desenvolver uma TVP ou embolia pulmonar, por exemplo.

Foram encontrados dados referentes aos anos de 2019 a 2022 que demonstram uma relativa queda no uso da heparina em gestantes, uma vez que, com a instituição do Protocolo proposto pelo Conitec houve uma orientação aos profissionais de saúde sobre como proceder diante de cada caso, padronizando o serviço e estabelecendo condições para que a medicação seja usada. Como benefícios,

espera-se que menos indicações desnecessárias sejam feitas e que o dinheiro investido seja guiado para outros fins no sistema de saúde.

Entre os resultados encontrados, os principais usos ocorrem de forma recomendada pelo histórico de TEV, mas também estão inclusos os casos de SAF e TEV em parente de 1º grau e trombofilia de alto risco. Apesar da redução significativa do número de indicações pela mutação da MTHFR após não mais ser considerada uma trombofilia a partir do protocolo de 2020, seu uso ainda persistiu nos próximos anos de forma indevida, porém em menor número. Ainda houve casos de indicação desnecessária em casos de fator V de Leiden em heterozigose, mutação heterozigótica do gene da protrombina, deficiências de antitrombina e nenhuma ou trombofilia não investigada.

Por fim, objetivando primordialmente diminuir os riscos de efeitos adversos às gestantes e ao feto, e os custos ao sistema de saúde, com este trabalho buscou-se um maior entendimento e avaliação das pacientes atendidas no CAE de Cascavel-PR em uso de heparina, com base na investigação de suas indicações e os fatores de risco envolvidos na necessidade de prevenção, bem como o uso inapropriado.

REFERÊNCIAS

BARROS, V.I.P.V.L.; IGAI, A.M.K.; ANDRES, M.P.; FRANCISCO, R.P.V.; ZUGAB, M. Resultados gestacionais e trombofilias em mulheres com história de óbito fetal de repetição. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.** 2 fev. 2014; 36:50-55.

BRENNER, B.; BAR, J.; ELLIS, M.; YAROM, I.; YOHAI, D.; SAMUELOFF, A. Efeitos da enoxaparina nas complicações tardias da gravidez e no desfecho neonatal em mulheres com perda gestacional recorrente e trombofilia: resultados do estudo Live-Enox. **Live-Enox Investigators. Fertil Steril.** Setembro, 2005; 84:770-3.

CONITEC. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia.** Nº 502. Brasília-DF, fevereiro 2020.

FAG. **Trabalhos Acadêmicos: Manual para elaboração e apresentação.** Cascavel: FAG, 2021.

JACOBSON, B.; RAMBIRITCH, V.; PAEK, D.; SAYRE, T.; NAIDOO, P.; SHAN, J.; LEISEGANG, R. Segurança e Eficácia da Enoxaparina na Gravidez: Uma Revisão Sistemática e Metanálise. **Adv Ther** 37, 27–40 (2020).

JUNQUEIRA, M.S.R.; TONANI, L.L.; RIBEIRO, F.S.; LEITE, J.M.; SOARES, P.C.; SOUZA, J.H.K. Doença tromboembólica na gestação. **Rev Med Minas Gerais** 2006; 16(JUNQUEIRA et al; 2006): 170-3.

PATEL, J.P.; AUYEUNG, V.; PATEL, R.K.; MARSH, M.S.; GREEN, B.; ARYA, R.; e DAVIES, J.G. Opiniões das mulheres e adesão à terapia com heparina de baixo peso molecular durante a gravidez e o puerpério. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**; 2012; 10: 2526-2534.

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

RAMOS, W.T.S.; QUIULO, L.D.; FERNANDES, C.S.P.; LIMA, J.A.P. Trombofilia e gestação: uma revisão integrativa da literatura. **Conbracis**: editora realize.