



## Influência de medicamentos anticoagulantes na trombofilia gestacional: uma revisão sistemática

*Influence of anticoagulant medications in gestational thrombophilia: a systematic review*

**Thais Fabiane Cieslinsky<sup>1\*</sup>, Layza Maria Pereira<sup>1</sup>, Letícia Fernanda de Macedo e Silva Souza<sup>1</sup>, Larissa Pelissaro Zanluca<sup>1</sup>, Emily Nefertiti Balbinot<sup>1</sup>, Luctano Henrique Pinto<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Discente do Curso de Medicina. Universidade da Região de Joinville - UNIVILLE, Joinville (SC), Brasil;

<sup>2</sup>Doutor em Saúde e Meio Ambiente. Professor Adjunto da Área da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente. Universidade da Região de Joinville - UNIVILLE (SC), Brasil.

\***Autor correspondente:** Thais Fabiane Cieslinsky – *Email:* thaiscieslinsky@gmail.com

### RESUMO

Objetivo: Abordar a eficácia de anticoagulantes como um tratamento profilático em casos de trombofilia gestacional, explorando sua relação no controle de complicações tromboembólicas principalmente na perda gestacional recorrente. Método: Utilizado o método PRISMA, adaptado em 5 etapas, com busca sistemática na literatura de bases de dados eletrônicas, incluindo artigos entre 2018-2022. Resultados: Incluídos 11 artigos alinhados à pergunta desta pesquisa: "O uso de anticoagulantes é eficaz em gestantes com trombofilia?". Diante disso, os artigos apontam que gestantes trombofílicas apresentam mais riscos de perdas gestacionais recorrentes, portanto o uso de anticoagulantes se tornou uma opção para a prevenção. Conclusão: Os artigos discordam em pontos abordados nesta revisão, logo, pesquisas futuras devem aprimorar as possibilidades clínicas, de modo a compor protocolos mais concisos e personalizados, proporcionando um cuidado obstétrico ainda mais seguro e eficaz, apesar de muitos resultados positivos com o uso dos medicamentos.

**Palavras-chave:** Anticoagulantes. Gravidez. Trombofilia.

### ABSTRACT

Objective: To address the efficacy of anticoagulants as a prophylactic treatment in cases of gestational thrombophilia, exploring their relationship in controlling thromboembolic complications, mainly in recurrent gestational loss. Method: The PRISMA method was utilized, adapted in 5 stages, with a systematic literature search in electronic databases, including articles between 2018-2022. Results: 11 articles aligned with the question of this research were included, "Is the use of anticoagulants effective in pregnant women with thrombophilia?" Therefore, the articles indicate that thrombophilic pregnant women present a higher risk of recurrent gestational losses, hence the use of anticoagulants has become an option for prevention. Conclusion: The articles disagree on points addressed in this review, thus future research should refine clinical possibilities, in order to compose more concise and personalized protocols, providing an even safer and more effective obstetric care, despite many positive outcomes with the use of medications.

**Keywords:** Anticoagulants. Pregnancy. Thrombophilia.

## INTRODUÇÃO

A gravidez é uma condição pró-trombótica gerada em razão da elevada taxa de estrogênio e, com isso, as consequências da trombofilia gestacional são variadas e podem levar à perda fetal precoce ou tardia. Diante desse panorama, ocorre a necessidade de analisar os estudos disponíveis que são relacionados às medidas profiláticas possíveis, principalmente dos anticoagulantes, a fim de entender profundamente sobre a recorrência dos casos de perdas gestacionais relacionadas à condição.

A pré-eclâmpsia, descolamento da placenta, restrição do renascimento uterino (RCIU), perda gestacional recorrente (RPL) e tromboembolismo venoso (TEV) são as complicações mais graves nas gestações com distúrbios associados a coagulação, como a trombofilia<sup>1</sup>.

A doença em questão está ligada a uma predisposição de desenvolver trombose, que engloba multifatores fisiopatológicos, podendo ser classificada como hereditária ou adquirida. A trombofilia hereditária está relacionada a fatores genéticos, como a deficiência da proteína C, antitrombina III e da proteína S, que estão intimamente associadas à coagulação sanguínea. É possível relacionar também, variações que afetam a coagulação, como a mutação no fator V de Leiden e no gene da protrombina (G20210A). Já a trombofilia adquirida, está associada a fatores externos e imunes que influenciam a coagulação sanguínea, como algumas síndromes metabólicas, imobilização prolongada, reposição hormonal e distúrbios imunes, sendo a mais comum a síndrome antifosfolípides (SAF), que possui relação com anticorpos lúpicos e anticorpos anticardiolipina.

Diante disso, a perda gestacional normalmente está ligada aos primeiros meses de gestação, pois os coágulos formados pela trombofilia prejudicam a passagem sanguínea para a placenta. Assim, os microtrombos impedem o fluxo sanguíneo para o feto que deixa de receber a quantidade de nutrientes necessários, o que prejudica o desenvolvimento fetal e, em alguns casos, acarretam perda gestacional.

Ao observar a ocorrência de casos, existem relatos de 0,5 a três casos de TEV para

cada 1000 gestações<sup>2</sup>. Desse modo, a associação de trombofilia com o estado de hipercoagulabilidade durante a gestação acarreta a trombose gestacional, aumentando substancialmente a morbimortalidade materno fetal. Sendo essas condições passíveis de pesquisa visando a prevenção, demonstra-se a nível internacional a importância de estudos na área em questão.

Assim, a prevenção e o tratamento da trombose na gravidez são extremamente relevantes, ressaltando, que dados importantes relacionados ao uso de anticoagulantes podem evitar a perda gestacional devido a sua ação antitrombótica. Exemplo, são as heparinas de baixo peso molecular (HBPM), como a enoxaparina, que geralmente são opções farmacológicas usadas para profilaxia da trombose, pois não atravessam a barreira uteroplacentária, apresentando baixo risco de exposição fetal, além de possuir uma maior biodisponibilidade, meia vida longa e resposta mais previsível, podendo ser administrada uma ou duas vezes ao dia. Atualmente, as Diretrizes Internacionais apoiam o uso da HBPM como profilaxia após avaliação apropriada dos fatores de risco.

Apesar de não existirem evidências concretas para sugerir o uso de HBPM em mulheres com trombofilia, as mulheres com duas ou mais perdas gestacionais sucessivas recebem a prescrição de heparina devido à ausência de estudos e tratamentos eficazes para perdas gestacionais recorrentes. Devido a essas imensas controvérsias, é necessária uma pesquisa minuciosa para poder relacionar a eficácia de anticoagulantes durante a gestação, em mulheres com trombofilia, para ser possível prevenir a perda gestacional recorrente. A prevenção e promoção da saúde na trombofilia gestacional são essenciais para reduzir riscos maternos e fetais, enfatizando a importância de um acompanhamento médico rigoroso e adoção de medidas preventivas adequadas durante a gravidez, como é o caso do uso profilático de anticoagulantes.

Ao relacionar essas informações, é possível compreender a importância desse estudo que possui a intenção de responder a seguinte dúvida: "Qual a influência do uso de anticoagulantes na trombofilia gestacional?". A

partir disso, busca-se avaliar a eficácia da profilaxia com anticoagulantes em mulheres diagnosticadas com trombofilia e que possuem histórico de perdas gestacionais recorrentes.

## METODOLOGIA

A pesquisa em forma de revisão sistemática foi realizada em 5 etapas, seguindo o

rigor metodológico que garantisse a reprodutibilidade das informações encontradas. As etapas estão elencadas na Figura 1, seguindo as orientações da declaração PRISMA<sup>3</sup>. Portanto, não foram incluídos artigos publicados pela revista "Saúde em Debate" devido a aplicação do esquema booleano, para que fosse possível um método de revisão consistente.

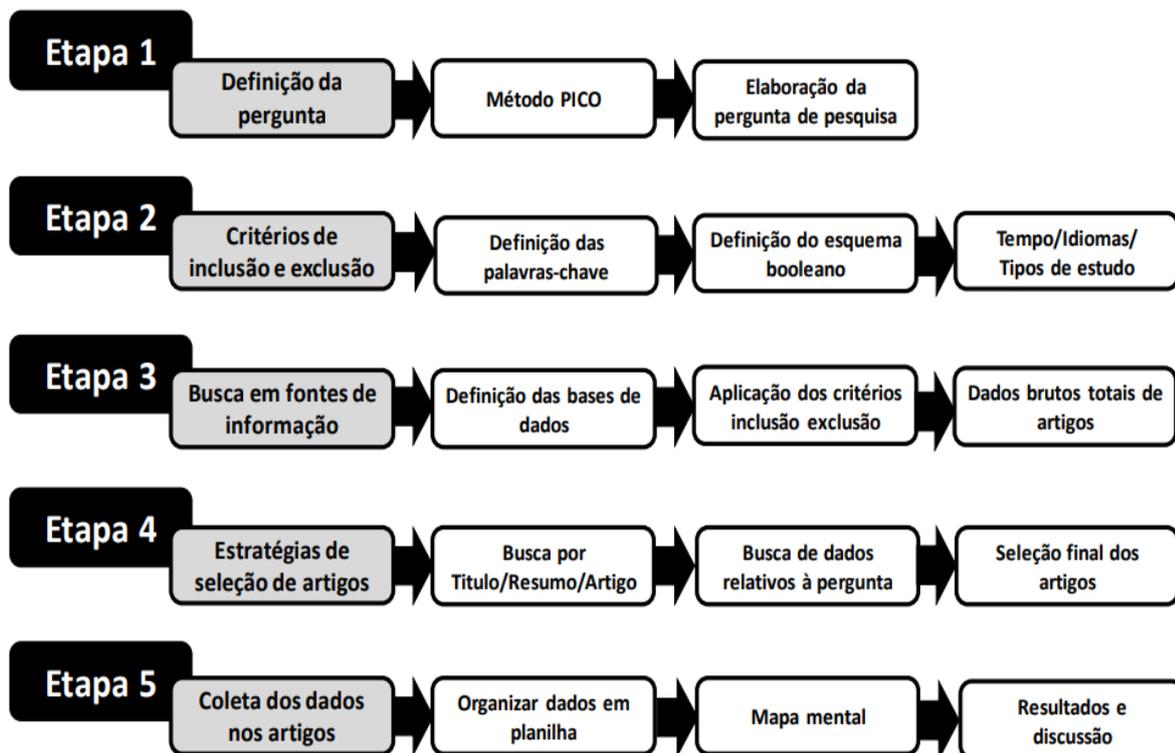


Figura 1. Método de pesquisa empregado e suas 5 etapas de investigação baseado no PRISMA  
Fonte: adaptado de Page et al (2022)

As etapas dessa pesquisa foram descritas a seguir:

Etapa I, inclui a definição da pergunta de pesquisa, foi obtida via método PICO<sup>4</sup>.

Uma vez definida a dúvida de investigação, foi então definida as palavras chaves que iriam compor a pesquisa.

Etapa II, consistiu em definir um esquema booleano que atendesse a resolução do problema da pesquisa, bem como, definições de elegibilidade dos artigos, como: tempo, disponibilidade nos idiomas português e inglês e ter sido desenvolvido a partir da pergunta, obtida pelo método PICO. Como ainda, apresentar

relação direta com o objeto de estudo e com a questão norteadora dele, não apresentar conflitos de interesse e possuir no máximo 5 anos de publicação.

Etapa III, correspondeu a atividade de definir os sítios de busca, sendo utilizados então os portais PubMed e Scielo.

Etapa IV, foi a fase de seleção dos artigos encontrados nos portais, no qual se seguiu a seguinte análise: inicialmente pelo título e depois o resumo, e assim aqueles de interesse foram separados para a análise tendo em vista a resposta do problema de pesquisa.

Etapa V, foi realizada a análise dos resultados via uso de planilhas contendo informações da pergunta PICO e das variáveis eleitas para estudo, objetivando gerar enfim os resultados e discussões do artigo.

## RESULTADOS

Considerando os termos exigidos na pergunta da pesquisa<sup>4</sup>, foram estabelecidos os itens conforme o Quadro 1.

**Quadro 1.** Elaboração da pergunta de pesquisa

	P	I	C	O
Definição do Acrônimo	População	Intervenção [ou exposição]	Comparação [relativizar]	Desfecho [outcome]
Componentes da pergunta	Mulheres portadoras de trombofilia	Uso de anticoagulantes como profilaxia	Uso e não uso da profilaxia no tratamento da trombofilia	Os anticoagulantes irão ou não ser eficazes nas consequências da trombofilia

Fonte: Elaborado pelos autores (2023)

O resultado da pergunta foi então expressa da seguinte forma: *O uso de anticoagulantes é eficaz em gestantes com trombofilia?*

Assim, se definiu o esquema booleano para a busca dos artigos interligados a pergunta, sendo o esquema utilizado "*tbrombophilia AND pregnant women OR abortion*" nas bases de dados citadas no método. Como um segundo método complementar, para complementação teórica, foram utilizados outros artigos fora do método booleano principal.

Verificou-se, um total de 954 artigos no esquema booleano, no qual, 5 atendiam os critérios de seleção da pesquisa para encontrar proposições que atendessem a dúvida de pesquisa do trabalho. Além de um segundo esquema booleano, por falta de informações, onde foram utilizados um total de 3 artigos para complementar a pesquisa, e ainda 3 trabalhos foram adicionados fora do esquema booleano para complementação teórica; conforme mostra Figura 2.

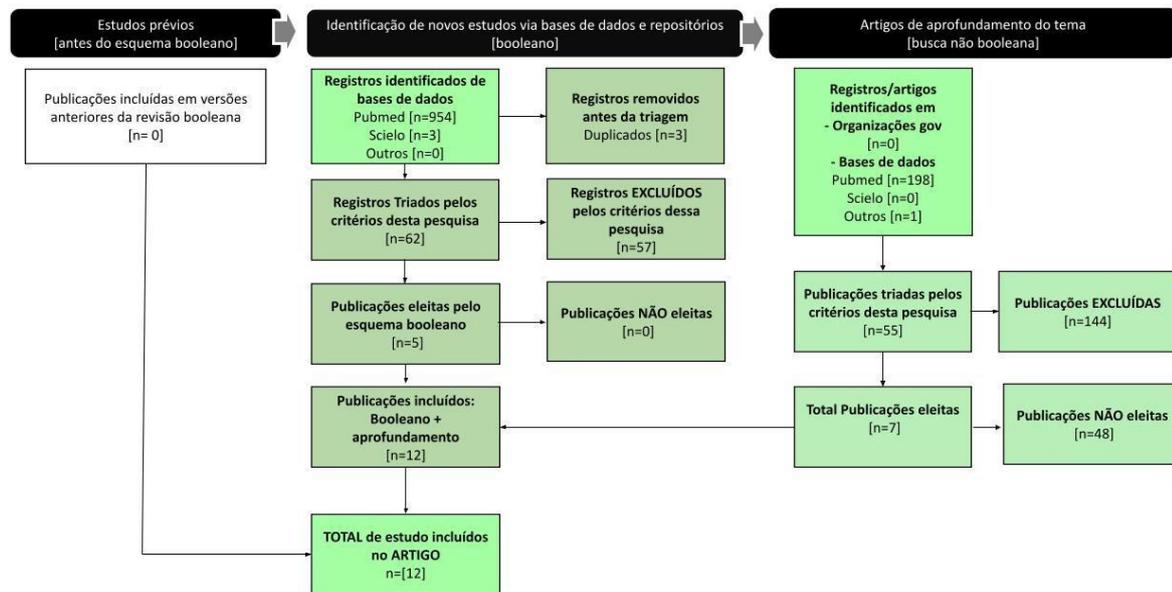


Figura 2. Resultados da triagem de artigos

Fonte: Elaborado pelos autores (2023)

## DISCUSSÃO

### INFLUÊNCIA DE MEDICAMENTOS NA TROMBOFILIA

A trombofilia é uma doença genética ou adquirida que atinge cerca de 0,16 a 0,21% da população geral<sup>5</sup>, e se caracteriza como um defeito na coagulação devido à reduzida atividade da proteína S, proteína C, antitrombina III, fator V Leiden ou mutação no gene G20210A, além de poder estar relacionada à síndrome antifosfolípide (SAF). Quando relacionada à gestação, mulheres que apresentam a doença têm maiores chances de desenvolver um tromboembolismo venoso (TEV) e perdas gestacionais recorrentes (RPL). Quando juntamos informações sobre o uso de heparina de baixo peso molecular (HBPM), percebemos uma redução na perda gestacional recorrente, pois pouco se observa em estudos sobre esse resultado positivo<sup>6</sup>.

Os estudos revelam, que a indicação de antecedentes pode ser o ponto de partida para o teste de trombofilia e disponibilização de anticoagulantes para tratamento nessas gestantes, pois a doença ainda é negligenciada pelos profissionais da saúde em diversos momentos. As

diretrizes atuais, recomendam para a testagem pacientes que tenham apresentado casos anteriores de TEV, RPL ou casos de alto risco de trombofilia na família de primeiro grau, já que, o estado pró-coagulante pode aumentar de 6 a 7 vezes mais em gestantes, em razão do corpo estar se preparando para uma perda sanguínea na hora do parto, principalmente, pelo aumento do hormônio estrogênio<sup>7</sup>.

Logo, percebe-se que a doença, em geral genética, somada a condições adquiridas que essa população, apresenta um aumento no risco de perda gestacional recorrente, com a possibilidade de eventos trombóticos mais recorrentes. Pois, a trombofilia hereditária está associada a eventos microtrombóticos espontâneos nos vasos sanguíneos da placenta<sup>7</sup>. Com isso, o panorama geral do estado em que essas mulheres se encontram e como o tratamento a partir de anticoagulantes podem ser um ponto chave para a redução desses incidentes<sup>7</sup>.

### ANTICOAGULANTES E O SEU USO NO TRATAMENTO

Ao observar os diversos fatores que geram a trombofilia hereditária, foi relatado que o risco aumentado de perda gestacional recorrente

associado a deficiência da proteína S, foi um dos primeiros métodos realmente integrados para chegar a uma conclusão, apesar do método limitado de estudos<sup>8</sup>. Com isso, foram intensificadas pesquisas para entender o melhor momento de realizar o teste de detecção da doença e quando começar o tratamento com anticoagulantes para evitar essas condições adquiridas<sup>8</sup>.

Desse modo, o uso de anticoagulantes não se tornou efetivamente comprovado, mas é um dos tratamentos que mais apresentaram resultados na trombofilia hereditária<sup>8</sup>. Hoje, acredita-se que os autores, apesar das divergências pela falta de estudos randomizados eficazes, concordam que o uso da heparina de baixo peso molecular (HBPM) combinada com ácido acetilsalicílico (AAS), tendem a ter resultados muito mais efetivos que o uso separado de cada uma delas<sup>9</sup>.

Dessa forma, foram estabelecidos três tipos de doses: profiláticas, intermediárias e terapêuticas, descritas conforme as diretrizes americana e europeia.

De acordo com Meng Yin e Xiaosong Qin<sup>9</sup>, existe um estudo em que 822 pacientes

portadoras de tromboembolismo venoso agudo após serem tratadas com a HBPM tiveram um menor risco de hemorragias ou perdas gestacionais recorrentes, ressaltando que as taxas foram muito melhores em gestantes que usam a HBPM combinada com o AAS. A heparina isoladamente pode induzir também a trombocitopenia, que é uma doença de trombose causada pela associação de plaquetas mediada por anticorpos. Quando é usada HBPM com baixas doses de AAS, as plaquetas são reduzidas causando menos riscos, como também, inibe a trombina.

Contudo, notou-se que mulheres com valvas cardíacas não podem usar o medicamento, como ainda, o AAS pode causar problemas gastrointestinais, danos hepáticos e renais de sangramento<sup>9</sup>. Assim, precisamos entender que existem limitantes e que o uso de anticoagulantes pode ser eficaz, mas estudos randomizados apropriados devem trazer a importância da proteção dessas mulheres e dos fetos nessas situações.

**Quadro 2.** Principais artigos selecionados para revisão sistemática que embasam a discussão

Autor/ ano	Objetivo do estudo	Tamanho da amostra	Desenho do estudo	Intervenção/ instrumento	Desfecho/ Conclusão
Nahas et al., 2018	Verificar como o uso de HBPM do tipo enoxaparina e aspirina podem influenciar no tratamento.	Foram utilizadas 490 gestantes trombofílicas, e 488 tinham o perfil do estudo.	Ensaio clínico, com grupo controle. Um corte retrospectivo.	Estudo entre 2004 e 2010 no norte de Israel.	Com o uso de enoxaparina a taxa de perda gestacional recorrente diminuiu.
Garmi et al., 2018	Examinar a ocorrência de lesões vasculares placentárias em mulheres trombofílicas tratadas com HBPM com dose ajustada de acordo com o antifator Xa, em comparação com uma dose fixa.	144 mulheres estavam no teste, mas apenas 88 placentas foram analisadas.	Análise secundária de um ensaio clínico randomizado e controlado com um corte transversal.	O estudo foi realizado entre outubro de 2009 e janeiro de 2015 em um hospital universitário de ensino e três clínicas comunitárias especializadas.	A dose ajustada de enoxaparina de acordo com os níveis de anti-fator Xa comparados com dose fixa não afetou lesões vasculares placentárias em mulheres trombofílicas.
Trasca et al., 2019	Relacionar o tratamento com anticoagulantes na trombofilia hereditária em gestantes.	A pesquisa foi realizada no PubMed, entre abril de 1981 e novembro de 2018.	Revisão de literatura, em um corte transversal.	Banco de dados.	O uso de todos os anticoagulantes depende dos fatores trombóticos, grau de risco e histórico familiar.
Liu et al., 2021	Quais os fatores que geram um risco aumentado na perda gestacional recorrente associado a trombofilia hereditária.	Foi realizada no PubMed, Web of Science e EMBASE.	Revisão sistemática com um corte transversal.	Banco de dados.	O uso de anticoagulantes não é algo benéfico atualmente, pela inconsistência dos estudos.
Meng Yin e Xiaosong Qin, 2023	Como o uso de HBPM combinado a doses baixas de aspirina pode influenciar mulheres grávidas com trombofilia.	Foram recuperados 487 artigos relevantes e apenas 14 foram usados efetivamente.	Meta-análise e revisão sistemática com um corte transversal.	Banco de dados como o PubMed, Web of Science e Embase e China National Knowledge Infrastructure e Wanfang.	A heparina de baixo peso molecular combinada com aspirina reduz a TEV e as perdas gestacionais recorrentes.

Fonte: Elaborado pelos autores (2023)

## A EFICÁCIA E SUAS VANTAGENS E DESVANTAGENS

Ao observar o problema que afeta as gestantes por todo o mundo - a trombofilia - podemos perceber que as condições adquiridas estão muito presentes. Por exemplo, a RPL impacta em alto grau as gestantes, haja vista, que

esta doença envolve a interação entre fatores genéticos e ambientais. Apesar de todos os estudos, mais de 50% dos fatores permanecem inexplicados<sup>8</sup>, uma vez que os autores não conseguem associar evidências concretas que relacionem a trombofilia e a RPL, em razão, dos estudos serem inconclusivos e não apresentarem uma separação de possíveis fatores

influenciadores, como a etnia e região geográfica dessas pacientes. Apesar das pesquisas trazerem que a região geográfica pode influenciar diretamente a trombofilia e a perda gestacional recorrente<sup>8</sup>, ainda existe uma alta heterogeneidade dos estudos relacionados ao assunto, o que se torna um empecilho, e dessa forma a maioria não considera os critérios como etnia e idade.

De acordo com a metanálise realizada por Meng Yin e Xiaosong Qin<sup>9</sup>, foram identificados 6 artigos onde a diferença do tempo de trombina foi notavelmente maior naqueles que ingeriram a HBPM com doses baixas de AAS, do que apenas com aspirina ou HBPM separadamente<sup>9</sup>, corrigindo a função da coagulação em gestantes e melhorando os efeitos adversos. Contudo, há controvérsias, pois o AAS pode causar reações gastrointestinais, danos hepáticos e renais de sangramento, que podem gerar maiores hemorragias pós-parto, visto que, as diretrizes não fornecem orientações específicas sobre a escolha dos anticoagulantes no tratamento de pacientes que tenham tromboembolismo venoso decorrente da trombofilia hereditária ou adquirida.

Um estudo de coorte retrospectivo realizado entre os anos de 2004 e 2010 no norte de Israel<sup>10</sup>, utilizou 490 gestantes trombofílicas, os parâmetros utilizados foram uso de enoxaparina - um tipo de HBPM - e aspirina, ou os dois combinados. Dessas mulheres, 488 tinham um perfil para a trombofilia, após fazerem o teste para a PCR, fator V Leiden e mutação no gene G20210A (devido à não gratuidade do teste, nem todas as gestantes puderam realizá-lo). Com isso, 431 tomaram o anticoagulante e 320 apresentaram trombofilia, 301 foram então tratadas apenas com enoxaparina, 17 com enoxaparina e AAS e 2 com AAS.

Das gestantes com trombofilia tratadas com enoxaparina, obteve-se uma taxa de 72,9% de nascidos vivos<sup>9</sup>. Como conclusão, o estudo<sup>10</sup> abordou que o uso da enoxaparina em uma dosagem de 40 mg uma vez ao dia se configura como uma possível medida profilática para mulheres com perdas gestacionais recorrentes que apresentam ou não trombofilia. Vale ressaltar que o estudo não possui grupo controle, e envolveu mulheres com e sem trombofilia, possui limitações devido às suas participantes não terem realizado todos os exames, por questões financeiras e geográficas. Outra limitação encontrada é a falta de especificação das dosagens combinadas de HBPM e AAS, e de AAS isoladamente, utilizadas no estudo.

Além disso, um estudo<sup>11</sup> descartou-se por meio de um monitoramento do anti-fator Xa, presente na enoxaparina que age diretamente sobre o Fator X na cascata da coagulação, que gestantes com doses fixas de 40 mg de enoxaparina e outras com doses ajustáveis conformes os níveis do anti-fator Xa com testes histológicos de placenta, em um hospital universitário e três clínicas comunitárias especializadas em Israel, não demonstraram diferença significativa nas lesões placentárias entre elas. As lesões placentárias fetais incluíram presença de trombos em vasos sanguíneos subcoriônicos, trombos em vasos sanguíneos de vilosidades-tronco e trombos em grandes vasos fetais. No entanto, acredita-se que a partir de ensaios clínicos anteriores que em gestações subsequentes pode haver alguma diferença, demonstrando assim, um potencial ponto de partida para o tratamento anticoagulante. No quadro a seguir (Quadro 3), é possível notar uma comparação do uso da medicação e suas consequências nos riscos de perdas mediadas pela placenta (PMPCs).

**Quadro 3.** Comparação do uso da medicação e suas consequências nos PMPCs

Autores	Fármacos em uso	Nascidos vivos	Pontuações dos autores
Jiang et al., 2021	HBPM	Melhora de 86% na revisão sistemática realizada.	Apesar dos estudos, notou-se variações nas dosagens, crescentes, dos pacientes de acordo com o peso e tipos de HBPM na gravidez.
Allison A Eubanks, Shad H Deering, Lisa M Thiel, 2018	HBPM	Uso de anticoagulantes no pré-parto e pós-parto, pois nas primeiras 6 semanas existe um maior risco de trombose.	A HBPM tem um tempo de meia-vida longo quando relacionamos a concentração que ele apresenta, por isso, necessita de um planejamento maior durante o tratamento.
Jacobson et al., 2019	HBPM (enoxaparina em monoterapia)	Redução em 58% as chances de RPL comparado ao grupo controle. (heterogeneidade significativa)	O uso da enoxaparina é relativamente seguro com poucos efeitos adversos, porém a sua eficácia necessita de novos estudos, considerando fatores sociais e geográficos.
Jacobson et al., 2019	HBPM + AAS	Reduz em 42% as chances de RPL quando comparado ao uso isolado de AAS.	Em um estudo observacional para mulheres com histórico de eventos obstétricos tromboembólicos foram relatados casos de malformação em pacientes que receberam enoxaparina + AAS no primeiro trimestre ou apenas AAS. Não foram observados casos com uso de enoxaparina + AAS no segundo trimestre.

Fonte: Elaborado pelos autores (2023)

Chegou-se à conclusão de que, a heparina de baixo peso molecular (HBPM) tem tempo de meia-vida mais curto e pico mais baixo quando comentamos sobre o tempo de concentração, por isso em mulheres grávidas a dosagem tende a ser maior, e recomenda-se o uso da HBPM por causar menos hematomas, menos reações cutâneas, menores reações alérgicas e menos risco de osteopenia e trombocitopenia induzida por heparina não fracionada (HNF)<sup>12</sup>. Como nas primeiras 6 semanas pós-parto ainda existe um alto risco de trombose, o tratamento profilático deve continuar, já que todas as gestantes, desde as não complicadas até alto risco, como portadoras de trombofilia que causam maiores casos de TEV, devem ser tratadas com anticoagulação no período pré-parto e pós-parto<sup>12</sup>.

Soma-se ainda, os danos vasculares que ocorrem durante os partos, principalmente, em cesarianas e partos operatórios, a outros fatores que podem aumentar o risco, como obesidade, hipertensão e tabagismo, enfatizando a importância da identificação étnica e geográfica dessa paciente.

#### RISCOS E LACUNAS PRECISAM SER ESTUDADOS

Atualmente, entende-se que no contexto médico-científico as opções de medidas profiláticas para as gestantes trombofílicas são escassas, devido ao alto risco materno-fetal, o que limita a realização das pesquisas. Com isso, o uso de um anticoagulante que tem a vantagem de não atravessar a placenta e apresentar um baixo risco fetal viabilizou aos pesquisadores uma grande oportunidade de tratamento.

Segundo a discussão relatada, nota-se que o uso da HBPM é a melhor opção segundo os autores para que seja possível reduzir a perda gestacional recorrente e o TEV. Dessa forma, existem variantes da HBPM, como a enoxaparina<sup>13</sup>, que foram citadas e uma possível associação com o AAS para melhorar a efetividade desses tratamentos. É válido ressaltar que os efeitos colaterais do fármaco se mostraram baixos quando comparado ao risco de perda gestacional recorrente, visto que o uso profilático da HBPM aumenta significativamente os números de nascidos vivos em mulheres que possuem perdas gestacionais recorrentes, sendo um efeito

importante para essas mulheres que desejam a realização de um parto seguro, tanto para a mãe quanto para o feto, pois a enoxaparina segundo o estudo se mostrou segura em relação aos efeitos adversos<sup>13</sup>.

A hipótese mais provável é que sim, o uso de HBPM isolada ou combinada com AAS, em uma determinada dosagem ao longo do pré-parto e pós-parto, pode prevenir a perda gestacional recorrente e também a evolução dos quadros de tromboembolismo venoso. A dosagem ideal ainda não pode ser especificada, pois são necessários mais estudos que considerem fatores externos e internos relacionados a coagulação sanguínea como: mulheres portadoras de válvulas cardíacas, imunidade, peso (kg) e questões sociais (alimentação, etnia e atividade física), visto que o cuidado na atenção pré-natal com suas exigências nutricionais e cuidados na alimentação, voltados à promoção e prevenção dessas mulheres<sup>14</sup>, gera diferentes consequências ao longo da gestação.

Por isso, o aprofundamento dessa hipótese é de grande importância, pois será possível analisar as gestantes em suas diversas particularidades como etnia, região geográfica e mutações genéticas intrínsecas a cada paciente. Percebe-se que as limitações que envolvem o estudo impossibilitam uma comprovação legítima da eficácia e segurança do tratamento em mulheres trombofílicas com os anticoagulantes. Contudo, as atuais diretrizes compreendem que a única medida existente na atualidade para a prevenção dessas perdas fetais é a tentativa do uso da HBPM ou HBPM associada ao AAS.

#### O USO DE ANTICOAGULANTES É EFICAZ, MAS EXISTEM CONTROVÉRSIAS

Em busca de uma resposta para a questão da pesquisa “O uso de anticoagulantes é eficaz em gestantes com trombofilia?”, conclui-se que sim, o uso de anticoagulantes é eficaz, contudo, existem limitantes, expostas ao longo da revisão. Uma delas é o reduzido número de ensaios clínicos randomizados, o resultado inconclusivo de diversas revisões sistemáticas, principalmente pela falta de dados, justificada pelos limites éticos das pesquisas, pois abrangem como população mulheres gestantes.

Contudo, apesar do receio que envolve a pesquisa com gestantes, já existem alguns

parâmetros de dosagens de anticoagulantes - principalmente das HBPM - como os estabelecidos pelas diretrizes americanas e europeias<sup>7</sup>, o que representa uma alternativa de tratamento para mulheres que sofrem com abortos recorrentes e possuem dificuldade de engravidar devido à trombofilia e seus agravantes.

#### ASPECTOS RELACIONADOS À PROMOÇÃO E PREVENÇÃO EM SAÚDE

É notória a importância do uso de anticoagulantes de maneira preventiva em relação às complicações materno-fetais. Esta revisão sistemática salienta a importância do uso do anticoagulante de maneira em que ocorra a promoção e prevenção da saúde de gestantes com histórico de perdas gestacionais recorrentes ou com risco de trombose. De fato, os estudos relacionados à trombofilia, descrita pela predisposição para desenvolver trombose, aumentam significativamente os riscos durante a gestação. Por isso, o diagnóstico precoce de trombofilia é essencial para a prevenção de complicações graves. A testagem pré-concepcional ou no início da gestação permite a identificação de mulheres em risco, possibilitando intervenções imediatas<sup>6</sup>. Por isso, o acompanhamento pré-natal intensivo é uma peça-chave na prevenção de complicações associadas à trombofilia gestacional. Devido a isso, a dosagem personalizada da heparina de baixo peso molecular (HBPM) e o monitoramento constante são essenciais para garantir um tratamento eficaz e seguro<sup>7</sup>.

Além disso, a educação da gestante sobre sinais de alerta de complicações tromboembólicas também é de extrema importância para que através da educação e conscientização ocorra o manejo eficaz da trombofilia gestacional. Informar essas mulheres sobre os riscos, sintomas e a importância do tratamento pode melhorar a adesão às intervenções preventivas, promovendo assim uma melhor promoção e prevenção em saúde para essas pacientes e seus conceitos.

#### IMPLICAÇÕES PRÁTICAS DO ESTUDO

As implicações práticas e relevantes deste estudo são de grande importância para os profissionais que lidam com gestantes em risco de desenvolver trombofilia. O propósito central deste artigo é oferecer uma base de conhecimento atualizada destinada a médicos e demais profissionais da saúde, possibilitando-lhes embasar suas decisões cientificamente no que tange à profilaxia e tratamento com anticoagulantes em gestantes trombofílicas, visando aprimorar as práticas clínicas, tornando-as mais seguras e eficazes.

Desse modo, de acordo com os dados levantados pelo estudo, a HBPM apresenta bons resultados no tratamento<sup>12</sup>. Em relação ao seu uso, podemos usar tanto a HBPM, como também, o HBPM associado a ASS, depois de realizada a investigação da doença e levando em consideração os critérios que impedem o uso em algumas mulheres, como aquelas que apresentam o uso de válvula cardíaca. Ressaltando que este tratamento gera baixos efeitos colaterais quando comparada à perda gestacional recorrente, e que, será possível aumentar a chance de nascidos vivos promovendo uma melhora na promoção e prevenção em saúde da população.

Esta revisão sistemática pode servir como base para o desenvolvimento e atualização de diretrizes clínicas sobre o manejo da trombofilia em gestantes. Visto que, protocolos bem fundamentados cientificamente são essenciais para melhorar a qualidade do cuidado gestacional.

## CONCLUSÃO

A partir dos estudos encontrados na literatura científica atual, os principais achados apontam para um uso promissor de anticoagulantes como profilaxia de complicações obstétricas para gestantes trombofílicas. O uso preventivo em gestantes com risco de trombose ou histórico de perdas gestacionais recorrentes é crucial para a promoção da saúde materno-fetal. A HBPM e AAS destaca-se como um tratamento eficaz na redução de eventos tromboembólicos e abortos espontâneos<sup>9</sup>. O diagnóstico precoce e o acompanhamento pré-natal intensivo, aliados à

educação da gestante, são fundamentais para um manejo seguro e eficaz da trombofilia durante a gestação. Sendo assim, com o uso de anticoagulantes, pesquisas são imprescindíveis para aprimorar os protocolos clínicos e determinar a eficácia a longo prazo dessa intervenção.

Recomenda-se, então, aos profissionais da saúde identificar os requisitos essenciais para realizar o teste de trombofilia considerando o histórico da paciente, fatores genéticos e qualidade de vida durante a gravidez. Assim, a colaboração multidisciplinar entre profissionais de saúde e uma escuta qualificada perante o paciente, é fundamental para garantir um acompanhamento abrangente e integrado, assegurando a saúde materno-fetal mesmo que os resultados do tratamento ainda sejam incertos.

## REFERÊNCIAS

1. Alzahrani FM, Al-Mulhim A, Shaikh SS, Aldossary MA, Aldarmahi A, Alnaam Y, et al. The association of thrombophilia in women with severe obstetric complications. *J Med Life* 2022;15:1299–304. <https://doi.org/10.25122/jml-2022-0182>
2. Kalil JA, Jovino MAC, Lima MA de, Kalil R, Magliari MER, Di Santo MK. Investigação da trombose venosa na gravidez. *Jornal Vascular Brasileiro* [Internet]. 2008 Mar;7(1):28–37. <https://doi.org/10.1590/S1677-54492008000100006>
3. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. *Rev Panam Salud Publica* 2022; 46: e112. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.112>
4. Galvão TF, Pereira MG. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. *Epidemiol Serv Saúde* 2014; 23: 183–184. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742014000100018>

5. RESERVADOS IU-TOD. Orphanet: Trombofilia hereditária grave devida a deficiência de proteína S n.d. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=PT&Expert=743](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=PT&Expert=743) (accessed November 12, 2023).
6. Jacobson B, Rambiritch V, Paek D, Sayre T, Naidoo P, Shan J, et al. Safety and Efficacy of Enoxaparin in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Ther* 2020;37:27–40. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01124-z>
7. Trasca LF, Patrascu N, Bruja R, Munteanu O, Cirstoiu M, Vinereanu D. Therapeutic Implications of Inherited Thrombophilia in Pregnancy. *Am J Ther* 2019;26:e364–74. <https://doi.org/10.1097/mjt.0000000000000985>
8. Liu X, Chen Y, Ye C, Xing D, Wu R, Li F, et al. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2021;36:1213–2. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab010>
9. Yin M, Qin X. Meta-Analysis of the Efficacy of Low Molecular Weight Heparin and Aspirin in the Treatment of Thrombosis During Pregnancy and Effects on Coagulation Function. *Discov Med* 2023;35:104–15. <https://doi.org/10.24976/discov.med.202335175.11>
10. Nahas R, Saliba W, Elias A, Elias M. The Prevalence of Thrombophilia in Women With Recurrent Fetal Loss and Outcome of Anticoagulation Therapy for the Prevention of Miscarriages. *Clin Appl Thromb Hemost* 2018;24:122–8. <https://doi.org/10.1177/1076029616675967>
11. Garmi G, Zafran N, Okopnik M, Gavish I, Romano S, Salim R. Placental Pathological Findings following Adjusting Enoxaparin Dosage in Thrombophilic Women: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Thromb Haemost* 2019;119:87–91. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676521>
12. Eubanks AA, Deering SH, Thiel LM. Risk Assessment and Treatment Guide for Obstetric Thromboprophylaxis: Comprehensive Review of Current Guidelines. *Am J Perinatol* 2019;36:130–5. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1672164>
13. Jiang F, Hu X, Jiang K, Pi H, He Q, Chen X. The role of low molecular weight heparin on recurrent pregnancy loss: A systematic review and meta-analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2021;60:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2020.11.001>
14. Soares LA, Lima DB. Atenção nutricional às gestantes de baixo risco: contribuições para as políticas públicas. *Saúde e Pesquisa* 2018;11:385–94. <https://doi.org/10.17765/1983-1870.2018v11n2p385-394>

Received: 02 May. 2024  
Accepted: 11 June. 2024