

ENOXAPARINA NA GESTAÇÃO: O PERFIL CLÍNICO DAS PACIENTES DE UM AMBULATÓRIO DE ALTO RISCO DO OESTE PARANAENSE¹

ZENATTI, Gabriel Angelo Garute²
TOREGANI, Jeferson Freitas³
SANDRI, João Carlos⁴
MELO, Angela Renata⁵

RESUMO

OBJETIVO: Levantar o perfil e a história natural das gestantes de alto risco em uso da enoxaparina. **MÉTODOS:** Análise retrospectiva dos prontuários de 38 gestantes atendidas durante o período de janeiro de 2017 à maio de 2018, no ambulatório de gestação de alto risco do município de Cascavel-PR, sendo o critério de inclusão no estudo estar gestante e em uso de enoxaparina. **RESULTADOS:** A média de idade gestacional foi de 10,7 semanas ($\pm 5,7$) com gestantes, em geral, multíparas (89,4%) e com abortos prévios (73,6%). O diagnóstico mais recorrente que indicou o uso de enoxaparina foi o grupo das trombofilias (78,9%), as custas da mutação heterozigótica do gene C677T, que codifica a MTHFR (20% das trombofílicas). Contudo, a prescrição de enoxaparina foi equivocada em 50% das trombofílicas, segundo o Ministério da Saúde. A gestação, em geral, se findou sem intercorrências em 29 pacientes (76%), com taxas de abortamento e prematuridade dentro do esperado (Gráfico 4). **CONCLUSÕES:** A principal motivação para utilizar enoxaparina foram as trombofilias, especialmente a mutação heterozigótica do gene C677T, que codifica a MTHFR, sem intercorrências gestacionais significantes. A prescrição de enoxaparina foi errônea em grande parte dos casos, e isso acarreta em um risco desnecessário à gestante e um custo elevado ao sistema de saúde.

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

ENOXAPARIN IN PREGNANCY: THE CLINICAL PROFILE OF PATIENTS FROM A HIGH-RISK AMBULATORY OF PARANAENSE WEST

ABSTRACT

OBJECTIVE: To raise the profile and natural history of high-risk pregnant women using enoxaparin. **METHODS:** Retrospective analysis of the records of 38 pregnant women attended during the period from January 2017 to May 2018 at the high-risk gestation clinic in the city of Cascavel-PR. The inclusion criterion in the study was pregnant and enoxaparin. **RESULTS:** The mean gestational age was 10.7 weeks (± 5.7) with pregnant women, in general, multiparous (89.4%) and previous abortions (73.6%). The most frequent diagnosis that indicated the use of enoxaparin was the thrombophilia group (78.9%), at the expense of the heterozygous mutation of the C677T gene, which encodes MTHFR (20% of thrombophilic). However, the prescription of enoxaparin was mistaken in 50% of the thrombophils, according to the Ministry of Health. Gestation, in general, ended without complications in 29 patients (76%), with rates of abortion and prematurity within the expected. **CONCLUSIONS:** The main motivation for using enoxaparin was thrombophilias, especially the heterozygous mutation of the C677T gene, which encodes MTHFR, without significant gestational interurrences. The prescription of enoxaparin was erroneous in most cases, and this leads to an unnecessary risk to the pregnant woman and a high cost to the health system.

KEYWORDS: enoxaparin; thrombophilia; deep venous thrombosis; high risk pregnancies.

¹ Trabalho realizado no Centro Universitário Assis Gurgacz – Cascavel/PR

² Discente do curso de Medicina do Centro Universitário Assis Gurgacz – Cascavel/PR. E-mail: zenatigabriel@hotmail.com

³ Cirurgião Vascular, mestre e docente do curso de Medicina do Centro Universitário Assis Gurgacz e da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE) – Cascavel/PR. E-mail: jeferson@institutovascular.com.br

⁴ Discente do curso de Medicina do Centro Universitário Assis Gurgacz – Cascavel/PR. E-mail: joapassanovestiba@hotmail.com

⁵ Discente do curso de Medicina do Centro Universitário Assis Gurgacz – Cascavel/PR. E-mail: angelare@hotmail.com

1. INTRODUÇÃO

A fisiopatologia da formação de trombos foi explicada por Virchow e são constituintes de uma tríade: estase venosa, hipercoagulabilidade e lesão endotelial. Na gestação, todos os componentes dessa tríade estão presentes, com a estase venosa causada pela compressão da veia cava inferior pelo útero gravídico, o estado de hipercoagulação causado pela presença de fatores pró-coagulantes na corrente sanguínea e lesão endotelial causa por algumas fases gestacionais, tais como a nidação e o parto, levando, portanto, que o risco de tromboembolismo venoso (TEV) seja 20 vezes maior em uma gestante do que em uma mulher não grávida (MALAVASI; AL, 2016; OLIVEIRA *et al*, 2006).

Ademais, dentre os fatores de risco para a ocorrência de TEV na gestação, destaca-se a presença de trombofilias nas gestantes como o principal fator relacionado, seguido da ocorrência prévia de eventos tromboembólicos (DUQUE; MELLO, 2003).

Por sua vez, a ação da enoxaparina se baseiam na prevenção da formação e na extensão de trombos, atuando como cofator da antitrombina III, acelerando em até mil vezes a inibição de fatores pró-trombóticos, como o IIa e Xa (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012; HIRSH *et al*, 2001).

Em pacientes não grávidas, a meia-vida da enoxaparina gira em torno de 7 horas. Contudo, devido ao ritmo de filtração glomerular acelerado, a meia vida cai para cerca de 4 horas. Sendo assim, em gestantes há a recomendação de duas aplicações diárias por via subcutânea (DERUELLE; COULON, 2007).

Em pacientes gestantes que estão utilizando a enoxaparina, esta deve ser suspensa 24 horas antes de seu parto e reiniciada de 8 a 12 horas após o mesmo, a fim de evitar o hematoma espinhal, devido à anestesia peridural e raquianestesia. No caso de ausência de tempo hábil para tal suspensão, deve-se lançar mão do antídoto das heparinas: a protamina, na dose de 1mg a cada 1mg de enoxaparina recebida em sua última aplicação. As outras medidas não farmacológicas, como o uso de meias elásticas para a prevenção da TVP, devem ser mantidas durante o trabalho de parto (BRASIL, 2012).

Sendo assim, o estudo das motivações à utilização da enoxaparina, além da análise das intercorrências ocorridas nas gestações de alto risco durante o uso de tal droga, se fazem necessário para que um número considerável de gestantes sejam beneficiados com o melhor manejo de tal medicamento. Isso será possível ao entendermos as indicações, contra-indicações, efeitos benéficos e possíveis efeitos colaterais. O objetivo desse trabalho é traçar o perfil das gestantes em uso de enoxaparina e levantar dados sobre os diagnósticos e trombofilias em curso em tais gestantes.

2. METODOLOGIA

Este estudo se caracteriza por ser observacional, longitudinal e retrospectivo, baseado na análise de laudos e prontuário, buscando dados que relacionaram o perfil das gestantes, os motivos que as levaram a utilizar a enoxaparina e informações sobre o término da gestação. O número de integrantes da pesquisa foi de 38 pacientes e o critério de inclusão para ser participante do estudo era estar gestante e em uso de enoxaparina.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Centro Universitário Assis Gurgacz (FAG), sob registro CAAE nº 91116918.2.0000.5219.

3. RESULTADOS

A faixa etária mais predominante entre as gestantes estudadas foi aquelas que possuíam entre 31 e 35 anos de idade, com 14 representantes (36,8%), seguido das 12 gestantes com idade entre 26 e 30 anos (31,5%). As pacientes com idade entre 36 à 40 anos foram 6 (15,7%), entre 21 e 25 anos de idade foram 4 (10,5%) e a faixa etária com menos representantes foi das gestantes entre 41 e 45 anos, com 2 gestantes (5,3%). A raça branca foi a predominante, com 34 (89,4%) gestantes em tal grupo, além 2 pacientes negras e outras 2 sem raça definida.

A origem do atendimento foi, em sua maioria, a rede privada, com 26 gestantes em tal grupo (68,4%). O encaminhamento advindo da rede privada se justifica pelo fato de todas as gestantes desse grupo solicitarem o protocolo para retirarem a enoxaparina gratuitamente pelo sistema público. Além disso, 11 gestantes (29%) vieram encaminhadas de sua unidade de saúde primária, sem interferência do sistema privado. Apenas 1 gestante (2,6%) foi encaminhada do hospital terciário para o acompanhamento no ambulatório de alto risco. O tempo de espera médio para o atendimento, considerando a referência advinda da unidade de saúde primária ao primeiro atendimento no ambulatório de alto risco, foi de 10,6 dias (± 10 dias), com tempo mínimo de 1 dia na espera, e tempo máximo de 36 dias.

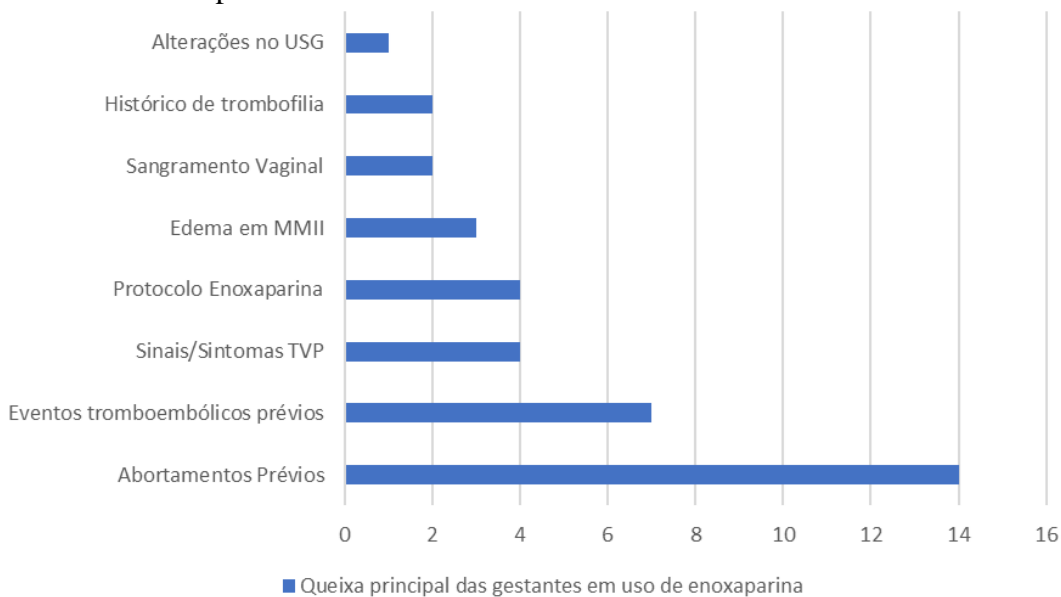
As gestantes tinham uma idade gestacional média de 10,7 semanas ($\pm 5,7$). Quanto aos antecedentes obstétricos, notou-se 4 primíparas (10,5%), mas apenas 19 das gestantes já tinham tido filhos (50%). Isso se justifica pelo alto índice de abortamentos, com 28 das gestantes (73,6%) já tendo ao menos um aborto prévio. Por outro lado, 27 das gestantes (71%) já tiveram 3 ou mais gestações prévias.

As pacientes, em média, estavam na faixa de peso ideal, com IMC médio de 24,6, sendo o maior 38,7 e o menor 21,4. Considerando a Pressão Arterial dentro dos limites da normalidade quando os

valores da pressão sistólica se encontravam entre 90 e 140 mmHg e os valores de pressão diastólica entre 60 e 90 mmHg, no momento da consulta, notou-se a presença de 5 gestantes hipertensas (13,1%) e 5 gestantes hipotensas (13,1%).

O gráfico 1 demonstra a queixa principal das gestantes consideradas no estudo, sendo a mais recorrente a de abortamentos prévios e a necessidade de acompanhamento na gestação atual, com 14 representantes nesse grupo (36,8%). Em seguida, 7 das gestantes se queixaram de eventos tromboembólicos prévios (18,4%), 4 das gestantes foram encaminhadas por sinais e/ou sintomas de TVP (10,5%), assim como outras 4 gestantes não tinham queixas, mas gostariam do protocolo para a gratuidade da enoxaparina pelo sistema público. Outras queixas e/ou motivos para o encaminhamento foram: três com edema de membros inferiores, duas com sangramento vaginal, duas com diagnóstico prévio de trombofilias e uma por alterações na ultrassonografia obstétrica (retardo no crescimento intrauterino), como o Gráfico 1 exemplifica.

Gráfico 1 – Queixa principal e/ou motivo da referência para o ambulatório de alto risco em gestantes em uso de enoxaparina.

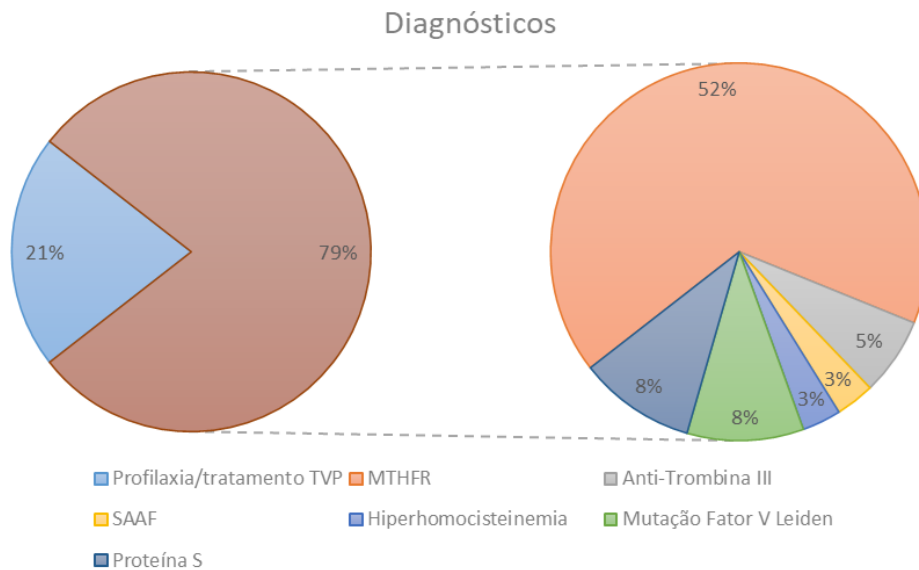


Fonte: Dados da Pesquisa.

Nota: USG: ultrassonografia; MMII: membros inferiores; TVP: trombose venosa profunda

O principal grupo de patologias que indicou a utilização de enoxaparina durante a gestação foram as trombofilias, sendo 30 gestantes portadoras de tais distúrbios (78,9%). Além dessas, se indicou a profilaxia e/ou tratamento da TVP com a enoxaparina em outras 8 gestantes (21,1%), como demonstra o Gráfico 2.

Gráfico 2 – Diagnósticos que levaram as gestantes de um ambulatório de alto risco a utilizarem enoxaparina durante a gestação.



Fonte: Dados da Pesquisa.

TVP: trombose venosa profunda; MTHFR: Metilenotetrahidrofolato-redutase; SAAF: síndrome do anticorpo antifosfolípide.

Dentre as 30 gestantes portadoras de trombofilias, a mutação da enzima Metilenotetrahidrofolato-redutase (MTHFR) foi a mais recorrente, estando presente em 20 das pacientes (66%). A mutação mais comum se deu por conta da mutação heterozigótica do gene C677T, em 6 pacientes (20% das trombofílicas). Além desta, também houve mutação homozigótica do gene C677T e mutação homozigótica do gene A1298C, respectivamente, em 4 pacientes cada. A mutação menos comum da MTHFR foi a heterozigótica do gene A1298C, recorrendo em 3 pacientes (10% das trombofílicas). Das mutações da MTHFR, houve sobreposição de mutações no gene A1298C e C677T em 3 pacientes (15% das MTHFR), sendo ilustrado na Tabela 1.

Tabela 1 – Mutações responsáveis pela alteração na enzima MTHFR em gestantes em uso de enoxaparina em um ambulatório de gestação de alto risco.

Tipo da Mutação	Número de pacientes	%
<i>C677T – Heterozigose</i>	6	30
<i>C677T – Homozigose</i>	4	20
<i>A1298C – Heterozigose</i>	3	15
<i>A1298C – Homozigose</i>	4	20
<i>A1298C + C677T</i>	3	15

Fonte: Dados da Pesquisa.

Outras trombofilias também levaram a utilização de enoxaparina pelas gestantes avaliadas. Dentre estas, se identificou 2 gestantes (6,6% das trombofílicas) portadoras de mutação G20210A, do gene da protrombina, sendo que uma delas desenvolveu pré-eclâmpsia durante a gestação. Além disso, houve diminuição da proteína S em 7 pacientes (23,3%), sendo que 4 delas estavam associadas à outras mutações. Uma (3,3%) das gestantes era portadora da Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide, à custas de diminuição da anti-cardiolipina e outras 3 gestantes (10% das trombofílicas) possuíam mutação heterozigótica no gene do fator V de Leiden.

Das 30 trombofílicas, ao menos 15 delas (50%) possuíam a prescrição equivocada de enoxaparina, segundo o Manual de Gestação de Alto Risco do Ministério da Saúde, 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 maioria das gestações se findou por meio de parto cesárea, sendo 32 pacientes submetidas à tal interrupção (84,3%). Houveram 2 abortos (5,2%), sendo um às 6 semanas e outro às 8 semanas de gestação. Quatro dos recém-nascidos (RN) eram prematuros (12,5%) e houve o nascimento de 1 RN pequeno para a idade gestacional (2,7%) e 2 RN grandes para a idade gestacional (5,5%).

4. DISCUSSÕES

Dentre estudos semelhantes, que tenham analisado a utilização de enoxaparina e/ou a ocorrência de doenças tromboembólicas durante a gestação, a faixa etária variou de acordo com o local de realização do mesmo. Em Cuba, durante o ano de 2011, MEDISAN et al (2011) determinaram que a faixa etária de maior prevalência era aquela entre os 20 e 24 anos de idade. Por sua vez, em um estudo brasileiro, encontrou-se que a idade média das gestantes 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; OLIVEIRA, 2007; NÁPOLES MÉNDEZ; COUTO NÚÑEZ, 2011).

Gutierrez-Castañeda e Font Lopez (2017) durante estudo realizado em 2017, encontrou uma incidência de 1,06% de trombofílicas, dentre 7.727 gestantes incluídas no estudo. Contudo, apenas 10,9% de tais já tinham o diagnóstico prévio de trombofilia, pouco mais que o dobro do encontrado em nosso estudo, que foi 5,2% (GUTIÉRREZ-CASTAÑEDA; FONT-LÓPEZ, 2017).

Dentre os antecedentes obstétricos de tais gestantes, os autores encontraram que apenas 16% de sua população não experimentou nenhum episódio de abortamento, visto que o foco do estudo eram gestantes trombofílicas (GUTIÉRREZ-CASTAÑEDA; FONT-LÓPEZ, 2017).

Em comparação a nosso estudo, cujo foco foi as gestantes em uso de enoxaparina e, portanto, tinham queixas mais variadas e não diretamente relacionadas à trombofilias, os dados foram de antemão, por apresentarmos 36,8% das gestantes com queixas de abortamentos prévios.

Apresentada como 40 à 50% das trombofilias adquiridas presentes em gestantes, em estudos realizados nos Estados Unidos da América (EUA) e Europa, a mutação do Fator V de Leiden não teve tamanho impacto em nosso estudo, com apenas 8% das gestantes representando tal grupo (ORMESHER *et al*, 2016; REY *et al*, 2003).

Além da maior prevalência, a mutação do Fator V de Leiden também tem papel importante no desfecho gestacional. Em uma meta-análise realizada em 2003, essa mutação resultou em perda fetal precoce e tardia (OR=2,01; IC 95% 1,13-3,58) (REY *et al*, 2003).

Em outro estudo, também realizado em Campo Grande/MS, verificou-se que a trombofilia adquirida mais comum foi a SAAF, a custos do anticoagulante lúpico, em 22,6% das gestantes. Por sua vez, a trombofilia hereditária mais prevalente foi a deficiência das proteínas C e S, com 41,6% das gestantes (FIGUEIRÓ-FILHO *et al*, 2012).

Vários estudos envolvem a proteína S com abortamentos recorrentes, podendo esses serem mais comuns em populações com deficiência de tal proteína associada à deficiência da proteína C (8, 15). No presente estudo, 7 pacientes (23,3%) possuíam redução dos níveis séricos da proteína C, embora em 5 deles esse achado estava associado à outros tipos de trombofilia.

Em contrapartida à todos os estudos, nossos dados mostraram que a maioria (60%) das pacientes eram hiperhomocisteinêmicas, 52% delas às custas de uma mutação homo ou heterozigótica nos gene C677T ou A1298C. Embora a casuística seja variável entre a literatura, à depender do desenho e da população estudada, nosso trabalho foi de antemão a todas elas, visto que trombofilias como a SAAF, deficiências de proteína C e S e mutação do Fator V de Leiden, têm tido predomínio em tais trabalhos, ao contrário da mutação da MTHFR, que não passa dos 3% (FIGUEIRÓ FILHO; OLIVEIRA, 2007; ORMESHER *et al*, 2016; REY *et al*, 2003; FIGUEIRÓ-FILHO *et al*, 2012).

Se tratando do desfecho gestacional, verificou-se que nosso estudo vai de acordo com o que a literatura propõe, levando-se em consideração que as gestantes estavam em uso de enoxaparina. A taxa de prematuridade brasileira é de 11,5%, dado que vai totalmente de acordo com os 11% encontrados em nosso estudo (BRASIL, 2012).

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

Se comparado à um estudo mexicano com o mesmo perfil populacional, nossa taxa de aborto está acima. Em tal estudo, a taxa de abortamento foi de 2,4%, ao passo que a casuística de nosso estudo demonstrou 5% dessa ocorrência. A maneira de que o parto se findou foi de acordo nos estudos, com a taxa de cesárea girando em torno dos 84% (GUTIÉRREZ-CASTAÑEDA; FONT-LÓPEZ, 2017).

Outra justificativa, que corrobora com os bons índices e poucas complicações, é o fato de trombofilias mais agressivas à gestação, por assim dizer, estarem em número suprimido. A exemplo disso, está as mutações do Fator V de Leiden e do gene G20210A, associadas à 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*, 2016).

Por fim, analisando as indicações da utilização de enoxaparina durante a gestação, deve-se analisar o manual de gestação de alto risco, proposto em 2012 pelo Ministério da Saúde brasileiro (BRASIL, 2012). Está indicada a utilização de enoxaparina profilática nos casos em que haja deficiência da proteína C (atividade <72%), deficiência de proteína S (atividade <55%), deficiência de antitrombina (atividade <85%), mutação heterozigótica ou homozigótica do Fator V de Leiden ou do gene G20210A 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 (BRASIL, 2012).

Levando-se em consideração que o manual supracitado era o vigente na época da coleta dos dados, pode-se afirmar que houve uma prescrição equivocada de enoxaparina 50% das gestantes trombofílicas, além da ausência de prescrição de ácido fólico e vitamina B6 naquelas com mutação da MTHFR.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As gestantes em uso de enoxaparina tiveram essa prescrição, na maioria dos casos, por conta de Trombofilias, sendo a mutação heterozigótica do gene C677T, que codifica a MTHFR a mais comum delas. A queixa e/ou o motivo mais comum do encaminhamento ao ambulatório 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.

Contudo, notou-se uma prescrição exacerbada de enoxaparina, com ao menos metade das trombofílicas utilizando o medicamento sem a necessidade, conforme orientações do Ministério da

Saúde. Pelo custo da enoxaparina, isso acaba acarretando em uma elevação de custos exorbitante por gestante e, conseqüentemente, um déficit no sistema de saúde coletivo.

REFERÊNCIAS

- BRASIL. **Gestação de alto risco: manual técnico**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.
- BRUCE, A.; MASSICOTTE, M. P. Thrombophilia screening: whom to test? **Blood**. v. 120, n. 7, p. 1353-5, 2012.
- BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman-12**. São Paulo: AMGH, 2012.
- DERUELLE, P.; COULON, C. The use of low-molecular-weight heparins in pregnancy—how safe are they? **Current Opinion in Obstetrics and Gynecology**. v. 19, n. 6, p. 573-7, 2007.
- DUQUE F. L.; MELLO N. Trombogênese-trombofilia. **J Vasc Br**. V. 2, n. 2, p. 105-18, 2003.
- FIGUEIRÓ FILHO, E. A.; OLIVEIRA, V. M. D. **Associação entre abortamentos recorrentes, perdas fetais, pré-eclâmpsia grave e trombofilias hereditárias e anticorpos antifosfolípidos em mulheres do Brasil Central**. 2007.
- FIGUEIRÓ-FILHO, E. A. *et al.* Usefulness of a scoring system on perinatal outcomes in pregnant women with thrombophilia in the effectiveness of an enoxaparin-based intervention. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**. v. 34, n. 10, p. 459-65, 2012.
- GUTIÉRREZ-CASTAÑEDA, M. R.; FONT-LÓPEZ, K. C. Trombofilias y embarazo: incidencia, factores de riesgo y resultados perinatales. **Ginecología y obstetrícia de México**. v. 85, n. 10, p. 676-84, 2017.
- HIRSH, J. *et al.* Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. **Chest**. v. 119, n. 1, 2001.
- KOELEMAN, B. *et al.* Activated protein C resistance as an additional risk factor for thrombosis in protein C-deficient families. **Blood**. v. 84, n. 4, p. 1031-5, 1994.
- MALAVASI, L. O.; AL, A. M. M. Profilaxia de tromboembolismo venoso na gestação. **Jornal Vascular Brasileiro**. v. 15, n. 4, 2016.
- NÁPOLES MÉNDEZ, D.; COUTO NÚÑEZ, D. Experiencia de 11 años en la enfermedad tromboembólica venosa en el período grávido puerperal. **Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología**. v. 37, n. 3, p. 300-11, 2011.
- OLIVEIRA C. A. d. *et al.* Hypertensive syndromes during pregnancy and perinatal outcomes. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**. v. 6, n. 1, p. 93-8, 2006.
- ORMESHER, L. *et al.* Management of inherited thrombophilia in pregnancy. **Women's Health**. v. 12, n. 4, p. 433-41, 2016.

REY, E. et al. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. **The Lancet**. v. 361, n. 9361, p. 901-8, 2003.

ROBERTSON, L. et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. **British journal of haematology**. v. 132, n. 2, p. 171-96, 2006.