

## Uso de anticoagulante no ciclo gravídico-puerperal e os efeitos adversos relacionados: revisão de literatura

Anticoagulant use in the pregnancy-puerperal cycle and related adverse effects: literature review

Uso de anticoagulantes en el ciclo embarazo-puerperal y efectos adversos relacionados: revisión de la literatura

Recebido: 20/09/2022 | Revisado: 03/10/2022 | Aceitado: 07/10/2022 | Publicado: 13/10/2022

**Adriane Lima Sales**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1210-3747>

Universidade Nilton Lins, Brasil

E-mail: [limaadriane178@gmail.com](mailto:limaadriane178@gmail.com)

**Jaiza Glória dos Santos Costa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0216-4389>

Universidade Nilton Lins, Brasil

E-mail: [jaizacosta03@gmail.com](mailto:jaizacosta03@gmail.com)

**Adrielle Aquino da Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9572-4946>

Universidade Nilton Lins, Brasil

E-mail: [aquinoadrielle@gmail.com](mailto:aquinoadrielle@gmail.com)

**Omero Martins Rodrigues Junior**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8552-3278>

Universidade Nilton Lins, Brasil

E-mail: [omeromartins.farma@gmail.com](mailto:omeromartins.farma@gmail.com)

### Resumo

O Tromboembolismo Venoso é a terceira doença cardiovascular aguda mais frequente, onde mulheres apresentam risco maior de apresentar a doença na idade fértil, e mulheres gestantes tem risco aumentado em até cinco vezes de desenvolver. Esse estudo tem como objetivo fazer uma revisão da literatura a respeito do uso de anticoagulantes no ciclo gravídico-puerperal e os efeitos adversos relacionados. Como metodologia foram utilizadas as plataformas MEDLINE/PUBMED, SCIELO, Ministério da Saúde e livro, que após critérios de exclusão e inclusão, resultaram em 25 artigos e 1 livro incluso neste estudo. Os resultados obtidos mostraram que a profilaxia e tratamento medicamentoso no ciclo gravídico-puerperal são utilizadas as Heparinas de Baixo Peso Molecular e as Heparinas Não Fracionadas, mas o padrão ouro de tratamento são as Heparinas de Baixo Peso Molecular. E em casos extremos devem ser utilizados os Antagonistas de Vitamina K. a presada pesquisa demonstrou que os Anticoagulantes Orais Diretos devem ser evitados durante o ciclo gravídico-puerperal, pois ainda a lacunas no conhecimento dos riscos e benefícios do uso dessa classe.

**Palavras-chave:** Anticoagulantes; Efeitos adversos; Gravidez; Tromboembolismo venoso.

### Abstract

Venous thromboembolism is the third most frequent acute cardiovascular disease, where women are at greater risk of developing the disease at childbearing age, and pregnant women are at up to five times greater risk of developing it. This study aims to review the literature regarding the use of anticoagulants in the pregnancy-puerperal cycle and related adverse effects. As a methodology, the platforms MEDLINE/PUBMED, SCIELO, Ministry of Health and book were used, which after exclusion and inclusion criteria, resulted in 25 articles and 1 book included in this study. The results obtained showed that prophylaxis and drug treatment in the pregnancy-puerperal cycle are Low Molecular Weight Heparins and Unfractionated Heparins, but the gold standard of treatment is Low Molecular Weight Heparins. And in extreme cases, Vitamin K Antagonists should be used. Previous research has shown that Direct Oral Anticoagulants should be avoided during the pregnancy-puerperal cycle, as there are still gaps in the knowledge of the risks and benefits of using this class.

**Keywords:** Anticoagulants; Adverse effects; Pregnancy; Venous thromboembolism.

### Resumen

El tromboembolismo venoso es la tercera enfermedad cardiovascular aguda más frecuente, donde las mujeres tienen un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad en edad fértil, y las mujeres embarazadas tienen un riesgo hasta cinco veces mayor de desarrollarla. Este estudio tiene como objetivo revisar la literatura sobre el uso de anticoagulantes en

el ciclo embarazo-puerperio y los efectos adversos relacionados. Como metodología se utilizaron las plataformas MEDLINE/PUBMED, SCIELO, Ministerio de Salud y libro, que después de criterios de exclusión e inclusión, resultó en 25 artículos y 1 libro incluidos en este estudio. Los resultados obtenidos mostraron que la profilaxis y el tratamiento farmacológico en el ciclo embarazo-puerperio son las Heparinas de Bajo Peso Molecular y las Heparinas No Fraccionadas, pero el patrón oro del tratamiento son las Heparinas de Bajo Peso Molecular. Y en casos extremos, se deben usar Antagonistas de la Vitamina K. Investigaciones anteriores han demostrado que los anticoagulantes orales directos deben evitarse durante el ciclo embarazo-puerperal, ya que aún existen lagunas en el conocimiento de los riesgos y beneficios del uso de esta clase.

**Palabras clave:** Anticoagulantes; Efectos adversos; El embarazo; Tromboembolismo venoso.

## 1. Introdução

O Tromboembolismo Venoso (TEV) que abrange a trombose venosa profunda (TVP) e a embolia pulmonar (EP), é a terceira doença cardiovascular aguda mais frequente, caracterizado pela formação de trombos provocando obstrução parcial ou total dos vasos. Dados da literatura científica indicam possui ocorrência aproximada de 1 a 2 por 1.000 na população em geral anualmente, sendo que as mulheres apresentam um risco ainda maior durante a idade fértil, devido ao uso de contraceptivos hormonais ou devido a gravidez e puerpério (Middeldorp, Naue & Kohler, 2022) (Costa, Ferreira & Barross, 2021).

Em mulheres gestantes o risco é de quatro a cinco vezes maior de desenvolver TEV quando comparado com as não gestantes da mesma faixa etária. O risco de desenvolvimento se dá desde os três meses de gravidez, com aumento de números no terceiro trimestre e risco significativo nos primeiros sete dias pós-parto, onde ocorrem cerca de 50% desse evento tromboembólico (Sanches, Cerqueira, Junqueira & Gomez, 2020).

Segundo o estudo de Middeldorp, Naue & Kohler (2022), as ocorrências de TEV relacionados com a gravidez, são aproximadamente 75 a 80% de casos de TVP (principalmente em membro inferior esquerdo) e cerca de 20 a 25% são por EP. Essas ocorrências tromboembólicas ligadas ao ciclo gravídico puerperal apresentam relevância alta pelas significantes taxas de morbimortalidade materna, que se aproximam de 14%.

A etiopatogenia do TEV relacionado ao ciclo gravídico-puerperal é resultado do estado trombótico, e se dar por alterações fisiológicas, como alterações nos níveis de estrogênio e progesterona, que levam a vasodilatação das veias, principalmente dos membros inferiores, além disso, com o aumento do útero ocorre opressão da veia pélvica, causando estase sanguínea (Huang, Li, Li & Liao, 2022).

Para Mohzari *et al* (2021), o histórico pessoal de trombose é um fator importante para o desenvolvimento de TEV durante a gravidez, sendo que aproximadamente 20% a 50% das mulheres já apresentavam histórico de trombofilia, que não é uma doença em si, refere-se a distúrbios associados ao estado de hipercoagulabilidade persistente, um fator de predisposição e que contribui para mais da metade dos eventos tromboembólicos durante o período gestacional.

Geralmente as pacientes gravidas são categorizadas por gestantes com trombofilia e TEV prévio; gestantes com trombofilia e sem TEV prévio, porém com histórico familiar; e gestantes com trombofilia, sem histórico familiar e sem TEV prévio. Desde modo, o uso dos anticoagulantes acaba por ser inevitavelmente utilizado para controlar os riscos de complicações por TEV (Voicu *et al*, 2020).

Os anticoagulantes mais recomendados para uso em gestante estão Heparina não fracionada (HNF) e a Heparina de Baixo Peso molecular (HBPM), pois não atravessam a placenta. Porém apesar de serem consideradas medicações de uso seguro, ainda sim apresentam efeitos adversos em que precisam ser bem avaliados para cada caso clínico. Já para as lactantes, podem ser utilizados HNF, HBPM ou Antagonista da vitamina K, pois esses agentes são seguros para o lactente (Mohzari *et al*, 2021).

Sendo assim, no decorrer do ciclo gravídico-puerperal o manejo da terapia com o uso de anticoagulantes merece uma atenção ainda mais cautelosa em virtude da mulher e seu feto. Os riscos e benefícios do tratamento devem ser bem avaliados

antes de qualquer iniciação a terapia anticoagulante. Normalmente as mulheres que necessitam ou necessitaram de terapia medicamentosa antes do período gestacional também precisam dar continuidade a essa terapia durante o ciclo gestacional e no pós-parto (Scarabeli & Esteves, 2020).

Diante disso, o presente estudo tem como objetivo fazer uma revisão da literatura a respeito do uso de anticoagulantes no ciclo gravídico-puerperal e os efeitos adversos relacionados ao uso dos anticoagulantes, bem como a melhor escolha medicamentosa.

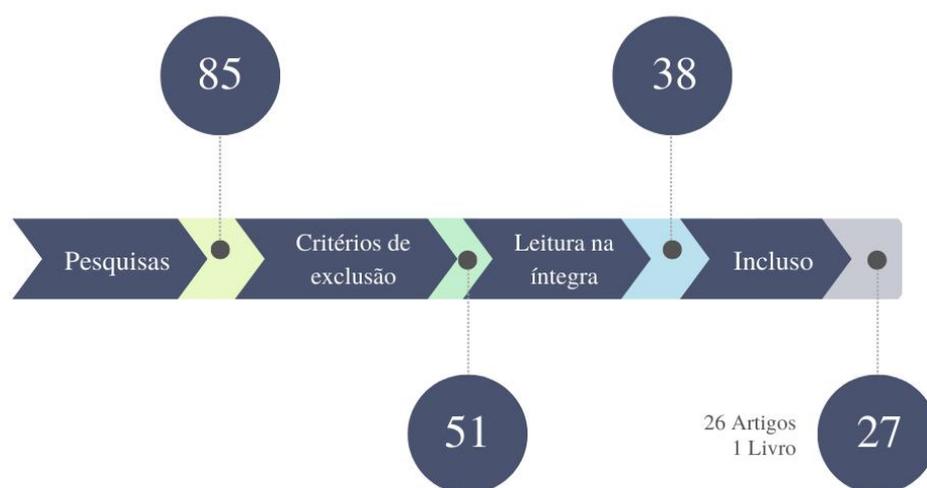
## 2. Metodologia

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura de forma sistemática, que segundo Galvão & Ricarte (2019), a revisão sistemática de literatura apresenta de forma clara as bases de dados consultadas, as estratégias de busca, o processo de seleção, os critérios de inclusão e exclusão e as etapas das análises de cada artigo.

Em torno disso, as pesquisas foram realizadas através de buscas nas plataformas *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* - MEDLINE/PUBMED, *Scientific Electronic Library Online* - SCIELO, Google Acadêmico, Ministério da Saúde e Livros. Utilizando de forma associada os descritores: “Anticoagulantes”, “Tromboembolismo”, “ciclo gravídico-puerperal” e “efeitos adversos”, nos idiomas português, inglês e espanhol. As pesquisas se desenvolveram entre Julho a Setembro de 2022, onde foram selecionados artigos publicados entre os anos de 2012 a 2022 nas plataformas já mencionadas.

Os critérios de exclusão se deram por artigos que não contemplava o período estipulado de 10 anos (2012 a 2022), sem a temática abordada e estudos repetidos nas plataformas de pesquisa. Os artigos selecionados nos critérios de inclusão passaram por análise detalhada, aplicando se os determinados critérios: Artigos com coerência com a temática disposta, publicadas dentro do período estabelecido, estudos de acesso livres e com estudos completos. Após aplicado os critérios, deu se seguimento as leituras dos estudos na íntegra, ao final foram obtidos 25 artigos e 1 livro.

**Figura 1.** Fluxograma de etapas para seleção de artigos.



Fonte: Autores (2022).

### 3. Resultados e Discussão

Após aplicado critérios de exclusão e inclusão, desenvolveu-se um quadro (Quadro 1) com as principais características dos principais artigos selecionados para composição deste.

**Quadro 1.** Principais características de artigos incluídos nesse estudo.

<b>Autores e Ano</b>	<b>Título</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Principais Resultados</b>
Huang, Li & Liao, 2022	Efficacy of Low Molecular Weight Heparin in Preventing perinatal Venous Thrombosis: a meta-analysis	Explorar a eficácia da HBPM na prevenção de TEV perinatal por meio de meta-análise.	A HBPM pode reduzir a incidência de TEV perinatal em mulheres de alto risco, mas aumenta o risco de sangramento.
Sanches <i>et al</i> , 2020	Thromboprophylaxis during the pregnancy-puerperal cycle-literature review	Identificar as estratégias e recomendações atuais para profilaxia de TEV associado ao ciclo gravídico-puerperal.	Oito artigos foram selecionados para a revisão. Há algumas lacunas para respaldar a tomada de decisão frente ao risco TEV no período gestacional.
Alsheef <i>et al</i> , 2020	Pregnancy and venous Thromboembolism: risk Factors, Trends, Management, and Mortality	Elucidar as circunstâncias que cercam a trombose venosa profunda induzida pela gravidez, manejo inicial e de longo prazo, e avaliar taxa de recorrência e mortalidade	Ao todo 180 pacientes foram incluídas na pesquisa, onde foram observadas recorrências de TEV em aproximadamente 11% das participantes e a mortalidade materna ocorreu em 2 (1,1%) casos.
Jacobson <i>et al</i> , 2020	Safety and Efficacy of Enoxaparin in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis	Atualizar as evidências em torno da segurança e eficácia da enoxaparina na gravidez, com foco na eficácia e segurança da trombopprofilaxia.	Em termos de segurança, descobriu-se que a enoxaparina estava associada a complicações significativamente menores do que a aspirina. Além de raros eventos tromboembólicos, trombocitopenia e malformação foram raros.
Evangelista, Slompo & Timi, 2018	Venous Thromboembolism and Route of Delivery - Review of the literature	Avaliar os eventos de tromboembolismo venoso no puerpério de acordo com a via de parto	Pacientes submetidas à cesariana apresentam risco significativamente maior de desenvolver TEV quando comparadas as submetidas a parto vaginal.

Fonte: Autores (2022).

#### 3.1 Fisiopatologia do tromboembolismo na gravidez

A tríade de Virchow é formada pelo estado de hipercoagulabilidade, estase venosa e lesão endotelial, sendo que o ciclo gravídico-puerperal está associado ao desenvolvimento de um estado de hipercoagulabilidade com aumentos fisiológicos dos fatores de coagulação desde a concepção até o parto, pois a hipercoagulação é uma adaptação do organismo materno as demandas hemostáticas, com a finalidade de proteção contra sangramentos excessivos durante o processo do parto, ao mesmo tempo que visam a hemostasia após o parto, interferindo o tempo de protrombina e no tempo de tromboplastina parcial (Kalaizopoulos *et al*, 2022) (Mendonça *et al*, 2021).

Dessa forma, desde a concepção é iniciado as alterações na cascata de coagulação, ocorre um aumento dos fatores II, V, VIII, IX e X e contribuem para o estado pró-trombótico, aumentando também a produção elevada de fibrinogênio, e a diminuição da atividade das proteínas S e C. Ocorre a inibição da fibrinólise, ocasionado pelo aumento dos níveis de inibidores 1 e 2 do fator ativador de plasminogênio, sendo esse derivado da placenta (especialmente no terceiro trimestre da gestação). Já a estase venosa, principalmente nas extremidades inferiores, tem uma redução de até 50% do fluxo sanguíneo venoso em torno da 25-29<sup>o</sup> semanas de gestação, atingindo um pico por volta da 36<sup>o</sup> semanas, voltando ao fluxo por volta de 6 semanas após o parto (Pontes, Pimentel & Carvalho, 2013) (Mendonça *et al*, 2021).

No puerpério, pode ser observado hipercoagulabilidade por pelo menos 3 semanas após o parto. Sendo a trombocitose reativa uma ocorrência comum durante o pós-parto. Independentemente da via de parto, essa ocorrência está associada a um

aumento da incidência de trombose. Ainda no puerpério, há também aumento dos níveis de fator tecidual, que está associado a um aumento dos níveis de fator VIIa e marcadores de geração de trombina. O fator tecidual no sangue materno leva a rápida formação do complexo tecidual VIIa, sendo esse a principal via de iniciação do sistema hemostático. A ativação do fator tecidual e do fator X, podendo ter formação de mínimas quantidades de trombina, resultando na ativação de plaquetas e cofatores ativados (Va e VIIa), que ocasiona uma rápida resposta de coagulação. Todo esse esquema contribui para o desenvolvimento de trombose durante o período de puerpério (Evangelista, Slompo & Timi, 2018).

### 3.2 Agentes Anticoagulantes

#### 3.2.1 Heparina De Baixo Peso Molecular

As HBPM atuam através de inibição da via final comum da cascata de coagulação, inibindo a coagulação ativando a antitrombina III, em seguida a antitrombina III se liga e inibe o fator Xa, fazendo com que não ocorra a ativação do caminho comum final, sendo assim, a inativação do fator Xa significa que a protrombina não é ativada em trombina, não convertendo o fibrinogênio em fibrina e conseqüentemente não à formação de um coagulo (Solari & Varacalo, 2022).

Atualmente as HBPM são consideradas medicações padrão para a profilaxia e tratamento de eventos trombóticos no ciclo gravídico-puerperal e já substituíram amplamente as HNF. Podemos observar no Quadro 2, uma visão das dosagens de HBPM recomendadas para profilaxia e tratamento de TEV (Sucker, 2020).

**Quadro 2.** Dosagem para profilaxia e tratamento de eventos trombóticos na gravidez.

	Substância ativa	Dosagem	
		Profilaxia	Tratamento
Heparina de Baixo Peso Molecular	Certoparina	3000UI 1x dia	8000UI 2x dia
	Dalteparina	5000UI 1x dia	100UI 2x dia
	Enoxaparina	40mg 1x dia	1mg/kg de peso corporal 2x dia
	Nadroparina	0,3ml 1x dia	0,1ml/kg 2x dia
	Tinzaparina	4500 ui 1x dia	175UI/kg 2x dia

Fonte: Adaptado de Sucker (2020).

No Brasil, está disponível a portaria conjunta N° 23, de 21 de Dezembro de 2021, a qual aprova o protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes no âmbito do SUS. A recomendação para posologia de anticoagulação profilática é a utilização de Enoxaparina Sódica em dose única de 40mg (pacientes com peso até 89kg) ou 60mg (pacientes com peso acima de 90kg). Já para a anticoagulação plena a dose recomendada é de 60mg (peso de até 69kg) ou 80mg (peso acima de 70kg), não podendo ultrapassar 160mg/dia (Brasil, 2021).

#### 3.2.2 Heparina Não Fracionada

A HNF possui em sua molécula uma sequência única de pentassacarídeo, sendo essa a responsável por sua ação anticoagulante, sua ligação com a antitrombina através do pentassacarídeo, forma um complexo HNF/AT que é responsável pela inativação da trombina e dos fatores Xa, IXa, XIa e XIIa, formando assim o principal mecanismo desse anticoagulante. A HNF pode se ligar ao cofator II da heparina e estimula a inativação da trombina, mesmo sem a presença da antitrombina, porém são necessárias altas concentrações de HNF no plasma para que ocorra a inibição da trombina mediada pelo

antitrombina (Zago *et al*, 2013).

A HNF é utilizada predominantemente em casos de disfunção renal (Taxa de Filtração Glomerular < 30ml/min.), peso corporal extremo, EP de alto risco ou próximo ao trabalho de parto pois possui meia vida curta de 0,5 a 2H e efeitos da anticoagulação de reversão rápida, ou ainda em caso em que a HBPM não está disponível (Dado, Levinson & Bourjeily, 2018) (Kalaizopoulus *et al*, 2022).

### 3.2.3 Antagonista Da Vitamina K

São fatores de coagulação do sangue sintetizados como precursores inativos os fatores II, VII, IX e X e as proteínas C e S, esses sofrem uma modificação pós-traducional que depende da vitamina K, que envolve a carboxilação gama de resíduos de ácido glutâmico. Os resíduos do gama-carboxiglutamil ligam-se aos íons de cálcio para interação com as plaquetas. O complexo de fatores de coagulação com os íons de cálcio liga fosfolipídios nas plaquetas, essa reação é catalisada pela gama-glutamil carboxilase e carece dióxido de carbono, oxigênio e vitamina K reduzida, o cofator da vitamina K reduzida é transformado em epóxido redutase, a Varfarina age inibindo a epóxido redutase da vitamina K (Elango *et al*, 2021). Sendo assim, a Varfarina deprime a síntese dos fatores de coagulação que dependem da vitamina K (II, VII, IX e X) e inibe a vitamina K epóxido redutase (Sousa, Barreira & Santos, 2018).

Segundo os estudos de Witt *et al* (2016), a Varfarina não deve ser utilizada durante a gravidez e em casos de mulheres com potencial de engravidar devem ocorrer a orientação para evitar a gravidez durante o tratamento com a Varfarina. No leite materno não a acúmulo apreciável, apresentando risco mínimo para o bebê em amamentação.

O uso de varfarina deve ser considerado em casos extremos, como por exemplo em gestantes com válvula cardíaca mecânicas, com posologia  $\leq 5$ mg por dia, havendo a descontinuação do uso de Varfarina entre a 6 e 12 semanas de gestação, sendo substituída por HNF ou HBPM em doses ajustadas conforme peso e de acordo com os níveis de Anti-Xa (Sousa, Barreira & Santos, 2018).

### 3.2.4 Anticoagulantes Orais Diretos

Os DOACs agem diretamente sobre os fatores de coagulação, podemos distinguir em dois grupos(Quadro 3): Inibidores Diretos da Trombina que inibe a trombina livre e também agem sobre a trombina ligada à fibrina, agindo indiretamente como antiplaquetário, pois reduz a ativação das plaquetas mediadas por trombina; E os inibidores do Fator Xa, que são inibidores diretos, seletivos e reversível, resultando na diminuição da atividade do complexo protrombinase, diminuindo consequentemente a geração de trombina e o desenvolvimento do coágulo de fibrina (Guimarães, Golçalves & Mansilha, 2017) (Brandão *et al*, 2018).

**Quadro 3.** Mecanismo de ação dos fármacos DOACs

Fármaco	Dabigatrano	Rivaroxabano	Apixabano	Edoxabano
Mecanismo de ação	Inibidor direto do fator IIa	Inibidor direto do fator Xa		

Fontes: Adaptado de Guimarães, Golçalves & Mansilha (2017).

Os DOACs não são recomendados para uso durante a gravidez devido a capacidade em atravessa a barreira placentária. Apesar de poucas evidências sobre o uso seguro durante a amamentação, tem sido utilizado a Rivaroxabana e Dabigatrana, pois foram identificados níveis baixos no leite materno de lactantes com tratamento de 15 a 30mg por dia, e não houve relatos de efeitos adversos em bebês. Já a Apixabana não deve ser usada durante o período de amamentação, pois níveis altos foram encontrados no leite de materno. Não é recomendado o uso de Edoxabano, pois existem poucos dados disponíveis sobre o uso seguro durante a amamentação (Azenkot & Schwarz, 2022).

### 3.3 Efeitos Adversos Dos Anticoagulantes

Segundo Solari & Varacalo (2022), o risco principal do uso de HBPM é sangramento, os efeitos adversos mais comuns são hematoma local e irritação no local de aplicação, outros efeitos adversos menos comuns foram observados, que incluem: fraturas espontâneas, osteoporose, hipoaldosteronismo e raramente ocorrem reações de hipersensibilidade, além de causar reações alérgicas, como trombocitopenia induzida pela heparina, reações anafiláticas imediatas e reações cutâneas de hipersensibilidade tardia (Mohzari *et al*, 2021).

Jacobson *et al* (2020), demonstraram que quando realizado terapia medicamentosa com HPBM, o risco de malformação congênita foi baixo, não houve um risco aumentado de mortalidade perinatal e nem risco de baixo peso no recém-nascido. Foram observados lesão hepática com discreta elevação de enzimas hepáticas, mas não foram observados insuficiência hepática grave, e houve raro casos de disfunção renal (Bai *et al*, 2021).

Pacientes que recebem HNF estão mais sujeitos a hemorragia. Em média, a terapia com HNF está associada a 2,0% de incidência de sangramento, a qual pode variar de acordo com a posologia e via de administração. Outro resultado adverso é o desenvolvimento de trombocitopenia induzida por heparina (Harter, Levine, & Henderson, 2015).

Já os antagonistas da vitamina K (AVK), podem causa durante o primeiro e o terceiro trimestre a teratogenicidade e sangramento fetal. Sendo a Varfarina a representante dessa classe, demonstrou-se capaz de atravessa a placenta uterina, resultando em malformações congênitas, hemorragia fetal no útero e um aumento do risco de aborto espontâneo ou mortalidade fetal. Já para o período de amamentação, os resultados demonstraram níveis baixos no leite materno e não apresentou reação adversa em lactentes amamentados por mães em tratamento com Varfarina, mesmo com doses diárias de 25mg durante 7 dias (Azenkot & Schwarz, 2022).

De acordo com Sucker (2020), quando a Varfarina foi utilizada durante a gravidez, principalmente no primeiro trimestre, ocorreu a descrição de efeitos embriotóxicos, por esse motivo seu uso é proibido na fase crucial de desenvolvimento embrionário, que é o primeiro trimestre, porém em raros casos, como o de mulheres com substituição mecânica da válvula cardíaca, os AVK são utilizados para profilaxia de complicações trombóticas.

Já os DOACs, existem menos evidências sobre a potencial de teratogenicidade, os estudos demonstram que a Rivaroxabana pode atravessar a placenta, mas não se tem conhecimento sobre a capacidade de Apixabana, mas durante o período de amamentação foram possíveis identificar níveis elevados no leite materno. Sendo assim, os dados de segurança não foram suficientes e portando é aconselhável evitar o uso dos DOACs durante o período gestacional e no período de amamentação (Azenkot & Schwars, 2022).

Nos estudos de Dado, Levinson & Bourjeily (2018), mostram risco elevado de anomalias congênitas e aumento de sangramento materno de gestantes exposta a tratamento medicamentoso com os DOACs. Os dados de segurança não foram suficientes e portando é aconselhável evitar o uso dos DOACs durante o período gestacional e no período de amamentação (Hobohm et al, 2022).

#### 4. Considerações Finais

No presente estudo podemos observar que apesar do amplo conhecimento sobre os riscos no prevenção e tratamento de TEV durante o ciclo gravídico-puerperal, o manejo dessas pacientes ainda é difícil devido complicações envolvendo o uso de terapia medicamentosa, principalmente quando analisada a segurança fetal, que é uma preocupação para todos os medicamentos administrados no ciclo gravídico-puerperal.

Concluimos com as recomendações atuais, que a HBPM ou HNF são opções aceitáveis para gestantes que necessitam de anticoagulação e no pós-parto, pois além de serem consideradas seguras já que não atravessam a placenta, também são consideradas seguras para o recém-nascido. Sendo a HBPM o padrão ouro em relação a HNF, pois tem um perfil farmacocinético mais previsível, com alta disponibilidade e com menor reações adversas, maior eficácia e com mais adesão do paciente, devido a facilidade de uso e menos aplicações durante o dia.

Foram possíveis observar lacunas de conhecimento sobre risco e benefícios do uso dos DOACs, se fazendo necessários pesquisas mais profundas e detalhadas para avaliar o impacto do uso dos DOACs no ciclo gravídico-puerperal, sendo essencial o conhecimento para prevenção de quaisquer reações adversas que possam vir a ocorrer com esta classe de medicamentos.

#### Referências

- Azenkot, T. & Schwarz, E. B. (2022). Special Considerations for Women of Reproductive Age on Anticoagulation. *Journal of general Internal Medicine*, 37(11), 2803-2810.
- Bai, W., Zhang, X., Sun, S., Wang, Q., Li, C., Zhang, X. & Zhao, A. (2021). Effect of low-molecular-weight heparins on anti-Xa peak levels and adverse reactions in Chinese patients with recurrent spontaneous abortion: a single-center, observational study. *BMC Pregnancy Childbirth*, 21(1), 1-9.
- Brandão, G., M., S., Cândido, R. C .F., Rollo, H. de A., Sobreira, M. L. & Junqueira, D. R., (2018). Anticoagulantes orais diretos para o tratamento da trombose venosa profunda: revisão de revisões sistemáticas. *Jornal Vascular Brasileiro*, 17(4), 310-317.
- Brasil. Ministério da Saúde. (2021). *Portaria Conjunta N° 12, de 21 de dezembro de 2021*. [https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/portal-portaria-conjunta-no-23-\\_pcdt\\_trombofilia\\_gestantes-republicacao\\_.pdf/view](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/portal-portaria-conjunta-no-23-_pcdt_trombofilia_gestantes-republicacao_.pdf/view)
- Costa, M. T., Ferreira, G .M. & Barros, L. M. (2021). Trombose Venosa Profunda relacionada ao ciclo gravídico-puerperal e alterações fisiopatológicas com o advento do COVID-19. *Research, Society and Development*, 10(15), 1-10.
- Dado, C. D., Levinson, A. T. & Bourjeily, G. (2018). Pregnancy and Pulmonary Embolism. *Clin Chest Med.*, 39(3), 525-537.
- Elango, K., Javaid, a., Khetarpal, B. K., Ramalingam, S., Kolandaivel, K. P., Gunasekaran, K. & Ahsan, C. (2021). The effects of warfaroin and direct oral anticoagulants on Systemic Vascular Calcification: A review. *Cells*, 10(4), 773.
- Evangelista, M. S., Slompo, K. & Timi, J. R. R. (2018). Venous Thromboembolism and route of delivery - review literature. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 40(03), 156-162.
- Galvão, M. C .B. & Ricarte, I. L .M. (2019). Revisão sistemática da Literatura: conceituação, produção e publicação. *Logeion: Filosofia da informação*, 6(1), 57-73.
- Guimarães, B., Gonçalves. L. R. & Mansilha, A. (2017). Anticoagulantes orais diretos: um novo paradigma no tratamento da trombose venosa profunda. *ACV jornal*, 13(2), 62-80.
- Harter, K., Levine, M. & Henderson, S. (2015). Anticoagulation Drug Therapy: A review. *West J Emerg Med*, 16(1), 11-17.
- Hobohm, L., Farmakis, I.T., Munzel, T., Konstantinides, S. & Keller, K. (2022). Pulmonary Embolism and PRegnancy-Challenges in Diagnostic and Therapeutic Decisions in High-Risk Patients. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 9, 856594.
- Huang, Y., Li, F., Li, C. & Liao, X. (2022). Efficacy of low molecular Weight heparina in Preventing Perinatal Venous Thrombosis: a meta-analysis. *Computational And Mathematical Methods In Medicine*, 2022, 1-9.

- Jacobson, B., Rambiritch, V., Paek, D., Sayre, T., Naidoo, P., Shan, J. & Leisegang, R. (2020). Safety and Efficacy of Enoxaparin in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Ther*, 37(1):27-40.
- Kalaizopoulos, D. R., Panagopoulos, A., Samant, S., Ghalib, N., Kadillari, J., Daniilid, A., Samartiz, N., Makadia, J., Palaiodimos, L., Kokkinidis, D. G. & Spyrou, N. (2022). Management of venous thromboembolism in pregnancy. *Thrombosis research*, 211(2022), 106-113.
- Mendonca, M. M. V., Santos, A. C. de F., Mendes, A. C. R., Guimarães, B. A., Ribeiro, G. A., Andrade, I. A. de Potsch, L.S., Jesus, L. S., Nicolau, L. F. M. & Parreira, M. L. B. Q. C. (2021). A incidência de tromboembolismo venoso em gestantes e no puerpério e seus fatores de risco. *Revista Eletrônica Acervo Científico*, 30, 1-6.
- Middeldorp, S., Naue, C. & Kohler, C. (2022). Thrombophilia, Thrombosis and Thromboprophylaxis in Pregnancy: For What and in Whom?. *Hamostaseologie*, 42(01), 054-064.
- Mohzari, Y. A., Asdag, S., Bamogaddam, R. F., Alattas, K., Asalmi, S. & alshuraim, R. A. (2021). Postpartum prophylaxis of venous thromboembolism with anticoagulation: A case report. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, 16(2), 292-294.
- Pontes, D. M., Pimentel, L. G. B. & Carvalho, F. H. C. (2013). Eventos tromboembólicos na gestação e puerpério: revisão sistemática e recomendação atual. *Femina*, 41(1), 9 - 16.
- Sanches, S. M. V., Cerqueira, M. M. B.da F., Junqueira, P. L. & Gomes, M. T. (2020). Thromboprophylaxis during the pregnancy-puerperal cycle - literature review. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia/Rbgo Gynecology and Obstetrics*, 42(04), 218-227.
- Scarabelli, I. & Esteves, A. P. V. dos S. (2020). Fenômenos trombolíticos: profilaxia durante o ciclo gravídico puerperal. *Cadernos da Medicina - Editora UNIFESO*, 3(1), 88-97.
- Souza, A. R., Barreira, R. & Santos, E. (2018). Low-dose warfarin maternal anticoagulation and fetal warfarin syndrome. *BMJ case reports*, 2018, bcr2017223159.
- Solati, F. & Varacalo, M. (2022). *Low Molecular Weight Heparin (LMWH)*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525957/>
- Sucker, C. (2020). Prophylaxis and therapy of venous thrombotic events (VTE) in pregnancy and the postpartum period. *Geburtshilfe und frauenheilkunde*, 80(1), 48-59.
- Voicu, D. I., Munteanu, O., Gherghiceanu, F., Arsene, L. V., Bohiltea, R. E., Gradinaru, D. M. & Cirstoiu, M. M. (2020). Maternal inherited thrombophilia and pregnancy outcomes. *Experimental and therapeutic medicine*, 20(3), 2411 - 2414.
- Zago, M. A., Falcão, R. P., Pasquini, R., Spector, N. V., Cavas, D. T & Rego, E. M. (2013) *Tratado de hematologia*. Editora Atheneu.
- Witt, D. M., Clark, N. P., Kaatz, S., Schnurr, T. & Ansell, J. E. (2016). Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*, 41(1), 187-205.