



UNIVERSIDADE DO ESTADO DA BAHIA - UNEB  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA VIDA – DCV  
BACHARELADO DE FARMÁCIA

LARISSA DE ALBUQUERQUE LIMA

**ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO A GESTANTES DE ALTO  
RISCO EM USO DE ANTICOAGULANTES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

SALVADOR

2023

LARISSA DE ALBUQUERQUE LIMA

**ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO A GESTANTES DE ALTO  
RISCO EM USO DE ANTICOAGULANTES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado à Universidade do Estado  
da Bahia – UNEB, como parte das  
exigências para obtenção do título de  
bacharel em Farmácia.

Orientadora: Dr<sup>a</sup> Rosa Malena Fagundes Xavier  
Co-orientadora: Farmaceutica Laís Cardoso Almeida

SALVADOR  
2023

LARISSA DE ALBUQUERQUE LIMA

**ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO A GESTANTES DE ALTO RISCO EM USO DE ANTICOAGULANTES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

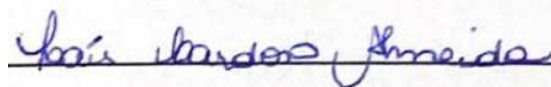
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade do Estado da Bahia – UNEB, como parte das exigências para obtenção do título de bacharel em Farmácia.

Aprovado em:

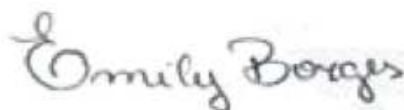
BANCA EXAMINADORA



Prof<sup>a</sup>. Dra. Rosa Malena Fagundes Xavier  
(Universidade do Estado da Bahia – UNEB)



CO-ORIENTADOR (A)  
Laís Cardoso Almeida  
(Farmacêutica do Hospital Jorge Valente)



CONVIDADO (A)  
Emily Maria Torres de Magalhães Borges  
(Farmacêutica do Hospital Municipal de Salvador)

Dedico esse trabalho a todos que sempre torceram por mim, acreditaram em meu crescimento e desenvolvimento, me deram apoio e suporte emocional, e que independente de qualquer coisa sempre estarão aqui por mim! Aos meus pais Maria da Glória e José Virgilio, a minha avó Lourdes e minha Tia Gil, ao meu companheiro de vida Rafael e ao meu digníssimo irmão Virgilio.  
É por vocês!

## AGRADECIMENTOS

Gostaria de primeiramente agradecer a Deus, por me dar mais uma chance de viver tudo o que tenho vivido até aqui, por me abençoar e me manter firme e forte me dando forças para continuar, pois sem Ele, eu nada seria!

Agradecer a todos da minha família por sempre me darem todo tipo de apoio inimagináveis, aos meus pais Maria da Glória e José Virgílio por fazerem do possível ao impossível para me fornecerem uma educação pessoal e educacional de primeira qualidade e poder chegar onde cheguei e seguir meus caminhos futuros com meus conhecimentos.

Também a minha vó Lourdes e minha tia Gil, que são minhas outras duas mães, que sempre foram muito presentes desde a minha infância, na pré-escola, até a minha vida adulta, agora na minha formação na universidade, sempre me incentivando e apoiando de todas formas possíveis para meu desenvolvimento e sempre querendo o meu melhor.

Agradeço também ao meu irmão Virgílio, por sempre me mostrar os melhores caminhos que posso seguir, me mostrando como posso melhorar em certas ocasiões e incentivando meus estudos.

Agradeço ao meu companheiro de vida Rafael, por sempre permanecer ao meu lado me dando todo tipo de apoio possível, também me incentivando nos meus estudos e querendo sempre o meu melhor para que tenhamos um futuro promissor.

Agradeço também a minha queridíssima Co-orientadora Laís, por ter acreditado em mim e ter me dado a minha primeira oportunidade de mostrar meus conhecimentos adquiridos, em um campo de estágio, no qual irei levar essa experiência por toda minha vida.

E por fim, porém não menos importante, a minha excelentíssima Orientadora Rosa Malena, por toda atenção e cuidado, por depositar a confiança em mim e acreditar que eu posso sempre dar o meu melhor, me incentivando a crescer desde o projeto até a conclusão do meu presente Trabalho de Conclusão de Curso.

*“Não tenha medo de tentar, tenha medo de não tentar e ver que a vida passou e  
você não se arriscou como deveria”*  
**Alexandre Magno (Chorão)**

## RESUMO

**Introdução:** O tromboembolismo venoso (TEV) acontece quando um coágulo se forma na circulação sanguínea, prejudicando o fluxo de sangue nas veias pelo organismo. Essa doença é muito comum e, quando não tratada corretamente, pode agravar e até levar à morte, e é a principal causa evitável de óbito hospitalar. Apresenta um alto índice de mortalidade, sendo que aproximadamente 34% dos pacientes acometidos morrem subitamente ou em poucas horas após a primeira manifestação, ou seja, antes mesmo de receberem qualquer tipo de tratamento. Durante a gravidez, o corpo está exposto a grandes alterações hemodinâmicas e hemostáticas que resultam num estado pró-coagulante. Gestantes apresentam risco quatro vezes maior de apresentar TEV quando comparadas a não grávidas da mesma faixa etária. **Objetivo:** Analisar o acompanhamento farmacoterapêutico das gestantes de alto risco em uso de anticoagulantes para o tratamento e profilaxia do tromboembolismo venoso. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa. As buscas pelos dados foram nas seguintes bases de dados: Periódico CAPES, Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), SciELO (Scientific Electronic Library Online), Sciencedirect e PubMed arquivo digital produzido pela National Library of Medicine na área das Biociências. **Resultados:** A junção das publicações de todos os bancos de dados, com o uso das palavras-chave e descritores, traduzidos para o inglês, com o corte temporal de 2019 a 2023, deu um total de 152 estudos, após adicionar os critérios de inclusão e exclusão, foram submetidos a leitura do texto na íntegra de 19 publicações e sendo selecionado para o presente estudo 9 artigos. Os anticoagulantes mais seguros para o uso durante a gestação e a amamentação são as Heparinas de baixo peso molecular, e a heparina não fracionada. O antagonista da vitamina k apresenta uma restrição do seu uso por apresentar risco ao feto, porém pode ser usado durante a amamentação. As pacientes que tiveram o acompanhamento com o grupo de farmacêuticos, apresentou os melhores resultados em adesão ao uso do medicamento, melhora no controle do açúcar e apresentou redução de complicações durante a gestação e para os recém-nascidos. **Considerações finais:** A presente revisão evidenciou as alterações fisiológicas que ocorrem durante a gestação e como essas alterações podem se tornar o princípio do desenvolvimento do tromboembolismo venoso. Foi possível identificar uma das funções do farmacêutico na área da assistência farmacêutica no momento da orientação e acompanhamento da gestante em alto risco, trazendo maiores informações. E durante esse acompanhamento gerar confiança nessa paciente podendo sim, ajudar na adesão, como visto no estudo, evitando um retorno ou admissão na emergência devido complicações como sangramentos excessivos e outras complicações.

### **PALAVRAS-CHAVE:**

Orientação farmacêutica, acompanhamento farmacoterapêutico, anticoagulante, profilaxia, tromboembolismo, gravidez de alto risco

## ABSTRACT

**Introduction:** Venous thromboembolism (VTE) occurs when a clot forms in the bloodstream, impairing the flow of blood in the veins throughout the body. This disease is very common and, when not treated correctly, can worsen and even lead to death, and is the main preventable cause of hospital death. It has a high mortality rate, with approximately 34% of affected patients dying suddenly or within a few hours after the first manifestation, that is, before they even receive any type of treatment. During pregnancy, the body is exposed to major hemodynamic and hemostatic changes that result in a pro-coagulant state. Pregnant women have a four times higher risk of developing VTE when compared to non-pregnant women in the same age group. **Objective:** To analyze the pharmacotherapeutic monitoring of high-risk pregnant women using anticoagulants for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism. **Methodology:** This is an integrative review. The searches for data were in the following databases: Periódico CAPES, Lilacs (Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences), SciELO (Scientific Electronic Library Online), ScienceDirect and PubMed digital file produced by the National Library of Medicine in area of Biosciences. **Results:** Combining publications from all databases, using keywords and descriptors, translated into English, with the time frame from 2019 to 2023, gave a total of 152 studies, after adding the inclusion criteria and exclusion, the full text of 19 publications were read and 9 articles were selected for the present study. The safest anticoagulants for use during pregnancy and breastfeeding are low molecular weight heparins and unfractionated heparin. Vitamin K has a restriction on its use as it poses a risk to the fetus, but it can be used during breastfeeding. Patients who were monitored by the group of pharmacists showed the best results in terms of adherence to medication use, improved sugar control and a reduction in complications during pregnancy and newborns. **Final considerations:** This review highlighted the physiological changes that occur during pregnancy and how these changes can become the beginning of the development of venous thromboembolism. It was possible to identify one of the functions of the pharmacist in the area of pharmaceutical assistance when providing guidance and monitoring of high-risk pregnant women, providing further information. And during this follow-up, building confidence in this patient can help with adherence, as seen in the study, avoiding a return visit or admission to the emergency room due to complications such as excessive bleeding and other complications.

### KEY WORDS:

Pharmaceutical guidance, pharmacotherapeutic monitoring, anticoagulant, prophylaxis, thromboembolism, high-risk pregnancy

**LISTA DE FIGURAS**

- FIGURA 1.** Modelo da cascata de coagulação baseado em superfícies celulares 26
- FIGURA 2.** Fluxograma do processo de seleção das publicações para revisão integrativa 35

## LISTA DE QUADROS

|                                                                                                                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Quadro 1.</b> Estratégia de busca e quantitativo de artigos encontrados nas bases de dados e no diretório de pesquisa                                            | 33 |
| <b>Quadro 2.</b> Distribuição dos artigos incluídos na revisão integrativa                                                                                          | 35 |
| <b>Quadro 3.</b> Representação das três categorias de fatores de risco para o desenvolvimento do tromboembolismo durante a gestação de acordo com as bases de dados | 39 |
| <b>Quadro 4.</b> Relação da dosagem terapêutica da Heparina de Baixo Peso Molecular (Enoxaparina) com o peso                                                        | 40 |
| <b>Quadro 5.</b> Representação das categorias de risco dos medicamentos para gestantes                                                                              | 42 |

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

|        |                                                              |
|--------|--------------------------------------------------------------|
| AF     | Assistência farmacêutica                                     |
| AVK    | Antagonista de vitamina K                                    |
| CAPES  | Coordenação de aperfeiçoamento de pessoal de nível superior  |
| DECS   | Descritores em ciências da saúde                             |
| DMG    | Diabetes mellitus gestacional                                |
| EP     | Embolia pulmonar                                             |
| EV     | Endovenoso                                                   |
| FIX    | Fator IX                                                     |
| FIXa   | Fator IX ativado                                             |
| FT     | Fator tecidual                                               |
| FVa    | Fator V ativado                                              |
| FVIIa  | Fator VII ativado                                            |
| FVIII  | Fator VIII                                                   |
| FVIIIa | Fator VIII ativado                                           |
| FvW    | Fator Von Willebrand                                         |
| FX     | Fator X                                                      |
| FXa    | Fator X ativado                                              |
| HBPM   | Heparina de baixo peso molecular                             |
| HNF    | Heparina não fracionada                                      |
| IMC    | Índice de massa corporal                                     |
| Lilacs | Literatura Latino-Americana e do Caribe em ciências da saúde |
| PC     | Proteína C                                                   |
| PS     | Proteína S                                                   |
| SciELO | Scientific Electronic Library Online                         |
| TEP    | Tromboembolismo pulmonar                                     |
| TEV    | Tromboembolismo venoso                                       |
| TVP    | Trombose venosa profunda                                     |

## SUMÁRIO

|                                            |    |
|--------------------------------------------|----|
| <b>1. INTRODUÇÃO</b>                       | 20 |
| <b>2. OBJETIVOS</b>                        | 23 |
| 2.1. OBJETIVO GERAL                        | 23 |
| 2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:                | 23 |
| <b>3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA:</b>           | 24 |
| 3.1. SISTEMA DE COAGULAÇÃO                 | 24 |
| 3.2. TROMBOEMBOLISMO VENOSO                | 26 |
| 3.3. FARMACOTERAPIA DOS ANTICOAGULANTES    | 27 |
| 3.4. GESTANTES DE ALTO RISCO               | 28 |
| 3.5. MANEJO COM AS GESTANTES DE ALTO RISCO | 29 |
| 3.6. ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO     | 30 |
| <b>4. MATERIAIS E MÉTODO</b>               | 31 |
| 4.1. TIPO DE ESTUDO                        | 31 |
| 4.2. ESTRATÉGIA DE BUSCA                   | 32 |
| 4.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO      | 33 |
| 4.4. ANÁLISE DOS DADOS                     | 33 |
| <b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>           | 33 |
| <b>6. LIMITAÇÕES DO ESTUDO</b>             | 43 |
| <b>7. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>             | 43 |
| <b>REFERÊNCIAS</b>                         | 45 |

## 1. INTRODUÇÃO

O tromboembolismo venoso (TEV) acontece quando um coágulo se forma na circulação sanguínea, prejudicando o fluxo de sangue nas veias pelo organismo. Essa doença é muito comum e, quando não tratada corretamente, pode se agravar e até levar à morte, e é a principal causa evitável de óbito hospitalar. O TEV manifesta-se como tromboembolismo pulmonar (TEP) e/ou trombose venosa profunda (TVP), fazendo parte de um mesmo espectro de doença e apresentando os mesmos fatores de risco (Albricker *et al.*,2022).

É a terceira causa mais frequente de síndrome cardiovascular aguda no mundo, com potencial risco de vida. Apresenta um alto índice de mortalidade, sendo que aproximadamente 34% dos pacientes acometidos morrem subitamente ou em poucas horas após a primeira manifestação, ou seja, antes mesmo de receberem qualquer tipo de tratamento (Albricker *et al.*,2022).

A TVP é uma afecção frequente e potencialmente fatal, tendo como principal complicação a embolia pulmonar, que pode ser considerada a primeira causa de morbimortalidade evitável no ambiente intra-hospitalar. Além disso, também pode levar, como complicação crônica, a síndrome pós-trombótica, o que acarreta importante impacto socioeconômico. Tais complicações podem ocorrer, apesar do diagnóstico e da terapêutica adequados, tendo seu potencial deletério diminuído quanto mais cedo for realizado o diagnóstico e instituído o tratamento correto (Albricker *et al.*,2022).

Define-se o TEP como a obstrução de uma ou mais artérias pulmonares. Na maioria dos casos, é causado por coágulos sanguíneos que chegam às artérias pulmonares vindo, mais comumente, de TVP das extremidades inferiores. Os sinais clínicos de TEP são inespecíficos, como dispneia, dor torácica, hemoptise, síncope ou pré-síncope. Em alguns casos, pode ser assintomática e descoberta incidentalmente. A síncope parece estar presente em cerca de 17% dos casos e está associada a alta prevalência de instabilidade hemodinâmica e falência do ventrículo direito. O TEP que apresenta instabilidade hemodinâmica não é frequente, mas indica um comprometimento maciço da circulação pulmonar (Albricker *et al.*, 2022).

Durante a gravidez, o corpo está exposto a grandes alterações hemodinâmicas e hemostáticas que resultam num estado pró-coagulante. Em

resposta a um maior risco de sangramento na gravidez e especialmente durante o parto e o início do puerpério, o corpo muda para um estado de hipercoagulabilidade: os níveis plasmáticos de fatores pró-coagulantes são elevados (como os fatores coagulantes VII, VIII, X, fibrinogênio e von Willebrand) (Middeldorp *et al.*, 2022).

O TEV, manifestado como embolia pulmonar (EP) ou TVP, afeta - 1 a 2 por 1.000 gestações. Apesar de sua baixa incidência, destaca-se como relevante etiologia de morbimortalidade materna, pois é a causa de 10 a 15% das mortes ocorridas no ciclo gravídico-puerperal. No entanto, é uma condição evitável se medidas adequadas de trombopprofilaxia forem fornecidas (Sanches *et al.*, 2020).

Gestantes apresentam risco quatro vezes maior de apresentar TEV quando comparadas a não grávidas da mesma faixa etária, sendo mais comum a ocorrência de TVP, principalmente no membro inferior esquerdo, ao longo da gestação. Durante o período pós-parto, o aumento do risco é cerca de 10 vezes maior, sendo a EP a manifestação mais frequente quando comparada à TVP isolada (Sanches *et al.*, 2020)

O risco de TEV existe a partir dos primeiros 3 meses de gravidez, antes que as alterações anatômicas se tornem visíveis. Ele persiste durante toda a gravidez, aumenta no 3º trimestre e aumenta acentuadamente durante o pós-parto. Estatisticamente, o número de incidências durante a gravidez é semelhante ao puerpério, mas considerando a menor duração do pós-parto, o risco diário é maior nas primeiras semanas após o parto, principalmente nos primeiros 7 dias, quando ocorrem 50% desses eventos (Sanches *et al.*, 2020).

Os princípios fundamentais da prevenção de TEV em mulheres grávidas e puérperas são semelhantes, apesar das diferenças nas recomendações e estratégias sugeridas por diferentes organizações. Toda decisão clínica deve ser baseada em uma avaliação de risco detalhada e documentada do risco de TEV de cada gestante no início da gravidez, na modificação de qualquer um dos fatores de risco e no pós-parto (kalaitzopoulos *et al.*, 2022).

A atuação profissional do farmacêutico tem como principal objetivo colaborar na obtenção dos melhores resultados na saúde e qualidade de vida do paciente, por meio da farmacoterapia segura e eficaz. Um aspecto importante é ajudar a melhorar a adesão terapêutica por meio de estratégias educativas. Dar informações verbalmente e por escrito, individualmente (Sánchez *et al.*, 2012).

Para obter a máxima eficácia do tratamento, é importante que o paciente esteja sempre informado sobre os medicamentos que está tomando e esteja ciente de seus problemas de saúde. A decisão de tomar ou não um medicamento é uma decisão individual tomada em relação às crenças que se tem sobre a doença ou sobre o medicamento (Sánchez *et al.*, 2012).

Os pacientes apresentam vários motivos para não seguirem as recomendações prescritas, entre os quais estão o esquecimento, valorização da falta de necessidade de tratamento, não ter medicamentos, falta de informação sobre a administração adequada, perceber que toma medicamentos demais, acreditar que são ineficazes ou devido à dificuldade em engolir os comprimidos (Sánchez *et al.*, 2012).

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. OBJETIVO GERAL**

Analisar o acompanhamento farmacoterapêutico das gestantes de alto risco em uso de anticoagulantes para o tratamento e profilaxia do tromboembolismo venoso.

### **2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Descrever os aspectos clínicos do tromboembolismo em gestantes de alto risco;
- Identificar os anticoagulantes e sua indicação no tratamento do tromboembolismo utilizados em gestantes de alto risco;
- Caracterizar o uso de anticoagulantes relacionado a orientação farmacêutica;
- Analisar as principais intervenções farmacêuticas no cuidado à gestante de alto risco.

### 3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA:

#### 3.1 SISTEMA DE COAGULAÇÃO

O sistema hemostático constitui mecanismos envolvidos na formação do coágulo de fibrina no sítio de lesão endotelial, tendo como objetivo a manutenção da integridade vascular e a prevenção da perda excessiva de sangue. Seus componentes incluem “as plaquetas, os vasos, as proteínas da coagulação do sangue, os anticoagulantes naturais e o sistema de fibrinólise (Andrade *et al*, 2014).

A formação do coágulo de fibrina ocorre por meio de ativação proteolítica sequencial de pró-enzimas por proteases do plasma, assim, resultando na formação de trombina, que, por proteólise, converte fibrinogênio em fibrina. Tal proposta divide a coagulação em uma via extrínseca e uma via intrínseca, que convergem em uma via comum para ativar o fator X (FX). Desencadeando a geração de trombina e, subsequentemente, formação de fibrina (Andrade *et al*, 2014).

Na atualidade, é considerada como inadequada, sob o ponto de vista fisiológico, a separação do sistema de coagulação, em intrínseco e extrínseco, tendo em vista que a divisão não ocorre *in vivo*. Desse modo, foi desenvolvido um modelo para a hemostasia baseado em superfícies celulares que substitui o modelo clássico da cascata da coagulação e enfatiza a interação dos fatores de coagulação com superfícies celulares específicas (Andrade *et al*, 2014).

O entendimento atual do processo hemostático considera a inter-relação dos processos físicos, celulares e bioquímicos que atuam em uma série de estágios ou fases, e não em duas vias (intrínseca e extrínseca) como antes. As fases de iniciação, amplificação, propagação e finalização ilustram o intrigante processo que garante a circulação do sangue na forma líquida, restrita ao leito vascular (Ferreira *et al.*, 2010).

#### FASE DE INICIAÇÃO

A fase de iniciação do processo da coagulação ocorre quando células que expressam o fator tecidual (FT) em sua superfície são expostas aos componentes do sangue no sítio da lesão. O FT, uma vez ligado ao fator VII ativado (FVIIa) presente no sangue, rapidamente o ativa em FVIIa formando o complexo FVIIa/FT, responsável pela ativação de pequenas quantidades de fator IX (FIX) e FX. O fator

Xa (FXa) associado com o seu cofator, fator Va (FVa), forma um complexo denominado protrombinase na superfície da célula que expressa o FT (Ferreira *et al.*, 2010)

#### FASE DE AMPLIFICAÇÃO

Devido ao grande tamanho das plaquetas e do FVIII ligado ao fator de von Willebrand (FvW), esses somente passam para o compartimento extravascular quando há lesão vascular. Quando um vaso é lesado, as plaquetas escapam de dentro dos vasos, se ligam ao colágeno e a outros componentes da matriz extracelular no sítio da lesão, onde são parcialmente ativadas, resultando em um tampão plaquetário responsável pela hemostasia primária. Neste ponto, pequenas quantidades de trombina produzidas pelas células que expressam o FT podem interagir com as plaquetas e o complexo FVIII/FvW. Dessa forma, inicia-se o processo hemostático culminando na formação de fibrina estável, que consolida o tampão plaquetário inicial. Este processo resulta na hemostasia secundária (Ferreira *et al.*, 2010).

#### FASE DE PROPAGAÇÃO

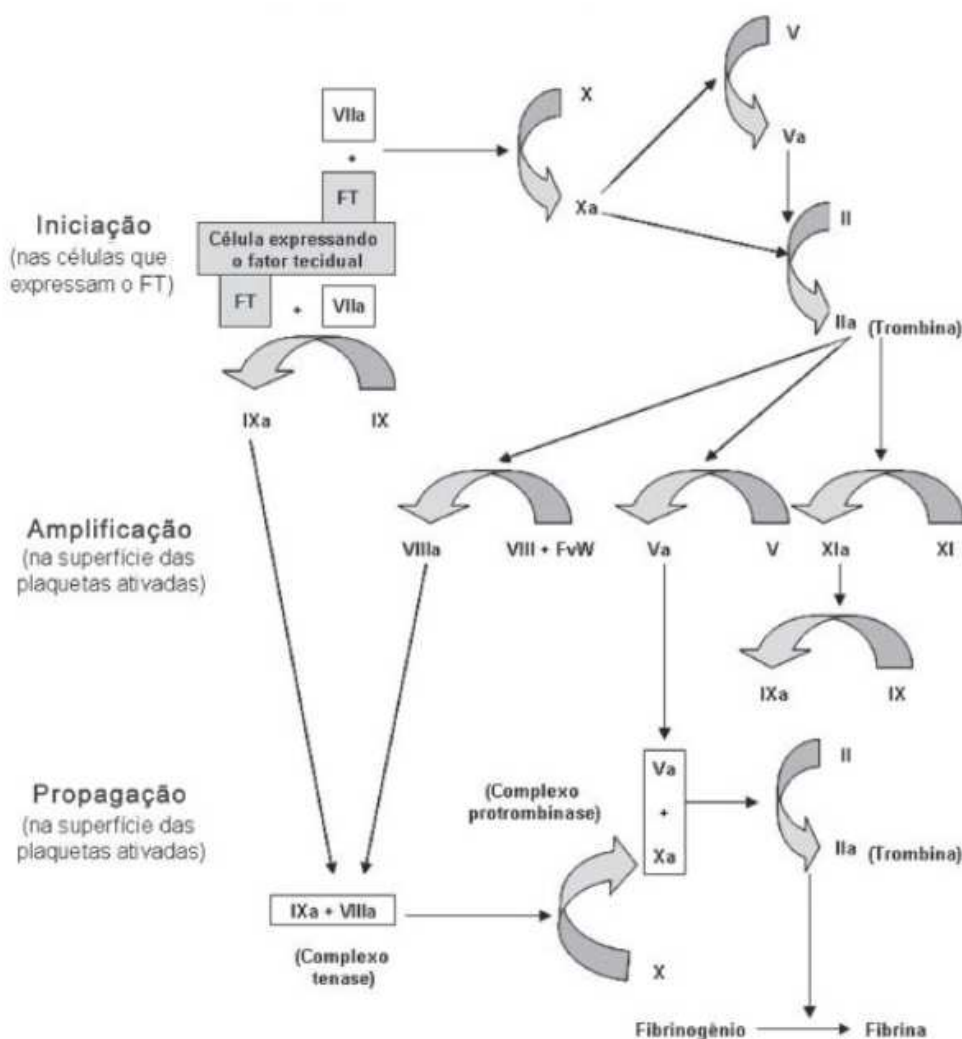
A fase de propagação é caracterizada pelo recrutamento de um grande número de plaquetas para o sítio da lesão e pela produção dos complexos tenase e protrombinase na superfície das plaquetas ativadas. Primeiramente, o fator IX ativado (FIXa) durante a fase de iniciação pode agora se ligar ao FVIIIa na superfície das plaquetas formando o complexo tenase. Uma quantidade adicional de FIXa pode também ser produzida pelo FXIa ligado às plaquetas (Ferreira *et al.*, 2010).

Como o FXa não pode se mover efetivamente das células que expressam FT para a plaqueta ativada, maior quantidade de FXa deve ser produzida diretamente na superfície da plaqueta pelo complexo FIXa/FVIIIa. Finalmente, o FXa rapidamente se associa ao FVa ligado à plaqueta durante a fase de amplificação, resultando na formação do complexo protrombinase, o qual converte grande quantidade de pro trombina em trombina. Esta é responsável pela clivagem do fibrinogênio em monômeros de fibrina, que polimerizam para consolidar o tampão plaquetário inicial (Ferreira *et al.*, 2010).

#### FASE DE FINALIZAÇÃO

Uma vez formado o coágulo de fibrina sobre a área lesada, o processo de coagulação deve se limitar ao sítio da lesão para se evitar a oclusão trombótica do vaso. Para controlar a disseminação da ativação da coagulação, intervêm quatro anticoagulantes naturais, o inibidor da via do FT, proteína C (PC), a proteína S (PS), e a antitrombina (Ferreira *et al.*, 2010).

**FIGURA 1.** Modelo da cascata de coagulação baseado em superfícies celulares



Fonte: Ferreira *et al.*, 2010.

### 3.2 TROMBOEMBOLISMO VENOSO

A trombose é uma doença potencialmente grave, causada pela formação de coágulos sanguíneos (trombos) dentro de vasos profundos, com obstrução parcial ou total do fluxo de sangue. Na maior parte das vezes, como no caso da trombose venosa, acomete os membros inferiores, como pernas, coxas e panturrilhas e

ocasionalmente os membros superiores, causando inchaço e dor na região afetada. Apesar de poder ocorrer espontaneamente, a trombose também pode estar associada a alguma circunstância anterior, como período pós-cirúrgico, traumas, imobilização, uso de hormônios (em especial, hormônios femininos contendo estrogênios), gestação e pós-parto (Brasil, 2022).

Doenças infecciosas, inflamatórias, autoimunes, cardíacas, pulmonares e especialmente câncer, estão dentre as várias enfermidades associadas às trombozes venosas, assim como outros fatores de risco relacionados à obesidade, histórico familiar, hospitalização, cateteres venosos, entre outros (Brasil, 2022).

A hospitalização é responsável por até 50% dos casos de TVP e EP. Trombozes podem ocorrer várias semanas após a alta do hospital, e, atualmente, define-se “trombose decorrente de hospitalização” como tromboembolismo venoso dentro de 90 dias da internação (Hoffbrand, 2018, p.306).

Em muitos países há estratégias nacionais para reduzir a incidência dessas trombozes, como avaliação universal de risco dos pacientes na admissão e administração de profilaxia antitrombótica para pacientes de alto risco. A profilaxia antitrombótica é, em geral, administrada durante toda a internação e estendida, após a alta, em pacientes de risco muito elevado, como os que se submetem à cirurgia de prótese de quadril ou de joelho (Hoffbrand, 2018, p.306).

### 3.3 FARMACOTERAPIA DOS ANTICOAGULANTES

#### HEPARINAS:

A heparina é um dos medicamentos mais antigos, ainda em uso clínico foi descoberta no início de 1916 (Sandes, 2011). Esse potente anticoagulante apresenta-se em duas vias de administração, via endovenosa (EV) e subcutânea (SC), portanto não é absorvida pela mucosa gastrointestinal (Brogueira, 2015).

Atualmente há dois tipos de heparina: a heparina não fracionada (HNF) administrada por via EV por ação imediata (Menezes, 2018). É derivada da mistura de heterogêneas de diversas espécies de heparinas de peso molecular heterogêneo (Pavanelli, 2011). Para pacientes que apresenta risco moderado para TEV é recomendado o uso da HNF via EV em doses baixas, sendo a dosagem de 5000 UI a cada 12 horas, ou ainda a HBPM via SC uma vez ao dia (enoxaparina 20mg),

incluindo ou não a profilaxia mecânica. Já indivíduos com alto risco para TEV, a profilaxia deve ser realizada com a HNF em baixa dose (5.000 UI a cada 8 horas) e HBPM uma vez ao dia (enoxaparina 40mg) uma vez ao dia, incluindo ou não uso da profilaxia mecânica (Raymundo., *et al.* 2019). Estudos envolvendo pacientes críticos apontam que a heparina é o método de maior eficácia na prevenção do TEV (Carneiro, 2010).

Os sangramentos e trombocitopenia estão associados ao fármaco podendo ocorrer em qualquer local, sabe-se que sua incidência varia de acordo com o tipo de heparina se é a heparina não fracionada ou heparina de baixo peso molécula, bem como população de paciente exposta (Pavanelli, 2011). Ou ainda, com o tratamento por períodos prolongados (Menezes, 2018).

#### ANTICOAGULANTES ORAIS:

Diversos estudos clínicos nos últimos anos tiveram sua recomendação ampliada e validada ao uso de anticoagulantes orais para prevenção e tratamento de distúrbios trombóticos. Os da classe dos antagonistas da vitamina k, que é essencial para ativação dos fatores de coagulação, está à varfarina (Oliveira, 2010).

O mecanismo desse fármaco diferencia-se da heparina, pois age impedindo a nível hepático, os fatores de coagulação dependentes da vitamina em questão. A varfarina é o medicamento mais conhecido e utilizado desta classe terapêutica (Menezes, 2018).

Deve ser realizada a monitoração laboratorial, como por exemplo, a medida do tempo de protrombina, como índice de base para ajustar a dose caso seja necessário. A sua dosagem é de 2,5mg a 5mg uma vez ao dia, o sangramento é a principal reação adversa (Barbosa, 2018). Perante as dificuldades encontradas na utilização dos antagonistas da vitamina K (AVK), surgiram os novos anticoagulantes orais que após vários estudos são igualmente eficazes, no entanto, demonstram maior facilidade de uso e segurança (Menezes, 2018).

#### 3.4 GESTANTES DE ALTO RISCO

A gestação é um processo caracterizado por intensas transformações fisiológicas, que englobam alterações que iniciam já na primeira semana e se estendem até o final da gravidez. Na grande maioria, essas modificações ocorrem

sem distócias, sendo denominadas de gestação de baixo risco, de risco habitual, ou fisiológico. No entanto, uma parcela, por possuírem características específicas, ou por sofrerem algum agravo, apresentam maiores probabilidades de evolução desfavorável da gestação, podendo resultar em sequelas tanto para a mãe quanto para o feto, chamadas então de gestações de alto risco, motivos esses que demandam maior atenção e acompanhamento (Nascimento, 2018).

A gestação de alto risco é caracterizada quando distúrbios ou problemas de saúde são identificados no decorrer do ciclo gravídico ou quando há piora de uma patologia pré-existente na gestante que pode interferir na saúde materno fetal. Podem ser de ordem biológica ou psicossocial (Teles, 2019).

Os fatores de risco são, condições patológicas inerentes ao estado gravídico como, gestação múltipla, gravidez prolongada, diabetes mellitus gestacional, síndromes hipertensivas na gestação, entre outros fatores. Doenças infecciosas na gestação como, sífilis, toxoplasmose, Vírus da imunodeficiência humana (HIV), entre outras doenças que também são fatores de risco durante a gestação. Existem também frequentes condições mórbidas maternas influenciadoras no risco gestacional, como tireopatias, idade materna avançada, trombofilia, tromboembolismo venoso, obesidade, e outras variáveis (Brasil, 2022).

### 3.5 MANEJO COM AS GESTANTES DE ALTO RISCO

A morbimortalidade materna, fetal e infantil está diretamente relacionada a morbidades durante a gestação, destacando-se a doença hipertensiva, o diabetes mellitus, a infecção do trato urinário, a sífilis materna e a doença periodontal. O acompanhamento rotineiro do pré-natal deve garantir ações de prevenção e diagnóstico precoce dessas morbidades, bem como o pronto estabelecimento da abordagem terapêutica, o controle de cura e estabilização e o monitoramento clínico até o final da gestação, de acordo com as diretrizes clínicas (Brasil, 2019).

O fluxo de atendimento à gestante se inicia na unidade básica de saúde, com a descoberta da gravidez e a identificação dos riscos, pautados nos protocolos nacionais pré-estabelecidos, com o intuito de garantir a segurança e qualidade do cuidado prestado. Neste sentido, destaca-se a importância da identificação precoce dos riscos, bem como a comunicação segura entre a rede de atenção à saúde (Fonseca *et al.*, 2022).

Ao passo que a gestante de alto risco é inserida no pré-natal, é evidenciada a necessidade de uma comunicação segura e efetiva com a mesma, com o intuito de elucidar seu fluxo dentro da rede de atendimento. A assistência segura e de qualidade corrobora com a prevenção da morbimortalidade do binômio, de forma a atender as necessidades de cada gestante. Com isso, a consulta multiprofissional individual permite o reconhecimento de fatores de risco sob a perspectiva de cada profissional, de acordo com sua formação teórico-científica (Fonseca *et al.*, 2022).

Portanto, cita-se a utilização da estratificação de risco como um processo dinâmico e individualizado que permite o reconhecimento de riscos ou agravos à saúde imediatos, além de ser um instrumento fundamental para o estabelecimento da conduta e encaminhamentos necessários, de forma a garantir a identificação adequada, a assistência segura e reduzir as taxas de mortalidade evitáveis (Fonseca *et al.*, 2022).

### 3.6 ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO

Atualmente, atribuições clínicas do farmacêutico estão regulamentadas pela resolução Nº 585, de 29 de agosto de 2013, que consta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. Assim, é importante que sejam estabelecidos serviços de cuidado ao paciente promovendo um acompanhamento farmacoterapêutico aos usuários, a fim de reduzir riscos relacionados a medicamentos (Silva *et al.*, 2021).

O farmacêutico é responsável na avaliação clínica periódica, pela liberação da prescrição médica de todos os pacientes, independente da classificação de risco com avaliação de tempo real da indicação dos medicamentos prescritos, posologia, via de administração, diluição, tempo de infusão, aprazamento, compatibilidade e identificação de medicação padronizada ou não, entre outras atividades (Júnior *et al.*, 2021).

O farmacêutico desempenha um papel importante em relação à evolução clínica do paciente, podendo este apresentar melhoras significativas. Além de auxiliar o médico na prescrição, pode ainda orientar a enfermagem quanto o aprazamento e administração, alertando para as principais interações e indicando a necessidade de espaçamento quando a administração com medicamentos incompatíveis (Barbosa *et al.*, 2018).

O papel do farmacêutico no acompanhamento destes doentes é ainda mais importante no âmbito da automedicação. Cabe-lhe avaliar detalhadamente todos os riscos e benefícios quando do ato de aconselhamento e dispensa de medicamentos, promovendo o uso racional, assegurando o acompanhamento e avaliação do seu uso (Brogueira, 2015).

É de suma importância a intervenção farmacêutica, pois consiste na avaliação do doente incluindo a adesão ao regime prescrito, sugestão para alteração da medicação junto ao corpo clínico, orientação para suspender o consumo de álcool, avaliação de reações adversas e medição do RNI através de coagulometro portátil para avaliação da necessidade de alterações de dose do medicamento anticoagulante (Meirelles, 2016).

Lima *et al.*, (2021) demonstrou em seu estudo que o farmacêutico clínico é responsável por orientar a inclusão de profilaxia para Tromboembolismo Venoso na maioria das intervenções relacionadas à prevenção do TEV. No mesmo artigo foi citado que os estudos trazem a atuação do farmacêutico clínico em diversas recomendações clínicas, sendo uma das principais intervenções a inclusão de um medicamento necessário ao cuidado do paciente.

## **4. MATERIAIS E MÉTODO**

### **4.1. TIPO DE ESTUDO**

Trata-se de uma revisão integrativa, cuja finalidade foi reunir e sintetizar resultados de pesquisas sobre um delimitado tema ou questão, de maneira sistemática e ordenada, contribuindo para o aprofundamento do conhecimento acerca do tema investigado. Esse método científico constitui a prática baseada em evidência, a qual permite a utilização de resultados para prática clínica.

A revisão integrativa é dividida em fases, sendo elas: Identificação do tema escolhido, elaboração da pergunta norteadora, definição dos critérios de inclusão e exclusão dos estudos, realização das coletas dos dados, análise crítica dos estudos incluídos, seguindo da discussão dos resultados e finalizando, a apresentação da revisão integrativa. (Souza *et al.*, 2010).

Esse estudo aborda sobre o acompanhamento farmacoterapêutico da gestante de alto risco em uso de anticoagulantes da qual partiu da seguinte questão

norteadora: 'A orientação farmacêutica pode impactar na adesão ao tratamento dos anticoagulantes para as gestantes de alto risco?'

#### 4.2. ESTRATÉGIA DE BUSCA

As buscas pelos dados foram realizadas a partir de março de 2023 a outubro de 2023, sendo selecionados para a análise apenas os estudos publicados entre 2019 e 2023, nas seguintes bases de dados: Periódico CAPES, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Science Direct e PubMed arquivo digital produzido pela *National Library of Medicine* na área das Biociências.

Para a busca dos artigos selecionados foram utilizadas estratégias respeitando as especificidades de cada base de dados utilizando as palavras-chave e os AOS Descritores em Ciências da Saúde (DECS), sendo as palavras-chave: orientação farmacêutica e acompanhamento farmacoterapêutico e os seguintes descritores: anticoagulante, profilaxia, tromboembolismo, gravidez de alto risco, com alguns termos alternativos. Optou-se por utilizar os termos na língua inglesa e os operadores booleanos AND e OR, conforme apresentado no Quadro 1.

**Quadro 1.** Estratégia de busca e quantitativo de artigos encontrados nas bases de dados e no diretório de pesquisa.

| <b>Base de dados</b> | <b>Estratégia de busca</b>                                                                                                                                     | <b>Artigos encontrados</b> |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| SCIELO               | thromboembolism AND prophylaxis AND pregnant OR pregnant women                                                                                                 | 4                          |
| SCIENCE DIRECT       | thromboembolism AND prophylaxis AND pregnant woman AND pharmacotherapeutic follow-up OR pharmaceutical care AND high risk pregnant AND pharmaceutical guidance | 57                         |
| LILACS               | pregnant OR pregnant woman AND thromboembolism AND high risk pregnant AND prophylaxis                                                                          | 17                         |
| PERIÓDICOS CAPES     | thromboembolism AND prophylaxis AND anticoagulant AND pregnant OR pregnant woman AND high risk pregnant AND pharmacotherapeutic follow-up                      | 47                         |

|              |                                                                                                                                           |            |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| PUBMED       | thromboembolism AND prophylaxis AND anticoagulant AND pregnant OR pregnant woman AND high risk pregnant AND pharmacotherapeutic follow-up | 27         |
| <b>Total</b> |                                                                                                                                           | <b>152</b> |

Fonte: Elaboração própria

### 4.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Para compor a amostra, foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: artigos com texto completo, disponíveis de forma gratuita, dentro do tema proposto, com os idiomas em português, inglês e espanhol, com o recorte temporal de 2019 a 2023. Foram excluídos, artigos fora do tema proposto, artigos duplicados, anais de eventos científicos, capítulo de livros, relatos de experiência, dissertações e teses.

### 4.4. ANÁLISE DOS DADOS

A análise dos dados foi realizada de forma descritiva, procedendo-se à categorização dos dados extraídos dos estudos selecionados em grupos temáticos, a partir da identificação de variáveis de interesse e conceitos-chave, conforme proposto em literatura específica acerca de revisão integrativa de literatura.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente foi feita a eliminação de artigos duplicados em um total de 5 de 152, restando 147 publicações, nas quais foram aplicados os critérios de inclusão, exclusão e para leitura de títulos e dos resumos. Nessa etapa, foram excluídos 128 artigos. Em seguida, foi realizado a leitura, na íntegra, de 19 artigos para serem analisados, que trabalhasse dentro das variáveis propostas para o trabalho, sendo esses a idade da gestante, Índice de Massa Corporal (IMC), comorbidades, tipo de parto e dose terapêutica do anticoagulante, no qual foram excluídas 10 publicações. Dessa forma, foi atingido um número final de nove publicações selecionadas para a presente revisão.

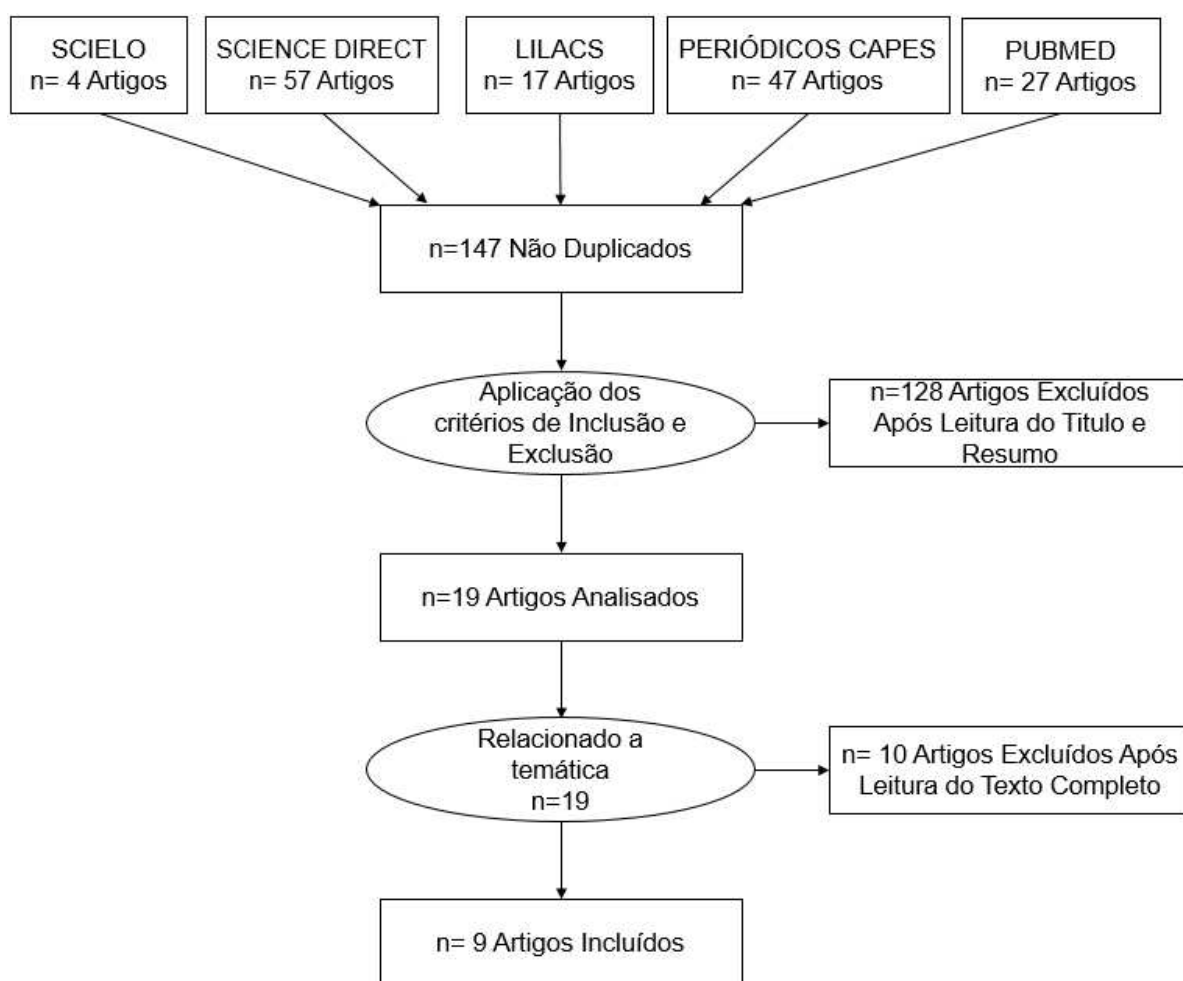
Foi utilizado como base o diagrama Prisma para sistematizar o processo de pesquisa da presente revisão, conforme representado na figura 2, com a descrição das etapas de busca e o quantitativo de publicações em cada uma das bases.

Dos nove artigos selecionados, um é de 2019, três de 2020, três de 2022 e dois de 2023, em que cada um apresenta um tipo de estudo, sendo considerado,

dois estudos de coorte retrospectivo, um de análise de coorte retrospectivo, um de revisão sistemática, um de meta-análise, um de revisão de literatura e três de revisão bibliográfica.

A amostra de artigos analisados foi diversificada, identificou-se representações de diferentes continentes como na América: (Brasil e Estados Unidos da América), África: (África do Sul), Ásia: (China e Emirados Árabes Unidos), e na Europa: (Alemanha, Itália, Portugal e Holanda), sendo considerado a maior em quantitativo de publicações.

**Figura 2.** Fluxograma do processo de seleção das publicações para a revisão integrativa.



Fonte: Elaboração própria

No quadro 2 apresentado a seguir, pode-se verificar os artigos selecionados para este estudo, apresentando, os títulos dos artigos, os autores, país em que foi publicado, ano de publicação, periódicos e os objetivos.

**Quadro 2.** Distribuição dos artigos incluídos na revisão integrativa.

| <b>Título</b>                                                                                                                           | <b>Autores / País / Ano</b>                                  | <b>Periódicos</b>                          | <b>Objetivos</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Thromboprophylaxis during the Pregnancy-Puerperal Cycle - Literature Review                                                             | Sanches. S.M.V., <i>et al.</i> , Brasil, 2020                | Revista Brasileira Ginecologia Obstetrícia | Identificar as estratégias e recomendações atuais para profilaxia de tromboembolismo venoso associado ao ciclo gravídico-puerperal, condição de alta morbimortalidade entre mulheres.                                                                                                                            |
| Shedding the light on Pharmacists' roles during COVID-19 global pandemic                                                                | Ibrahim. O. M., <i>et al.</i> , Emirados Arabes Unidos, 2022 | Saudi Pharmaceutical Journal               | O objetivo desta revisão é destacar o papel dos farmacêuticos comunitários e hospitalares durante a pandemia global (COVID-19) e ilustrar claramente como estão a contribuir para manter a continuidade dos serviços farmacêuticos, apoiando outros profissionais de saúde e facilitando a educação do paciente. |
| Meta-analysis of the impact of pharmaceutical care on the outcome of gestational diabetes                                               | LING. J., <i>et al.</i> , China, 2023                        | Journal of Holistic Integrative Pharmacy   | Este estudo avaliou o valor da aplicação clínica da assistência farmacêutica no diabetes mellitus gestacional por meio de metanálise.                                                                                                                                                                            |
| A Longitudinal Study of Thrombosis and Bleeding Outcomes With Thromboprophylaxis in Pregnant Women at Intermediate and High Risk of VTE | Schapkaitz E., <i>et al.</i> , África do Sul, 2023           | Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis | Este estudo teve como objetivo avaliar resultados de trombose e sangramento associados à tromboprolifaxia em mulheres com risco de TEV.                                                                                                                                                                          |

|                                                                                                                                                                                            |                                                          |                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Thromboembolic risk in pregnant women with SARS-CoV-2 infection - A systematic review.</p>                                                                                              | <p>Leal. D., <i>et al.</i>, Portugal, 2022</p>           | <p>Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology</p> | <p>O objetivo principal é avaliar o risco tromboembólico em mulheres grávidas com doença COVID-19, nomeadamente para embolia pulmonar (EP) e trombose venosa profunda (TVP). O objetivo secundário é a avaliação da necessidade de trombopprofilaxia nesses casos.</p> |
| <p>Risk of pregnancy-related venous thromboembolism and obstetrical complications in women with inherited type I antithrombin deficiency: a retrospective, single-centre, cohort study</p> | <p>Abbattista. M., <i>et al.</i>, Itália, 2020</p>       | <p>The Lancet Haematology</p>                         | <p>O objetivo deste estudo foi avaliar o risco de tromboembolismo venoso associado à gravidez e complicações obstétricas em mulheres com deficiência de antitrombina tipo I.</p>                                                                                       |
| <p>Everything the clinician needs to know about evidence-based anticoagulation in pregnancy</p>                                                                                            | <p>Scheres. L.J.J., <i>et al.</i>, Holanda, 2019</p>     | <p>Blood Reviews</p>                                  | <p>Fornecer uma visão geral dos anticoagulantes que podem ser usados na gravidez; Discutir os objetivos do tratamento em mulheres grávidas e resumir as evidências para orientar a tomada de decisão para dilemas clínicos frequentemente encontrados.</p>             |
| <p>Developing a model for predicting venous thromboembolism in obese pregnant women in a national study</p>                                                                                | <p>Kahana. J.E., <i>et al.</i>, Estados Unidos, 2020</p> | <p>Thrombosis Research</p>                            | <p>Derivar um modelo de predição de risco para TEV em gestantes obesas.</p>                                                                                                                                                                                            |

|                                                                                      |                                                |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Thrombophilia, Thrombosis and Thromboprophylaxis in Pregnancy: For What and in Whom? | Middeldorp, S., <i>et al.</i> , Alemanha, 2022 | Hamostaseologie | Discutir as evidências atuais sobre a tromboprolaxia ideal na gravidez, concentrando-se principalmente nas estratégias de prevenção de TEV, e discutir o potencial para prevenir complicações recorrentes na gravidez com heparina em mulheres grávidas com trombofilia. |
|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Final do Quadro 2.

Fonte: Elaboração própria

As classificações das revistas encontram-se em: A1, A2, A3, B1 e B2, com cinco artigos cadastrados na plataforma sucupira pelo sistema Qualis de avaliação de periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) do Ministério da Educação, o que sinaliza um reconhecimento da qualidade de alto a médio impacto, porém pode-se observar que apenas quatro periódicos não estão classificados pelo sistema Qualis.

Os artigos selecionados foram divididos em duas categorias, uma para descrever a atuação do farmacêutico frente ao cuidado e participando do tratamento de pacientes e gestantes, trazendo a sua significância profissional e a outra categoria trazendo informações de gestantes de alto risco em profilaxia de anticoagulantes, os cuidados e manejos que se deve ter a essas pacientes que se encontram nessas condições.

Recentemente, com a pandemia do novo SARS-CoV-2 (COVID-19), que se tornou um grande desafio mundial, passando por crises na saúde pública, e alterações nas demandas dos serviços hospitalares e de cuidados à saúde, a COVID-19 é considerado como um fator de risco para complicações de tromboembolismo na população, em que vários estudos mostram que pacientes com COVID-19 apresentaram estado de hipercoagulabilidade, com maior risco para desenvolver o TEV (Leal *et al.*, 2022). Sendo assim foi decidido incluir dois estudos que explanem essa temática, tanto para o cuidado com a gestante nessas condições, com a doença, quanto para a função do farmacêutico frente a essa demanda da pandemia.

Esse estudo contribui para um melhor entendimento da importância do acompanhamento farmacoterapêutico, do farmacêutico, em acompanhar e orientar as gestantes de alto risco em uso de anticoagulantes, sendo considerado as grandes alterações fisiológicas durante a gestação e no puerpério, como uma forma de proteger a gestora de quadros hemorrágicos e conseqüentemente podendo causar reações que podem ser evitadas, caso medidas corretas de tromboprofilaxia forem fornecidas o quanto antes.

Na fisiopatologia do tromboembolismo venoso na gestante durante a gravidez, no parto e no puerpério, (Sanches *et al.*, 2020; Middeldorp, *et al.* 2022), descrevem em seus estudos que a gravidez é um estado pró-trombótico devido as alterações fisiológicas e anatômicas, com alterações hemodinâmicas e hemostáticas, que poderá causar um maior risco de sangramento na gravidez e principalmente durante o parto e no puerpério em que o corpo muda para um estado de hipercoagulabilidade.

Os níveis plasmáticos de fatores pró-coagulantes são elevados (como os fatores coagulantes VII, VIII, X, fibrinogênio e Von Willebrand) e a atividade anticoagulante diminui com uma deficiência fisiológica resultante do inibidor de níveis reduzidos de proteína S. Com isso, a atividade do sistema fibrinolítico é reduzida devido à diminuição da atividade do ativador do plasminogênio tecidual, bem como ao aumento dos níveis de inibidores do ativador do plasminogênio (Middeldorp *et al.* 2022)

Os estudos trazem dados, considerando os fatores de risco para o desenvolvimento do tromboembolismo venoso durante a gestação. É possível dividir em três categorias de fatores, sendo estes, fator preexistente, fator obstétrico e fator transitório, que podem ser visualizados no quadro 3 distribuídos de acordo com cada um dos fatores.

**Quadro 3.** Representação das três categorias de fatores de risco para o desenvolvimento do tromboembolismo durante a gestação de acordo com as bases de dados.

| <b>Fatores:</b>      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Preexistentes</b> | Idade materna > 35 anos, obesidade com Índice de Massa Corporal (IMC) >30, Nascimento de múltiplos (>3 filhos), Trombofilia hereditária, Síndrome antifosfolípídica, Presença de comorbidades: (câncer, insuficiências cardíacas, doenças: autoimunes e inflamatórias, síndrome nefrótica, nefropatias) |

|                    |                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                    | diabéticas), tabagismo, grandes varizes, SARS-CoV-2 (COVID-19).                                                                                                                                            |
| <b>Obstétricos</b> | Gestação múltiplas, pré-eclâmpsia, Parto cesariana, cesariana em trabalho de parto (Emergência), Trabalho de parto prolongado, Parto prematuro ou morte fetal, Hemorragia pós-parto, Transfusão de sangue. |
| <b>Transitório</b> | Procedimentos cirúrgicos durante a gravidez ou puerpério, Imobilização e hospitalização prolongada, Fertilização <i>in vitro</i> , Viagens de longas distâncias (duração > 4 horas).                       |

Fonte: Sanches, 2020; Middeldorp, 2022; Schapkaitz, 2023

No estudo de Abbattista *et al.* (2020), descrevem que a deficiência de antitrombina é a causa mais grave da trombofilia hereditária, podendo apresentar grandes riscos para a gestante, como o TVP, EP e até mesmo, o aborto espontâneo. (Scheres *et al.*, 2019; Middeldorp *et al.*, 2022; Abbattista *et al.*, 2020), trazem semelhança em seus estudos ao citarem que a mulher que não apresentam histórico familiar de trombofilia, a tendência que ela desenvolva um TEV durante a gestação será menor do que as que disserem que existem histórico familiar. Abbattista *et al.* (2020), trouxe em seu estudo de coorte retrospectivo unicêntrico, que a melhor forma de profilaxia para diminuir a incidência do TEV e outras complicações, é com a HBPM.

Kahana *et al.* (2020) trazem em seu estudo um desenvolvimento de um modelo preditivo no intuito de poder prever, por meio de um sistema, se uma determinada gestante obesa, irá necessitar da profilaxia com anticoagulante. Para o desenvolvimento desse modelo, foram incluídos alguns fatores de risco como, tipo de parto, IMC, diabete gestacional, entre outros fatores, para ser utilizado, como um meio de ferramenta para tomadas de decisões mais precisas.

Na investigação dos anticoagulantes, nos artigos, utilizados tanto para tratamento quanto para profilaxia do tromboembolismo venoso, é dividido para o uso de anticoagulantes injetáveis, via subcutânea e intravenosa, e anticoagulante oral.

Nos estudos de (Scheres *et al.*, 2019; Kahana *et al.*, 2020; Sanches *et al.*, 2020; Middeldorp *et al.*, 2022; Schapkaitz *et al.*, 2023), descrevem que os dois tipos da heparina, HNF e HBPM, são as mais seguras para gestante por não atravessar a barreira placentária e não causar deformidade no feto. Em contrapartida, nas publicações de (Scheres *et al.*, 2019; Middeldorp *et al.*, 2022), informam que a HBPM pode passar para o leite materno, porém em pequenas quantidades,

tornando-se clinicamente irrelevante para o lactente podendo considerar o uso das heparinas mais seguro durante a amamentação.

De acordo com Scheres *et al.* (2019) o uso prolongado de HNF pode causar uma desmineralização óssea, causando osteoporose. Sanches *et al.* (2020) e Middeldorp *et al.* (2022) tem em seus estudos em comum, a comparação da HNF e a HBPM, onde a HBPM apresenta menores reações, como o sangramento, alergias, trombocitopenia induzida pela heparina e a osteoporose, tornando-se então a mais segura para a gestante.

Em relação a dosagem terapêutica da HBPM (enoxaparina) mais utilizada pelas gestantes, (Sanches *et al.*, 2020; Schapkaitz *et al.*, 2023) trazem estudos semelhantes de como pode ser calculada, considerando o peso da gestante para obter melhores resultados, e ficou da seguinte maneira, representado no quadro 4.

**Quadro 4.** Relação da dosagem terapêutica da Heparina de Baixo Peso Molecular (Enoxaparina) com o peso.

| Peso        | Enoxaparina |
|-------------|-------------|
| < 50 kg     | 20 mg/dia   |
| 50 -90 kg   | 40 mg/dia   |
| 91 -130 kg  | 60 mg/dia   |
| 130 -170 kg | 80 mg / dia |

Fonte: Sanches, 2020; Schapkaitz, 2023.

O estudo de Middeldorp *et al.* (2022), descreve que o AVK, a varfarina, geralmente não são utilizados durante a gestação como profilaxia para o tromboembolismo. Os achados de (Sanches *et al.*, 2020; Scheres *et al.*, 2019), são semelhantes e explicam de forma mais detalhada, descrevendo que AVK pode atravessar a barreira da placenta e causar diversas deformações fetais, e o tipo da gravidade fetal vai variar de acordo com o período que está gestação se encontra. Somente será seguro durante a amamentação, que apesar de ser excretado pelo leite materno, é em pequenas quantidades.

A gestante que apresenta problemas cardíacos como a válvula cardíaca mecânica podem apresentar grandes riscos de desenvolvimento do tromboembolismo venoso devido às suas condições. Levando em consideração, Middeldorp *et al.* (2022), aborda na sua publicação que AVK durante toda a gravidez é mais eficaz para a gestante, para não desenvolver o TEV, do que as heparinas,

que são mais seguras para o feto.

Nas publicações de (Sancheres *et al.* 2019; Sanches *et al.* 2020), evidenciam sobre os anticoagulantes orais diretos que não apresentam segurança em seu uso durante a gestação e a amamentação, por apresentar facilidade de atravessar a placenta, podendo atingir o feto e também ser eliminado pelo leite materno, afetando o recém-nascido durante a amamentação.

A categoria de risco na gravidez, desenvolvido pela Food and Drug Administration (FDA), trás os fármacos que são categorizados de acordo com o risco de causar dano ao feto durante a gravidez, baseando-se em estudos em animais ou humanos. Os fármacos então são categorizados em 5 (cinco) categorias: A, B, C, D e X (Brasil, 2010). Podemos então observar no quadro 5, as cinco categorias e suas descrições relacionadas às heparinas e anticoagulantes orais.

**Quadro 5.** Representação das categorias de risco dos medicamentos para gestantes.

| <b>Categoria</b> | <b>Descrição</b>                                                                                                                                                                                                                                                                           | <b>Anticoagulantes</b>          |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| <b>A</b>         | Em estudos controlados em mulheres grávidas, o fármaco não demonstrou risco para o feto no primeiro trimestre de gravidez. Não há evidências de risco nos trimestres posteriores, sendo remota a possibilidade de dano fetal.                                                              |                                 |
| <b>B</b>         | Os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram riscos, mas que não foram confirmados em estudos controlados em mulheres grávidas.                                               | Enoxaparina sódica / Apixabana* |
| <b>C</b>         | Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.                                                                                                  | Heparina sódica / Dabigatrana*  |
| <b>D</b>         | O fármaco demonstrou evidências positivas de risco fetal humano, no entanto, os benefícios potenciais para a mulher podem, eventualmente, justificar o risco, como, por exemplo, em casos de doenças graves ou que ameaçam a vida, e para as quais não existam outras drogas mais seguras. |                                 |
| <b>X</b>         | Em estudos em animais e mulheres grávidas, o fármaco provocou anomalias fetais, havendo clara evidência de risco para o feto que é maior do que qualquer benefício possível para a paciente.                                                                                               | Varfarina                       |

**Fonte:** Brasil, 2010; Bulas disponíveis no bulário da ANVISA.

\* Anticoagulantes orais diretos

Entrado na intervenção de cuidados farmacêuticos, Ling *et al.* (2023), descreveu em sua meta-análise, onde é comparando o grupo de médicos tradicionais com o grupo de Assistência Farmacêutica (AF) em acompanhamento das gestantes com diabetes gestacional na China, que o grupo de gestantes que foram direcionadas para o grupo da AF, apresentou diferenças estatísticas significativas, obtendo uma melhor adesão aos medicamentos, no controle do açúcar no sangue, entre outros fatores investigados. O cuidado farmacêutico para as pacientes com Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) se deu em formular e ajustar planos de tratamento oportunamente de acordo com o nível de açúcar no sangue, estilo de vida e situação medicamentosa das mulheres com DMG, e monitorar o uso do medicamento durante o processo de medicação que pode efetivamente melhorar a ocorrência de resultados adversos na gravidez. Com isso, as gestantes do grupo da AF, reduziram as complicações na gestação e para os recém-nascidos.

Levando em consideração a pandemia da COVID-19, um período de grandes desafios mundial e multiprofissional, Leal *et al.* (2022), investigou em seus estudos como a COVID-19 afetou as gestantes, tendo a ciência que causou o desenvolvimento de TEV e EP na população em geral que foi acometido pela doença, a gestante por já apresentar alterações fisiológicas e devido essas condições, apresentam pré-disposição para o desenvolvimento do TEV e EP, a COVID-19 se tornou um fator de risco alto e para a profilaxia do TEV a HBPM foi a mais indicada.

De acordo com Ibrahim *et al.* (2022), descreve o papel do farmacêutico frente à pandemia da COVID-19, trazendo suas funções na área hospitalar e comunitária com as alterações diante uma nova perspectiva. O estudo aborda como a pandemia modificou algumas das funções e intervenções do farmacêutico e algumas se tornaram até úteis para permanecerem mesmo na pós-pandemia. Uma das principais funções do farmacêutico hospitalar e comunitário se deu no ato de combater desinformações sobre o uso indiscriminado de medicamentos que foram propostos como tratamento da COVID-19 sem embasamento científico como o uso da cloroquina, hidroxicloroquina, vitaminas, fitoterápicos, entre outros.

Outro exemplo foi a implantação do serviço de tele-saúde do farmacêutico hospitalar e comunitário como meio de intervenções. Devido a falta de transporte e como forma de prevenção da propagação da doença, foi então implementado esse

serviço para que o farmacêutico pudesse ter contato com seu paciente podendo orientar sobre o uso dos medicamentos, sanar dúvidas e acompanhar o estado de saúde à distância.

A síntese do conhecimento acerca do acompanhamento farmacoterapêutico da gestante em alto risco em uso anticoagulante, colabora para um melhor entendimento científico onde o farmacêutico poderá estar mais presente, para servir, intervir e orientar da melhor forma possível, podendo então, garantir uma boa adesão para o tratamento e profilaxia de TEV, assim como foi descrito no estudo de Ling *et al.* (2023), em que o grupo de gestantes acompanhadas pela AF obteve os melhores resultados. E conseqüentemente, reduzir a volta para o hospital devido complicações que podem ser evitadas.

## **6. LIMITAÇÕES DO ESTUDO**

Ressalta-se que este estudo teve como limitação, uma amostra de publicações reduzidas, no qual comprometeu parte do resultado. Mais artigos devem ser elaborados sobre o acompanhamento farmacêutico, para um melhor impacto e aprofundamento do tema.

## **7. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A presente revisão evidenciou as alterações fisiológicas que ocorrem durante a gestação e como essas alterações podem se tornar o princípio do desenvolvimento do tromboembolismo venoso dependendo de como se encontra a saúde da gestante. Apesar dos amplos estudos sobre os fatores de risco e o uso dos anticoagulantes para a profilaxia do TEV, deve-se levar em consideração não só a saúde da gestante, como também ter um equilíbrio terapêutico para a saúde do feto e/ou para o recém-nascido.

Os anticoagulantes mais utilizados e referenciados nos estudos para gestantes por serem os mais seguros, apresentam especificidades diferentes e conseqüentemente serão administrados de formas diferentes. Os anticoagulantes HNF e HBPM não apresentam ação farmacológica se administrado por via oral, somente de forma injetável, sendo a HNF via intravenosa e a HBPM via subcutânea. Caso não seja respeitada a via de administração, não irá apresentar o efeito

desejado. E para obtenção do melhor efeito, deve-se considerar a dosagem de acordo com o peso da gestante.

A varfarina é feita a administração por via oral, recomendado para uso em gestantes que apresentam válvula mecânica cardíaca caso não possa utilizar outro tipo de anticoagulante mais seguro para o feto. O uso desse anticoagulante deve-se ter cautela com a alimentação, pois se consumido com alimentos ricos em vitamina k, irá perder seu efeito desejado, causando uma complicação para a saúde da gestante.

Descrevendo os cuidados que deve-se ter ao administrar os anticoagulantes, é possível identificar uma das funções de um farmacêutico na área da AF no momento da orientação e acompanhamento da gestante em alto risco, trazendo maiores informações para que serve o anticoagulante, como irá reagir no organismo e o que irá prevenir, como pode ser feito o uso da forma correta, exemplificar as possíveis reações ao utilizar o anticoagulante para que as mesmas saibam identificar algum problema durante o uso e continuar o acompanhamento durante e ao final do tratamento. E durante esse acompanhamento gerar confiança nessa paciente podendo sim, ajudar na adesão, como visto no estudo, evitando um retorno ou admissão na emergência devido complicações como sangramentos excessivos e outras complicações.

Apesar de poucos estudos relacionando o farmacêutico a esse cenário de acompanhar e orientar uma gestante de alto risco em uso de anticoagulante, foi possível observar em outros estudos o quanto foi significativa a presença do farmacêutico na AF no momento da orientação, para a adesão e monitoramento da saúde, no qual apresentou os melhores resultados em comparação ao outro grupo de estudos.

## REFERÊNCIAS

- ABBATTISTA, M.; GIANNIELLO, F.; NOVEMBRINO, C.; CLERICI, M.; ARTONI, A.; BUCCIARELLI, P.; CAPECCHI, M.; PEYVANDI, F.; MARTINELLI, I. Risk of pregnancy-related venous thromboembolism and obstetrical complications in women with inherited type I antithrombin deficiency: a retrospective, single-centre, cohort study. **The Lancet Haematology**. Milão, v. 7, ed. 10, p. 320-328, fev.2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30007-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30007-7). Acesso em: 04/11/2023
- ALBRICKER, A. C. L.; FREIRE, C. M. V.; SANTOS, S. N.; ALCANTARA, M. L.; SALEH, M. H.; CANTISANO, A. L, *et al.* Diretriz Conjunta sobre Tromboembolismo Venoso – 2022. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. Rio de Janeiro, v. 118, n. 4, p. 797-857, 2022. DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220213>
- ANDRADE, E. V.; OLIVEIRA, A. T.; MENDES, A. Z.; VASCONCELOS, C. B.; BRAGA, F. L. L.; COUTO, J. C. F. Coagulação sanguínea e hemofilia: qualidade de vida em pacientes hemofílicos. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, Minas Gerais, v.7, n.3, p.39-45, 2014. Disponível em: [https://www.mastereditora.com.br/periodico/20160213\\_111100.pdf](https://www.mastereditora.com.br/periodico/20160213_111100.pdf). Acesso em: 04/11/2023
- BARBOSA, R. A. *et al.* Atenção farmacêutica a pacientes em uso de varfarina. Saúde e Ciência em Ação - **Revista Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde**. v. 4, n. 1, Jan-julho, 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Manual de Gestação de Alto Risco / High-risk pregnancy manual**. 6ª edição – 2022 *versão preliminar*. Brasília: Disponível em: [https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/wp-content/uploads/2022/03/manual\\_gestacao\\_alto\\_risco.pdf](https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/wp-content/uploads/2022/03/manual_gestacao_alto_risco.pdf). Acesso em: 04/11/2023
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – **RDC n  60, de 17 de Dezembro de 2010**, dispõe sobre as frases de alerta para princípios ativos e excipientes em bulas e rotulagem de medicamentos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 17 dez. 2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Nota técnica para organização da rede de atenção   saúde com foco na atenção primária   saúde e na atenção ambulatorial especializada – Saúde da mulher na gestação, parto e puerpério / Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein**. São Paulo: Hospital Israelita Albert Einstein: Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: <https://biblioteca.cofen.gov.br/wp-content/uploads/2022/03/saude-mulher-gestacao-parto-puerperio.pdf>. Acesso em: 04/11/2023

BRASIL. Ministério da Saúde. **Trombose: maiores são as chances de sucesso no tratamento quando o diagnóstico é precoce**. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/setembro/trombose-maiores-sao-as-chances-de-sucesso-no-tratamento-quando-o-diagnostico-e-precoce>. Acesso em: 04/11/23

BROGUEIRA, A. S. R. **Terapêutica Anticoagulante: Novos fármacos Orais**. 2015. Monografia (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade Coimbra, Portugal. 2015

CARNEIRO, J. L. A. *et al.* Avaliação da Profilaxia do Tromboembolismo Venoso em Hospital de Grande Porte. Centro Integrado de Atenção à Saúde. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**. p. 204-210. Vitória/ Espírito Santo, 2010

FERREIRA, C. N.; SOUZA, M.O.; DUSSE, L. M.S.; CARVALHO, M.G. O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 3, n. 5, p. 416-21, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842010000500016>.

FONSECA, B. S.; SOUZA, V. S, SILVA, A. Q.; CHRISTINELLI, H. C. B.; COSTA, M. A. R.; FERNANDES, C. A. M.; BATISTA, T. O. F. Atenção à gestação de alto risco: estratégias de segurança do paciente. **Revista baiana de enfermagem**. Salvador, v. 36, e44801, 2022. DOI: 10.18471/rbe.v36.44801

GOMES, S.C. **Tromboembolismo Pulmonar: Fisiopatologia, Diagnóstico e Tratamento**. 2018. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Biomedicina) Centro Universitário de Brasília. Brasília, 2018.

GUIMARÃES, B. *et al.* **Anticoagulantes Orais Diretos: Um Novo Paradigma No Tratamento da Trombose Venosa Profunda**. Artigo de Revisão. v.13, n. 2, Jun, 2017.

HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. H. **Fundamentos de Hematologia de Hoffbrand**. Tradução e revisão técnica: Renato Failace. Porto Alegre: Artmed, 2018

IBRAHIM, O. M.; IBRAHIM, R. M.; IBRAHIM, Y.A.; MADAWI, E. A.; DERI, M. Y. Shedding the light on Pharmacists' roles during COVID-19 global pandemic, **Saudi Pharmaceutical Journal**, Sharjah, v. 30, ed.1, p. 14-27, jan. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2021.12.003>

JUNIOR, R. M. *et al* Implementação de uma Ferramenta de Sistematização do cuidado Farmacêutico do Paciente Clínico-Cirúrgico em Ambiente Hospitalar: Relato de Experiência. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 4, n. 3, p. 10562-10574, 2021. DOI: 10.34119/bjrv4n3-078

KAHANA, J. E.; SPARKS, A. D.; GIMOVSKY, A.C.; JAMES, A.H.; AHMADZIA, H. K.; Developing a model for predicting venous thromboembolism in obese pregnant

women in a national study. **Thrombosis Research**. Washington - DC, v. 191, p. 42-49, Jul, 2020, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.03.025>

LEAL, D.; FERREIRA, J.; MANSILHA, A. Thromboembolic risk in pregnant women with SARS-CoV-2 infection – A systematic review. **Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology**. Porto, v. 61, ed.6, p.941-950, nov.2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2022.06.012>.

LIMA, N. M. *et al* Avaliação da Profilaxia para Tromboembolismo Venoso em Unidade de Terapia Intensiva em Hospital Universitário. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**. 2022; v. 13, n. 2. DOI: 10.30968/rbfhss.2022.132.0721

LING, J.; RAO, J.; LIN, X.; YIN, L. Meta-analysis of the impact of pharmaceutical care on the outcome of gestational diabetes, **Journal of Holistic Integrative Pharmacy**. Guangzhou, v. 4, ed.1, p. 68-82, mar. 2023. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2707-3688\(23\)00096-1](https://doi.org/10.1016/S2707-3688(23)00096-1)

MEIRELLES, L. M. A; NETO, N. B. S; OLIVEIRA, R. C. S. Interações Relacionadas ao Uso de Anticoagulantes. **Boletim Informativo Geum**. v. 7, n.1, p. 40-46, Jan-mar. 2016

MENEZES, J. M. **Tromboprofilaxia em pacientes hospitalizados – uma revisão narrativa**. 2018. 24 f. TCC (Graduação) - Curso de Enfermagem, Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2018.

MIDDELDORP, S.; NAUE, C.; KÖHLER, C. Thrombophilia, Thrombosis and Thromboprophylaxis in Pregnancy: For What and in Whom? **Hamostaseologie**. Stuttgart, v. 42, n. 1, p. 54-64, jan. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1717-7663>.

NASCIMENTO, T. F. H.; ARAUJO, F. N. F.; SOARES, N. S. C. S.; SILVA, F. M.; SANTOS, M. F. D.; CHAVES, B. J. P. Assistência de enfermagem à gestante de alto risco sob a visão do profissional. **Revista Prevenção de Infecção e Saúde**. v. 4, 2018. DOI: <https://doi.org/10.26694/repis.v4i0.6887>

OLIVEIRA, N. C. **Trombose Venosa Profunda e Anticoagulante Oral: Um Desafio Terapêutico e Laboratorial**. Belo Horizonte, 2010. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/39447>. Acesso em: 04/11/2023

PAVANELLI, M. F. Trombocitopenia Induzida por Heparina: Revisão de Literatura. **Unopar Científica Ciências Biológicas e da Saúde**. Paraná, p.325-32. Jun. 2011

RAYMUNDO, S. R.O.; LOBO, S. M. A; HUSSAIN, K.M.K; HUSSEIN, K.G; SECCHES, I.T. O que mudou nas últimas décadas na profilaxia do tromboembolismo venoso em pacientes internados: artigo de revisão. **Jornal Vascular Brasileiro**. 2019. v. 18. DOI: <https://doi.org/10.1590/1677-5449.002118>.

SANCHES, S. M. V.; CERQUEIRA, M. M. B. F.; JUNQUEIRA, P. L.; GOMEZ, M. T. Thromboprophylaxis during the Pregnancy-Puerperal Cycle - Literature Review. **Revista Brasileira Ginecologia Obstetrícia**. Salvador – BA, v. 42, n. 4, p. 218–227, jan. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1708096>

SANDES, V. S. **Estudo de utilização de heparina de baixo peso molecular em pacientes clínicos de um hospital universitário de alta complexidade**. 2011. 57 f. Monografia (Especialização) - Curso de Farmácia Hospitalar, Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2011. Disponível em: <https://1library.org/document/qvrr62ly-utilizacao-heparina-molecular-pacientes-clinico-s-hospital-universitario-complexidade.html>. Acesso em: 04/11/2023.

SCHAPKAITZ, E.; LIBHABER, E.; GERBER, A.; RHEMTULA, H.; ZAMPARINI, J.; JACOBSON, B. F.; BÜLLER, H. R. A Longitudinal Study of Thrombosis and Bleeding Outcomes With Thromboprophylaxis in Pregnant Women at Intermediate and High Risk of VTE. **Clinical and Applied Thrombosis/ Hemostasis**. Johannesburg, v. 29. Jan-Dez, 2023. DOI: [10.1177/10760296231160748](https://doi.org/10.1177/10760296231160748).

SCHERES, L. J.J.; BISTERVELS, I. M.; MIDDELDORP, S. Everything the clinician needs to know about evidence-based anticoagulation in pregnancy, **Blood Reviews**, Amsterdam, v. 33, p. 82-97, jan. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2018.08.001>

SILVA, M. E. D.; OLIVEIRA, A. E. M.; MORAIS, Y. J. Atribuições do Farmacêutico no âmbito Hospitalar para promover a segurança do paciente: Revisão Integrativa da Literatura. **Research, Society and Development**. Carajás, v. 10, n. 13, p. e544101320566, 2021. DOI: [10.33448/rsd-v10i13.20566](https://doi.org/10.33448/rsd-v10i13.20566).

SOUZA, M.T; SILVA, M. D; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**. São Paulo, v. 8, n. 1, p. 102-106, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134>.

TELES, P. A.; COSTA, E. M.; PANOBIANCO, M. S.; GOZZO, T. O.; PATERRA, T. S. P.; NUNES, L. C. Diagnósticos de enfermagem mais prevalentes em gestantes de alto risco. **Enfermagem em Foco**. Ribeirão preto, v. 10, n. 3, p. 119-125, 2019. DOI: <https://doi.org/10.21675/2357-707X.2019.v10.n3.1937>