

Relatório de **recomendação**

Agosto/2021

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia



MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia



2021 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde - DGITIS

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <http://Conitec.gov.br/>

E-mail: Conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS –
CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIIE/MS



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispondo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

Os PCDT são documentos que visam garantir o melhor cuidado de saúde diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no SUS. Podem ser utilizados como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS que estabelecem critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; posologias recomendadas; mecanismos de controle clínico; e acompanhamento e verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

Os PCDT devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração dos protocolos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de definir os temas para novos protocolos, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além da revisão periódica dos PCDT vigentes, em até dois anos. A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária



à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo do PCDT, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da Conitec, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, antes da deliberação final e publicação. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa dos PCDT.

O Plenário da Conitec é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de PCDT, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde deverá submeter o PCDT à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.



APRESENTAÇÃO

A proposta de atualização do PCDT para a Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia é uma demanda proveniente da Portaria SCTIE-MS Nº 35, de 6 de julho de 2021 que torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do SUS, a enoxaparina 60 mg/0,6 mL injetável para a prevenção de tromboembolismo venoso em gestantes com trombofilia.

Esse PCDT aborda o diagnóstico, os critérios clínicos e laboratoriais para inclusão das gestantes, a profilaxia farmacológica, o monitoramento dos pacientes, assim como outras informações relevantes.

Assim a proposta de atualização do PCDT, com a inserção da tecnologia incorporada, foi apresentada aos membros do Plenário da Conitec em sua 101ª Reunião Ordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto.

O Protocolo segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e para que se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da Conitec presentes na 101ª reunião do plenário, realizada nos dias 01 e 02 de setembro de 2021, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação da atualização deste Protocolo.



PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA A PREVENÇÃO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO EM GESTANTES COM TROMBOFILIA

1. INTRODUÇÃO

Trombofilia é a propensão ao desenvolvimento de eventos tromboembólicos, devido a anormalidades do sistema de coagulação, que predisõem a formação de coágulos no sistema circulatório. O Tromboembolismo Venoso (TEV) é a manifestação mais comum da trombofilia. O TEV é uma das principais causas de morbimortalidade materna e pode apresentar como complicações a Trombose Venosa Profunda (TVP) e o Tromboembolismo Pulmonar (TEP).¹

As gestantes são 4 a 5 vezes mais propensas a desenvolver TEV do que as mulheres não grávidas. Durante a gravidez normal, há a presença dos três componentes da tríade de Virchow:

- a) Estase venosa pela diminuição do tônus venoso e obstrução do fluxo venoso pelo aumento do útero;
- b) Estado de hipercoagulabilidade com o aumento da geração de fibrina, a diminuição da atividade fibrinolítica e aumento dos fatores de coagulação II, VII, VIII e X. Além disso, há uma queda progressiva nos níveis de proteína S e resistência adquirida à proteína C ativada; e
- c) Lesão endotelial, devido a nidação, remodelamento vascular das artérias uteroespiraladas, com o parto e com a dequitação.^{2,3}

O estado de hipercoagulabilidade da gravidez protege a gestante de sangramentos excessivos durante o aborto e o parto. Apesar do risco, a maioria das gestantes não precisa de anticoagulação, pois o risco de evento adverso com a anticoagulação supera o benefício.³⁻⁵

Estima-se que a incidência global de TEV esteja entre 0,76 a 1,72 por 1000 gravidezes. O tromboembolismo venoso é responsável por 9.3% das mortes maternas nos Estados Unidos.⁶ Estima-se no Brasil que problemas relacionados ao aparelho circulatório complicadas pela gestação, parto e puerpério era de 4.2% entre todas as causas de mortalidade materna em 2010.



O risco de TEV na gravidez é aumentado, devido à presença de trombofilias adquiridas e hereditárias. A trombofilia adquirida, mais importante, responsável pelo aumento de risco de TEV na gravidez é a Síndrome Antifosfolípido (SAF) que pode cursar com manifestações venosas e arteriais. As trombofilias hereditárias são responsáveis por 50% dos casos de TEV associada à gravidez e tem maior relação com manifestações venosas. As formas de trombofilia hereditária em ordem de importância na gravidez são: mutações genéticas no fator V de Leiden; mutação no gene da protrombina; deficiências de antitrombina, de proteína C e de proteína S.⁷

A mutação da Metileno tetrahidrofolato redutase (MTHFR) não é mais considerada uma trombofilia e não estará contemplada no escopo deste protocolo.⁸

As complicações na gravidez relacionadas à trombose variam desde edema e alterações cutâneas até o desprendimento placentário, pré-eclâmpsia, restrição de crescimento fetal, parto prematuro e aborto espontâneo de repetição.^{9,10}

A identificação precoce de gestantes com risco aumentado para um evento tromboembólico e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos, minimizando desfechos negativos relacionados à trombofilia.³

Este Protocolo visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos para a prevenção de tromboembolismo venoso em gestantes com trombofilia.

2. METODOLOGIA

A descrição da metodologia científica do presente PCDT (questões de pesquisa definidas, elaboração das estratégias de busca, descrição do fluxo de seleção e avaliação das evidências, quando aplicável) encontra-se detalhada no APÊNDICE 2.

3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- D68.8 Outros defeitos especificados da coagulação



- I82.0 Síndrome de Budd-Chiari
- I82.1 Tromboflebite migratória
- I82.2 Embolia e trombose de veia cava
- I82.3 Embolia e trombose de veia renal
- I82.8 Embolia e trombose de outras veias especificadas
- O22.3 Flebotrombose profunda na gravidez
- O22.5 Trombose venosa cerebral na gravidez

NOTA: Para fins deste Protocolo, os códigos acima especificados são aplicáveis a casos de gestantes.

4. DIAGNÓSTICO

A investigação laboratorial (rastreamento) de trombofilias para todas as gestantes não está indicada.¹¹

A avaliação laboratorial deve ser efetuada apenas em casos de:

- Gestantes com história pessoal de TEV, com ou sem fator de risco recorrente e sem teste de trombofilia prévio; e
- Gestantes com história familiar de trombofilia hereditária de alto risco em parentes de primeiro grau (apenas investigar trombofilias hereditárias).

4.1. Diagnóstico de Trombofilia Hereditária

Nesses casos, o diagnóstico deve ser feito com os seguintes exames: Fator V de Leiden, mutação G20210A no gene da protrombina, dosagem de proteína C funcional e dosagem de proteína S livre ou dosagem de proteína S funcional¹². Idealmente, esses exames devem ser solicitados em pacientes antes da gravidez, que não estão em uso de anticoagulantes, de terapia hormonal⁴ e deve ser evitada a investigação de TEV na fase aguda da trombose, principalmente proteína C, S e antitrombina III¹³.

As trombofilias hereditárias são divididas em:



Alto risco: mutação homozigótica para o fator V de Leiden; mutação homozigótica para o gene da protrombina; deficiência da antitrombina III; mutações heterozigóticas para o fator V de Leiden e do gene da protrombina associadas, Síndrome Antifosfolípideo (SAF);

Baixo risco: mutação heterozigótica para o fator V de Leiden; mutação heterozigótica para o gene da protrombina; deficiência da proteína C ou da proteína S.⁶

4.2. Diagnóstico de Síndrome Antifosfolípideo – SAF

A Síndrome Antifosfolípideo (SAF) é diagnosticada pela presença de pelo menos um critério clínico associado a pelo menos um critério laboratorial, conforme abaixo:

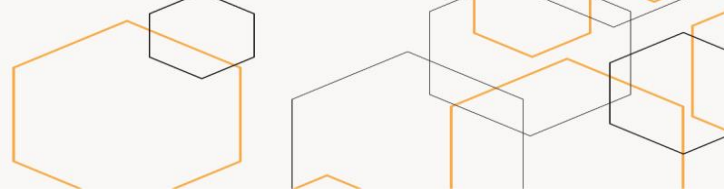
4.2.1. Critérios clínicos

- a) Um ou mais episódios de trombose venosa ou arterial (exame de imagem ou evidência histológica sem sinal de vasculite);
- b) Histórico de pelo menos três abortamentos precoces (com menos de 10 semanas) sem causa aparente;
- c) Histórico de óbito fetal com mais de dez semanas com produto morfológicamente normal e sem causa aparente; ou
- d) Histórico de parto prematuro antes de 34 semanas com pré-eclâmpsia grave, eclâmpsia ou insuficiência placentária.

4.3. Critério Laboratorial

Devem estar presentes em duas ou mais ocasiões com intervalo mínimo de 12 semanas:

- a) Anticoagulante lúpico detectado de acordo com as recomendações da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH), por ser um teste de complexa execução, uma vez



que o anticoagulante lúpico é um antifosfolípídeo que prolonga os testes de coagulação *in vitro* (efeito anticoagulante), mas que, *in vivo*, associa-se a um efeito coagulante; ou

b) Anticardiolipinas IgG ou IgM em títulos moderados (>40 unidades de GPL/MPL) a altos (>80 unidades de GPL/MPL) mensurados por teste ELISA padronizado; ou

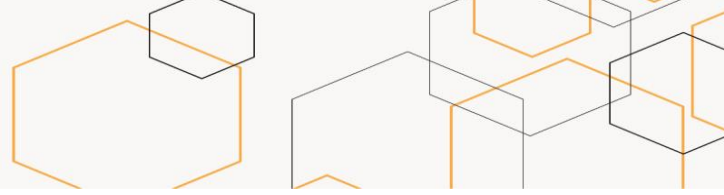
c) Anti-beta2glicoproteína1 IgG ou IgM acima do percentil 99 mensurada por teste ELISA padronizado.¹⁴

As pacientes portadoras de anticorpos antifosfolípidos sem eventos clínicos (trombóticos ou obstétricos) deverão ser tratadas de forma similar às pacientes com trombofilia hereditária de baixo risco.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídas neste Protocolo as gestantes e puérperas com trombofilia e alto risco de desenvolvimento de TEV e com:

- a) História pessoal de TEV e moderado a alto risco de recorrência (único episódio não provocado; TEV relacionado a gravidez ou anticoncepção hormonal contendo estrogênio; ou múltiplos TEV prévios não provocados);
- b) Diagnóstico de SAF comprovado clínico e laboratorialmente;
- c) Trombofilia de alto risco e história de TEV em parente de primeiro grau;
- d) Trombofilia de alto risco e sem história pessoal ou familiar de TEV;
- e) Trombofilia de baixo risco e com TEV em parente de primeiro grau; ou
- f) Histórico pessoal de TEV com baixo risco de recorrência (trauma, imobilização, cirurgia de longa duração, sem relação com anticoncepcional hormonal ou gravidez).



6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo as gestantes com:

- a) Hipersensibilidade à enoxaparina sódica, à heparina e seus derivados, inclusive outras heparinas de baixo peso molecular;
- b) Hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico ou a outros salicilatos; ou
- c) Hemorragia ativa de grande porte e condições com alto risco de desenvolvimento de hemorragia incontrolável; ou
- d) História de acidente vascular cerebral hemorrágico recente.¹⁵

7. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

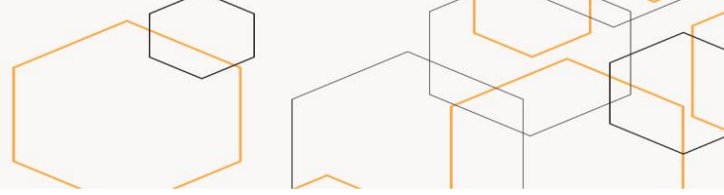
7.1. Anticoagulação Profilática

Sendo as trombofilias condições que predisõem ao desenvolvimento de eventos trombembólicos, este protocolo baseia-se em esquemas de anticoagulação com vistas à prevenção de tais eventos durante o período gestacional.

7.1.1. Anticoagulação durante o pré-natal e por até seis semanas no pós-parto

Indica-se a profilaxia de complicações da trombofilia nos casos de gestante com:

- a) História pessoal de TEV e moderado a alto risco de recorrência (único episódio não provocado; TEV relacionado a gravidez ou anticoncepção hormonal contendo estrogênio; ou múltiplos TEV prévios não provocados);
- b) Diagnóstico de SAF comprovado clínico e laboratorialmente; ou



- c) Trombofilia de alto risco e história de TEV em parente de primeiro grau.

7.1.2. Anticoagulação apenas por até seis semanas no pós-parto

No pós-parto, indica-se a anticoagulação profilática nos casos de gestante com:

- a) Trombofilia de alto risco e sem história pessoal ou familiar de TEV;
- b) Trombofilia de baixo risco e com TEV em parente de primeiro grau; ou
- c) Histórico pessoal de TEV com baixo risco de recorrência (trauma, imobilização, cirurgia de longa duração, sem relação com anticoncepcional hormonal ou gravidez).

7.2. Anticoagulação Plena

Em casos de gestante com diagnóstico de SAF e trombose vascular ou com dois ou mais episódios de TEV é recomendada a anticoagulação plena.

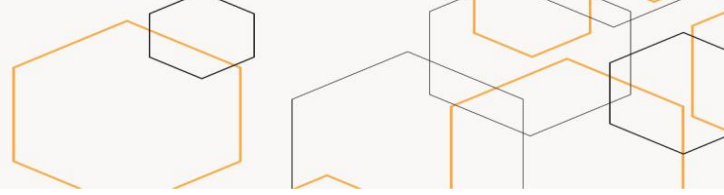
7.3. Fármacos

Neste protocolo, são preconizadas as seguintes apresentações dos medicamentos:

- Enoxaparina sódica - solução injetável de 40mg/0,4mL;
- Enoxaparina sódica - solução injetável de 60mg/0,6mL; e
- Ácido acetilsalicílico (AAS ou aspirina) – comprimidos de 100mg.

7.3.1. Enoxaparina

A enoxaparina sódica é uma heparina de baixo peso molecular obtida pela despolimerização alcalina do éster benzil heparina derivado da mucosa intestinal suína. Apresenta alta atividade anti-Xa (aproximadamente 100 UI/mg) e baixa atividade anti-IIa ou antitrombina (aproximadamente 28 UI/mg).



Essas atividades anticoagulantes são mediadas por antitrombina III (ATIII), resultando em atividade antitrombótica em humanos. Além da sua atividade anti-Xa/IIa, as propriedades antitrombótica e anti-inflamatória da enoxaparina foram identificadas em indivíduos saudáveis e em pacientes, bem como em modelos não clínicos. Estes incluem inibição ATIII-dependente de outros fatores de coagulação, como fator VIIa, indução da liberação do inibidor da Via do Fator Tecidual endógeno, assim como uma liberação reduzida de fator de von Willebrand do endotélio vascular para a circulação sanguínea. Estes fatores são conhecidos por contribuir para o efeito antitrombótico global da enoxaparina.

Enoxaparina sódica é um fármaco de baixa depuração, com média de clearance plasmático anti-Xa de 0,74 L/h após infusão intravenosa de 1,5 mg/kg em 6 horas. A eliminação parece ser monofásica, com meia-vida de aproximadamente 4 horas após uma dose subcutânea única, e até aproximadamente 7 horas após doses repetidas. O clearance renal dos fragmentos ativos representa aproximadamente 10% da dose administrada e a excreção renal total dos fragmentos ativos e não-ativos é de 40% da dose.

7.3.2. Ácido acetilsalicílico

O ácido acetilsalicílico inibe a agregação plaquetária bloqueando a síntese do tromboxano A₂ nas plaquetas. Seu mecanismo de ação baseia-se na inibição irreversível da ciclooxigenase (COX-1). Esse efeito inibitório é especialmente acentuado nas plaquetas, porque estas não são capazes de sintetizar novamente essa enzima. Acredita-se que o ácido acetilsalicílico tenha outros efeitos inibitórios sobre as plaquetas. Por essa razão é usado para várias indicações relativas ao sistema vascular.

Após a administração oral, o ácido acetilsalicílico é rápida e completamente absorvido pelo trato gastrointestinal. Durante e após a absorção, o ácido acetilsalicílico é convertido em ácido salicílico, seu principal metabólito ativo. Os níveis plasmáticos máximos de ácido acetilsalicílico são atingidos após 10 a 20 minutos e os de ácido salicílico após 0,3 a 2 horas. Tanto o ácido acetilsalicílico como o ácido salicílico ligam-se amplamente às proteínas plasmáticas e são rapidamente distribuídos a todas as partes do organismo.



O ácido salicílico passa para o leite materno e atravessa a placenta. O ácido salicílico é eliminado principalmente por metabolismo hepático; os metabólitos incluem o ácido salicílico, o glicuronídeo salicílico, o glicuronídeo salicílico, o ácido genticílico e o ácido genticílico. A cinética da eliminação do ácido salicílico é dependente da dose, uma vez que o metabolismo é limitado pela capacidade das enzimas hepáticas. Desse modo, a meia-vida de eliminação varia de 2 a 3 horas após doses baixas até cerca de 15 horas com doses altas. O ácido salicílico e seus metabólitos são excretados principalmente por via urinária.

7.4. Posologia

7.4.1. Anticoagulação profilática

- Enoxaparina sódica: dose única diária de 40 mg ou 60 mg (a depender do peso corporal da paciente) por via subcutânea, durante a gestação e até no máximo 6 semanas de pós-parto. ^{6,8,16,17}

Tabela 1: Dose profilática de enoxaparina sódica por peso da gestante

Peso da gestante	Dose profilática de enoxaparina sódica
Até 89 kg	40mg/dia
Acima de 90 kg	60 mg/dia

- AAS: 100mg, uma vez ao dia, por via oral, associado à enoxaparina sódica, nos casos de gestante com diagnóstico de SAF.

O AAS pode ser suspenso, a critério médico, a partir da 36.ª semana de gestação. ^{18,19}

7.4.2. Anticoagulação plena

Enoxaparina sódica: dose de 60 mg ou 80 mg, por via subcutânea a cada 12 horas, não podendo ultrapassar 160 mg/dia. ^{6,8,16,17,20}

Tabela 2: Dose plena de enoxaparina sódica por peso da gestante

Peso da gestante	Dose plena de enoxaparina sódica
Até 69 kg	60mg de 12 em 12 horas
Acima de 70 kg	80mg de 12 em 12 horas*

*a dose de 80 mg pode ser administrada com duas seringas de 40 mg.



O fluxograma para profilaxia de TEV em gestantes com trombofilia está detalhado na **Figura 1**.

7.5. Via de administração

A enoxaparina sódica deve ser administrada, exclusivamente, por via subcutânea, conforme as orientações contidas na bula do fabricante.

O ácido acetilsalicílico deve ser administrado, exclusivamente, por via oral.

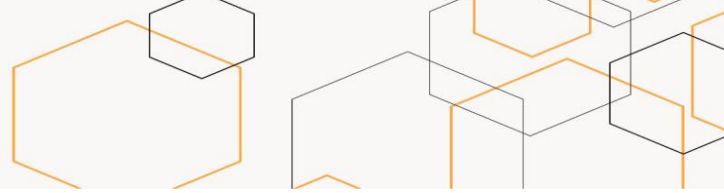
7.6. Preparo do local para administração da enoxaparina

O local recomendado para injeção é na gordura da parte inferior do abdômen, pelo menos 5 centímetros de distância do umbigo para fora e em ambos os lados. Antes da injeção, deve-se lavar as mãos e limpar (não esfregar) com álcool 70% o local selecionado para injeção. Selecionar um local diferente do abdômen inferior a cada aplicação, alternando o lado direito com o lado esquerdo e evitando áreas com presença de equimose (mancha na pele de coloração arroxeadada que indica extravasamento de sangue).

7.7. Contraindicações

7.7.1. Enoxaparina

- Hipersensibilidade à enoxaparina sódica, à heparina e seus derivados, inclusive outras heparinas de baixo peso molecular;
- História de trombocitopenia induzida por heparina mediada por imunidade (HIT) nos últimos 100 dias ou na presença de anticorpos circulantes;
- Hemorragias ativas de grande porte e condições com alto risco de desenvolvimento de hemorragia incontrolável, incluindo acidente vascular cerebral hemorrágico recente.



7.7.2. Ácido acetilsalicílico

- Hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico, a outros salicilatos ou a qualquer outro componente do produto;
- Histórico de asma induzida pela administração de salicilatos ou substâncias com ação similar, principalmente fármacos anti-inflamatórios não-esteroidais;
- Úlceras gastrintestinais agudas;
- Diátese hemorrágica;
- Insuficiência renal grave;
- Insuficiência hepática grave;
- Insuficiência cardíaca grave.

7.8. Tempo de Tratamento- Critérios de Interrupção

A profilaxia no período pré-natal, quando indicada, deve ser realizada precocemente desde o primeiro trimestre e o medicamento deve ser interrompido na fase latente do trabalho de parto. Deve ser reiniciada 6 a 12 horas após o parto vaginal.

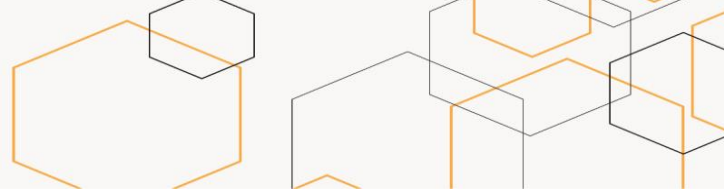
Nos casos de cesariana eletiva, os medicamentos devem ser interrompidos antes do parto.¹⁹ **Na dose profilática a suspensão deve ser feita 12 horas antes e na dose plena, 24 horas antes. A reintrodução deve ocorrer de 6 a 8 horas após a raquianestesia, peridural ou retirada do cateter peridural.**

A profilaxia no período pós-parto deve ser interrompida após 6 semanas do parto.⁶

7.9. Advertências e precauções

7.9.1. Enoxaparina

Assim como qualquer outra terapia anticoagulante, a enoxaparina deve ser utilizada com cautela em condições com alto risco de hemorragia, tais como: alterações na hemostasia; histórico de úlcera péptica; acidente vascular cerebral isquêmico recente; hipertensão arterial grave não controlada;



retinopatia diabética; neurocirurgia ou cirurgia oftálmica recente; uso concomitante de medicamentos que afetem a hemostasia. Não administrar enoxaparina por via intramuscular.¹⁸

7.9.2. Ácido acetilsalicílico

O ácido acetilsalicílico deve ser usado com cautela nos seguintes casos: hipersensibilidade a analgésicos, anti-inflamatórios ou antirreumáticos; Histórico de úlceras gastrintestinais, incluindo úlcera crônica ou recidivante ou histórico de sangramentos gastrintestinais; o uso concomitante de ácido acetilsalicílico e metotrexato em doses iguais ou maiores que 15 mg/semana é contraindicado.

Anticoagulantes, por exemplo, cumarina e heparina aumentando o risco de sangramento; em pacientes com insuficiência renal ou pacientes com insuficiência cardiovascular, uma vez que o ácido acetilsalicílico pode aumentar o risco de dano renal ou insuficiência renal aguda; Em pacientes que sofrem com deficiência de G6PD (glicose-6-fosfato desidrogenase), doença hereditária que afeta as células vermelhas do sangue, podendo induzir a hemólise (destruição das células sanguíneas) ou anemia hemolítica, com risco aumentado nos casos de dose alta, febre ou infecções agudas.

O uso concomitante de ácido acetilsalicílico e metotrexato em doses iguais ou maiores que 15 mg/semana é contraindicado; e o risco de sangramento é aumentado com o uso de anticoagulantes, como cumarina e heparina.

O ácido acetilsalicílico pode desencadear broncoespasmo e induzir ataques de asma ou outras reações de hipersensibilidade. Em doses baixas, o ácido acetilsalicílico reduz a excreção do ácido úrico. Essa redução pode desencadear crises de gota em pacientes predispostos.

Produtos contendo ácido acetilsalicílico não devem ser utilizados por crianças e adolescentes para quadros de infecções virais com ou sem febre, sem antes consultar um médico. Em certas doenças virais, especialmente as causadas por varicela e vírus influenza A e B, há risco da Síndrome de Reye, uma doença muito rara, mas com potencial risco para a vida do paciente, que requer ação médica imediata.

O risco pode aumentar quando o ácido acetilsalicílico é administrado concomitantemente na vigência desta doença embora a relação causal não tenha sido comprovada. Vômitos persistentes na vigência destas doenças podem ser um sinal de Síndrome de Reye.



7.10. Eventos adversos

Assim como com todos os anticoagulantes, a hemorragia é o principal evento adverso (EA) podendo ocorrer em qualquer local, principalmente na presença de fatores de risco associados, como lesões orgânicas suscetíveis a sangramento, procedimentos invasivos ou uso de associações medicamentosas que afetam a coagulação.

Outros eventos adversos menos comumente relatados em ensaios clínicos foram: trombocitose, trombocitopenia, hematoma, dor local, urticária, prurido, eritema, reação alérgica e aumento das enzimas hepáticas.

O AAS provoca efeitos gastrintestinais: dor abdominal, azia, náusea, vômito, úlcera e perfuração gastroduodenal. Hemorragia gastrintestinal oculta ou evidente (hematêmese, melena) que pode causar anemia por deficiência de ferro. Esse tipo de sangramento é mais comum quando a posologia é maior.

Também podem-se manifestar efeitos sobre o sistema nervoso central: tontura e zumbido, que geralmente indicam superdose; Da mesma forma, efeitos hematológicos: devido ao efeito sobre a agregação plaquetária, o ácido acetilsalicílico pode ser associado com aumento do risco de sangramento; Reações de hipersensibilidade: por exemplo, urticária, reações cutâneas, reações anafiláticas, asma e edema de Quincke.

7.11. Interações medicamentosas

7.11.1. Medicamento-medicamento

7.11.1.1. Enoxaparina

Recomenda-se a interrupção do uso de medicamentos que afetam a hemostasia antes do início do tratamento com enoxaparina, a menos que seu uso seja estritamente indicado. Tais medicamentos incluem: salicilatos sistêmicos, ácido acetilsalicílico e outros AINEs, incluindo o cetorolaco; dextrana 40, ticlopidina e clopidogrel; glicocorticoides sistêmicos; agentes trombolíticos e anticoagulantes;



outros agentes antiplaquetários, incluindo os antagonistas de glicoproteína IIb/IIIa. Em caso de indicação do uso de qualquer uma destas associações, deve-se utilizar enoxaparina sob cuidadoso monitoramento clínico e laboratorial quando apropriado.¹⁸

7.11.1.2. Ácido acetilsalicílico

Anticoagulantes, trombolíticos/outros inibidores da agregação plaquetária/hemostase: Aumento do risco de sangramento.

Outros anti-inflamatórios não esteroidais com salicilatos em doses elevadas: Aumento do risco de úlceras e sangramento gastrointestinal devido ao efeito sinérgico.

Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRIs): Aumento do risco de sangramento gastrointestinal superior, possivelmente em razão do efeito sinérgico.

Digoxina: Aumento das concentrações plasmáticas de digoxina em função da diminuição da excreção renal.

Antidiabéticos (como insulina e sulfonilureias): Aumento do efeito hipoglicêmico por altas doses do ácido acetilsalicílico pela ação hipoglicêmica do ácido acetilsalicílico e deslocamento da sulfonilureia de sua ligação nas proteínas plasmáticas.

Diuréticos em combinação com ácido acetilsalicílico em altas doses: Diminuição da filtração glomerular por diminuição da síntese renal de prostaglandina.

Glicocorticoides sistêmicos, exceto hidrocortisona usada como terapia de reposição na doença de Addison: Diminuição dos níveis de salicilato plasmático durante o tratamento com corticosteroide e risco de superdose de salicilato após interrupção do tratamento, devido ao aumento da eliminação de salicilatos pelos corticosteroides.

Inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) em combinação com ácido acetilsalicílico em altas doses: Diminuição da filtração glomerular por inibição das prostaglandinas vasodilatadoras. Além de diminuição do efeito anti-hipertensivo.

Ácido valproico: Aumento da toxicidade do ácido valproico devido ao deslocamento dos sítios de ligação com as proteínas.

Álcool: Aumento do dano à mucosa gastrointestinal e prolongamento do tempo de sangramento devido a efeitos aditivos do ácido acetilsalicílico e do álcool;

Uricosúricos (como benzbromarona, e probenecida): Diminuição do efeito uricosúrico (competição na eliminação renal tubular do ácido úrico).



7.11.2. Medicamento-exame laboratorial

Nas doses utilizadas na profilaxia do tromboembolismo venoso, enoxaparina não influencia significativamente o tempo de sangramento e os testes de coagulação sanguínea global, nem afeta a agregação plaquetária ou a ligação do fibrinogênio às plaquetas. Pode ocorrer aumento do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e do tempo de coagulação ativada (TCA) com a administração de doses mais altas. Aumentos no TTPa e TCA não estão linearmente correlacionados ao aumento da atividade antitrombótica de enoxaparina, sendo, portanto, inadequados e inseguros para monitoramento da atividade do medicamento.¹⁸

7.12. Antídoto em caso de hemorragias

Em caso de hemorragia, com perda de quantidade significativa de sangue e instabilidade hemodinâmica, a gestante em uso de enoxaparina deve ser encaminhada para unidades de urgência/emergência obstétricas para avaliação. Os efeitos anticoagulantes podem ser, em grande parte, neutralizados pela administração intravenosa lenta de protamina em ambiente hospitalar.¹⁸

A dose de protamina depende da dose de enoxaparina administrada, ou seja, 1 mg de protamina neutraliza parcialmente o efeito anticoagulante de 1 mg de enoxaparina, nas primeiras 8 horas após a administração.

Caso seja necessária uma segunda dose de protamina (após 8 horas da primeira administração) é indicada a infusão de 0,5 mg de protamina para 1 mg de enoxaparina.

Após 12 horas da injeção de enoxaparina, a administração da protamina pode não ser necessária. Entretanto, mesmo com doses elevadas de protamina, a atividade anti-Xa de enoxaparina nunca é completamente neutralizada (máximo de aproximadamente 60%).

Para pacientes com SAF, orienta-se cautela no uso de protamina, devido ao risco aumentado de ocorrer trombose.



8. MONITORAMENTO

O risco de trombocitopenia induzida por heparina (reação mediada por anticorpos) também existe com heparinas de baixo peso molecular. Pode ocorrer trombocitopenia, geralmente entre o 5º e 21º dia após o início do tratamento com enoxaparina, com diminuição significativa da contagem plaquetária (50% do valor inicial), podendo apresentar trombose ou outra sequela clínica e sem outras causas que justifiquem a trombocitopenia. Portanto, recomenda-se a realização do hemograma completo antes do início do tratamento¹⁸ e deve ser solicitado a cada 3 meses, após o início do anticoagulante. A contagem de plaquetas deve ser solicitada sempre que houver suspeita de trombose durante a terapia.¹⁵

A creatinina sérica deve ser solicitada em todas as gestantes em uso de anticoagulantes. Em pacientes com taxa de filtração glomerular abaixo de 30 mL/min, reavaliar o uso da enoxaparina.²¹

9. GESTÃO E CONTROLE

Devem ser considerados os critérios de inclusão e exclusão deste protocolo, assim como o uso dos medicamentos preconizados (doses prescritas e dispensadas, adequação terapêutica, duração e monitorização do tratamento).

As gestantes com risco aumentado para trombofilia devem ser encaminhadas para atenção especializada para o devido tratamento do quadro, a fim de que morbidades sejam minimizadas e mortalidade materna, fetal e peri-natal seja evitada.^{6,21} As gestantes, que tiveram o diagnóstico de trombofilia previamente à gestação e que já utilizavam ou não medicamentos também devem ser acompanhadas em serviço especializado.

Gestantes em uso de anticoagulante, prescrito antes da vigência deste Protocolo, deverão ser reavaliadas quanto aos critérios de sua inclusão nele estabelecidos.

A gestante que for encaminhada deve manter o acompanhamento concomitante com a equipe da Atenção Primária para garantir um cuidado adequado e integral. A troca de informações entre a Atenção Primária e serviços especializados por meio de instrumentos de “referência e contra referência” é essencial para definir a qualidade do cuidado ofertado.



Gestantes sob uso de anticoagulante durante o pré-natal devem ter o parto assistido em unidade hospitalar. Considerando que o parto cesáreo tem risco de TEV quatro vezes maior que o parto vaginal, recomenda-se que a via de parto deverá seguir os critérios obstétricos.

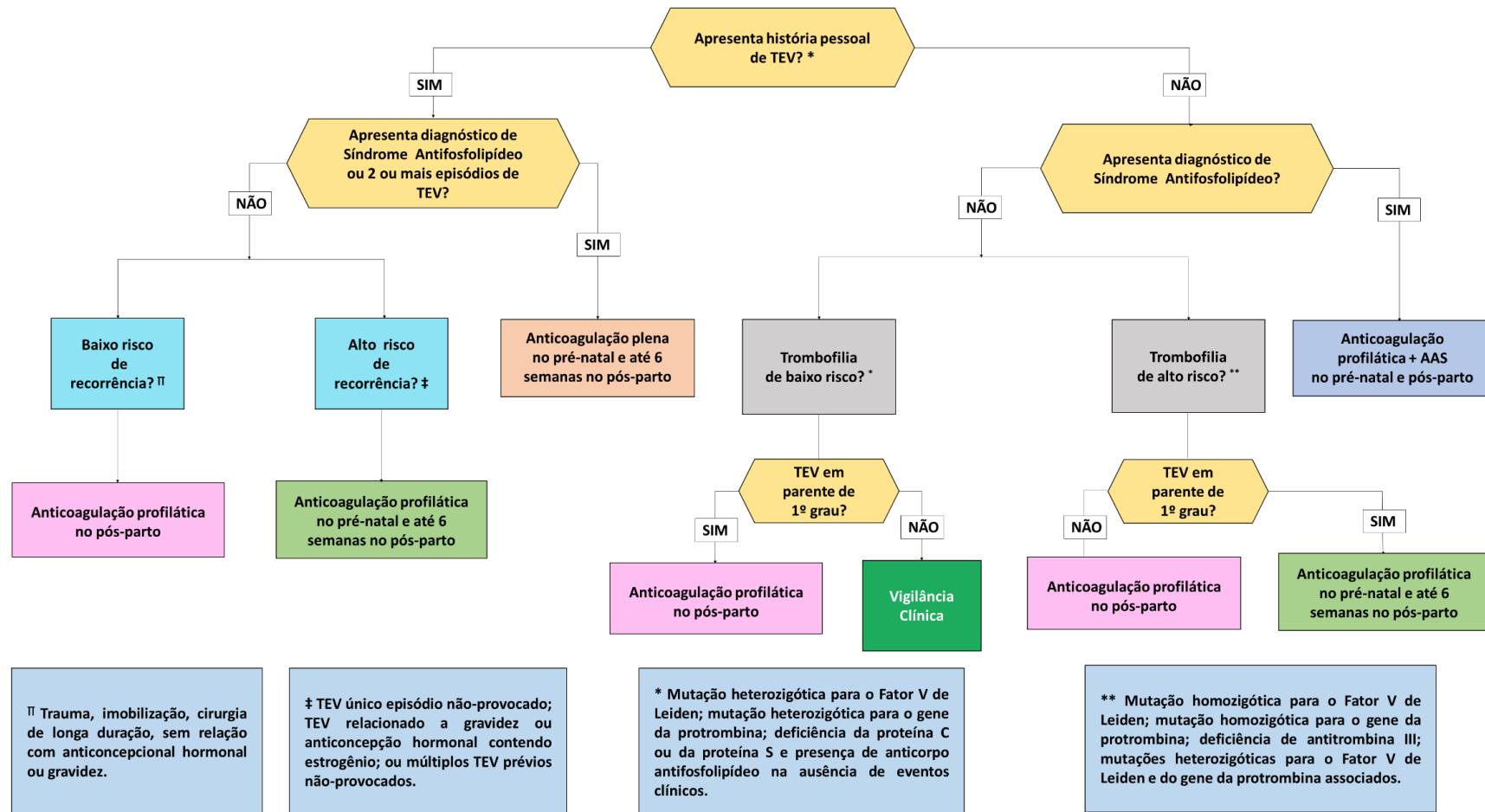
Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Os estados e municípios deverão manter atualizados os dados referentes aos registros de estoque, distribuição, dispensação e administração da enoxaparina e encaminhá-los ao Ministério da Saúde via Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (BNAFAR), conforme as normativas vigentes.²²

As orientações à Assistência Farmacêutica para a dispensação dos medicamentos preconizados neste PCDT encontram-se no Apêndice 1.

10. FLUXO DE TRATAMENTO

Figura 1: Fluxograma da prevenção de tromboembolismo venoso em gestantes com trombofilia



Fonte: CONITEC/2021

Legenda: TEV - Tromboembolismo venoso



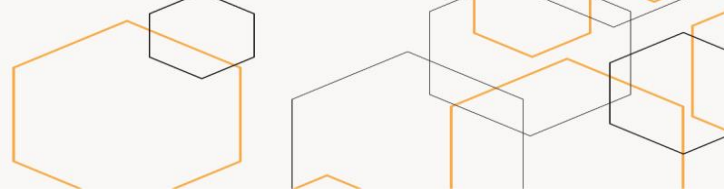
11. REFERÊNCIAS

1. Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM, Martinelli I. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus* [Internet]. 2011 [cited 2021 Jul 12];9(2):120. Available from: [/pmc/articles/PMC3096855/](#)
2. Oliveira ALML de, Marques MA. Profilaxia de tromboembolismo venoso na gestação. *J Vasc Bras* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2021 Jul 12];15(4):293. Available from: [/pmc/articles/PMC5829728/](#)
3. Devis P, Knuttinen MG. Deep venous thrombosis in pregnancy: Incidence, pathogenesis and endovascular management. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017 Dec 1;7:S300–19.
4. Ginsberg JS, Kowalchuk G, Hirsh J, Brill-Edwards P, Burrows R. Heparin Therapy During Pregnancy: Risks to the Fetus and Mother. *Arch Intern Med* [Internet]. 1989 Oct 1 [cited 2021 Jul 12];149(10):2233–6. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/612322>
5. A K. Postpartum venous thromboembolism prophylaxis may cause more harm than benefit: a critical analysis of international guidelines through an evidence-based lens. *BJOG* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2021 Jul 12];125(9):1109–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29512316/>
6. ACOG Practice Bulletin No. 196: Thromboembolism in Pregnancy. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2021 Jul 12];132(1):e1–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29939938/>
7. Battinelli EM, Marshall A, Connors JM. The Role of Thrombophilia in Pregnancy. 2013 [cited 2021 Jul 12];2013. Available from: <http://dx>.
8. ACOG Practice Bulletin No. 197: Inherited Thrombophilias in Pregnancy. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2021 Jul 12];132(1):e18–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29939939/>
9. D’Amico EA. Trombofilia: quando suspeitar e como investigar? *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 2003 Jan [cited 2021 Jul 12];49(1):7–8. Available from: <http://www.scielo.br/j/ramb/a/rJKwdntDYZ9pXttgtxBJwKH/?lang=pt>
10. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: Incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 May 1;194(5):1311–5.
11. Chan WS, Rey E, Kent NE, Corbett T, David M, Douglas MJ, et al. Venous Thromboembolism and Antithrombotic Therapy in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2014 Jun 1;36(6):527–53.
12. S M. Inherited thrombophilia: a double-edged sword. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr* [Internet]. 2016 [cited 2021 Jul 12];2016(1):1–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27913455/>
13. Nascimento CMDB, Machado AMN, Guerra JC de C, Zlotnik E, Campêlo DHC, Kauffman P, et al. Consensus on the investigation of thrombophilia in women and clinical management. *Einstein*



(Sao Paulo). 2019 Aug 19;17(3):eAE4510.

14. Danowski A, Rego J, Kakehasi AM, Funke A, de Carvalho JF, Lima IVS, et al. Guidelines for the treatment of antiphospholipid syndrome. *Rev Bras Reumatol (English Ed)*. 2013 Mar 1;53(2):184–92.
15. Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood* [Internet]. 2013 Jan 3 [cited 2021 Jul 12];121(1):38–47. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/121/1/38/1363464/zh800113000038.pdf>
16. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium Green-top Guideline No. 37a. 2015;
17. Bates SM, Greer A, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb 1;141(2):e691S-e736S.
18. Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. Clexane[®] (enoxaparina sódica) Bula do profissional de saúde. 2020;1–30. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
19. HUPE – Série Rotinas Hospitalares: Obstetrícia – 2ª Edição – EdUERJ – Editora da Universidade do Estado do Rio de Janeiro [Internet]. [cited 2021 Jul 12]. Available from: <https://eduerj.com/eng/?product=hupe-serie-rotinas-hospitalares-obstetricia-2a-edicao>
20. Rey E, Kent NE, Corbett T, Ab E, David M, Douglas MJ, et al. Venous Thromboembolism and Antithrombotic Therapy in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2014;36(308):527–53.
21. Eudes Oliveira da Silveira. Estudo de marcadores trombofílicos associados à gravidez de alto risco. Universidade do Estado do Amazonas. Universidade do Estado do Amazonas - UEA; 2016.
22. Ministério da Saúde do Brasil. Portaria de Consolidação n.o 1, de 28 de setembro de 2017 [Internet]. 2017 [cited 2021 Jul 12]. Available from: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0001_03_10_2017.html



TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Enoxaparina sódica e Ácido Acetilsalicílico

Eu, _____ (nome da paciente), declaro ter sido informada claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso da enoxaparina sódica e do ácido acetilsalicílico (AAS), indicados para a prevenção de tromboembolismo venoso em gestantes com trombofilia.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado (a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer a melhora dos sintomas e redução das complicações. E que também fui claramente informado (a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

- Evento adverso mais comum: hemorragia podendo ocorrer em qualquer local do corpo, principalmente na presença de fatores de risco associados, como lesões orgânicas suscetíveis a sangramento, procedimentos invasivos ou uso de associações medicamentosas que afetam a coagulação.
- Outros eventos adversos menos comumente relatados em ensaios clínicos foram: trombocitose, trombocitopenia, hematoma, dor local, aumento das enzimas hepáticas, urticária, prurido, eritema e reação alérgica.

Fui também claramente informada que devo comunicar a qualquer profissional de saúde, que faço uso de terapia anticoagulante, principalmente no caso de realização de procedimentos que haja risco de hemorragia (ex: procedimentos odontológicos ou médico-cirúrgicos).

Estou ciente de que o(s) medicamento(s) somente pode(m) ser utilizado(s) para a prevenção de tromboembolismo venoso em gestante com trombofilia, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei (a gestante continuará) a ser atendida, inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato. () Sim () Não

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

() enoxaparina sódica – solução injetável de 40mg/0,4mL

() enoxaparina sódica – solução injetável de 60mg/0,6mL

() ácido acetilsalicílico (aspirina ou AAS) – comprimidos de 100mg

Local:	Data:
Nome do paciente:	
Cartão Nacional de Saúde:	
Nome do responsável legal:	
Documento de identificação do responsável legal:	
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal	
Médico responsável:	CRM: _____ UF: _____
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____	



APÊNDICE 1

ORIENTAÇÕES À ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA PARA A DISPENSAÇÃO DE MEDICAMENTOS DO PCDT PARA PREVENÇÃO DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO EM GESTANTES COM TROMBOFILIA

CRITÉRIOS DE USO:

() **História pessoal de tromboembolismo venoso (TEV)**

(Anexar exame de imagem – ultrassonografia doppler colorido de vasos ou tomografia computadorizada ou ressonância magnética).

() **Síndrome Antifosfolípídeo (SAF)**

(Anexar laudo laboratorial: anticoagulante lúpico, anticardiolipina IgG e IgM ou Antibeta-2-glicoproteína I IgG e IgM).

() **Trombofilia hereditária de alto risco**

(Anexar laudo laboratorial: mutação homozigótica para o fator V de Leiden; mutação homozigótica para o gene da protrombina; deficiência da antitrombina III; mutações heterozigóticas para o fator V de Leiden e do gene da protrombina associadas).

() **Trombofilia hereditária de baixo risco**

(Anexar laudo laboratorial: mutação heterozigótica para o fator V de Leiden; mutação heterozigótica para o gene da protrombina; deficiência da proteína C ou da proteína S e presença de anticorpo antifosfolípídeo na ausência de eventos clínicos).

TERAPIA INDICADA:

() Anticoagulação profilática durante a gravidez e até seis semanas pós-parto.

- Enoxaparina sódica injetável em dose única diária de 40mg/dia ou 60 mg/dia, dependendo do peso corporal da paciente.

() Anticoagulação profilática no pós-parto.

- Enoxaparina sódica injetável em dose única diária de 40mg ou 60 mg dependendo do peso corporal da paciente.

() Anticoagulação profilática durante a gravidez e até seis semanas pós-parto + AAS

- Enoxaparina sódica injetável 40mg/dia ou 60 mg/dia dependendo do peso corporal da paciente + AAS comprimido 100mg/dia.

() Anticoagulação plena durante a gravidez e até seis semanas pós-parto.

- Enoxaparina sódica injetável de 60 mg ou 80 mg dependendo do peso corporal da paciente, a cada 12h, não podendo ultrapassar 160mg/dia.

NOTA: Em casos de gestante com diagnóstico de síndrome do anticorpo fosfolípídeo (SAF) e trombose vascular ou com dois ou mais episódios de TEV é recomendada a anticoagulação plena de 60 mg a 80 mg dependendo do peso corporal da paciente, a cada 12h, não podendo ultrapassar 160mg/dia.

Observações:

- 1) Para todas as gestantes, no **ato da primeira dispensação** deve ser apresentado e anexado ao processo o laudo de pelo menos um dos exames de comprovação do estado gestacional: dosagem de B-hCG urinário, dosagem de B-hGC sérico ou ultrassonografia transvaginal ou pélvica; posteriormente, **a cada 3 meses**, deverá ser apresentado laudo de médico assistente ou ginecologista responsável pelo pré-natal da gestante atestando sua condição clínica e **necessidade** de uso de enoxaparina.
- 2) No **laudo médico** devem constar as seguintes informações: nome da paciente, número de identidade, idade gestacional, descrição da condição clínica (informações sobre o diagnóstico da trombofilia) e justificativa da necessidade de anticoagulação, nome do médico responsável e data de emissão do laudo.
- 3) Este documento não substitui o Laudo de Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (LME).



APÊNDICE 2

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia após a incorporação da enoxaparina sódica 60 mg/0,6 mL- 2021

1. Escopo e finalidade da Diretriz

A atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para a Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia foi motivada pela incorporação no SUS do medicamento enoxaparina sódica 60mg/0,6mL, por meio da Portaria SCTIE-MS Nº 35, de 6 de julho de 2021 (Relatório de Recomendação Nº 627, de junho de 2021).

A partir da publicação do PCDT para a Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia em 2020 (Portaria Conjunta SAES/SCTIE Nº 04, de 12 de fevereiro de 2020), foi observada dificuldade dos gestores locais na aplicação do protocolo quanto ao esquema de anticoagulação plena: preconiza administração de 1 mg/Kg o medicamento enoxaparina sódica solução injetável de 40mg/0,4mL, alocado no grupo 1A do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), por via subcutânea, a cada 12h, desde que a dose diária de 160 mg não seja ultrapassada. No entanto, a seringa atualmente disponibilizada no SUS não é graduada, e não é possível direcionar a compra desse produto via pregão. Assim, há dificuldade de determinar o volume exato de medicamento a ser administrado nas gestantes que necessitam utilizar doses intermediárias de medicamento (41 a 79 mg / 81 a 119mg / 121 a 139 /etc.).

Essa questão foi comunicada ao Ministério da Saúde e subsidiou a elaboração de nova proposta de texto, apresentado inicialmente na 83ª Reunião da Subcomissão Técnica de PCDT (20 de outubro de 2020) e novamente na 84ª Reunião da Subcomissão Técnica de PCDT (25 de novembro de 2020). Foram avaliadas as quatro apresentações disponíveis no mercado (20 mg/0,2 mL; 40 mg/0,4 mL; 60 mg/0,6 mL; 80 mg/0,8 mL) e as doses recomendadas pelas principais associações que estudam a temática, conforme indicado a seguir:


Quadro A - Dose profilática

Guideline	DOSE MÍNIMA	OBESIDADE
SFMF (2020)	40 mg/dia	40 mg de 12/12h
ACOG (2018)	40 mg/dia	<i>Pode ser necessário alterar a dose</i>
SOGC (2014)	40 mg/dia	60mg/dia
ACCP (2012)	40 mg/dia	<i>Pode ser necessário alterar a dose</i>
RCOG (2015)	20 mg/dia < 50 kg 40 mg/dia 50 a 90 kg	60 mg/dia 91 a 130 kg 80 mg/dia 131 a 170 kg
Proposta do especialista/CPC DT	40 mg/dia até 90 kg	60 mg/dia > 90 kg

Quadro B - Dose plena

Guideline	Dose
ACOG (2018)	1mg/kg de 12/12h
SOGC (2014)	1mg/kg ou 1,5mg/kg de 12/12h
ACCP (2012)	1 mg/kg (ou 75%) de 12/12h
RCOG (2015)	<50 kg - 40 mg/dia ou 60mg de 12/12h 50 a 69 kg - 60 mg de 12/12h 70 a 89 kg - 80 mg de 12/12h
Proposta do especialista/CPCDT	Até 70 kg – 60 mg de 12/12h Acima de 70 kg – 80 mg de 12/12h

Considerando que as dosagens recomendadas para anticoagulação profilática e plena incluem posologias de 40 mg, 60 mg e 80 mg, sugeriu-se a aquisição de seringas de 40 mg e 60 mg que contemplariam todas as posologias recomendadas. A dose de 80 mg, de 12 em 12 horas, poderia ser administrada com duas seringas de 40 mg duas vezes ao dia e para as outras dosagens seria necessário apenas a administração de uma seringa nos intervalos descritos. Assim, seguiu-se com a proposta de alteração do esquema posológico com enoxaparina (a depender do peso corporal da paciente) para:

- ANTICOAGULAÇÃO PROFILÁTICA: dose única diária de 40 mg, ou 60 mg;
- ANTICOAGULAÇÃO PLENA: 60 mg ou 80 mg de 12 em 12 horas.

De forma a viabilizar essa alteração, foi submetida à Conitec a proposta de incorporação da enoxaparina de 60mg/0,6mL, com parecer favorável pelo Plenário (Relatório de Recomendação Nº



627, de junho de 2021) e, posteriormente, incorporação pelo Ministério da Saúde (Portaria SCTIE-MS Nº 35, de 6 de julho de 2021).

Adicionalmente, na 83ª Reunião da Subcomissão Técnica de PCDT foi retomada discussão sobre os exames necessários para a dispensação de enoxaparina, com a alteração de Observação 1, do Apêndice 1. Onde se lê: *“Para todas as gestantes, no ato da dispensação deve ser apresentado e anexado ao processo o laudo de pelo menos um dos exames de comprovação do estado gestacional: dosagem de B-hCG urinário, dosagem de B-hGC sérico ou ultrassonografia transvaginal ou pélvica”*; leia-se: *“Para todas as gestantes, no ato da primeira dispensação deve ser apresentado e anexado ao processo o laudo de pelo menos um dos exames de comprovação do estado gestacional: dosagem de B-hCG urinário, dosagem de B-hGC sérico ou ultrassonografia transvaginal ou pélvica; posteriormente, a cada 3 meses deverá ser apresentado laudo de médico assistente ou ginecologista responsável pelo pré-natal da gestante atestando sua condição clínica e necessidade de uso de enoxaparina”*.

2. Equipe de elaboração e partes interessadas

O Protocolo foi atualizado pela Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (CPCDT/DGITIS) com a revisão externa de especialistas da área.

Avaliação da Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Representante do DGITS fez uma apresentação sobre as adequações realizadas no referido PCDT aprovado previamente na Conitec, após questionamentos da Secretaria Estadual de Saúde do Espírito Santo e técnicos do DAF. Um dos questionamentos se referia às doses de enoxaparina recomendadas no PCDT. As secretarias adquiriram seringas de 40 mg/0,4 mL não graduadas e, portanto, não era possível a administração de doses que não fossem de 40 mg. Dessa forma, seguindo as evidências mais atuais, o DGITS com apoio do obstetra Guilherme de Jesus, definiu a dosagem recomendada por faixa de peso e recomendou que mulheres de até 89 Kg recebam a dose profilática quando indicada de 40 mg por dia; e as mulheres acima dos 90 Kg utilizem a dose de 60 mg por dia. No caso de doses plenas de enoxaparina, a recomendação é de mulheres de até 69 kg recebam a dose de 60 mg; e a partir dos 70 kg recebam a dose de 80 mg duas vezes ao dia. Dessa



forma as dosagens de 40 mg e de 60 mg são recomendadas no protocolo e as dosagens de 80 mg devem ser feitas com 2 seringas de 40 mg/0,4 mL.

Outra questão referida foi em relação a necessidade de exames de comprovação de gravidez a cada 3 meses para a liberação da medicação. A DGITS avaliou ser necessário os exames confirmatórios apenas na primeira dispensação e nas conseguintes, será necessário somente a apresentação de laudo médico confirmando a gestação e a condição clínica que necessite do uso da enoxaparina.

Não houve considerações sobre a proposta de texto apresentada.

Consulta pública

Não aplicável.

3. Busca da evidência e recomendações

O processo de atualização deste documento utilizou como base a versão vigente do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia, no âmbito do SUS (Portaria conjunta Nº4, de 12 de fevereiro de 2020), o qual manteve sua estrutura metodológica.

A Portaria SCTIE-MS Nº 35, de 6 de julho de 2021 tornou pública a decisão de incorporar a enoxaparina 60mg/0,6mL para a prevenção de tromboembolismo venoso em gestantes com trombofilia no âmbito do SUS e, deste modo, o medicamento encontra-se incluso neste PCDT. Neste sentido, foram utilizadas as buscas de evidência, resultados e referências do Relatório de Recomendação Nº 627, de junho de 2021, disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210708_Relatorio_627_Enoxaparina_trombofilia_P35.pdf.

Por fim, foram consideradas diretrizes nacionais e internacionais sobre a temática para a atualização das informações pertinentes.



Atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia após a incorporação da enoxaparina sódica 40 mg/0,4 mL- 2020

O processo de desenvolvimento deste Protocolo utilizou como base a Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde 37. A Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e o sítio eletrônico da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) foram consultados para a identificação das tecnologias disponíveis no Brasil e tecnologias demandadas ou recentemente incorporadas no SUS para o tratamento profilático de trombofilia em gestantes.

A Portaria nº 10/SCTIE/MS, de 25 de janeiro de 2018, tornou pública a decisão de incorporar a enoxaparina para o tratamento profilático de gestantes com trombofilia no âmbito do SUS e, deste modo, o medicamento encontra-se incluso neste PCDT. Neste sentido, este PCDT utilizou as buscas de evidência, resultados e referências do Relatório de Recomendação nº 335/2018, enoxaparina para gestantes com trombofilia, disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Enoxaparina_Gestantes_Trombofilia.pdf.

Para elaboração dos demais itens deste documento foram utilizados diretrizes internacionais e nacionais.



Conitec
Comissão Nacional de Incorporação
de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

**DISQUE
SAÚDE
136**



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

**Governo
Federal**