

## **HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR EM GESTANTES E PUÉRPERAS COM TROMBOFILIA**

**Demandante:** Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos SCTIE/MS

### **1. A DOENÇA**

#### **Aspectos epidemiológicos, demográficos e sociais.**

A trombofilia se caracteriza como um grupo de distúrbios da coagulação associados a uma predisposição a eventos trombóticos como trombose venosa profunda e embolia pulmonar potencialmente fatal<sup>18,21</sup>. Tais estados de hipercoagulabilidade podem ser adquiridos (aquelas associadas com anticorpos antifosfolípidios, geralmente anticorpos anticardiolipina e lupus anticoagulante) ou herdados geneticamente (como a mutação do fator V Leiden, a deficiência de anticoagulantes fisiológicos proteína C, proteína S e antitrombina e a mutação do gene protrombina G20210A)<sup>16</sup>. Dentre outras causas de trombofilias adquiridas, podem ser mencionadas: hemoglobinúria paroxística noturna, doenças mieloproliferativas, neoplasias, gravidez e puerpério, síndrome nefrótica, hiperviscosidade, uso de anticoncepcional oral e outros medicamentos, trauma e operações e imobilização prolongada<sup>10</sup>. Os distúrbios caracterizados pelas trombofilias estão fortemente associados com tromboembolismo venoso como trombose venosa profunda e embolia pulmonar potencialmente fatal<sup>14,21</sup>. Diversas publicações recentes relacionam as trombofilias a eventos obstétricos adversos, como retardo de crescimento fetal intrauterino, natimortalidade, início precoce de pré-eclâmpsia grave e decolamento de placenta<sup>2,14,16,18,21</sup>.

Por tratar-se de um grupo amplo de situações, há limitação quanto às informações epidemiológicas específicas. Kupferminc e colegas<sup>15</sup> encontraram alguma forma de trombofilia adquirida ou hereditária em 65% das mulheres que apresentavam pré-eclâmpsia, retardo do crescimento intrauterino, natimortos ou descolamento prematuro de placenta. Alfirevic e colegas<sup>2</sup> observaram que, apesar de uma maior probabilidade de um rastreamento positivo para trombofilia em mulheres com eventos adversos obstétricos como pré-eclâmpsia/eclâmpsia, descolamento prematuro de placenta, retardo de crescimento intrauterino ou natimortos inexplicados, ainda faltariam evidências para esclarecer o quanto a trombofilia estaria relacionada a cada tipo de evento. Robertson e colegas<sup>18</sup>, em revisão sistemática, corroboraram tais impressões, concluindo que apesar do aumento no risco relativo, o risco absoluto de trombose venosa profunda e eventos adversos obstétricos permaneceria baixo, com insuficiente evidência de benefício de intervenções antitrombóticas para guiar a terapia e sem justificativa clínica para o rastreamento sistemático de trombofilia na gravidez.

## 2. DESCRIÇÃO DO TRATAMENTO AVALIADO E ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS

**Heparina de baixo peso molecular:** O uso da heparina de baixo peso molecular em gestantes (e puérperas) pode ser observado em diversas situações, como: 1. Tratamento de tromboembolismo venoso; 2. Trombopprofilaxia e 3. Prevenção de eventos obstétricos adversos (pre-eclâmpsia, retardo de crescimento fetal intrauterino, natimortos, abortamentos de repetição e outros)<sup>7,16</sup>.

As heparinas de baixo peso molecular, também chamadas fracionadas, incluem enoxaparina, nadroparina, certoparina, longiparina, dalteparina, ardeparina, bemiparina, reviparina e tinzaparina<sup>22</sup>. Heparina não-fracionada pode ser usada em

doses plenas (24.000 a 32.000 UI em 24 horas) por infusão intravenosa e em esquemas de baixas doses ou “minidoses” que correspondem à administração subcutânea de 5.000 UI a cada oito ou doze horas, mantendo a heparinemia entre 0,05 e 0,15 UI/ml, constituindo esquema profilático<sup>22</sup>.

As diferentes frações de heparina, com aproximadamente 1/3 de seu peso molecular, são administradas por via subcutânea, em doses variáveis, a cada oito ou doze horas. Têm insuficiente comprimento para catalisar a inibição de trombina, produzindo efeito anticoagulante mediante inibição de fator Xa, assim como o faz a heparina subcutânea em minidoses<sup>22</sup>. Em ambos os casos, o efeito consiste em não permitir hipercoagulabilidade, sem causar hipocoagulabilidade, que acarreta risco aumentado de sangramento. Por apresentarem diferentes tamanhos, as heparinas de baixo peso molecular não se comportam igualmente, não havendo efeito de classe. Já a heparina não-fracionada pode ser usada em doses plenas (24.000 a 32.000 UI em 24 horas) por infusão intravenosa e em esquemas de baixas doses ou “minidoses” que correspondem à administração subcutânea de 5.000 UI a cada oito ou doze horas, mantendo a heparinemia entre 0,05 e 0,15 UI/ml, constituindo esquema profilático<sup>22</sup>.

As vantagens apregoadas para as heparinas de baixo peso molecular consistem em mais fácil esquema de administração, não necessidade de monitoramento laboratorial e menor risco de sangramento. No entanto, a administração é muito similar à da heparina em minidoses no que se refere a via e intervalo entre doses<sup>22</sup>. Quanto aos riscos, os acarretados por esquemas de minidoses, seriam muito pequenos. O ajuste de doses por meio do monitoramento do tempo parcial de tromboplastina ativada (TTPA) é menos importante porque ambas as intervenções (heparina não-fracionada em minidoses e heparinas de baixo peso molecular) causam menos hipocoagulabilidade<sup>22</sup>. O uso de heparinas fracionadas permitiria tratamento domiciliar em algumas circunstâncias o que, apesar do alto custo das preparações em comparação à heparina não-fracionada, reduziria o gasto total com os cuidados hospitalares<sup>22</sup>. Comparativamente ao emprego de heparina não-fracionada em

anticoagulação plena (altas doses, infusão intravenosa contínua), as fracionadas apresentariam maior comodidade de administração e menor risco de sangramento, já que não prolongam testes de coagulação in vitro. Daí a ausência de necessidade de monitorizar o efeito anticoagulante<sup>22</sup>.

O Manual Técnico Gestão de Alto Risco, da Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde (5a Edição 2010)<sup>7</sup>, preconiza a anticoagulação profilática com heparina de baixo peso molecular por via subcutânea em gestantes com síndrome antifosfolípide ou trombofilia hereditária<sup>7</sup>. O início da profilaxia estaria recomendado, preferencialmente, na segunda fase do ciclo menstrual de possível concepção, e mantida caso a gestação aconteça. Se a gestação ocorrer na ausência da profilaxia, tal cuidado deveria ser iniciado o mais precocemente possível, segundo o Manual<sup>7</sup>. As doses recomendadas seriam de 40mg por dia para enoxaparina ou 5.000 UI por dia de dalteparina ou 1.850 UI por dia de nadroparina. Na impossibilidade de uso da heparina de baixo peso molecular, poderia ser utilizada a heparina não fracionada, na dose de 2.500 a 5.000 UI de 12 em 12 horas, de forma a não alterar o TTPA (tempo de tromboplastina parcial ativada)<sup>7</sup>. As mulheres que receberam heparina na gestação deveriam reiniciar o uso de 8 a 12 horas após o parto<sup>7</sup>. A heparina deveria ser mantida, na mesma dose, por seis semanas no puerpério<sup>7</sup>.

**Registro Anvisa**

Em consulta à página da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa, na rede mundial de computadores ([www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)), foram identificados registros de diversas heparinas de baixo peso molecular, conforme a Tabela 2:

<b>Tabela 2 – Informações sobre registro junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária</b>
<p><b>Enoxaparina sódica:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ CLEXANE Registro 113000276 Processo 2500001700788 Empresa SANOFI-AVENTIS FARMACÊUTICA LTDA CNPJ - 02.685.377/0001-57 Vencimento 10/2012</li> <li>○ CUTENOX Registro 100630188 Processo 253510316840113 Empresa INSTITUTO BIOQUIMICO INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA – CNPJ 33.258.401/0001-03 Vencimento 07/2012</li> <li>○ ENDOCRIS Registro 102980373 Process 25351317635200850 Empresa CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA. - CNPJ 44.734.671/0001-51 Vencimento 10/2014</li> <li>○ Enoxalow Registro 116370071 Processo 25351367708200510 Empresa BLAUSIEGEL INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA – CNPJ 58.430.828/0001-60 Vencimento 02/2014</li> <li>○ HEPTRON Registro 137640078 Processo 253510340240112 Empresa ASPEN PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA – CNPJ 02.433.631/0001-20 Vencimento 05/2013</li> <li>○ Versa Registro 100431016 Processo 25351189816200707 Empresa EUROFARMA LABORATÓRIOS S/A – CNPJ 61.190.096/0001-92 Vencimento 03/2014</li> </ul>
<p><b>Nadroparina cálcica:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ FRAXIPARINA Registro 101070265 Processo 25351167644200621 Empresa GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA – CNPJ 33.247.743/0001-10 Vencimento 01/2013</li> </ul>
<p><b>Dalteparina sódica:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ FRAGMIN Registro 102160234 Processo 25351029949200474 Empresa LABORATORIOS PFIZER LTDA. - CNPJ 46.070.868/0001-69 Vencimento 02/2012</li> </ul>
<p><b>Para ardeparina, bemiparina sódica, certoparina, longiparina, reviparina sódica e tinzaparina, não foi localizado o respectivo registro junto à Anvisa.</b></p>

### Alternativas terapêuticas

Dentre as alternativas terapêuticas para a profilaxia ou tratamento de eventos relacionados à trombofilia, algumas opções descritas na literatura científica internacional (e inclusive utilizados como comparadores em estudos clínicos) são:

**Heparina não fracionada**<sup>3,7,16,19</sup> – A heparina não fracionada não cruza a placenta e, portanto, não teria o potencial de causar sangramento fetal ou teratogenicidade. Considerada segura para o feto. Pode ser utilizada na gestação tanto na trombopprofilaxia quanto no tratamento de tromboembolismo. No uso profilático, é tipicamente administrada por via subcutânea, duas ou três vezes ao dia, em doses fixas ou ajustadas para um nível específico de anti-Xa (dose profilática ou intermediária de heparina não fracionada). Quando utilizada em doses terapêuticas, a heparina não fracionada é administrada tanto intravenosa em infusão contínua com dosagem ajustada para atingir um alvo terapêutico de tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) ou em injeções subcutâneas duas vezes ao dia em doses suficientes para atingir um TTPA terapêutico 6 horas após a injeção.

**Aspirina**<sup>3,7,14,17,18</sup> – A segurança do uso da aspirina no primeiro trimestre da gestação permanece incerta. As evidências disponíveis sugerem que o uso da aspirina em baixas doses (50 a 100mg/dia) seria seguro para o feto nas situações em que houver indicação materna, particularmente nos segundo e terceiro trimestres da gravidez.

**Controle clínico (ou não utilização de trombopprofilaxia)**<sup>3,14,17,18</sup> – Diversos estudos apresentam o seguimento clínico cuidadoso, sem trombopprofilaxia, como uma opção terapêutica, conforme o risco avaliado de eventos tromboembólicos. Em tais estudos, não foi observada diferença significativa em relação a desfechos clínicos como número de eventos tromboembólicos, transfusões sanguíneas, osteoporose sintomática, perdas fetais ou trombocitopenia.

### Bases de dados e estratégia de busca

Os descritores MeSH<sup>1</sup> utilizados para realizar a busca por evidências científicas em bases de dados eletrônicas foram "Thrombophilia"[Mesh], "Pregnancy"[Mesh], e "Heparin, Low-Molecular-Weight"[Mesh]. A estratégia de busca por evidências científicas utilizada nas bases de dados está apresentada na tabela 3.

Tabela 3: Pesquisa em bases de dados eletrônicas realizada em 10/02/2012				
Base	Expressão de busca	Localizados	Selecionados	Recuperados
Cochrane (via BVS)	"thrombophilia"	13	2	Tooher e cols <sup>19</sup> Walker e cols <sup>21</sup>
	"pregnancy and low and molecular and weight and heparin"	20	1	Che Yaakob e cols <sup>9</sup>
Medline (via Pubmed)	systematic[sb] AND "Pregnancy"[Mesh] AND "Heparin, Low-Molecular-Weight"[Mesh] Limits: published in the last 10 years	37	4	Mantha e cols <sup>17</sup> Kaandorp e cols <sup>14</sup> Bates e cols <sup>4</sup> Greer e cols <sup>11</sup>
	systematic[sb] AND (((("Thrombophilia"[Mesh]) AND "Pregnancy"[Mesh]) AND "Heparin, Low-Molecular-Weight"[Mesh])	9	2	Bates e cols <sup>4</sup> Kaandorp e cols <sup>14</sup>
	(Therapy/Narrow[filter]) AND (((("Thrombophilia"[Mesh]) AND "Pregnancy"[Mesh]))	19	2	Visser e cols <sup>20</sup> Abou Nassar e cols <sup>1</sup>
Tripdatabase	"thrombophilia" and "pregnancy"	10	3	Mantha e cols <sup>17</sup> Walker e cols <sup>21</sup> Kaandorp e cols <sup>14</sup>
Center for Reviews and Dissemination	"thrombophilia"	28	2	Mantha e cols <sup>17</sup> Kaandorp e cols <sup>14</sup>

Além das estratégias descritas, foram realizadas buscas complementares, incluindo referências cruzadas, busca por protocolos clínicos ou diretrizes e avaliações de tecnologias em saúde, que resultaram na identificação de uma avaliação de tecnologia em saúde com revisão sistemática<sup>18</sup>, uma síntese de evidências<sup>16</sup> e uma diretriz clínica<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Medical Subject Headings

### 3. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS

Por se tratar de uma questão sobre a eficácia e segurança de um tratamento de determinada situação clínica, as evidências científicas de maior qualidade são as revisões sistemáticas de estudos clínicos controlados randomizados, seguidas de ensaios clínicos controlados randomizados. O principal critério de seleção para esse parecer é que o desenho do estudo contemplasse uma dessas classificações.

Apenas estudos incluindo pacientes gestantes ou puérperas com trombofilia tratadas com heparina de baixo peso molecular foram considerados. Avaliações de tecnologia em saúde sobre a eficácia da heparina de baixo peso molecular em pacientes gestantes ou puérperas com trombofilia também foram pesquisadas.

Alguns critérios de exclusão foram determinados: registros de ensaios controlados em andamento, estudos de custo-efetividade, avaliações econômicas, revisões narrativas ou estudos de fase I ou II.

Com base nesses critérios de inclusão e exclusão, foram selecionadas 5 (cinco) revisões sistemáticas aplicáveis ao tema<sup>9,14,17,19,21</sup>. Foram excluídos estudos com as seguintes características: revisão narrativa, revisão sobre outro tratamento, revisão de ensaios pré-clínicos e clínicos primários, inclusão de pacientes que não apresentavam trombofilia, revisão sistemática sobre outros tratamentos para a trombofilia, estudos de fase I ou II, dentre outras.

Visando complementar a busca por evidências publicadas após a busca realizada pela revisão sistemática, foram verificados estudos posteriores à data informada na revisão sistemática. No entanto, nenhum outro estudo clínico controlado randomizado foi localizado, com os parâmetros estabelecidos (uso da heparina de baixo peso molecular comparado ao uso da heparina não fracionada em gestantes ou puérperas portadoras de trombofilia, com avaliação de desfechos clínicos relevantes).

Dois outros ensaios clínicos foram localizados, mas não contemplavam os objetivos do protocolo porque um deles avaliou apenas desfechos laboratoriais e comparou uso da heparina de baixo peso molecular com o não tratamento<sup>1</sup> e o outro, em mulheres com antecedentes de abortos de repetição, avaliou o uso de heparina de baixo peso molecular comparado com o uso associado à aspirina em baixa-dose, com o uso associado a placebo e com o uso da aspirina em baixa-dose, considerando como desfecho o índice de nascimentos vivos<sup>20</sup>.

#### **4. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA**

Para a avaliação da qualidade da evidência apresentada, utilizou-se o modelo para avaliação da qualidade de revisões sistemáticas proposto por Guyatt e Rennie<sup>12</sup>.

Os estudos selecionados apresentam nível de evidência “1”, por serem revisões sistemática de boa qualidade. No entanto, ficou evidente a falta de estudos randomizados controlados de boa qualidade metodológica para a pergunta proposta a este parecer.

Diante da qualidade das evidências, este parecer apresenta intensidade “A” para as recomendações apresentadas, de acordo com os níveis de evidência estabelecidos pelo Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence<sup>13</sup>. O resultado da avaliação da qualidade da evidência está descrito na tabela 4.

**Tabela 4: Resultado da avaliação da qualidade das revisões sistemáticas incluídas no PTC**

Parâmetros	Tooher e cols <sup>19</sup>	Walker e cols <sup>21</sup>	Kaandorp e cols <sup>14</sup>	Che Yaakob e cols <sup>9</sup>	Mantha e cols <sup>17</sup>
A revisão se baseou numa pergunta estruturada, explícita e sensível?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
A busca por estudos relevantes foi detalhada e completa?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Os estudos primários apresentavam qualidade metodológica adequada para a pergunta?	Não. Foram descritas limitações sobre métodos de randomização, cegamento, características iniciais dos grupos e protocolos de tratamento. Também foram apontadas amostras pequenas para as análises propostas	Não. Não foram localizados estudos que preenchessem os critérios de inclusão	Não. Apenas dois estudos foram incluídos, sendo que um deles foi aberto e no outro não houve descrição do método de randomização e o sigilo da alocação não ficou claro.	Não. Não foram localizados estudos que preenchessem os critérios de inclusão.	Não. Dos cinco estudos incluídos, quatro receberam escore de Jadad =3 (um estudo teve escore de Jadad =2). Todos os estudos foram abertos.
A avaliação dos estudos incluídos pode ser reproduzida?	Sim	Não se aplica	Sim	Não se aplica	Sim
Os resultados foram semelhantes de estudo para estudo?	Não	Não se aplica	Sim	Não se aplica	Não. Foi descrita heterogeneidade significativa ( $I^2=90.4\%$ P=0.000)
O estudo apresentou estimativa de precisão para os efeitos do tratamento / exposição?	Sim	Não se aplica	Sim	Não se aplica	Não
O desfecho apresentado pelo estudo é relevante clinicamente?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Os potenciais conflitos de interesse foram declarados?	Não	Sim	Não	Sim	Sim

Adaptado de GUYATT, G., RENNIE, D. Diretrizes para Utilização de Literatura Médica – Fundamentos para a Prática Clínica da Medicina Baseada em Evidências. Editora Artmed, 1ª Edição. Porto Alegre, 2006.

## 5. RESULTADOS

### Apresentação dos resultados dos estudos

Os resultados das revisões sistemáticas selecionadas estão apresentados na tabela 5.

Tabela 5: Resultados das revisões sistemáticas selecionadas			
ESTUDO	TIPO DE ESTUDO/ POPULAÇÃO	PARÂMETROS	RESULTADOS (IC95%)
Tooher e cols <sup>19</sup>	13 ECR Grávidas ou puérperas com risco aumentado de doença tromboembólica venosa (inclusive trombofilia adquirida ou hereditária)	<b>Trombopprofilaxia antenatal:</b> Número de eventos tromboembólicos  Transfusões sanguíneas, osteoporose sintomática, perdas fetais ou trombocitopenia  Episódios de sangramento	LMWH ou UFH vs placebo NS LMWH vs UFH NS  LMWH ou UFH vs placebo NS LMWH vs UFH NS  LMWH vs UFH elevada heterogeneidade
Walker e cols <sup>21</sup>	ECR (Nenhum incluído) Grávidas com diagnóstico de distúrbio trombofílico	Natimortalidade Recém nascido pequeno para idade gestacional Descolamento de placenta Pré-eclâmpsia Doença tromboembólica Eventos adversos	Nenhum estudo foi incluído  Observação: Em atualização, realizada em julho de 2007, foi verificado o estudo de Abou-Nassar 2007, sem dados clínicos relatados.  Busca atualizada em 1 de outubro de 2009, com 17 estudos aguardando classificação..
Kaandorp e cols <sup>14</sup>	2 ECR Grávidas ou mulheres desejando engravidar, com história de pelo menos dois abortamentos sem outra causa aparente além de trombofilia adquirida	Índice de nascimentos vivos  Parto pré-termo  Complicações obstétricas Malformações congênitas Eventos adversos Complicações tromboembólicas	Aspirina baixa-dose vs LMWH NS Aspirina baixa-dose VS placebo NS  Aspirina baixa-dose vs LMWH NS Aspirina baixa-dose vs LMWH NS  NA NA Observações: No estudo Aspirina baixa-dose vs LMWH , a amostra foi muito pequena para avaliar eventos como trombocitopenia com trombose e sangramento. O tempo de seguimento foi considerado insuficiente para avaliar hipercoagulabilidade após retirada da LMWH.
Che Yaakob e cols <sup>9</sup>	ECR Grávidas com trombose venosa profunda - TVP(diagnóstico clínico ou imagem radiológica)	Propagação ou resolução da TVP Desfecho combinado de eventos adversos graves (embolia pulmonar, acidente vascular cerebral ou morte) Embolia pulmonar Mortalidade	Nenhum estudo foi incluído

		Acidente vascular cerebral ou hemorragia intracerebral	
Mantha e cols <sup>17</sup>	5 ECR Grávidas com história de dois ou mais abortamentos ou uma perda fetal tardia.	Nascimentos vivos	Houve heterogeneidade importante entre os estudos, tanto estatística quanto clínica, prejudicando a análise dos resultados.
Legenda: ECR – Ensaio Clínico Randomizado; TVP – Trombose Venosa Profunda; LMWH (Low Molecular Weight Heparin) – Heparina de baixo peso molecular; NA – Não avaliado; NS – Não significativo; UFH (Unfractionated Heparin) – Heparina não fracionada; vs - versus.			

### Interpretação dos resultados

As revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados apresentaram nível de evidência “1”. As cinco revisões sistemáticas buscaram responder diferentes aspectos propostos ao presente parecer.

Na revisão de Toohar e colegas<sup>19</sup>, foram comparadas as heparinas de baixo peso molecular e a heparina não fracionada, em relação a desfechos como número de eventos tromboembólicos, transfusões sangüíneas, osteoporose sintomática, perdas fetais ou trombocitopenia episódios de sangramento em mulheres grávidas ou puérperas com risco aumentado de doença tromboembólica venosa (inclusive trombofilia adquirida ou hereditária). Não foi demonstrada nenhuma diferença significativa quando comparadas ambas abordagens.

Na revisão sistemática realizada por Walker e colegas<sup>21</sup>, visando avaliar os efeitos da heparina em desfechos clínicos obstétricos (natimortalidade, recém nascido pequeno para idade gestacional, descolamento de placenta, pré-eclâmpsia, doença tromboembólica e demais eventos adversos) em mulheres grávidas com trombofilias hereditárias ou adquiridas, nenhum estudo concluído preencheu os critérios de inclusão. Uma nova busca foi realizada em outubro de 2009, sendo localizados vários estudos em andamento, aguardando publicação ou classificação. Um deles foi publicado<sup>1</sup>, mas não acrescentou dados clínicos relevantes que pudessem ser aproveitados.

Na revisão de Kaandorp e colegas<sup>14</sup>, foram incluídos apenas dois ensaios clínicos randomizados, com mulheres grávidas ou desejando engravidar, com história

de pelo menos dois abortamentos sem outra causa aparente além de trombofilia adquirida, comparando o uso de aspirina em baixa-dose e o uso de heparina de baixo peso molecular. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos quando analisados desfechos como índice de nascimentos vivos, parto pré-termo, complicações obstétricas e malformações congênitas. No estudo aspirina baixa-dose comparada com heparina de baixo peso molecular, a amostra foi considerada muito pequena para avaliar eventos como trombocitopenia com trombose e sangramento. O tempo de seguimento foi considerado insuficiente para avaliar hipercoagulabilidade após retirada da heparina de baixo peso molecular.

Na revisão sistemática proposta por Che Yaakobe colegas<sup>9</sup>, avaliando os efeitos da terapia anticoagulante (heparina de baixo peso molecular, heparina não fracionada e warfarina) no tratamento da trombose venosa profunda em grávidas, não foi localizado estudo clínico randomizado que preenchesse os critérios de inclusão.

Na revisão sistemática de Mantha e colegas<sup>17</sup>, foram incluídos cinco estudos, avaliando o uso de heparina de baixo peso molecular em mulheres com dois ou mais abortos de repetição ou uma perda fetal tardia. Houve variação na avaliação de trombofilia entre os estudos e diversos outros critérios de inclusão, resultando em elevada heterogeneidade entre os estudos, tanto estatística quanto clínica, prejudicando a análise comparativa dos resultados. (Q-value = 41.7,  $I^2=90.4\%$ , P=0.000).

## 6. CONCLUSÕES

Atualmente, o Ministério da Saúde recomenda o uso da heparina de baixo peso molecular em mulheres grávidas com trombofilia<sup>7</sup>. Diversos outros protocolos clínicos e diretrizes de utilização internacionais também propõem o uso da heparina de baixo peso molecular em indicações específicas relacionadas a mulheres grávidas com trombofilia<sup>3,7,16</sup>.

No entanto, os estudos localizados demonstraram claramente a limitação das evidências científicas atualmente disponíveis sobre alguma vantagem clínica ou obstétrica da heparina de baixo peso molecular em relação à heparina não fracionada, quando analisados os quesitos fundamentais de segurança ou eficácia.

Duas revisões sistemáticas<sup>9,21</sup> não localizaram sequer um estudo de boa qualidade que preenchesse os critérios de inclusão propostos.

Portanto, até o momento, com grau de recomendação “A”, a melhor evidência científica disponível sugere que não haveria diferença, em termos de segurança e eficácia, quando comparado o uso da heparina de baixo peso molecular em relação à heparina não fracionada em mulheres grávidas com trombofilia. Deve-se destacar, no entanto, que há uma lacuna importante em termos de evidências científicas de boa qualidade e que, inclusive, foram identificados estudos que não demonstraram superioridade do uso de heparinas de baixo peso molecular quando comparados a placebo ou não tratamento.

Para avaliar uma possível superioridade da heparina de baixo peso molecular em relação à heparina não fracionada em mulheres grávidas com trombofilia, ainda são necessários estudos clínicos randomizados controlados com boa qualidade metodológica, incluindo randomização, grupo controle e seguimento adequado.

Há a possibilidade de que, dentre os estudos em andamento (ou já concluídos e ainda não publicados), sejam apresentadas evidências científicas que possam colaborar na resposta das questões ainda pendentes de esclarecimentos.

Recomendação fraca contra a tecnologia, considerando aspectos de segurança e eficácia.

## **7. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC**

Os membros da CONITEC presentes na 7ª reunião do plenário do dia 02/08/2012 apreciaram a proposta de incorporação da heparina de baixo peso molecular em gestantes e puérperas com trombofilia e, decidiram, por unanimidade, pela não incorporação do medicamento.

## **8. CONSULTA PÚBLICA**

A consulta pública foi realizada do dia 06/03/2013 ao dia 26/03/2013. Foram recebidas 2 contribuições, ambas não agregaram observações e sugestões. Concluindo assim, limitações das evidências científicas atualmente disponíveis sobre alguma vantagem clínica ou obstétrica da heparina de baixo peso molecular em relação à heparina não fracionada, quando analisados os quesitos fundamentais de segurança ou eficácia.

## **9. DELIBERAÇÃO FINAL**

Os membros da CONITEC presentes na 14ª reunião do plenário do dia 03/05/2013 apreciaram a proposta de incorporação do heparina de baixo peso molecular para tratamento de gestantes e puérperas com trombofilia e decidiram, por unanimidade, não recomendar o medicamento.

Foi assinado o REGISTRO DE DELIBERAÇÃO Nº 45/2013 – Pela não incorporação da tecnologia

## **10. DECISÃO**

### **PORTARIA Nº 32, DE 3 DE JULHO DE 2013**

Torna pública a decisão de não incorporar a heparina de baixo peso molecular para o tratamento de gestantes e puérperas com trombofilia no Sistema Único de Saúde (SUS).

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica não incorporada a heparina de baixo peso molecular para o tratamento de gestantes e puérperas com trombofilia no Sistema Único de Saúde (SUS).

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre esse medicamento estará disponível no endereço eletrônico: [http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id\\_area=1611](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1611).

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

**Publicação no Diário Oficial da União: D.O.U. Nº 127, de 4 de julho de 2013, pág. 45.**

## 11. REFERÊNCIAS

1. Abou-Nassar K, Kovacs MJ, Kahn SR, Wells P, Doucette S, Ramsay T, Clement AM, Khurana R, Mackinnon K, Blostein M, Solymoss S, Kingdom J, Sermer M, Rey E, Rodger M; TIPPS investigators. The effect of dalteparin on coagulation activation during pregnancy in women with thrombophilia. A randomized trial. *Thromb Haemost.* 2007 Jul;98(1):163-71.
2. Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002 Feb 10;101(1):6-14.
3. Bates SM, Greer IA, 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;141(2 Suppl):e691S-736S.
4. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J; American College of Chest Physicians. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008 Jun;133(6 Suppl):844S-886S.
5. Brasil. Lei Nº 12.401, de 28 de abril de 2.011. Altera a Lei Nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a Assistência Terapêutica e a Incorporação de Tecnologia em Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. Publicada no Diário Oficial da União em 29 de abril de 2.011, P. 1.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria Nº 2.587, de 30 de outubro de 2008 – Publicada no Diário Oficial da União em 31 de outubro de 2008. Dispõe sobre a Comissão de Incorporação de Tecnologias do Ministério

- da Saúde e vincula sua gestão à Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Gestaçao de alto risco: manual técnico / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – 5. ed. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2010. 302 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos)
  8. Brasil. Ministério da Saúde . Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia . Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos , Departamento de Ciência e Tecnologia. – 3ª ed., revisada e atualizada – Brasília: Ministério da Saúde, 2011.
  9. Che Yaakob CA, Dzarr AA, Ismail AA, Zuky NLNA, Ho JJ. Anticoagulant therapy for deep vein thrombosis (DVT) in pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 01, Art. No. CD007801. DOI: 10.1002/14651858.CD007801.pub6
  10. Garcia AA, Franco RF. Trombofilias adquiridas. Medicina, Ribeirão Preto. 2001;34:258-68.
  11. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. Blood. 2005 Jul 15;106(2):401-7.
  12. Guyatt G, Rennie D, Meade MO, Cook DJ. (Editors). Users Guides to the Medical Literature. A manual for evidence-based clinical practice. 2nd Edition, McGraw-Hill Companies, 2008.
  13. Howick J, Chalmers I, Glasziou P, Greenhalgh T, Heneghan C, Liberati A, Moschetti I, Phillips B, Thornton H, Goddard O, Hodgkinson M. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine - OCEBM Levels of Evidence Working Group /

- OCEBM Table of Evidence Working Group. "The Oxford 2011 Levels of Evidence". Disponível em: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>
14. Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin or anticoagulants for treating recurrent miscarriage in women without antiphospholipid syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 01, Art. No. CD004734. DOI: 10.1002/14651858.CD004734.pub2
  15. Kupfermanc MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A, Fait G, Lessing JB. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. N Engl J Med. 1999 Jan 7;340(1):9-13.
  16. Lockwood CJ, Bauer KA. Inherited thrombophilias in pregnancy. UpToDate. 2011. Last literature review version 19.3: Setembro 2011.
  17. Mantha S, Bauer KA, Zwicker JI. Low molecular weight heparin to achieve live birth following unexplained pregnancy loss: a systematic review. J Thromb Haemost. 2010 Feb;8(2):263-8.
  18. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, Walker ID, Greaves M, Brenkel I, Regan L, Greer IA; Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. Br J Haematol. 2006 Jan;132(2):171-96.
  19. Toohar R, Gates S, Dowswell T, Davis LJ. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 01, Art. No. CD001689. DOI: 10.1002/14651858.CD001689.pub2
  20. Visser J, Ulander VM, Helmerhorst FM, Lampinen K, Morin-Papunen L, Bloemenkamp KW, Kaaja RJ. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. HABENOX: a randomised multicentre trial. Thromb Haemost. 2011 Feb;105(2):295-301.
  21. Walker MC, Ferguson SE, Allen VM. Heparin for pregnant women with acquired or inherited thrombophilias. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The

Cochrane Library, Issue 01, Art. No. CD003580. DOI:  
10.1002/14651858.CD003580.pub2

22. Wannmacher, L. Heparinas de Baixo-Peso Molecular: evidências que fundamentam indicações. Organização Pan-Americana da Saúde / Organização Mundial da Saúde. Uso Racional de Medicamentos. Temas Seleccionados. vol 4, nº 2, p01-6. Brasília, janeiro de 2007. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/v4n2\\_heparinas.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/v4n2_heparinas.pdf).