

Relatório de **recomendação**

Nº 681

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Novembro/2021

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 - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação 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/SCTIE/MS

Comitê Gestor

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

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT

Grupo Elaborador

Guilherme Ribeiro Ramires de Jesús - UERJ

Gustavo Campello Rodrigues – CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Nicole Freitas de Mello – CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Revisão

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT

Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Ávila Teixeira Vidal – CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Marta da Cunha Lobo Souto Maior – CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Supervisão

Ávila Teixeira Vidal – Coordenadora CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Clementina Corah Lucas Prado – Assessora DGITIS/SCTIE/MS

Vânia Cristina Canuto Santos – Diretora DGITIS/SCTIE/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 e outras informações relevantes.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da Conitec presentes na 101ª Reunião Ordinária do Plenário da Conitec, 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 deste Protocolo.

CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 80/2021 foi realizada entre os dias 21 de setembro de 2021 e 11 de outubro de 2021. Foram recebidas 15 contribuições, sendo 73,3% de pessoa física e 26,7% de pessoa jurídica. Sobre a avaliação geral da diretriz, a maioria (8 contribuições, 53,3%) considerou a diretriz boa; 26,7%(4) considerou muito boa; 6,7%(1) considerou regular; 13,3%(2) considerou ruim. Cabe ressaltar que as contribuições que consideraram o texto proposto do PCDT como regular ou ruim eram referentes a outro PCDT.

Em relação às contribuições como pessoa física, a participação na consulta pública foi majoritariamente de familiar, amigo ou cuidador de paciente (45,5%), seguidos de profissionais de saúde (36,4%), interessados no tema (9,1%) e pacientes (9,1%). Ainda, a participação majoritária nas contribuições foi de pessoas do sexo feminino (72,7%), autodeclarados pardos (54,5%) e da região Sudeste (53,3%). Em relação às contribuições de pessoa jurídica, houve uma contribuição de sociedade médica, uma de secretaria de saúde, uma da empresa fabricante da tecnologia avaliada e uma de outra origem.

Após avaliação geral das contribuições da consulta pública, verificou-se que cinco (33,3%) não apresentaram nenhuma argumentação, sendo que todas elas consideraram a diretriz muito boa ou boa. Também foi observado que seis contribuições se referiam a outro PCDT (40,0%) e uma contribuição estava repetida (6,7%). As três contribuições (20,0%) que registraram argumento avaliaram o PCDT como bom.

Todas as contribuições da consulta pública foram analisadas, compiladas, discutidas e respondidas. Abaixo seguem a respostas das principais contribuições realizadas nessa consulta:

Quadro I. Sumarização das contribuições da Consulta Pública nº 80/2021.

Contribuições	Resposta
Diagnóstico	
Solicitado que os procedimentos diagnósticos (exames) para trombofilia estejam disponíveis também para mulheres não gestantes.	Os procedimentos diagnósticos não apresentam restrição para serem realizados nas mulheres não gestantes. Assim, a investigação pode ser realizada a qualquer momento, conforme necessidade do paciente e orientação médica. Foram realizadas as alterações necessárias no item 4. Diagnóstico.
Solicitada inclusão de mulheres gestantes ou desejosas de engravidar com antecedente compatível com SAF, visto que apresentam risco aumentado de trombose na gestação.	A solicitação foi contemplada no texto (item 4. Diagnóstico), com a inclusão de mulheres com história clínica compatível com SAF para avaliação laboratorial para trombofilia.
Solicitada alteração no critério para avaliação laboratorial das mulheres com história familiar de trombofilia hereditária de alto risco, com a exclusão do termo "alto risco".	Foi alterado o texto de forma a contemplar mulheres com história familiar de trombofilia hereditária, independente do risco, para avaliação laboratorial.
Solicitada também a inclusão de mulheres com antecedente familiar de TEV em parente de primeiro grau.	De acordo com o protocolo do <i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i> , pacientes com história familiar de TEV sem diagnóstico de trombofilia hereditária não precisariam ser investigadas para trombofilia hereditária.
Solicitada inclusão de dosagem de antitrombina para o diagnóstico de trombofilia hereditária.	A dosagem de antitrombina III já se encontra disponível no SUS. Assim, foi incluída no item 4.1.
Solicitada disponibilização dos testes diagnósticos no SUS. <i>"Nem todos os testes aqui sugeridos são cobertos pelo SUS, como a B2 glicoproteína I. Seria importante haver sua inclusão."</i>	A dosagem de anti-beta-2-glicoproteína I está disponível no SUS, conforme os procedimentos: - 02.02.03.128-4 - ANTIBETA 2 GLICOPROTEINA I - IGG - 02.02.03.129-2 - DOSAGEM DE ANTI-BETA-2-GLICOPROTEÍNA I - IGM
<i>"O PCDT não deixa claro como as pacientes terão acesso aos exames pelo SUS para o diagnóstico das patologias em questão."</i>	Foge ao escopo do PCDT normatizar o fluxo de acesso e atendimento aos exames diagnósticos, ficando reservada aos gestores a decisão de como operacionalizar o seu cumprimento.
<i>"O PCDT também não trata de gestantes que possuem alteração do fator anti-xa como uma trombofilia."</i>	De acordo com os protocolos referenciados no PCDT, a alteração do fator Anti-Xa não é classificada como uma trombofilia. Portanto, não houve alteração do texto.

Contribuições	Resposta
Critérios de inclusão e exclusão	
<p>Proposta mudança de texto do item 5. Critérios de inclusão.</p> <p><i>“Serão incluídas neste protocolo as gestantes e puérperas com:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Antecedente pessoal de TEV;</i> - <i>Diagnóstico de SAF comprovado clínico e laboratorialmente;</i> - <i>Antecedente pessoal de trombofilia.”</i> 	<p>Foram realizados ajustes no texto para maior clareza dos critérios de inclusão.</p>
<p>No item 6. Critério de exclusão, foi solicitado:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Item b: “retirar dos critérios de exclusão o item de hipersensibilidade ao AAS. Esta medicação é indicada apenas para pacientes com SAF. A exclusão deve ser dedicada à indicação e uso de AAS apenas e não do protocolo, uma vez que pode deixar de fora pacientes que teriam apenas enquadradas nas demais disposições do PCDT.” • Item d: “a contra-indicação em casos de acidente vascular cerebral (AVC) é relativa e temporária. É proposto o seguinte adendo a este item “exceto em caso de hemorragia decorrente de trombose venosa cerebral”.” 	<p>Alterado o texto no item b com a retirada do critério de exclusão para casos de hipersensibilidade ao AAS. A contra-indicação de AAS para pacientes com hipersensibilidade já está contemplada no item 7.7.2.</p> <p>Sobre o item d, não houve alteração porque a temporalidade da contra-indicação está descrita, já que apenas casos recentes serão excluídos.</p>
<p>Solicitado incluir no texto onde encontrar as informações para casos de gestantes com alto risco de tromboembolismo, mas não por trombofilia, e indicação de anticoagulação com enoxaparina, como são os casos em que a gestante com TVP na gestação, imobilidade por fratura, entre outros.</p>	<p>Este PCDT foi desenvolvido para prevenção de eventos tromboembólicos durante a gestação em caráter ambulatorial em pacientes com trombofilia, visando a dispensação de heparina para as gestantes. Portanto, ele não contempla pacientes com outros fatores de risco para TEV sem trombofilia. A solicitação foge ao escopo do PCDT. Portanto, não houve alteração no texto.</p>
<p>Solicitado esclarecimento quanto à não recomendação do uso da enoxaparina nos casos de Fertilização in vitro (FIV). São numerosos os casos de pacientes em FIV que solicitam acesso às enoxaparina.</p>	<p>A solicitação foge ao escopo do PCDT. Portanto, não houve alteração no texto.</p>
Abordagem terapêutica	
<p>Sugerido incluir no item 7.1.1 “persistência do fator de risco provocador da trombose”.</p>	<p>Não foram realizadas alterações no texto, visto que a sugestão poderia provocar dúvidas. Algumas condições associadas à trombose, como tabagismo ou obesidade, poderão ainda estar presentes mas não necessariamente justificariam modificar o esquema de tratamento.</p>
<p><i>“De acordo com o boletim 37 do Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG), temos dose especial de enoxaparina de 80 mg/dia para profilaxia de trombose em pacientes acima de 130 kg de peso.”</i></p>	<p>A dose ajustada para pacientes com obesidade foi contemplada neste Protocolo, conforme discutido no Apêndice 2.</p>
<p><i>“Temos situações especiais de indicação de uso de enoxaparina para profilaxia de tromboembolismo na gestação (Outras pacientes com critérios para uso de enoxaparina: risco intermediário (fonte RCOG), Câncer, insuficiência cardíaca, Lupus em atividade, Doença inflamatória intestinal, Poliartropatia</i></p>	<p>A solicitação foge ao escopo do PCDT. Portanto, não houve alteração no texto.</p>

Contribuições	Resposta
<p><i>inflamatória, Síndrome nefrótica, Diabetes tipo 1 com nefropatia, Doença falciforme, Usuária de droga endovenosa, Síndrome de hiperestímulo ovariano.”</i></p>	
<p><i>“Não encontramos qualquer menção sobre onde encontrar informações de manejo/tratamento de pacientes que experimentam eventos tromboembólicos enquanto ainda gestantes.”</i></p>	<p>A solicitação foge ao escopo do PCDT. Portanto, não houve alteração no texto.</p>
<p><i>“O texto também não faz menção sobre mulheres que estavam em anticoagulação com varfarina, antes de estar gestante, ficou gestante durante este processo e é classificada, de acordo com critérios do PCDT, como trombofilia hereditária de baixo risco., - Se a gestante é intolerante ao AAS, qual outra alternativa terapêutica? Clopidogel? Não há referência para este quadro no PCDT”</i></p>	<p>Caso a paciente em uso de varfarina engravide, seu tratamento deve ser alterado para enoxaparina, conforme indicado no item 7.13, e a dose a ser recomendada deverá estar de acordo com o fluxograma proposto. Sobre as pacientes com intolerância ao AAS, não há uma recomendação formal para o uso de outro medicamento, considerando a falta de evidência deste uso durante a gravidez. Situações individuais deverão ser avaliadas pelo médico assistente e fogem do escopo deste PCDT.</p>
<p><i>“Para pacientes com indicação de profilaxia com enoxaparina, mas com AVC recente, o texto não aborda instruções do que fazer. Como monitorar para uso seguro nestes casos?, - Solicitamos posicionamento sobre quando a gestante dentro dos critérios do PCDT e com indicação de anticoagulação apresenta plaquetas acima do limite superior (trombocitose).”</i></p>	<p>Os casos mencionados são excepcionais e muitas vezes conduzidos em ambiente hospitalar, não sendo escopo deste PCDT. Não houve alteração do texto.</p>

DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da Conitec presentes na 103ª Reunião Ordinária, realizada nos dias 10 e 11 de novembro de 2021, deliberaram, por unanimidade, recomendar a aprovação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia. O tema será encaminhado para a decisão do Secretário da SCTIE. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 677/2021.



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE

PORTARIA CONJUNTA Nº 23, DE 21 DE DEZEMBRO DE 2021.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia, no âmbito do SUS.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se estabelecerem parâmetros sobre a prevenção de tromboembolismo venoso em gestantes com trombofilia no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta condição;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação nº 677/2021 e o Relatório de Recomendação nº 681 – Novembro de 2021 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a busca e a avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAES/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral da trombofilia na gestação, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para a prevenção de tromboembolismo venoso em gestantes com trombofilia.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa condição em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria, disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º.

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

SERGIO YOSHIMASA OKANE

HÉLIO ANGOTTI NETO

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 à 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, 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 à 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 1.000 gravidezes. O tromboembolismo venoso é responsável por 9,3% das mortes maternas nos Estados Unidos.⁶ Em 2019, no Brasil, 8,3% dos óbitos maternos por causas obstétricas indiretas foram decorrentes de doenças do aparelho circulatório.⁷

O risco de TEV na gravidez é aumentado, devido à presença de trombofilias adquiridas e hereditárias. A trombofilia adquirida, mais relevante, responsável pelo aumento de risco de TEV na gravidez, é a Síndrome Antifosfolípídeo (SAF), que pode cursar com manifestações venosas e arteriais. As trombofilias hereditárias são responsáveis por 50% dos casos de TEV associada à gravidez e têm maior relação com manifestações venosas. As formas de trombofilia hereditária em ordem de relevância 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.⁸

A mutação da Metileno tetrahidrofolato redutase (MTHFR) não é mais considerada uma trombofilia e, assim, não se contempla neste Protocolo.⁹

As complicações na gravidez relacionadas à trombose variam desde edema e alterações cutâneas até o desprendimento placentário, pré-eclâmpsia, restrição do 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, além da coordenação do cuidado da gestante, 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

Adianta-se que a investigação laboratorial (rastreamento) de trombofilias para todas as gestantes não está indicada.¹²

A avaliação laboratorial deve ser efetuada apenas em casos de:

- a) Mulheres com história pessoal de TEV, com ou sem fator de risco recorrente e sem teste de trombofilia prévio;
- b) mulheres com história familiar de trombofilia hereditária em parentes de primeiro grau (apenas investigar trombofilias hereditárias); ou
- c) mulheres com história clínica compatível com Síndrome Antifosfolípídeo, conforme os critérios apresentados no item 4.2. Diagnóstico de Síndrome Antifosfolípídeo – SAF.

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 antitrombina III, dosagem de proteína C funcional e dosagem de proteína S livre ou dosagem de proteína S funcional¹³. Idealmente, esses exames devem ser solicitados em pacientes antes da gravidez, que não estão em uso de anticoagulantes nem de terapia hormonal⁴, devendo ser evitada a investigação de TEV na fase aguda da trombose, principalmente com os exames de proteína C, S e antitrombina III¹⁴.



As trombofilias hereditárias são divididas em:

Alto risco: caracterizada pela 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); e

Baixo risco: caracterizada pela 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. Critérios Laboratoriais

Devem estar presentes em duas ou mais ocasiões com intervalo mínimo de 12 semanas, um dos seguintes:

- 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 ¹⁵;
- 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.¹⁵

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídas neste Protocolo as gestantes e puérperas com trombofilia e:

- a) História pessoal de TEV;
- b) diagnóstico de SAF comprovado clínico e laboratorialmente;
- c) história familiar (parente de 1º grau) de trombofilia hereditária de alto risco; ou
- d) história familiar (parente de 1º grau) de trombofilia hereditária de baixo risco com TEV.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídas deste Protocolo as gestantes com:

- a) Hipersensibilidade à enoxaparina sódica, à heparina e seus derivados, inclusive outras heparinas de baixo peso molecular;
- b) hemorragia ativa de grande porte e condições com alto risco de desenvolvimento de hemorragia incontrolável; ou



- c) História de acidente vascular cerebral hemorrágico recente. ¹⁶

7. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Adianta-se que as mulheres portadoras de anticorpos antifosfolídeos sem eventos clínicos (trombóticos ou obstétricos) deverão ser tratadas de forma similar às pacientes com trombofilia hereditária de baixo risco.

7.1. Anticoagulação Profilática

Sendo as trombofilias condições que predisõem ao desenvolvimento de eventos tromboembólicos, este Protocolo baseia-se em esquemas de anticoagulação com vistas à prevenção de tais eventos durante o período gestacional, nas doses especificadas na Tabela 1.

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 1º 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, aqui entendida como a heparinização nas doses especificadas na Tabela 2.

7.3. Fármacos

Neste Protocolo, são preconizadas as seguintes apresentações dos medicamentos:

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

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.

A 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. A depuração (*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 AAS inibe a agregação plaquetária bloqueando a síntese do tromboxano A₂ nas plaquetas. Seu mecanismo de ação baseia-se na inibição irreversível da ciclooxygenase (COX-1). Esse efeito inibitório é especialmente acentuado nas plaquetas, porque elas não são capazes de sintetizar novamente essa enzima. Acredita-se que o AAS tenha outros efeitos inibitórios sobre as plaquetas. Por essa razão é usado para várias indicações relacionadas com o sistema vascular.

Após a administração oral, o AAS é rápida e completamente absorvido pelo trato gastrointestinal. Durante e após a absorção, o AAS é convertido em ácido salicílico, seu principal metabólito ativo. Os níveis plasmáticos máximos de AAS 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 por 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 genticólico e o ácido genticólico. 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 ^{6,9,17,18} (Tabela 1).

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

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

- AAS: 100 mg, 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 36ª semana de gestação. ^{19,20}

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 ^{6,9,17,18,21} (Tabela 2).

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

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

Observação: A dose de 80 mg pode ser administrada com duas seringas de 40 mg.

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 a, 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 a 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; ou
- 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 AAS, 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 (hemorragia por defeito da coagulação, congênito ou adquirido);
- insuficiência renal grave;
- insuficiência hepática grave; ou
- insuficiência cardíaca grave.

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



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, devendo ser reiniciado 6 a 12 horas após o parto vaginal.

Nos casos de cesariana eletiva, os medicamentos devem ser interrompidos antes do parto.²⁰ **Se a dose profilática, a suspensão deverá ser feita 12 horas antes e, se dose plena, 24 horas antes. A reintrodução deve ocorrer de 6 a 8 horas após a raquianestesia, peridural ou a 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; e uso concomitante de medicamentos que afetem a hemostasia.

Não administrar enoxaparina por via intramuscular.¹⁹

7.9.2. Ácido acetilsalicílico

O AAS 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. Também deve-se ter cautela com o uso concomitante de AAS e anticoagulantes, como cumarina e heparina, pois aumenta o risco de sangramento.

Além disso, deve-se ter atenção com pacientes com insuficiência renal ou pacientes com insuficiência cardiovascular, uma vez que o AAS 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, o uso do AAS também pode 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 AAS e metotrexato em doses iguais ou maiores que 15 mg/semana de metotrexato é contraindicado.

O AAS 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 que contém AAS 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 AAS 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) de anticoagulação, podendo ocorrer em qualquer local e 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, como: dor abdominal, azia, náusea, vômito, úlcera e perfuração gastroduodenal, e; 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 deletérios sobre o sistema nervoso central, como tontura e zumbido, que geralmente indicam superdose. Da mesma forma, podem ocorrer efeitos hemorrágicos pois, devido ao efeito sobre a agregação plaquetária, o AAS pode ser associado com aumento do risco de sangramento. Reações de hipersensibilidade, por exemplo, urticária, reações cutâneas, reações anafiláticas, asma e edema de Quincke podem ser observadas.

7.11. Interações medicamentosas

Interações podem ocorrer entre medicamentos e entre medicamento e exame laboratorial.

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, AAS e outros AINEs, incluindo o cetorolaco; dextrana 40, ticlopidina e clopidogrel; glicocorticoides sistêmicos; agentes trombolíticos e anticoagulantes; e 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.¹⁹

7.11.1.2. Ácido acetilsalicílico

Anticoagulantes, trombolíticos/outras 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 gastrintestinal 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 AAS pela ação hipoglicêmica do AAS e deslocamento da sulfonilureia de sua ligação nas proteínas plasmáticas.

Diuréticos em combinação com AAS 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 o AAS 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 aos efeitos aditivos do AAS 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 para a profilaxia do tromboembolismo venoso, a 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 o monitoramento da atividade do medicamento.¹⁹



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 e emergência obstétricas, para avaliação e tratamento. Os efeitos anticoagulantes podem ser, em grande parte, neutralizados pela administração intravenosa lenta de protamina em ambiente hospitalar.¹⁹

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, pois alcança-se no máximo 60%, aproximadamente.

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

7.13. Pacientes em uso de outros anticoagulantes previamente à gestação

Pacientes que engravidaram em uso de anticoagulantes orais, como varfarina, rivaroxabana ou dabigatrana, deverão trocar estes medicamentos por enoxaparina, e a dose a ser recomendada será prescrita de acordo com o fluxograma terapêutico preconizado neste Protocolo (Figura 1).

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 seqüela clínica e sem outras causas que justifiquem a trombocitopenia. Portanto, recomenda-se a realização do hemograma completo antes do início do tratamento¹⁹ 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.¹⁶

A creatinina sérica deve ser solicitada em todos as gestantes em uso de anticoagulantes. Em pacientes com taxa de filtração glomerular abaixo de 30 mL/min, reavaliar o uso da enoxaparina.²²

9. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de doentes neste Protocolo, a duração a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses de medicamento(s) prescritas e dispensadas e da adequação terapêutica de uso e do acompanhamento pós-tratamento).

As gestantes com risco aumentado para trombofilia devem ser encaminhadas para a Atenção Especializada para o devido tratamento do quadro, a fim de que morbidades sejam minimizadas e mortalidade materna, fetal e perinatal seja evitada.^{6,22} As gestantes que tiveram o diagnóstico de trombofilia antes do início da gestação, já utilizando 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.

Deve-se 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.²³

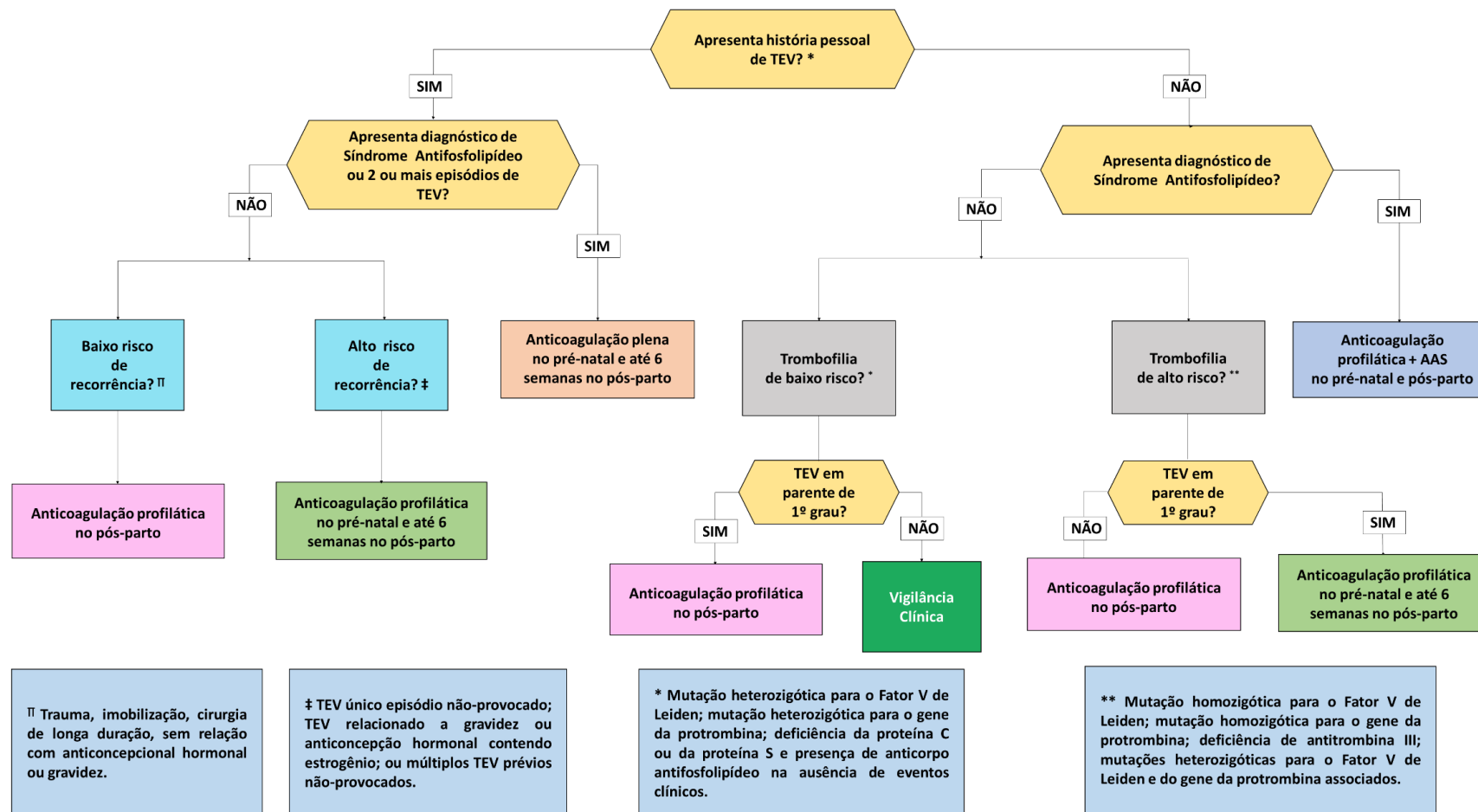
As orientações para a Assistência Farmacêutica no SUS dispensar os medicamentos preconizados neste Protocolo encontram-se no Apêndice 1.

10. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

Deve-se cientificar o paciente ou seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

11. FLUXO DE TRATAMENTO

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



Fonte: Conitec (2021)

Legenda: TEV - Tromboembolismo venoso



12. 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. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. 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. Ministério da Saúde S de V em S. Mortalidade proporcional por grupos de causas em mulheres no Brasil em 2010 e 2019. 2021 [cited 2021 Dec 17]; Available from: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/2021/boletim_epidemiologico_svs_29.pdf
8. Battinelli EM, Marshall A, Connors JM. The Role of Thrombophilia in Pregnancy. 2013 [cited 2021 Jul 12];2013. Available from: <http://dx>.
9. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. 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/>
10. 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>
11. 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.
12. 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.

13. Middeldorp S. 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/>
14. 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.
15. 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.
16. 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>
17. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. RCOG Green-top Guideline No. 37a. 2015.
18. 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.
19. Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. Clexane[®] (enoxaparina sódica) Bula do profissional de saúde. 2020;1–30. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
20. Trajano AJB, Monteiro DLM, Jesús NR de. Série Rotinas Hospitalares: Obstetrícia, Hospital Universitário Pedro Ernesto - HUPE [Internet]. 2ª. Rio de Janeiro: EdUERJ - Editora da Universidade do Estado do Rio de Janeiro; 2017 [cited 2021 Jul 12]. 276 p. Available from: <https://eduerj.com/eng/?product=hupe-serie-rotinas-hospitalares-obstetricia-2a-edicao>
21. 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.
22. Silveira EO da. Estudo de marcadores trombofílicos associados à gravidez de alto risco. Universidade do Estado do Amazonas-UEA. Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas - FHEMOAM. Programa de Pós graduação em Hematologia. Universidade do Estado do Amazonas - UEA; 2016.
23. Brasil. Portaria de Consolidação n.o 1, de 28 de setembro de 2017 [Internet]. 2017. Available from: https://bvsms.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 40 mg/0,4 mL

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

() Ácido acetilsalicílico (AAS) – comprimidos de 100 mg

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: _____		

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

ORIENTAÇÕES PARA A ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA NO SUS DISPENSAR MEDICAMENTOS PARA A 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 40 mg/dia ou 60 mg/dia, dependendo do peso corporal da paciente.

() Anticoagulação profilática no pós-parto.

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

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

- Enoxaparina sódica injetável 40 mg/dia ou 60 mg/dia dependendo do peso corporal da paciente + AAS comprimido 100 mg/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 160 mg/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 160 mg/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).

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 60 mg/0,6 mL, 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 implementação do Protocolo quanto ao esquema de anticoagulação plena, que consiste na administração de enoxaparina sódica na dose de 1 mg/Kg da paciente, por via subcutânea, a cada 12h, desde que a dose diária de 160 mg não seja ultrapassada. O medicamento enoxaparina sódica solução injetável de 40 mg/0,4 mL, alocado no grupo 1A do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF). 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 Avaliação de PCDT, ocorrida em 20 de outubro de 2020 e, novamente na 84ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, em 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 são conforme indicado nos Quadro A e B:

Quadro A - Dose profilática

Guideline	Dose Mínima	Dose (pacientes com 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	60 mg/dia
ACCP (2012)	40 mg/dia	<i>Pode ser necessário alterar a dose</i>
ROCG (2015)	20 mg/dia (peso menor que 50 kg) 40 mg/dia (peso entre 50 e 90 kg)	60 mg/dia (peso entre 91 e 130 kg) 80 mg/dia (peso entre 131 e 170 kg)
Proposta do especialista (CPCDT)	40 mg/dia (peso até 90 kg)	60 mg/dia (peso acima de 90 kg)

Quadro B - Dose plena

Guideline	Dose
ACOG (2018)	1 mg/kg de 12/12h
SOGC (2014)	1 mg/kg ou 1,5 mg/kg de 12/12h
ACCP (2012)	1 mg/kg (ou 75%) de 12/12h
ROCG (2015)	40 mg/dia ou 60 mg de 12/12 h (peso menor que 50 kg) 60 mg de 12/12 h (peso entre 50 e 69 kg) 80 mg de 12/12 h (peso entre 70 e 89 kg)
Proposta do especialista (CPCDT)	60 mg de 12/12 h (peso até 70 kg) 80 mg de 12/12 h (peso acima de 70 kg)

Considerando que as doses recomendadas para anticoagulação profilática e plena incluem as posologias de 40 mg, 60 mg e 80 mg, sugeriu-se a aquisição de seringas de 40 mg e 60 mg, as quais 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 doses, seria necessária 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 60 mg/0,6 mL, com parecer favorável pelo Plenário (Relatório de Recomendação nº 627, de junho de 2021) e, posteriormente, houve a incorporação pelo Ministério da Saúde (Portaria SCTIE/MS nº 35, de 6 de julho de 2021).

Adicionalmente, à 83ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, foi retomada a discussão sobre os exames necessários para a dispensação de enoxaparina, com a alteração de Observação 1 do Apêndice 1.

Assim, 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 especialista da área.

Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização do PCDT de Prevenção de tromboembolismo venoso em gestantes com trombofilia foi apresentada à 92ª Reunião da Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em agosto de 2021. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE); Secretaria de Atenção Especializada em Saúde (SAES) e Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS). O PCDT foi aprovado para avaliação da Conitec e a proposta foi apresentada aos membros do Plenário da Conitec em sua 94ª Reunião Ordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto.

Consulta pública

A Consulta Pública nº 80/2021 foi realizada entre os dias 21 de setembro de 2021 e 11 de outubro de 2021. Foram recebidas 15 contribuições, que podem ser verificadas em:

Deliberação Final

Os membros da Conitec presentes à 103ª Reunião Ordinária, realizada nos dias 10 e 11 de novembro de 2021, deliberaram, por unanimidade, recomendar a aprovação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia. O tema será encaminhado para a decisão do Secretário da SCTIE. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 677/2021.

3. Busca da evidência e recomendações

O processo de atualização deste documento utilizou como base a versão do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia, no âmbito do SUS, publicada por meio da Portaria Conjunta SAES-SCTIE/MS nº 4, de 12 de fevereiro de 2020 e manteve sua estrutura metodológica, razões pelas quais se mantém o registro da elaboração do PCDT em 2020, adiante.

A Portaria SCTIE/MS nº 35, de 6 de julho de 2021 tornou pública a decisão de incorporar a enoxaparina 60 mg/0,6 mL para a prevenção de tromboembolismo venoso em gestantes com trombofilia no âmbito do SUS. Deste modo, o medicamento é preconizado no presente 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.

Elaboração 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**