

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

Novembro/2019



protocolo

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2019

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.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que altera diretamente a Lei nº 8.080 de 1990 dispendo 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 – CONITEC, tem como atribuição incorporar, excluir ou alterar o uso de tecnologias em saúde, tais como medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

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

O objetivo de um PCDT é garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde, de forma a garantir sua sustentabilidade. 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 devem incluir recomendações de diagnóstico, 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 nova legislação reforçou a utilização da análise baseada em evidências científicas para a elaboração dos PCDT, explicitando 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 PCDT, 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 à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos.

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 toda sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, antes de sua deliberação final e publicação. A consulta pública representa uma importante etapa de revisão externa dos PCDT.

O Plenário da CONITEC é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, 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 e Insumos Estratégicos (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 em Saúde (DGITS/SCTIE), a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos 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 elaboração do PCDT para prevenção de tromboembolismo venoso em gestantes com trombofilia foi apresentada aos membros do Plenário da CONITEC em sua 83ª Reunião Ordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto.

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

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da CONITEC presentes na 83ª reunião do plenário, realizada nos dias 06 e 07 de novembro de 2019, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo.



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

1. INTRODUÇÃO

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

As gestantes são 4 a 5 vezes mais propensas a desenvolver TEV do que as mulheres não grávidas. Durante a gravidez normal, há a presença dos três componentes da tríade de Virchow: a) estase venosa pela diminuição do tônus venoso e obstrução do fluxo venoso pelo aumento do útero; b) o estado de hipercoagulabilidade com o aumento da geração de fibrina, a diminuição da atividade fibrinolítica e aumento dos fatores de coagulação II, VII, VIII e X. Além disso, há uma queda progressiva nos níveis de proteína S e resistência adquirida à proteína C ativada e c) lesão endotelial, devido a nidação, remodelamento vascular das artérias uteroespiraladas, com o parto e com a dequitação^{2,3}. O estado de hipercoagulabilidade da gravidez protege a gestante de sangramentos excessivos durante o aborto e o parto. Apesar do risco, a maioria das gestantes não precisa de anticoagulação, pois o risco de evento adverso com a anticoagulação supera o benefício³⁻⁵.

Estima-se que a incidência global de TEV esteja entre 0,76 a 1,72 por 1000 gravidezes. O tromboembolismo venoso é responsável por 9.3% das mortes maternas nos Estados Unidos⁶. Estima-se no Brasil que problemas relacionados ao aparelho circulatório complicadas pela gestação, parto e puerpério era de 4.2% entre todas as causas de mortalidade materna em 2010.

O risco de TEV na gravidez é aumentado, devido à presença de trombofilias adquiridas e hereditárias. A trombofilia adquirida, mais importante, responsável pelo aumento de risco de TEV na gravidez é a Síndrome Antifosfolipídica (SAF) que pode cursar com manifestações venosas e arteriais. As trombofilias hereditárias são responsáveis por 50% dos casos de TEV associada a gravidez e tem maior relação com manifestações venosas. As formas de trombofilia hereditária em ordem de importância na gravidez são: mutações genéticas no fator V de Leiden; mutação no gene da protrombina; deficiências de antitrombina, de proteína C e de proteína S⁷.

A mutação da MTHFR não é mais considerada uma trombofilia e não estará contemplada no escopo deste protocolo⁸.

As complicações na gravidez relacionadas à trombose variam desde edema e alterações cutâneas até o desprendimento placentário, pré-eclâmpsia, restrição de crescimento fetal, parto prematuro e aborto espontâneo de repetição¹⁰.

A identificação precoce de gestantes com risco aumentado para um evento tromboembólico pela Equipe de Saúde da Família na Atenção Primária à Saúde visa garantir um adequado acompanhamento do quadro, através do encaminhamento oportuno das gestantes nos níveis de complexidade adequados na Rede de Atenção à Saúde, minimizando desfechos negativos relacionados à trombofilia.³



Este protocolo visa estabelecer os critérios para a prevenção de tromboembolismo venoso em gestantes com trombofilia.

A metodologia de busca e avaliação das evidências estão detalhadas no Apêndice 1.

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

O22.3 Flebotrombose profunda na gravidez

O22.5 Trombose venosa cerebral na gravidez

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

3. DIAGNÓSTICO

3.1 Rastreamento para trombofilias

O rastreamento laboratorial de trombofilia não está indicado para todas as gestantes.

Deve ser efetuado apenas em:

- a) Gestantes com história pessoal de TEV, com ou sem fator de risco recorrente e sem teste de trombofilia prévio e;
- b) Gestantes com história prévia de alto risco de trombofilia hereditária em parentes de primeiro grau.

Nesses casos, o rastreamento deve ser feito com os seguintes exames: Fator V de Leiden, mutação G20210A no gene da protrombina, teste de reatividade de Proteína C e antitrombina e dosagem de Proteína S¹¹. Idealmente, esses exames devem ser solicitados em pacientes antes da gravidez, que não estão em uso de anticoagulantes, de terapia hormonal⁴ e evitar investigar TEV na fase aguda da trombose, principalmente proteína C, S e antitrombina III¹².

Cabe ressaltar que o rastreamento de trombofilias hereditárias não está recomendado para pacientes apenas com complicações obstétricas (abortamentos, pré-eclâmpsia, perda fetal)⁸.

As trombofilias são divididas em:



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

Baixo risco: mutação heterozigótica para o fator V de Leiden; mutação heterozigótica para o gene da protrombina; deficiência da proteína C ou da proteína S e presença de anticorpo antifosfolípídeo na ausência de eventos clínicos⁶.

3.2 Diagnóstico de Síndrome do Anticorpo Antifosfolípídeo - SAF

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

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.

Critérios laboratoriais (presentes em duas ou mais ocasiões com intervalo mínimo de 12 semanas):

- a) Lúpus anticoagulante detectado de acordo com as recomendações da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH);
- b) Anticardiolipinas IgG ou IgM em títulos moderados (>40) a altos (>80) por teste ELISA padronizado, ou;
- c) Anti-beta2glicoproteína1 IgG ou IgM por teste ELISA padronizado acima do percentil 99¹³.

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Para o uso de enoxaparina sódica, serão incluídas nesse protocolo gestantes e puérperas, com trombofilia e alto risco de desenvolvimento de TEV, conforme descrito abaixo:



4.1.1 Profilaxia durante o Pré-natal e por seis semanas no Pós-parto

- a) Gestantes com 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) Gestantes com diagnóstico de SAF comprovado clínico e laboratorialmente;
- c) Gestantes com trombofilia de alto risco e história de TEV em parente de primeiro grau.

4.1.2 Profilaxia apenas por seis semanas no Pós-parto

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

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo as pacientes com hipersensibilidade à enoxaparina sódica, à heparina e seus derivados, inclusive outras heparinas de baixo peso molecular, pacientes com hemorragias ativas de grande porte e condições com alto risco de desenvolvimento de hemorragia incontrolável, incluindo acidente vascular cerebral hemorrágico recente ¹⁴.

6. CASOS ESPECIAIS

Para gestantes com um critério clínico e um exame laboratorial positivo para SAF é recomendado o encaminhamento ao serviço especializado para o início imediato do tratamento e posterior reavaliação (após 12 semanas).

7. TRATAMENTO/PROFILAXIA FARMACOLÓGICA

7.1 FÁRMACOS

7.1.1 Enoxaparina sódica 40mg/0,4mL solução injetável

A enoxaparina sódica é uma heparina de baixo peso molecular obtida pela despolimerização alcalina do éster benzil heparina derivado da mucosa intestinal



suína. Apresenta alta atividade anti-Xa (aproximadamente 100 UI/mg) e baixa atividade anti-IIa ou antitrombina (aproximadamente 28 UI/mg).

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

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

7.1.2 Ácido acetilsalicílico

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

Após a administração oral, o ácido acetilsalicílico é rapidamente e completamente absorvido pelo trato gastrointestinal. Durante e após a absorção, o ácido acetilsalicílico é convertido em ácido salicílico, seu principal metabólito ativo. Os níveis plasmáticos máximos de ácido acetilsalicílico são atingidos após 10 a 20 minutos e os de ácido salicílico após 0,3 a 2 horas. Tanto o ácido acetilsalicílico como o ácido salicílico ligam-se amplamente às proteínas plasmáticas e são rapidamente distribuídos a todas as partes do organismo. O ácido salicílico passa para o leite materno e atravessa a placenta. O ácido salicílico é eliminado principalmente por metabolismo hepático; os metabólitos incluem o ácido salicílico, o glicuronídeo salicílico, o glicuronídeo salicílico, o ácido gentísico e o ácido gentísico. 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 renal.

7.2 POSOLOGIA



7.2.1 Enoxaparina

Dose profilática:

Dose única diária de 40 mg durante a gestação e até no máximo 6 semanas de pós-parto. Pacientes acima de 90 Kg podem necessitar de ajuste de dose, não podendo ultrapassar 80 mg (dose única diária)¹⁵.

Para gestantes com diagnóstico de SAF ou com dois ou mais episódios de TEV é recomendada a dose terapêutica de 1 mg/Kg a cada 12h, não podendo ultrapassar 160mg/dia^{6,13,15,16}.

7.2.2 Ácido Acetilsalicílico – AAS

Pacientes com diagnósticos de SAF devem utilizar ASS 100mg/dia associado com enoxaparina, pela mesma duração da mesma^{13,16}.

7.3 Via administração

A enoxaparina sódica deve ser administrada, exclusivamente, por via subcutânea. O ácido acetilsalicílico deve ser administrado, exclusivamente, por via oral.

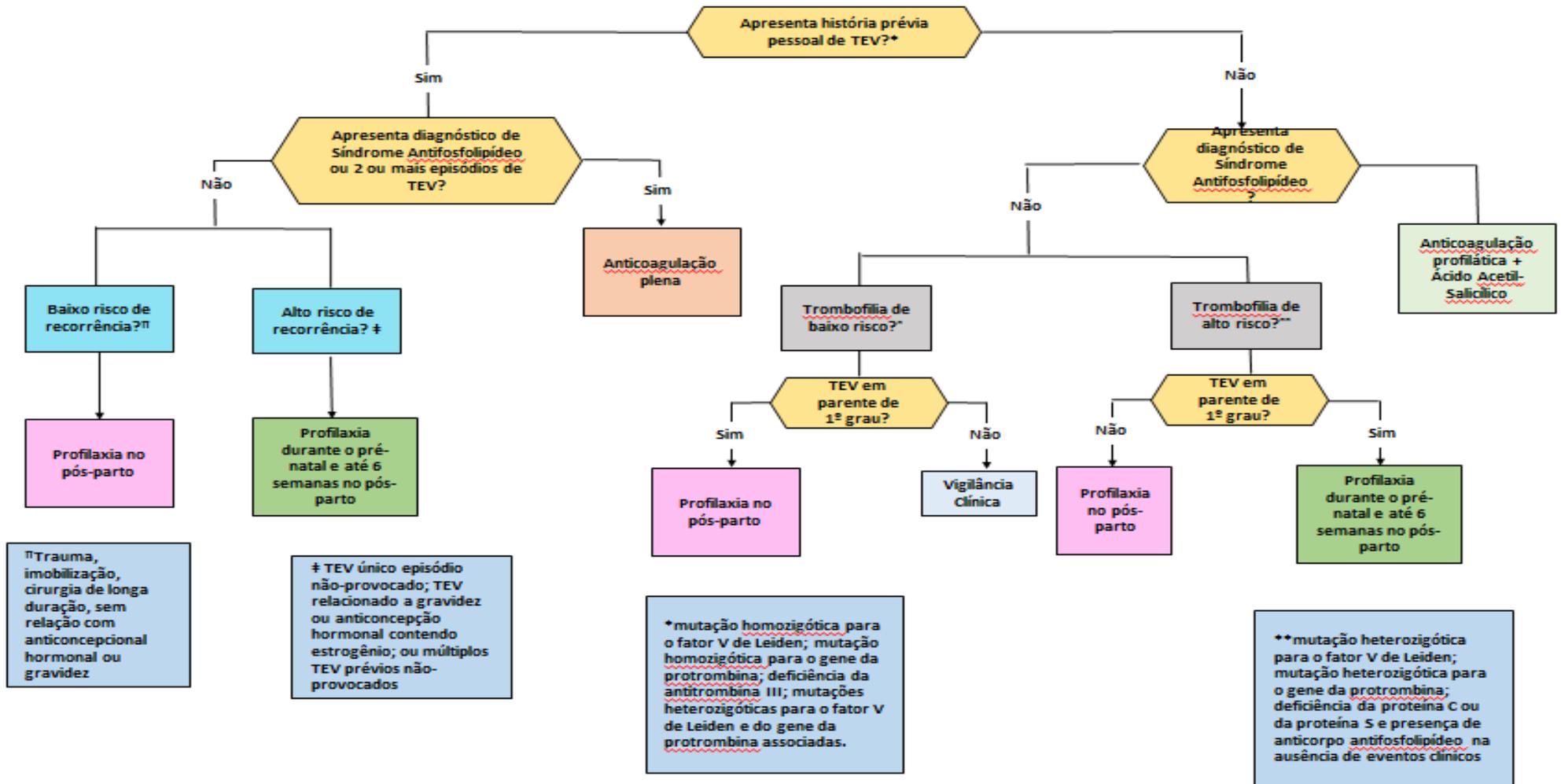
7.4 Preparo do local para administração da enoxaparina

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



Figura 1: Fluxograma de profilaxia de trombofilia em gestantes

Fluxograma de Profilaxia de Trombofilia em Gestantes





7.5 Contraindicações

7.5.1 Enoxaparina

Hipersensibilidade à enoxaparina sódica, à heparina e seus derivados, inclusive outras heparinas de baixo peso molecular;

História de trombocitopenia induzida por heparina mediada por imunidade (HIT) nos últimos 100 dias ou na presença de anticorpos circulantes;

Hemorragias ativas de grande porte e condições com alto risco de desenvolvimento de hemorragia incontrolável, incluindo acidente vascular cerebral hemorrágico recente.

7.5.2 Ácido Acetilsalicílico

Hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico, a outros salicilatos ou a qualquer outro componente do produto;

Histórico de asma induzida pela administração de salicilatos ou substâncias com ação similar, principalmente fármacos anti-inflamatórios não-esteroidais;

Úlceras gastrintestinais agudas;

Diátese hemorrágica; Insuficiência renal grave;

Insuficiência hepática grave;

Insuficiência cardíaca grave;

Combinação com metotrexato em dose de 15 mg/semana ou mais.

8. TEMPO DE TRATAMENTO- CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

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

Nos casos de cesariana eletiva, o medicamento deve ser interrompido 24 horas antes do parto¹⁶. Deve ser reiniciada 12 horas após o parto cesáreo. A profilaxia no período pós-parto deve ser interrompida após 6 semanas do parto⁶.

8.1 Advertências e precauções

8.1.1 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 severa não controlada; retinopatia diabética; neurocirurgia ou cirurgia oftálmica recente; uso concomitante de medicamentos que afetem a hemostasia. Não administrar enoxaparina por via intramuscular¹⁷.



8.1.2 Ácido Acetilsalicílico

O ácido acetilsalicílico deve ser usado com cautela nos seguintes casos: Hipersensibilidade a analgésicos, anti-inflamatórios ou antirreumáticos; Histórico de úlceras gastrintestinais, incluindo úlcera crônica ou recidivante ou histórico de sangramentos gastrintestinais; Uso concomitante de ácido acetilsalicílico e metotrexato em doses iguais ou maiores que 15 mg/semana é contraindicado. Anticoagulantes, por exemplo, cumarina e heparina aumentando o risco de sangramento; Em pacientes com insuficiência renal ou pacientes com insuficiência cardiovascular, uma vez que o ácido acetilsalicílico pode aumentar o risco de dano renal ou insuficiência renal aguda; Em pacientes que sofrem com deficiência de G6PD (glicose-6-fosfato desidrogenase), doença hereditária que afeta as células vermelhas do sangue, podendo induzir a hemólise (destruição das células sanguíneas) ou anemia hemolítica, com risco aumentado nos casos de dose alta, febre ou infecções agudas; O ácido acetilsalicílico pode desencadear broncoespasmo e induzir ataques de asma ou outras reações de hipersensibilidade; Em doses baixas, o ácido acetilsalicílico reduz a excreção do ácido úrico. Essa redução pode desencadear crises de gota em pacientes predispostos; Produtos contendo ácido acetilsalicílico não devem ser utilizados por crianças e adolescentes para quadros de infecções virais com ou sem febre, sem antes consultar um médico. Em certas doenças virais, especialmente as causadas por varicela e vírus influenza A e B, há risco da Síndrome de Reye, uma doença muito rara, mas com potencial risco para a vida do paciente, que requer ação médica imediata. O risco pode aumentar quando o ácido acetilsalicílico é administrado concomitantemente na vigência desta doença embora a relação causal não tenha sido comprovada. Vômitos persistentes na vigência destas doenças podem ser um sinal de Síndrome de Reye.

8.2 Eventos adversos

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

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

Ácido acetilsalicílico: Efeitos gastrintestinais: dor abdominal, azia, náusea, vômito, úlcera e perfuração gastroduodenal. Hemorragia gastrintestinal oculta ou evidente (hematêmese, melena) que pode causar anemia por deficiência de ferro. Esse tipo de sangramento é mais comum quando a posologia é maior. Foram descritos casos isolados de perturbações da função hepática (aumento da transaminase); Efeitos sobre o sistema nervoso central: tontura e zumbido, que geralmente indicam superdose; Efeitos hematológicos: devido ao efeito sobre a agregação plaquetária, o ácido acetilsalicílico pode ser associado com aumento do risco de sangramento;



Reações de hipersensibilidade: por exemplo, urticária, reações cutâneas, reações anafiláticas, asma e edema de Quincke.

8.3 Interações medicamentosas

8.3.1 Medicamento-medicamento

Enoxaparina

Recomenda-se a interrupção do uso de medicamentos que afetam a hemostasia antes do início do tratamento com enoxaparina, a menos que seu uso seja estritamente indicado. Tais medicamentos incluem: salicilatos sistêmicos, ácido acetilsalicílico e outros AINEs, incluindo o ceterolaco; dextrana 40, ticlopidina e clopidogrel; glicocorticoides sistêmicos; agentes trombolíticos e anticoagulantes; outros agentes antiplaquetários, incluindo os antagonistas de glicoproteína IIb/IIIa. Em caso de indicação do uso de qualquer uma destas associações, deve-se utilizar enoxaparina sob cuidadoso monitoramento clínico e laboratorial quando apropriado¹⁷.

Ácido Acetilsalicílico

Interações contraindicadas: · metotrexato em doses de 15 mg/semana ou mais: Aumento da toxicidade hematológica de metotrexato (diminuição da depuração renal do metotrexato por agentes anti-inflamatórios em geral e deslocamento do metotrexato de sua ligação na proteína plasmática pelos salicilatos) (veja item “Contraindicações”); Combinações que requerem precauções para o uso: · metotrexato em doses inferiores a 15 mg/semana: Aumento da toxicidade hematológica do metotrexato (diminuição da depuração renal do metotrexato por agentes anti-inflamatórios em geral e deslocamento do metotrexato de sua ligação na proteína plasmática pelos salicilatos); · Anticoagulantes, trombolíticos/ outros inibidores da agregação plaquetária/hemostase: Aumento do risco de sangramento; · Outros anti-inflamatórios não-esteroidais com salicilatos em doses elevadas: Aumento do risco de úlceras e sangramento gastrointestinal devido ao efeito sinérgico; · Inibidores seletivos da recaptção 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, por exemplo, insulina e sulfonilureias: Aumento do efeito hipoglicêmico por altas doses do ácido acetilsalicílico por ação hipoglicêmica do ácido acetilsalicílico e deslocamento da sulfonilureia de sua ligação nas proteínas plasmáticas; · Diuréticos em combinação com ácido acetilsalicílico em altas doses: Diminuição da filtração glomerular por diminuição da síntese renal de prostaglandina; · Glicocorticoides sistêmicos, exceto hidrocortisona usada como terapia de reposição na doença de Addison: Diminuição dos níveis de salicilato plasmático durante o tratamento com corticosteroides e risco de superdose de salicilato após interrupção do tratamento, devido ao aumento da eliminação de salicilatos pelos corticosteróides; · Inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) em combinação com ácido acetilsalicílico em altas doses: Diminuição da filtração glomerular por inibição das prostaglandinas vasodilatadoras. Além de diminuição do efeito anti-hipertensivo; · Ácido valproico: Aumento da toxicidade do ácido valproico devido ao deslocamento dos sítios de ligação com as proteínas. · Álcool: Aumento do dano à mucosa gastrointestinal e prolongamento do tempo de sangramento devido a



efeitos aditivos do ácido acetilsalicílico e do álcool; · Uricosúricos como benzbromarona, probenecida: Diminuição do efeito uricosúrico (competição na eliminação renal tubular do ácido úrico).

8.3.2 Medicamento-exame laboratorial

Nas doses utilizadas na profilaxia do tromboembolismo venoso, enoxaparina não influencia significativamente o tempo de sangramento e os testes de coagulação sanguínea global, nem afeta a agregação plaquetária ou a ligação do fibrinogênio às plaquetas. Pode ocorrer aumento do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e do tempo de coagulação ativada (TCA) com a administração de doses mais altas. Aumentos no TTPa e TCA não estão linearmente correlacionados ao aumento da atividade antitrombótica de enoxaparina, sendo, portanto, inadequados e inseguros para monitoramento da atividade do medicamento¹⁷.

8.4 Antídoto em caso de hemorragias

Em caso de hemorragia, com perda de quantidade significativa de sangue e instabilidade hemodinâmica, a gestante em uso de enoxaparina deve ser encaminhada para unidades de urgência/emergência obstétricas para avaliação. Os efeitos anticoagulantes podem ser, em grande parte, neutralizados pela administração intravenosa lenta de protamina em ambiente hospitalar¹⁷.

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

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

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

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

9. MONITORIZAÇÃO

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 tratamento¹⁴ 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 o tratamento¹⁸.

A creatinina sérica deve ser solicitada em todas as gestantes em uso de anticoagulantes. Em pacientes com taxa de filtração glomerular abaixo de 30 mL/min, reavaliar o uso da enoxaparina¹⁵.

10. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Para a correta implementação deste documento, devem ser considerados os critérios de inclusão e exclusão deste PCDT, assim como o esquema terapêutico (doses prescritas, dispensadas, adequação terapêutica, duração e monitorização do tratamento).

As gestantes com risco aumentado para trombofilia devem ser referenciadas, sempre que possível, para atenção especializada para o devido tratamento do quadro, afim de se minimizar morbidades e evitar a mortalidade materna, fetal e peri-natal^{6,15}. As gestantes, que tiveram esse diagnóstico previamente à gestação e que já utilizavam ou não o medicamento, também devem ser acompanhadas em serviço especializado. A gestante que for encaminhada deve manter o acompanhamento concomitante com a EqSF para garantir um cuidado adequado e integral. A troca de informações entre a EqSF e serviços especializados através de referências e contra-referências é essencial para definir a qualidade do cuidado ofertado.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontra o medicamento preconizado neste Protocolo.

Os estados e municípios deverão manter atualizadas as informações referentes aos registros de estoque, distribuição, dispensação e administração do medicamento e encaminhar estas informações 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.

Gestantes em uso de anticoagulação, antes da vigência deste protocolo, deverão ser reavaliadas quanto aos critérios de inclusão estabelecidos nesse PCDT.

10.1 Cuidados no parto

Recomenda-se que gestantes em uso de anticoagulação durante o pré-natal, devam 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 critérios obstétricos.

11. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE



Deve-se cientificar o paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER (Apêndice 2).



13. REFERÊNCIAS

- 1 Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM, Martinelli I. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus* 2011; 9: 120–38.
- 2 de Oliveira ALML, Marques MA. Profilaxia de tromboembolismo venoso na gestação. *J Vasc Bras* 2016; 15: 293–301.
- 3 Devis P, Knuttinen MG. Deep venous thrombosis in pregnancy: incidence, pathogenesis and endovascular management. *Cardiovasc Diagn Ther* 2017; 7: S309–19.
- 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* 1989; 149: 2233–6.
- 5 Kotaska A. Postpartum venous thromboembolism prophylaxis may cause more harm than benefit: a critical analysis of international guidelines through an evidence-based lens. *BJOG* 2018; 125: 1109–16.
- 6 ACOG. ACOG Practice Bulletin No. 196: Thromboembolism in Pregnancy. - PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29939938> (accessed Sept 12, 2019).
- 7 Battinelli EM, Marshall A, Connors JM. The Role of Thrombophilia in Pregnancy. *Thrombosis*. 2013. DOI:10.1155/2013/516420.
- 8 ACOG. ACOG Practice Bulletin No. 197: Inherited Thrombophilias in Pregnancy. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29939939> (accessed Sept 5, 2019).
- 9 D’Amico EA. Trombofilia: quando suspeitar e como investigar? *Revista da Associação Médica Brasileira* 2003; 49: 7–8.
- 10 James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: Incidence, risk factors, and mortality. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2006; 194: 1311–5.
- 11 Middeldorp S. Inherited thrombophilia: a double-edged sword. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016; 2016: 1–9.
- 12 Nascimento CMDDB, Machado AMN, Guerra JC de C, et al. Consenso sobre a investigação de trombofilia em mulheres e manejo clínico. *Einstein (Sao Paulo)* 2019;
- 13 Danowski A, Rego J, Kakehasi AM, et al. Guidelines for the treatment of antiphospholipid syndrome. *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)* 2013; 53: 184–92.
- 14 Sanofi. Bula do Clexane. http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=3921442014&pIdAnexo=2059018 (accessed Sept 23, 2019).
- 15 Nelson-Piercy C, MacCallum P, Mackillop L. Reducing the Risk of Thrombosis and Embolism during Pregnancy and the Puerperium. London: Royal College of Obstetricians and



Gynaecologists, 2015 <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf>.

16 Trajano AJB, Monteiro DLM, Jesús NR, editors. HUPE – Série Rotinas Hospitalares: Obstetrícia – 2a Edição – EdUERJ – Editora da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. <https://www.eduerj.com/eng/?product=hupe-serie-rotinas-hospitalares-obstetricia-2a-edicao> (accessed Sept 23, 2019).

17 Enoxaparina. Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda . Solução Injetável 1 MG / ML. .

18 Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood* 2013; 121: 38–47.

19 Silveira. E. U. Estudo de Marcadores Trombofílicos Associados à Gravidez de Alto Risco. 2016. Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas à Hematologia) - Programa de Pós-Graduação em Hematologia da Universidade do Estado do Amazonas - UEA. Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas, Manaus.



APÊNDICE 1

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

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.



APÊNDICE 2

Termo de Esclarecimento e Responsabilidade

Enoxaparina sódica 40mg/0,4mL e AAS

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso da enoxaparina sódica 40mg/0,4mL, indicadas para o tratamento profilático de 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 os seguintes benefícios:

- melhora dos sintomas e redução das complicações.

Fui claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

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

Fui também claramente informado(a) 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 cirurgias).

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido (a), 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

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



APÊNDICE 3

FORMULÁRIO DE SOLICITAÇÃO DE ENOXAPARINA SÓDICA
PCDT PARA PREVENÇÃO DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO EM GESTANTES COM TROMBOFILIA
PORTARIA XXXXXXXX/XXXX

IDENTIFICAÇÃO DA PACIENTE

Nome: _____

CNS: _ _ | _ _ | _ _ | _ _ | _ _ | _ _ | _ _ | _ _ | _ _ | _ _ | _ _ | _ _ | _ _ | _ _ | _ _ |
_ _ | _ _ | _ _ | _ _ | _ _ | _ _ | _ _ | _ _ | _ _ |

CPF: _____

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
(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 seis semanas pós-parto.
- Anticoagulação profilática por seis semanas pós-parto.
- Anticoagulação plena (1mg/Kg – 12/12H), durante a gravidez e seis semanas pós-parto.

Obs: Para todas as pacientes, no ato da dispensação deve ser apresentado e anexado ao processo os exames de comprovação do estado gestacional: exame laboratorial BHCG urinário, ou BHGC sérico ou ultrassonografia.

IDENTIFICAÇÃO DO PRESCRITOR:

Nome: _____
CRM: _____



CNES _____ do estabelecimento _____ de saúde: _____
Data: ____/____/____

IDENTIFICAÇÃO DO DISPENSADOR:

Nome: _____
CRF: _____

CNES _____ do estabelecimento _____ de saúde: _____
Data: ____/____/____

Autorizado: () SIM () NÃO

Se não, explicitar o motivo:

A prescrição e dispensa de enoxaparina sódica, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, devem obedecer às disposições da Portaria XXXXXXXXXXXXXXXX/XXXX.

Este documento não substitui o Laudo de Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica ([LME](#)).