



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

PORTARIA CONJUNTA Nº 04, DE 12 DE FEVEREIRO DE 2020.

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 os registros de deliberação nº 316/2017, nº 493/2019 e nº 494/2019 e o relatório de recomendação nº 335 – janeiro de 2018, nº 503 – janeiro de 2019 e nº 502 – dezembro de 2019 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 <http://portalms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>, 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 na Portaria disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º.

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

FRANCISCO DE ASSIS FIGUEIREDO

DENIZAR VIANNA

ANEXO
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 predispõem 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 da 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 placentária^{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 seus eventos adversos supera o benefício³⁻⁵.

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 Unidos⁶. Estima-se, no Brasil, que problemas relacionados ao aparelho circulatório complicadas pela gestação, parto e puerpério foi 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 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 a gravidez e têm 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 metileno-tetra-hidrofolato redutase (MTHFR) não é mais considerada uma trombofilia e não se inclui neste 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 repetição⁹.

A identificação precoce de gestantes com risco aumentado para um evento tromboembólico e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos, minimizando desfechos negativos relacionados à trombofilia³

Este Protocolo visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos para a prevenção de tromboembolismo venoso em gestantes com trombofilia, e o processo de seu desenvolvimento utilizou como base a Diretriz Metodológica de

Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde¹⁰. 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. As buscas de evidência, resultados e referências dos relatórios de recomendação da CONITEC^{11,12}. Para elaboração dos demais itens deste Protocolo foram utilizadas diretrizes internacionais e nacionais^{13,14}.

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

- D68.8 Outros defeitos especificados da coagulação (trombofilia, síndrome do anticorpo antilipídeo)
- 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.

3. DIAGNÓSTICO

A investigação laboratorial (rastreamento) de trombofilias para todas as gestantes não está indicada¹³.

A avaliação laboratorial deve ser efetuada apenas em casos de gestantes com história pessoal de TEV, com ou sem fator de risco recorrente e sem teste de trombofilia prévio, e de gestantes com história familiar de trombofilia hereditária de alto risco em parentes de primeiro grau (apenas investigar trombofilias hereditárias).

3.1 DIAGNÓSTICO DE TROMBOFILIA HEREDITÁRIA

Nesses casos, o diagnóstico deve ser feito com os seguintes exames: Fator V de Leiden, mutação G20210A no gene da protrombina, dosagem de proteína C funcional e dosagem de proteína S livre ou dosagem de proteína S funcional¹⁵. Idealmente, esses exames devem ser solicitados em pacientes antes da gravidez, que não estão em uso de anticoagulantes ou de terapia hormonal⁴ e deve ser evitada a investigação de TEV na fase aguda da trombose, principalmente proteína C, S e antitrombina III¹⁶.

As trombofilias hereditárias são divididas em:

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

Baixo risco: mutação heterocigótica para o fator V de Leiden; mutação heterocigótica para o gene da protrombina; deficiência da proteína C ou da proteína S⁶.

3.2 DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDEO – SAF

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

3.2.1 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.

3.3 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

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

- a) Anticoagulante lúpico detectado de acordo com as recomendações da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH), por ser um teste de complexa execução, uma vez que o anticoagulante lúpico é um antifosfolipídeo que prolonga os testes de coagulação *in vitro* (efeito anticoagulante), mas que, *in vivo*, associa-se a um efeito coagulante; ou
- b) anticardiolipinas IgG ou IgM em títulos moderados (>40 unidade de GPL/MPL) a altos (>80 unidade de GPL/MPL) mensurados por teste ELISA padronizado; ou
- c) anti-beta2glicoproteína1 IgG ou IgM acima do percentil 99 mensurada por teste ELISA padronizado ¹⁷.

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

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

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

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

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo as gestantes com:

- a) hipersensibilidade à enoxaparina sódica, à heparina e seus derivados, inclusive outras heparinas de baixo peso molecular;
- b) hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico ou a outros salicilatos; ou
- c) hemorragia ativa de grande porte e condições com alto risco de desenvolvimento de hemorragia incontrolável; ou
- d) história de acidente vascular cerebral hemorrágico recente ¹⁸.

6. ANTICOAGULAÇÃO PROFILÁTICA

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

6.1 ANTICOAGULAÇÃO DURANTE O PRÉ-NATAL E POR ATÉ SEIS SEMANAS NO PÓS-PARTO

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

- a) história pessoal de TEV e moderado a alto risco de recorrência (único episódio não provocado; TEV relacionado a gravidez ou anticoncepção hormonal contendo estrogênio; ou múltiplos TEV prévios não provocados);
- b) diagnóstico de SAF comprovado clínico e laboratorialmente; ou
- c) trombofilia de alto risco e história de TEV em parente de primeiro grau.

6.2 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 FÁRMACOS

Neste Protocolo, são preconizados dois medicamentos:

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

7.2 ENOXAPARINA SÓDICA

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 doentes, 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 de até 7 horas, aproximadamente, após doses repetidas. O *clearance* renal dos fragmentos ativos representa aproximadamente 10% da dose administrada, e a excreção renal total dos fragmentos ativos e inativos é de 40% da dose.

7.3 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 ciclooxygenase (COX-1). Esse efeito inibitório é especialmente acentuado nas plaquetas, porque estas não são capazes de sintetizar novamente essa enzima. Acredita-se que o ácido acetilsalicílico tenha outros efeitos inibitórios sobre as plaquetas. Por essa razão, é usado para várias indicações relativas ao sistema vascular. Após a administração oral, o ácido acetilsalicílico é rápida e completamente absorvido pelo trato gastrointestinal. Durante e após a absorção, o ácido acetilsalicílico é convertido em ácido salicílico, seu principal metabólito ativo. Os níveis plasmáticos máximos de ácido acetilsalicílico são atingidos após 10 a 20 minutos e os de ácido salicílico, após 0,3 a 2 horas. Tanto o ácido acetilsalicílico como o ácido salicílico ligam-se amplamente às proteínas plasmáticas e são rapidamente distribuídos a todas as partes do organismo. O ácido salicílico passa para o leite materno e atravessa a placenta. O ácido salicílico é eliminado principalmente por metabolismo hepático; os metabólitos incluem o ácido salicílico, o glicuronídeo salicílico, o glicuronídeo salicílico, o ácido gentísico e o ácido gentísúrico. 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 pela via urinária.

7.4 POSOLOGIA

7.4.1 ANTICOAGULAÇÃO PROFILÁTICA

- Enoxaparina sódica: dose única diária de 40 mg, por via subcutânea, 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)¹⁹.

- AAS: 100mg, uma vez ao dia, por via oral, associado à enoxaparina sódica 40 mg, nos casos de gestante com diagnóstico de SAF.

O AAS pode ser suspenso, a critério médico, a partir da 36.^a semana de gestação.^{17,20}.

7.4.2 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 de 1 mg/Kg, por via subcutânea, a cada 12h, não podendo ultrapassar 160mg/dia^{6,17,19,20}.

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

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; ou
- hemorragia ativas de grande porte e condições com alto risco de desenvolvimento de hemorragia incontrolável;
- 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 salicilato ou substâncias com ação similar, principalmente fármacos anti-inflamatórios não esteroidais;
- úlcera gastrointestinal aguda;
- diátese hemorrágica;
- insuficiência renal grave;
- insuficiência hepática grave; ou
- insuficiência cardíaca grave.

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(s) medicamento(s) deve(m) ser interrompido(s) antes do parto²⁰. **Na dose profilática a suspensão deve ser feita 12 horas antes e na dose plena, 24 horas antes. A reintrodução deve ocorrer de 6 a 8 horas após a raquianestesia, anestesia peridural ou retirada do cateter peridural.**

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 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 ²¹.

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 úlcera gastrointestinal, inclusive úlcera crônica ou recidivante, ou histórico de sangramento gastrointestinal; em pacientes com insuficiência renal ou pacientes com insuficiência cardiovascular, uma vez que o ácido acetilsalicílico pode aumentar o risco de dano renal ou insuficiência renal aguda; em pacientes que sofrem com deficiência de G6PD (glicose-6-fosfato desidrogenase), doença hereditária que afeta as células vermelhas do sangue, podendo induzir a hemólise (destruição das células sanguíneas) ou anemia hemolítica, com risco aumentado nos casos de dose alta, febre ou infecções agudas. O uso concomitante de ácido acetilsalicílico e metotrexato em doses iguais ou maiores que 15 mg/semana é contraindicado; e o risco de sangramento é aumentado com o uso de anticoagulantes, como cumarina e heparina. O ácido acetilsalicílico pode desencadear broncoespasmo e induzir ataques de asma ou outras reações de hipersensibilidade; Em doses baixas, o ácido acetilsalicílico reduz a excreção do ácido úrico. Essa redução pode desencadear crises de gota em pacientes predispostos; Produtos que contêm 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 o risco de se desenvolver a Síndrome de Reye, uma enfermidade 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 enfermidade embora a relação causal não tenha sido comprovada. Vômitos persistentes na vigência dessas 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 do organismo, 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, vômitos, úlcera e perfuração gastroduodenal. Também, hemorragia gastrintestinal oculta ou evidente (hematêmese ou melena) que pode causar anemia por deficiência de ferro. Esse tipo de sangramento é mais comum quando a posologia do AAS é maior. Também podem-se manifestar efeitos sobre o sistema nervoso central, com tontura e zumbido, que geralmente indicam superdose. Da mesma forma, efeitos hematológicos: devido ao efeito sobre a agregação plaquetária, o ácido acetilsalicílico pode ser associado com aumento do risco de sangramento. Também podem surgir reações de hipersensibilidade, como urticária, reações cutâneas, reações anafiláticas, asma e edema de Quincke.

8.3 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

8.3.1 MEDICAMENTO-MEDICAMENTO

8.3.1.1 ENOXAPARINA

A interrupção do uso de medicamentos que afetam a hemostasia deve-se dar antes do início da terapia com enoxaparina, a menos que seu uso seja estritamente indicado. Tais medicamentos incluem os salicilatos sistêmicos, ácido acetilsalicílico e outros anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), o ceterolaco, dextrana 40, ticlopidina e clopidogrel, glicocorticoide sistêmico, agentes trombolíticos e anticoagulantes e outros agentes antiplaquetários, incluindo os antagonistas de glicoproteína IIb/IIIa. Em caso de indicação do uso associado com qualquer deste, deve-se utilizar a enoxaparina sob cuidadoso monitoramento clínico e laboratorial, quando apropriado²¹.

8.3.1.2 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 recaptção de serotonina (SSRIs): Aumento do risco de sangramento gastrintestinal superior, possivelmente em razão do efeito sinérgico.

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

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

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

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

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

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

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

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

8.3.2 MEDICAMENTO-EXAME LABORATORIAL

Nas doses utilizadas na 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. Estes aumentos não estão linearmente correlacionados com o aumento da atividade antitrombótica de enoxaparina, sendo, portanto, inadequados e inseguros para monitoramento da atividade do medicamento²¹.

8.4 ANTÍDOTO EM CASO DE HEMORRAGIA

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 hospitalar²¹.

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

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

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

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

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 os 5º e 21º dias após o início do uso de enoxaparina, com diminuição significativa da contagem plaquetária (50% do valor inicial), podendo-se apresentar trombose ou outra seqüela clínica e sem outras causas que justifiquem a trombocitopenia. Portanto, deve-se proceder a hemograma completo antes do início da profilaxia¹⁸ e este exame 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 terapia²².

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 enoxaparina¹⁹.

10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

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

As gestantes com risco aumentado para trombofilia devem ser encaminhadas para atenção especializada para o devido tratamento do quadro, a fim de que morbidades sejam minimizadas e mortalidade materna, fetal e peri-natal^{6,19} seja evitada. As gestantes, que tiveram o diagnóstico de trombofilia previamente à gestação e que já utilizavam ou não medicamento também devem ser acompanhadas em serviço especializado.

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

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

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

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

Os estados e municípios deverão manter atualizados os dados referentes aos registros de estoque, distribuição, dispensação e administração da enoxaparina e encaminhá-los ao Ministério da Saúde via Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (BNAFAR), conforme as normativas vigentes²³.

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

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Deve-se cientificar a gestante, 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.

12. REFERÊNCIAS

1. Previtali, E., Bucciarelli, P., Passamonti, S. M. & Martinelli, I. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus.* **9**, 120–138 (2011).
2. de Oliveira, A. L. M. L. & Marques, M. A. Profilaxia de tromboembolismo venoso na gestação. *J. Vasc. Bras.* **15**, 293–301 (2016).
3. Devis, P. & Knuttinen, M. G. Deep venous thrombosis in pregnancy: incidence, pathogenesis and endovascular management. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* **7**, S309–S319 (2017).
4. Ginsberg, J. S., Kowalchuk, G., Hirsh, J., Brill-Edwards, P. & Burrows, R. Heparin therapy during pregnancy. Risks to the fetus and mother. *Arch. Intern. Med.* **149**, 2233–2236 (1989).
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* **125**, 1109–1116 (2018).
6. ACOG. ACOG Practice Bulletin No. 196: Thromboembolism in Pregnancy. - PubMed - NCBI.
7. Battinelli, E. M., Marshall, A. & Connors, J. M. The Role of Thrombophilia in Pregnancy. *Thrombosis* (2013).
8. ACOG. ACOG Practice Bulletin No. 197: Inherited Thrombophilias in Pregnancy.
9. James, A. H., Jamison, M. G., Brancazio, L. R. & Myers, E. R. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: Incidence, risk factors, and mortality. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **194**, 1311–1315 (2006).
10. BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Diretrizes Clínicas. **62**, 165–166 (2016).
11. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de Recomendação n.º 502 - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Prevenção do Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia. (2019).
12. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de Recomendação n.º 335 - Enoxaparina para gestantes com trombofilia. *Ministério da Saúde* **43** (2018).
13. Chan, W. S. *et al.* Venous Thromboembolism and Antithrombotic Therapy in Pregnancy. *J. Obstet. Gynaecol. Canada* **36**, 527–553 (2014).
14. Bates, S. M. *et al.* 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* **141**, e691S-e736S (2012).
15. Middeldorp, S. Inherited thrombophilia: a double-edged sword. *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Progr.* **2016**, 1–9 (2016).
16. Nascimento, C. M. D. B. *et al.* Consenso sobre a investigação de trombofilia em mulheres e manejo clínico. *Einstein (Sao Paulo)*. **17**, (2019).

17. Danowski, A. *et al.* Guidelines for the treatment of antiphospholipid syndrome. *Rev. Bras. Reumatol. (English Ed.* **53**, 184–192 (2013).
18. Sanofi. Bula do Clexane.
19. Nelson- Piercy, C., MacCallum, P. & Mackillop, L. *Reducing the Risk of Thrombosis and Embolism during Pregnancy and the Puerperium.* (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2015).
20. HUPE – Série Rotinas Hospitalares: Obstetrícia – 2ª Edição – EdUERJ – Editora da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.
21. Enoxaparina. Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda . Solução Injetável 1 MG / ML.
22. Gernsheimer, T., James, A. H. & Stasi, R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood* **121**, 38–47 (2013).
23. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação n.º 1, de 28 de setembro de 2017. (2017).

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE (TER)

Enoxaparina sódica e ácido acetilsalicílico.

Eu, _____ (nome da gestante ou do seu representante legal), declaro ter sido informada(o) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso da enoxaparina sódica e do ácido acetilsalicílico (aspirina ou AAS), indicados 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 informada(o) 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 que pode 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(o) que devo comunicar a qualquer profissional de saúde, que faço uso de terapia anticoagulante, principalmente no caso de realização de procedimentos em que haja risco de hemorragia (por exemplo, procedimentos odontológicos ou médico-cirúrgicos).

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

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

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

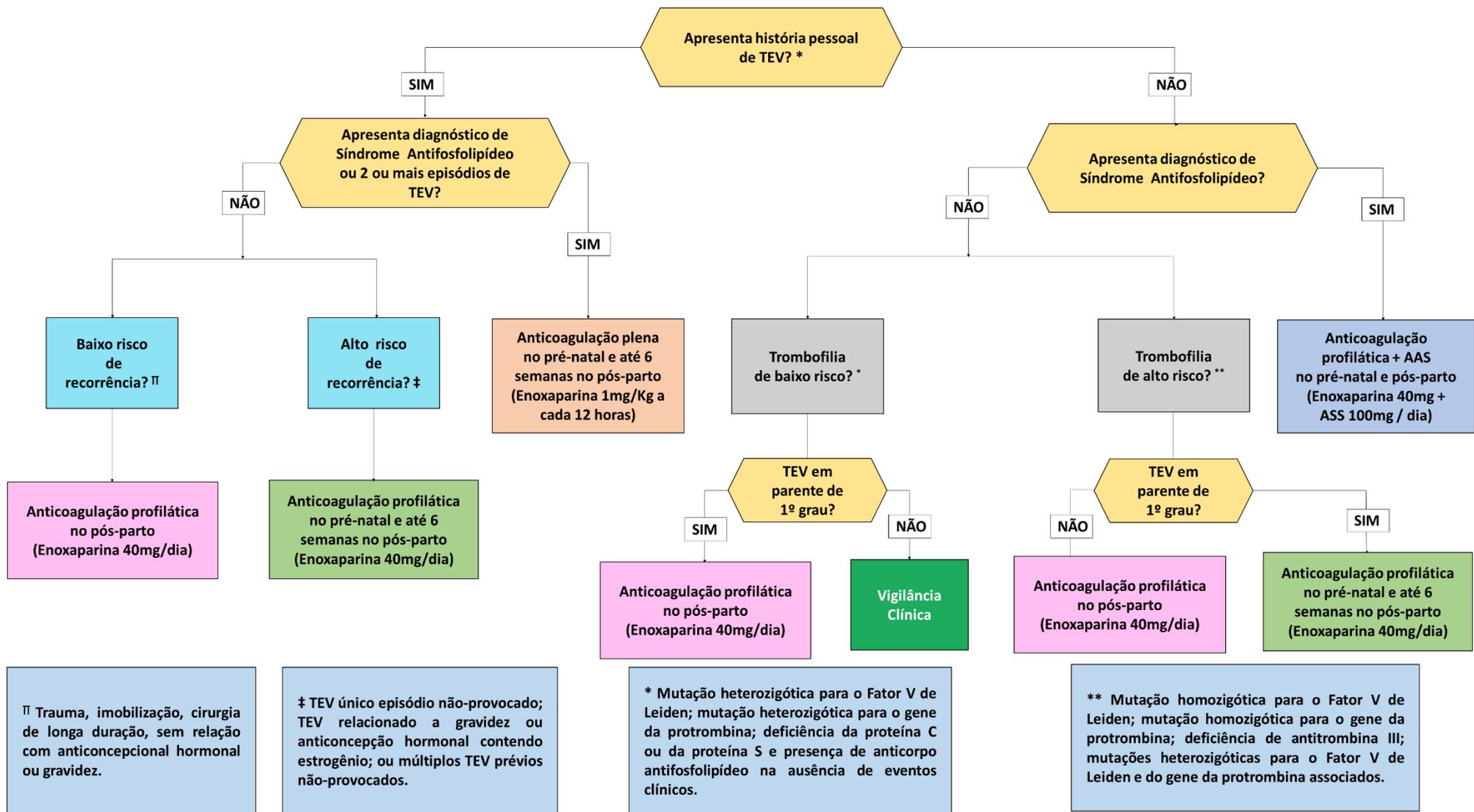
() enoxaparina sódica – solução injetável de 40mg/0,4mL

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

Local:	Data:
Nome do paciente:	
Cartão Nacional de Saúde:	
Nome do responsável legal:	
Documento de identificação do responsável legal:	

Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico responsável:	CRM:	UF:
<p>_____</p> <p>Assinatura e carimbo do médico</p> <p>Data: _____</p>		

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



* Tromboembolismo venoso

Figura 1 - Fluxograma da profilaxia de TEV em gestantes com trombofilia
Fonte: CONITEC/2020

APÊNDICE 1

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

CRITÉRIOS DE USO:

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

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

() **Síndrome Antifosfolípídeo (SAF)**

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

() **Trombofilia hereditária de alto risco**

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

() **Trombofilia hereditária de baixo risco**

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

TERAPIA INDICADA:

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

- Enoxaparina sódica injetável em dose única diária de 40mg.

- Pacientes acima de 90kg podem necessitar de ajuste de dose, não podendo ultrapassar dose diária de 80mg.

() Anticoagulação profilática no pós-parto.

- Enoxaparina sódica injetável em dose única diária de 40mg.

- Pacientes acima de 90kg podem necessitar de ajuste de dose, não podendo ultrapassar dose diária de 80mg.

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

- Enoxaparina sódica injetável 40mg/dia + AAS comprimido 100mg/dia.

- Pacientes acima de 90kg podem necessitar de ajuste de dose, não podendo ultrapassar dose diária de 80mg.

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

- Enoxaparina sódica injetável, 1mg/Kg, a cada 12H, não podendo ultrapassar 160mg/dia.

NOTA: Em casos de gestante com diagnóstico de síndrome do anticorpo fosfolípídeo (SAF) e trombose vascular ou com dois ou mais episódios de TEV é recomendada a anticoagulação plena de 1 mg/Kg, por via subcutânea, a cada 12h, não podendo ultrapassar 160mg/dia.

Observações:

- 1) 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.
- 2) Este documento não substitui o Laudo de Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (LME).