

Enoxaparina para gestantes com trombofilia

Nº 335
Janeiro/2018



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2018 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 dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC, foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. 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.

Cabem 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,



bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o Decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



LISTA DE ABREVIATURAS

AAS	Ácido acetilsalicílico
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CONASEMS	Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde
EA	Evento adverso
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
MS	Ministério da Saúde
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PBS	<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
RS	Revisão Sistemática
SAF	Síndrome Antifosfolípide
SCOG	<i>Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada</i>
SIASG	Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TEV	Tromboembolismo venoso
TTPA	Tempo de tromboplastina parcial ativada
TVP	Trombose venosa profunda



SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO	5
2.	A CONDIÇÃO CLÍNICA	7
2.1.	Aspectos clínicos e epidemiológicos	7
2.2.	Tratamento recomendado	7
3.	A TECNOLOGIA	10
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	13
4.1.	Estratégia de busca e critérios de inclusão	14
4.2.	Seleção dos estudos	16
4.3.	Descrição das Evidências Clínicas.....	17
5.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	25
6.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	28
7.	AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	31
8.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	32
9.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	32
10.	RECOMENDAÇÃO INICIAL DA CONITEC.....	33
11.	CONSULTA PÚBLICA.....	33
11.1.	Avaliação global das contribuições	36
12.	DELIBERAÇÃO FINAL	37
13.	DECISÃO.....	37
14.	REFERÊNCIAS	38



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Enoxaparina sódica.

Indicação: Gestantes e puérperas com trombofilia.

Demandante: Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS).

Contexto: Gestantes com trombofilia com ou sem causas hereditárias associadas.

Pergunta: A enoxaparina é mais eficaz, efetiva e segura em comparação ao ácido acetilsalicílico (AAS) em mulheres grávidas com trombofilia?

Evidências científicas: Foram incluídos uma revisão sistemática (RS), dois Ensaio Clínicos Randomizados (ECR) e duas coortes (ambas não concorrentes). A RS de De Jong et al., 2013 (alta qualidade metodológica) demonstrou que, nas gestantes com história de aborto, houve um número significativamente maior de nascidos vivos no grupo tratado com enoxaparina, quando comparado ao grupo do AAS. O ECR de Elmahashi et al., 2014 (moderada qualidade metodológica) relatou superioridade da enoxaparina associada ao AAS, quando comparado ao AAS isolado para os desfechos número de abortos e número de nascidos vivos. O ECR de Gris et al., 2004 (moderada qualidade metodológica) relatou que o uso da enoxaparina em gestantes resultou em um número maior de nascidos vivos quando comparado ao AAS, sendo a diferença estatisticamente significativa. A coorte conduzida por Bar et al., 2000 (baixa qualidade metodológica) constatou que, quanto ao potencial teratogênico, não houveram diferenças estatisticamente significativas entre enoxaparina e AAS. A coorte de Merviel et al., 2017 (baixa qualidade metodológica) mostrou superioridade estatisticamente significativa da enoxaparina associada ao AAS para os desfechos número de nascidos vivos e taxa de aborto no 1º trimestre de gestação, quando comparado ao AAS isolado.

Avaliação econômica: Foi conduzida avaliação econômica do tipo árvore de decisão, a perspectiva adotada foi a do SUS e o horizonte temporal utilizado foi o de uma gestação (40 semanas – 280 dias). O desfecho de efetividade considerado foi o sucesso da gestação, com o nascimento a termo ou pré-termo. Foram também considerados os eventos aborto e morte intrauterina. A análise de custo-efetividade mostrou que o uso da enoxaparina em comparação com AAS custaria R\$3.466,42 a mais para o tratamento de cada gestante com trombofilia, sendo a razão de custo efetividade incremental de R\$11.074,81 por nascido vivo. A estratégia AAS + Enoxaparina foi dominada, pois apresentou maior custo e menor efetividade que a Enoxaparina isoladamente. A análise de sensibilidade mostrou que a variável que mais altera o resultado final é o custo da enoxaparina.

Avaliação de Impacto Orçamentário: Realizou-se análise de impacto orçamentário em um horizonte temporal de 5 anos. Assumiu-se um market share inicial de 20% para a enoxaparina, com incrementos anuais no mesmo valor, chegando a 100% no quinto ano. A estimativa de impacto orçamentário decorrente da incorporação de enoxaparina pode variar entre R\$ 7.839.022,67 a R\$ 17.739.592,58 milhões de reais em 5 anos.



Experiência Internacional: A agência National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomenda o uso da enoxaparina para redução de risco de tromboembolismo venoso em grávidas ou puérperas no contexto hospitalar. As buscas realizadas em outras agências não retornaram nenhum dado relevante.

Considerações finais: As evidências elencadas nesse relatório demonstram superioridade da enoxaparina em relação ao AAS para o maior número de nascidos vivos, e, conseqüentemente menor taxa de abortos, entre as gestantes trombofílicas. No que diz respeito aos eventos adversos, não se observa diferença entre as alternativas. Destaca-se que a bula da enoxaparina não possui indicação para o uso em mulheres gestantes e apresenta categoria de risco C na gravidez. O uso off-label da enoxaparina para profilaxia do TEV em gestantes, entretanto, já está consolidado na prática médica.

Consulta Pública: O Relatório de Recomendação da CONITEC “Enoxaparina para gestantes com trombofilia” foi disponibilizado por meio da Consulta Pública nº 59/2017 entre os dias 25/10/2017 e 13/11/2017. Foram recebidas 83 contribuições, sendo 4 contribuições técnico-científicas e 79 de experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Do total de contribuições, 96,4% (n = 80) concordaram totalmente, 2,4% (n = 2) concordaram parcialmente e 1,2% (n = 1) discordaram parcialmente da recomendação preliminar da CONITEC. Nenhuma sugestão ou oposição à incorporação da Enoxaparina foi relatada, a única contribuição parcialmente discordante referia-se a burocracia envolvida no acesso ao medicamento.

Deliberação final: Os membros da CONITEC presentes na 62ª reunião ordinária, no dia 07 de dezembro de 2017, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação da enoxaparina sódica 40 mg/0,4 mL para o tratamento de gestantes com trombofilia. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 316/2017.

Decisão: Incorporar a enoxaparina sódica 40 mg/ 0,4 mL para o tratamento de gestantes com trombofilia no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, dada pela Portaria nº 10, publicada no DOU nº 18, do dia 25 de janeiro de 2018, seção 1, pág. 124.



2. A CONDIÇÃO CLÍNICA

2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

A trombofilia é definida como a propensão ao desenvolvimento de eventos tromboembólicos, tais como a trombose arterial, a trombose venosa profunda (TVP) e o tromboembolismo pulmonar (TEP). A ocorrência desses eventos pode estar associada à trombofilia adquirida, representada principalmente pela Síndrome Antifosfolípide (SAF), ou à trombofilia hereditária (D'AMICO, 2003). As formas hereditárias de trombofilia incluem deficiência de antitrombina, proteínas "C" e "S" e mutações genéticas. Já a trombofilia adquirida está associada à presença de anticorpos antifosfolípidos, imobilização, uso de determinados medicamentos, gravidez e puerpério (ALMEIDA, 2010).

A gestação é um estado de hipercoagulabilidade, sendo seus efeitos fisiológicos suficientes para potencializar fatores de risco em mulheres predispostas a eventos tromboembólicos de forma hereditária. A ocorrência da SAF é aquela com maior relevância entre as formas adquiridas de trombofilia (LOURENÇO, 2003). Outros fatores de risco associados à trombofilia incluem etnia negra, doença cardíaca, doença falciforme, diabetes, lúpus, tabagismo, gravidez múltipla, idade superior a 35 anos, obesidade e cesariana (especialmente cesariana de emergência durante o parto) (JAMES, 2006).

A trombofilia durante a gravidez envolve complicações que variam desde edema e alterações cutâneas até o desprendimento placentário, pré-eclâmpsia, restrição de crescimento fetal, parto prematuro e aborto espontâneo de repetição (JAMES, 2006; DAO & RODGER, 2009).

As gestantes são 4 a 5 vezes mais propensas a desenvolver tromboembolismo venoso (TEV) do que as mulheres não grávidas. Estima-se que a incidência global de TEV esteja entre 0,76 a 1,72 por 1000 gravidezes (MARIK & PLANTE, 2008). No Brasil, poucos são os trabalhos divulgados sobre a epidemiologia da doença em gestantes, não sendo possível estimar dados nacionais.

2.2. Tratamento recomendado

O tratamento e a profilaxia do tromboembolismo venoso na gravidez centram-se na utilização do ácido acetilsalicílico (AAS), além das heparinas não fracionada e de baixo peso molecular, sendo a primeira heparina recomendada apenas quando não houver a possibilidade de uso daquela de baixo peso molecular (BRASIL, 2012; ANDRADE et al., 2009).



Dentre os medicamentos padronizados na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) para tratamento de TEV, apenas o AAS tem uso recomendado para gestantes em âmbito ambulatorial, uma vez que a varfarina é contraindicada nessa condição (BRASIL, 2017a).

Gestantes com trombofilia devem receber profilaxia já na segunda fase do ciclo menstrual de possível concepção e esta deve ser mantida, caso a gestação aconteça. Se a gestação ocorrer sem a profilaxia, ela deve ser iniciada o mais precocemente possível (BRASIL, 2012). Além da anticoagulação profilática, a anticoagulação terapêutica deve ser utilizada em gestantes que tiveram episódios tromboembólicos até 30 dias antes da última menstruação ou a qualquer tempo durante a gestação (BRASIL, 2012).

2.2.1 Varfarina

A varfarina é um anticoagulante oral, que suprime vitamina K circulante, inibindo fatores de coagulação. Dessa forma, esse medicamento impede a formação inicial e a propagação dos trombos, não tendo qualquer efeito sobre trombos já formados (WELLS et al., 2006).

Embora o uso da varfarina para tratamento do TEV seja amplamente consolidado na prática clínica, o mesmo apresenta contraindicação absoluta na gravidez por ser teratogênico e também devido ao risco de sangramento por intoxicação cumarínica. Durante o puerpério, pode ser indicada, em associação com as heparinas, tendo em vista ser compatível com o aleitamento (BRASIL, 2012).

2.2.2 Ácido acetilsalicílico

O ácido acetilsalicílico pertence ao grupo dos fármacos antiinflamatórios não-esteroides, com propriedade analgésica, antipirética e antiinflamatória. O ácido acetilsalicílico também inibe a agregação plaquetária, bloqueando a síntese do tromboxano A2 nas plaquetas. Por esta razão, é utilizado em várias indicações relativas ao sistema vascular, geralmente em doses diárias de 75 a 300 mg. O AAS em baixas doses pode ser utilizado na gravidez, sendo recomendada uma dose de 80 a 100mg/dia (BRASIL, 2012).

O uso do AAS durante o período periparto, ou seja, do último mês de gravidez até cinco meses após o parto, pode causar sangramento no local da punção anestésica, com compressão medular e hematomas pós-parto na mãe, além de discrasias e sangramentos no neonato (BRASIL, 2012). Além disso, de acordo com a bula do medicamento, no último trimestre de gestação, o AAS é classificado como categoria de risco D na gravidez, ou seja, há



evidência de risco fetal, mas a necessidade pode justificar o seu uso. Ainda durante os dois primeiros trimestres de gestação, o AAS deve ser utilizado com cautela, já que é classificado como categoria de risco C, significando que os riscos não podem ser excluídos, mas os benefícios superam os riscos potenciais (BRASIL, 2017b; FONSECA et al., 2002).

2.2.3 Heparina não fracionada

A heparina é um anticoagulante que se liga a antitrombina, alterando sua forma e aumentando sua interação com fatores de coagulação e protrombina. A heparina não fracionada tem interação parecida com fatores Xa e II, e prolonga o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), que é utilizado como indicador no monitoramento da intensidade de anticoagulação (GIBSON & POURIE, 2009).

Caso seja necessário utilizá-la em gestantes, recomenda-se uma dose de 2.500 a 5.000UI de 12 em 12 horas, de forma a não alterar o TTPA. Alguns eventos adversos relacionados ao uso desse tipo de heparina incluem plaquetopenia, redução do cálcio ósseo com risco de osteoporose e reação cutânea (BRASIL, 2012).

2.2.4 Heparina de baixo peso molecular

As heparinas de baixo peso molecular são fragmentos da heparina não fracionada e possuem aproximadamente 33% do peso molecular dessa. Essas heparinas interagem relativamente pouco com o fator II, dispensando, portanto, o acompanhamento rigoroso do TTPA (GIBSON & POWRIE, 2009; WANNMACHER, 2007). Além disso, elas apresentam maior biodisponibilidade por via subcutânea e facilidade de aplicação.

Dentre as heparinas de baixo peso molecular, destaca-se a enoxaparina, que tem demonstrado vantagens em grávidas, tais como: não atravessar a barreira placentária, esquema de administração mais fácil e menor risco de sangramento (CRUVINEL & MORRONE, 1995; WANNMACHER, 2007). Deve ser aplicada por via subcutânea com dose recomendada para profilaxia de TEV de 40 a 80mg/dia (BRASIL, 2012).



3. A TECNOLOGIA

Tipo: Medicamento

Princípio Ativo: Enoxaparina sódica

Nome comercial: Clexane[®], Cutenox[®], Endocris[®]

Fabricante: Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda, Mylan Laboratórios Ltda, Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Indicação aprovada na ANVISA: As indicações da enoxaparina nas bulas dos medicamentos indicados acima incluem o tratamento da trombose venosa profunda com ou sem embolismo pulmonar; angina instável e infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST, administrado concomitantemente ao ácido acetilsalicílico; infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST, incluindo pacientes a serem tratados clinicamente ou com subsequente intervenção coronariana percutânea; profilaxia do tromboembolismo venoso, em particular aqueles associados à cirurgia ortopédica ou à cirurgia geral; profilaxia do tromboembolismo venoso em pacientes acamados devido a doenças agudas, incluindo insuficiência cardíaca, falência respiratória, infecções graves e doenças reumáticas; prevenção da formação de trombo na circulação extracorpórea durante a hemodiálise.

O medicamento Endocris[®] apresenta apenas a indicação para prevenção da formação de trombos na circulação extracorpórea durante hemodiálise.

Indicação solicitada: Profilaxia e tratamento de eventos tromboembólicos em gestantes e puérperas.

Posologia e Forma de Administração: A via de administração da enoxaparina varia dependendo da indicação do produto. No caso de profilaxia de eventos trombofílicos em gestantes, deve ser administrada por via subcutânea. De acordo com a Sociedade de Ginecologia e Obstetrícia do Canadá (SCOG) e o Manual Técnico de Gestação de Alto Risco do Ministério da Saúde, a dose profilática de enoxaparina a ser utilizada é de 40mg uma vez ao dia podendo chegar até 80mg uma vez ao dia ou 40mg duas vezes ao dia (BRASIL, 2012; OLIVEIRA & MARQUES, 2016). A dose terapêutica é de 1mg/Kg a cada 12 horas.

A seguir, estão listadas as principais marcas, laboratórios e apresentações de enoxaparina disponíveis no mercado brasileiro (Quadro 1).



Quadro 1. Apresentações de enoxaparina disponíveis no mercado brasileiro

MARCA	LABORATÓRIO	APRESENTAÇÃO
Clexane®	SANOFI-AVENTIS FARMACÊUTICA LTDA	20 MG/ 0,2 ML
		40 MG/ 0,4 ML
		60 MG/ 0,6 ML
		80 MG/ 0,8 ML
		100 MG/ 1,0 ML
Cutenox®	MYLAN LABORATÓRIOS LTDA	20 MG/ 0,2 ML
		40 MG/ 0,4 ML
		60 MG/ 0,6 ML
		80 MG/ 0,8 ML
Endocris®	CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA	20 MG/ 0,2 ML
		40 MG/ 0,4 ML
		60 MG/ 0,6 ML
		80 MG/ 0,8 ML

Propriedades Farmacodinâmicas: Em um sistema purificado *in vitro*, a enoxaparina apresentou alta atividade anti-Xa (aproximadamente 100 UI/mg) e baixa atividade anti-IIa ou antitrombina (aproximadamente 28 UI/mg), verificado através da atividade mediada por antitrombina II, que resulta em atividade antitrombótica em humanos. Além da sua atividade anti-Xa e anti-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 (BRASIL, 2017b).

Propriedades farmacocinéticas: Por administração subcutânea, a biodisponibilidade absoluta da enoxaparina, baseada na atividade anti Xa, é próxima a 100%. A máxima atividade anti-Xa plasmática média é observada 3 a 5 horas após administração subcutânea. Além disso, a farmacocinética parece ser linear nos intervalos de dose recomendados. A variabilidade intra e interpacientes é baixa. Após repetidas administrações subcutâneas de 40 mg, uma vez ao dia, e de 1,5 mg/kg uma vez ao dia, em voluntários saudáveis, o estado de equilíbrio é alcançado no 2º dia, com uma taxa de exposição média aproximadamente 15% maior do que após a administração de dose única (BRASIL, 2017b).

A atividade plasmática anti-IIa após a administração subcutânea é aproximadamente 10 vezes menor do que a atividade anti-Xa. A máxima atividade anti-IIa média é observada aproximadamente 3-4 horas após administração subcutânea e alcança 0,13 UI/mL e 0,19 UI/mL após administração repetida de 1 mg/kg, duas vezes ao dia e de 1,5 mg/kg, uma vez ao dia, respectivamente (BRASIL, 2017b).

O volume de distribuição da atividade anti-Xa da enoxaparina é de aproximadamente 5 litros e é próximo do volume sanguíneo. Ela é metabolizada principalmente no fígado por dessulfatação e/ou despolimerização, formando moléculas de peso menor, que apresentam potência biológica muito reduzida. Além disso, 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 (BRASIL, 2017b).

Contraindicações: Hipersensibilidade à enoxaparina, à heparina e seus derivados, inclusive outras heparinas de baixo peso molecular; hemorragias ativas de grande porte e condições com alto risco de desenvolvimento de hemorragia incontrolável, incluindo acidente vascular cerebral hemorrágico recente (BRASIL, 2017b).

Precauções: Não deve ser administrado por via intramuscular.



Eventos adversos da classe medicamentosa: Assim como com todos os anticoagulantes, 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 (BRASIL, 2017b).

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 (BRASIL, 2017b).

Registro: A enoxaparina sódica foi registrada na ANVISA pela primeira vez pela empresa Sanofi-Aventis Farmacêutica LTDA, em 2000, com o nome comercial Clexane®, através do número de registro 113000276 (BRASIL, 2017b).

4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

Demandante: Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS).

Data da solicitação: 27 de julho de 2017

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas acerca da eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da ENOXAPARINA, para GRÁVIDAS E PUÉRPERAS COM TROMBOFILIA, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

Somente serão avaliados os estudos que se enquadram nos critérios estabelecidos na pergunta seguinte, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.



Tabela 1. Pergunta estruturada (PICO).

População	Grávidas e puérperas com trombofilia
Intervenção (tecnologia)	Enoxaparina Sódica
Comparação	Ácido Acetilsalicílico (AAS)
Desfechos (Outcomes)	<p>De maior relevância: Sobrevida da mãe, aborto (antes de 22 semanas de gestação ou feto com peso inferior a 500 gramas), morte fetal intra-uterina (após 22 semanas de gestação ou peso superior a 500 gramas) gravidez bem sucedida (nascidos vivos), complicações tromboembólicas, eventos adversos.</p> <p>De menor relevância: Peso ao nascer, tempo de gestação, uso de UTI neonatal, prematuridade, hemorragia, pré-eclâmpsia e atividade anti-Xa.</p>
Tipo de estudo	Revisão sistemática (RS), ensaios clínicos randomizados (ECR), coortes (concorrentes e não concorrentes)

Pergunta: O uso da enoxaparina é eficaz, efetivo, seguro e custo-efetivo em grávidas ou puérperas com trombofilia quando comparado ao AAS?

4.1. Estratégia de busca e critérios de inclusão

A partir da pergunta estruturante, realizou-se uma busca na literatura utilizando as bases de dados EMBASE, Medline (Pubmed), The Cochrane Library e LILACS. A busca foi conduzida em agosto de 2017, utilizando-se os descritores apresentados conforme Tabela 2.

Tabela 2. Termos utilizados nas estratégias de busca nas bases de dados.

Base de Dados	Estratégia de Busca	Estudos Recuperados
EMBASE	#1'pregnant woman'/exp OR 'pregnant women' OR 'pregnant woman' OR 'puerperium'/exp OR 'post partum care' OR 'post partum period' OR 'postpartum care' OR 'postpartum period' OR 'puerperal' OR 'puerperal care' #2'enoxaparin'/exp OR 'enoxaparin' OR 'clexan' OR 'clexane' OR 'enoxaparin sodium' OR 'lovenox' OR 'neoparin-nx' #3'acetylsakicylic acid' OR 'acetosalicylic acid' OR 'aspirin' OR 'aspirin bayer') #1 AND #2 AND #3	172
Medline(Pubmed)	((((((((((((((((((((((("Pregnant Women"[Mesh]) OR Pregnant Women[Text Word]) OR Women, Pregnant[Text Word]) OR	68



Pregnant Woman[Text Word]) OR Woman, Pregnant[Text Word])) OR Pregnancy[Text Word])) OR gestation[Text Word])) OR ((((((("Postpartum Period"[Mesh]) OR Postpartum Period[Text Word]) OR Period, Postpartum[Text Word]) OR Postpartum[Text Word]) OR Postpartum Women[Text Word]) OR Puerperium[Text Word]))) AND (((((((((((("Enoxaparin"[Mesh]) OR Enoxaparin[Text Word]) OR Enoxaparine[Text Word]) OR Clexane[Text Word]))) AND ((((((("Aspirin"[Mesh]) OR Aspirin[Text Word]) OR ((Acetylsalicylic[Text Word]) OR Acid Acid, Acetylsalicylic[Text Word])))

The Cochrane Library

#1 MeSH descriptor: [Pregnant Women] explode all trees #2 Pregnant Women (Word variations have been searched) #3 Pregnant Woman (Word variations have been searched) #4 Women, Pregnant (Word variations have been searched) #5 Pregnant Woman (Word variations have been searched) #6 MeSH descriptor: [Postpartum Period] explode all trees #7 Postpartum Period (Word variations have been searched) #8 Period, Postpartum (Word variations have been searched) #9 Postpartum (Word variations have been searched) #10 Postpartum Women (Word variations have been searched) #11 Women, Postpartum (Word variations have been searched) #12 {or #1-#11} #13 MeSH descriptor: [Enoxaparin] explode all trees #14 Enoxaparin (Word variations have been searched) #15 Clexane (Word variations have been searched) #16 {or #13-#15} #17 MeSH descriptor: [Aspirin] explode all trees #18 Aspirin (Word variations have been searched) #19 Acetylsalicylic Acid (Word variations have been searched) #20 ASS (Word variations have been searched) #21 Aspirina Buffered (Word variations have been searched) #22 Aspirina Prevent (Word variations have been searched) #23 Bufferin Cardio (Word variations have been searched) #24 Aspirina (Word variations have been searched) #25 {or #17-#24} #26 #12 and #16 and #25

33

LILACS

("PREGNANT WOMEN" or "PREGNANT'S" or "PREGNANT-FEMALES" or "PREGNANT-MOTHER" or "PREGNANT-PUERPERAL" or "PREGNANT/MOTHERS" or "PREGNANT/PARTURIENT" or "PREGNANT/PARTURIENTS" or "PREGNANT/POSTPARTUM" or "PREGNANT/PUERPERAL") or "GESTANTES" or "GESTANTES/PARTURIENTAS" or "GESTANTES/PARTURIENTES" or "GESTANTES/PUERPERAS" [Palavras] and ("ENOXAPARIN" or "ENOXAPARIN-BASED" or "ENOXAPARIN/" or "ENOXAPARIN/PRESCRIPTION") or "CLEXANE" [Palavras] and (((("ACETYLSALICYLIC ACID" or "ACETYLSALICYLIC") or "ASS") or "ASPIRIN") or "ASPIRINA/") or "ASPIRINA") or "ACIDO ACETILSALICILICO" [Palavras]

1

Total de Estudos

274



4.2. Seleção dos estudos

Foram recuperadas 274 publicações nas bases eletrônicas. Após a remoção de 40 duplicatas permaneceram 234 para as fases de seleção 1 (título) e 2 (resumo). Posteriormente, foram aplicados os critérios de elegibilidade para a fase 3 (leitura completa), restando 31 estudos. Após leitura completa, foram selecionados 5 estudos (4 pela estratégia de busca e um pela busca manual) (Figura 1).

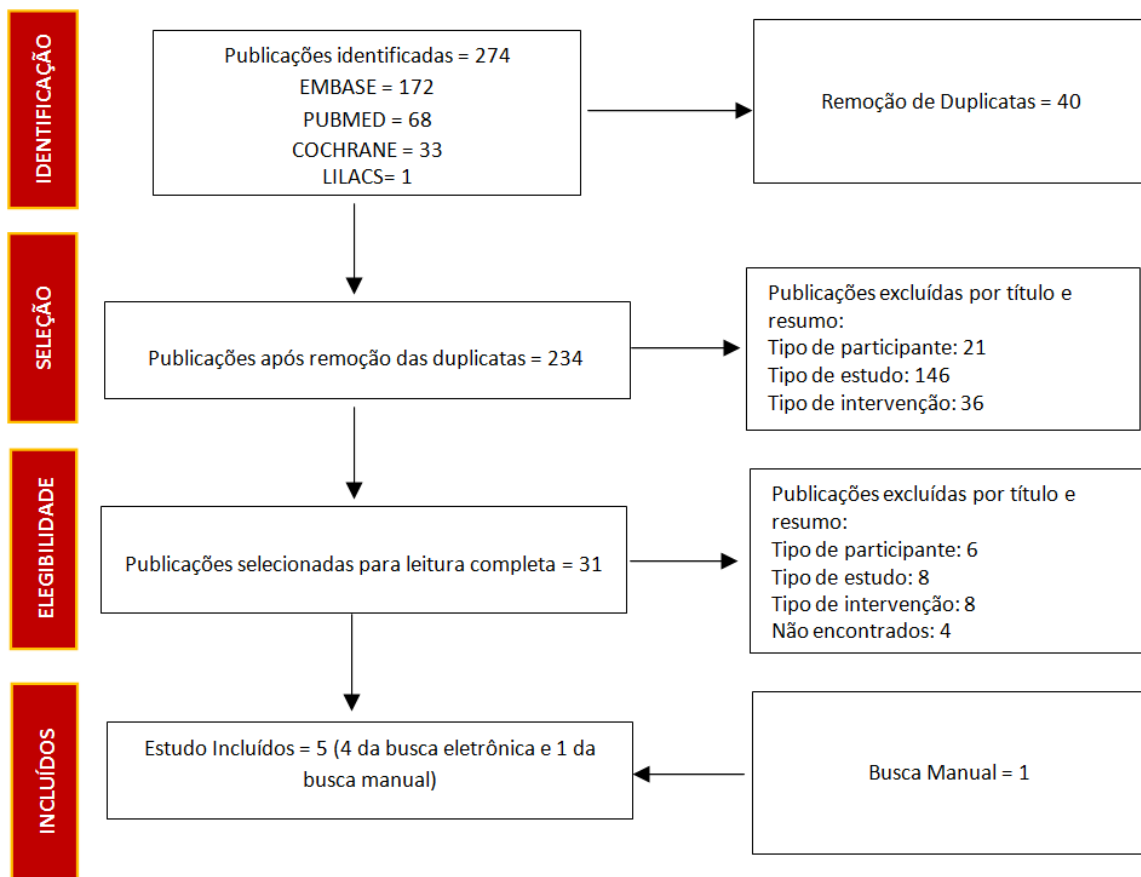


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos



4.3. Descrição das Evidências Clínicas

Foram incluídos uma RS, dois ECR e duas coortes (ambas não concorrentes) (Tabela 3).

Tabela 3. Características dos principais estudos incluídos na revisão da literatura

Estudo	Desenho	Intervenções e Comparadores	Número de Participantes	País de Realização	Financiamento ou Conflito de interesse	Tempo de seguimento (Meses)
De Jong <i>et al.</i> , (2013)	RS	Enox. vs AAS Enox. + AAS vs. AAS Enox. + AAS vs. Enox.	235/327/126	-	Sim	-
Elmahashi <i>et al.</i> , (2014)	ECR	AAS vs. AAS + Enox.	150 (75/75)	Líbia (Único Centro)	Não possui	24
Gris <i>et al.</i> , (2004)	ECR	AAS vs. Enox.	160 (80/80)	França (Único Centro)	Não possui	12
Bar <i>et al.</i> , (2000)	Coorte não concorrente	AAS vs. Enox. + AAS vs. Enox. + AAS	46 (14/17/15)	Israel (Único Centro)	Não relata	24
Merviel <i>et al.</i> , (2017)	Coorte não concorrente	AAS vs. AAS + Enox. vs. Controle	363 (123/123/117)	França (Único Centro)	Não possui	36

RS = Revisão Sistemática, ECR = Ensaio Clínico Randomizado, AAS = Ácido Acetilsalicílico, Enox. = Enoxaparina, vs. = *Versus*



4.3.1 Revisão Sistemática

De Jong *et al.*, (2013) conduziram uma RS com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de agentes anticoagulantes como AAS e heparinas em gestantes com histórico de pelo menos dois abortos espontâneos sem explicação, com ou sem trombofilia hereditária, utilizando os desenhos de estudos: ECRs e estudos quase-experimentais. Foram incluídos nove estudos, totalizando 1.228 mulheres grávidas, que avaliaram a enoxaparina ou nadroparina em doses variadas, AAS ou uma combinação de ambos. Desses, três estudos avaliaram AAS vs. enoxaparina (DOLITZKY *et al.*, 2006; GIANCOTTI *et al.*, 2012; VISSER *et al.*, 2011), dois estudos avaliaram AAS associado a enoxaparina vs. AAS isoladamente (KAANDORP *et al.*, 2010 e VISSER *et al.*, 2011) e apenas um estudo avaliou enoxaparina associado ao AAS vs. enoxaparina isoladamente (VISSER *et al.*, 2011). Os demais estudos não estavam relacionados ao escopo desta análise e não foram descritos. O principal desfecho avaliado foi o número de nascidos vivos em gestantes com abortos recorrentes.

Os três estudos que avaliaram enoxaparina vs. AAS isoladamente (DOLITZKY *et al.*, 2006; GIANCOTTI *et al.*, 2012; VISSER *et al.*, 2011), demonstraram um número maior de gravidezes bem sucedidas (número de nascidos vivos) para o grupo tratado com o Enoxaparina, porém sem diferença estatisticamente significativa ($p = 0,19$). Devido ao alto risco de viés, o estudo de Giancotti *et al.*, (2012) foi excluído da meta-análise. Após a exclusão, entretanto, não houve mudança na direção dos resultados, assim como a diferença entre os grupos se manteve insignificante. Ao analisar apenas as gestantes que já tinham experimentado aborto anteriormente, observou-se um favorecimento à enoxaparina estatisticamente significativa ($p = 0,027$), quanto ao número de nascidos vivos. Os resultados de hemorragia foram bastante diferentes entre os estudos, no entanto, nenhum resultado foi diferente estatisticamente para esse desfecho entre os grupos.

Nos estudos de Kaandorp *et al.*, (2010) e Visser *et al.*, (2011), que avaliaram o efeito da enoxaparina associado ao AAS vs. AAS isoladamente, a taxa de nascidos vivos também não apresentou diferença estatisticamente significativa ($p = 0,21$) entre os grupos. No que diz respeito ao desfecho hemorragia, os estudos apresentaram resultados divergentes, sendo que o estudo da Kaandorp *et al.*, (2010), demonstrou um maior risco associado ao uso de enoxaparina associado ao AAS ($p < 0,05$), enquanto Visser *et al.*, (2011) não evidenciou diferenças entre os grupos. As principais hemorragias observadas foram nasais; gengivais; e hematomas.



Apenas o estudo de Visser *et al.*, (2011), avaliou o uso da enoxaparina associada ao AAS vs. enoxaparina isoladamente. O principal desfecho avaliado foi o número de nascidos vivos, no qual não se obteve resultados estatisticamente significantes ($p = 0,42$), bem como para o desfecho sangramento ($p > 0,05$) (Quadro 2).

Limitações: O estudo de Dolitzky *et al.*, (2006) não avaliou mulheres grávidas com trombofilia especificamente e sim mulheres com gravidez de alto risco.

4.3.1.1 Qualidade Metodológica da Revisão Sistemática

Para avaliar a qualidade metodológica da RS, incluída pela busca eletrônica, foi utilizada a ferramenta AMSTAR (*Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews*) (SHEA *et al.*, 2009).

A RS conduzida por De Jong *et al.*, (2012) obteve uma pontuação 10/11 pela ferramenta, o que demonstra uma alta qualidade metodológica.

4.3.2 Ensaios Clínicos

Elmahashi *et al.*, (2014) buscaram comparar os efeitos do uso do AAS isoladamente ($n=75$) vs. a AAS associado à enoxaparina ($n=75$) em gestantes que tiveram abortos recorrentes. O grupo utilizando a combinação teve um número menor de abortos espontâneos com resultados estatisticamente significantes (22 [29%] vs. 43 [47%], $p < 0,001$) e um maior número de nascidos vivos em comparação com o grupo que recebeu somente AAS (53 [71%] vs. 32 [42%], $p < 0,001$). O número de partos prematuros (menor que 37 semanas) foi menor no grupo que utilizou enoxaparina associada à AAS, porém não houve diferença significativa entre os grupos (13/53 [24,5%] vs. 7/32 [22,0%], $p = 0,789$). Duas gestantes no grupo do AAS tiveram pré-eclâmpsia e deram a luz às 36 semanas de gestação. Nenhuma mulher dos dois grupos desenvolveu complicação tromboembólica durante a gravidez ou puerpério. Embora o peso ao nascer tenha sido maior no grupo que utilizou a combinação das terapias quando comparado ao AAS isolado, a diferença entre eles não foi significativa (3.050 [DP±540g] vs. 2.955,4 [DP±560g], $p = 0,444$). Não foram detectadas anormalidades congênitas em nenhum dos grupos (Quadro 2).

Limitações: Não foram avaliadas gestantes com trombofilia especificamente e sim gestantes com história de três ou mais episódios de aborto.

Gris *et al.*, (2004) realizaram um estudo comparando enoxaparina ($n=80$) vs. AAS ($n=80$) em mulheres grávidas que atendem a pelo menos um critério de trombofilia e que



tiveram um de aborto sem explicação. O uso da enoxaparina foi associado a uma chance 15,5 vezes maior de gestações bem sucedidas (número de nascidos vivos) com valores estatisticamente significantes quando comparado ao uso do AAS (IC95%: 7-34, $p < 0,001$). Os abortos em pacientes que utilizaram AAS ocorreram entre a 11ª e a 18ª semanas de gestação, enquanto naquelas do grupo da enoxaparina os mesmos se deram entre as semanas gestacionais 17 e 24. Sete casos de pré-eclâmpsia não grave também foram observados, sendo quatro em gestantes tratadas por enoxaparina e três com AAS, sem consequências secundárias graves para as mulheres ou seus recém-nascidos. Dentre as gravidezes bem sucedidas, o peso dos bebês foi estatisticamente maior em gestantes tratadas com enoxaparina quando comparadas àquelas tratadas com AAS ($p = 0.0005$). Quanto à segurança, não foram observados casos de trombocitopenia induzida por heparina, reações cutâneas anormais ou manifestações clínicas de dor óssea espontânea entre as gestantes tratadas com enoxaparina. Do mesmo modo, não foram observados casos de intolerância do trato gastrointestinal ao AAS. Além disso, não ocorreram hemorragias em ambos os grupos, exceto pequenos hematomas nos locais de aplicação para enoxaparina (Quadro 2).

Limitações: As mulheres grávidas avaliadas, embora atendessem a pelo menos um dos critérios de trombofilia definidos no estudo, apresentavam apenas um caso de aborto anterior, de modo que àquelas que tinham histórico de abortos recorrentes foram excluídas do ensaio.

4.3.2.1 Qualidade Metodológica dos Ensaio Clínicos

Os ECRs incluídos no relatório apresentaram uma moderada qualidade metodológica, conforme a Figura 2, que apresenta a avaliação do risco de viés de acordo com a colaboração Cochrane (HIGGINS; GREEN, 2011).

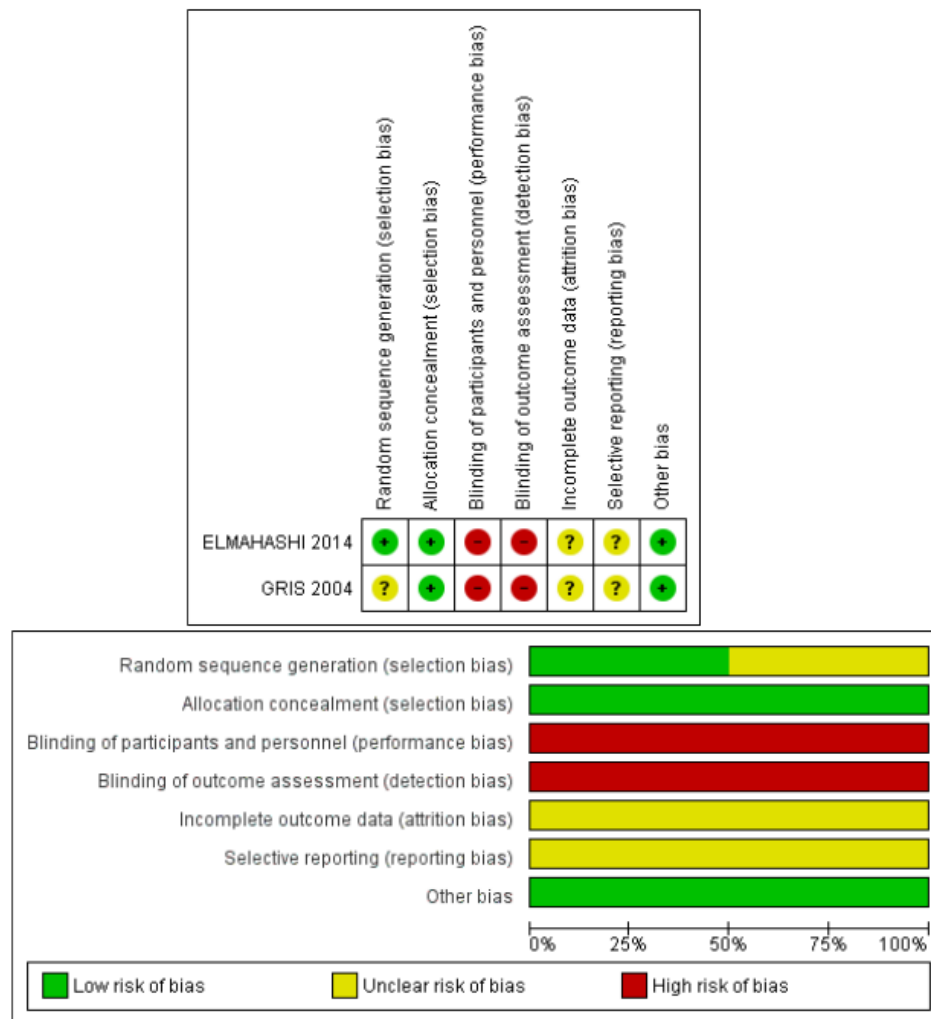


Figura 2. Avaliação da qualidade dos ECR pela ferramenta de risco de viés da Cochrane.

4.3.3 Coortes

Bar *et al.*, (2000) objetivaram avaliar o potencial teratogênico das heparinas de baixo peso molecular em gestantes de alto risco com evidência de trombofilia adquirida ou congênita. Enoxaparina associada a AAS foi prescrita para 14 gestantes a partir do primeiro trimestre (grupo 1) e para 17 a partir do segundo trimestre (grupo 2). As outras 12 gestantes foram tratadas com AAS (grupo 3). Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos nas malformações congênitas menores ou maiores, na incidência de aborto, na morte fetal intra-uterina ou restrição de crescimento intra-uterino, na média de semanas gestacionais e na média do peso ao nascer. Dessa forma, os autores concluíram que o uso de enoxaparina associado ao AAS em mulheres grávidas não está associado a malformações congênitas ou outras complicações (Quadro 2).

Limitações: A amostra utilizada pelo estudo é muito pequena. Observa-se uma possibilidade



de viés de seleção, uma vez que apenas as gestantes identificadas com trombofilia congênita ou adquirida foram selecionadas para o grupo da enoxaparina, as demais receberam apenas AAS.

Merviel et al., (2017) investigaram o efeito anticoagulante da enoxaparina sobre os resultados da gravidez em pacientes com abortos espontâneos recorrentes que possuem mutação em um gene específico (C677T MTHFR). As mulheres grávidas foram divididas em três grupos, sendo: grupo 1 (n=123) utilizando apenas o AAS e grupo 2 (n=123), utilizando o AAS associado à enoxaparina, grupo 3 (n=117) gestantes não trombofílicas e sem histórico de aborto recorrente e sem nenhuma intervenção. O número de nascidos vivos foi maior no grupo que utilizou AAS associado à Enoxaparina comparado ao AAS isoladamente, com diferença estatisticamente significativa (79,7% vs. 46,3%, $p < 0,001$). Além disso, a taxa de aborto no primeiro trimestre também foi estatisticamente maior nas gestantes que fizeram uso apenas do AAS (51,2% vs. 20,3%, $p < 0,001$). Vale destacar que os resultados do grupo controle não tiveram diferenças estatisticamente significante do grupo de gestantes trombofílicas que receberam AAS associado à enoxaparina, ou seja, o grupo que recebeu a referida terapêutica combinada teve resultados similares aos de gestantes saudáveis não tratadas (Quadro 2).

Limitações: O estudo incluiu a intervenção enoxaparina apenas após observar que o AAS não tinha resultados favoráveis. Dessa forma, os pacientes não foram acompanhados simultaneamente, porém tiveram o mesmo tempo de segmento (36 meses).

4.3.3.1 Qualidade Metodológica das Coortes

As coortes incluídas neste relatório foram avaliadas pela ferramenta *Newcastle-Ottawa* e apresentaram uma baixa qualidade metodológica, sendo que ambas obtiveram 6 estrelas na referida escala (WELLS et al., 2017).

4.3.4 Resumo dos principais resultados dos estudos incluídos

Os principais resultados encontrados nos estudos incluídos na presente revisão de literatura estão esquematizados no Quadro 2.



Quadro 2. Resultados dos principais estudos incluídos na revisão de literatura.

ESTUDO	TIPO DE ESTUDO	PARTICIPANTES	COMPARADORES E DOSE	DESFECHOS	PRINCIPAIS RESULTADOS
De Jong <i>et al.</i> , (2013)	RS	Gestantes com histórico de abortos com ou sem trombofilia hereditária	Enox. 40mg/dia vs. AAS 100mg/dia	Nº de nascidos vivos	RR = 1,16 (p = 0,19) ^a RR= 1,24 (p = 0,027)*
				Hemorragias	p> 0,05
			AAS 100mg/dia + Enox. 40mg/dia vs. AAS 100mg/dia	Nº de nascidos vivos	RR = 1,11 (p = 0,21)
				Hemorragias	p> 0,05
			AAS 100mg/dia + Enox. 40mg/dia vs. Enox. 40mg/dia	Nº de nascidos vivos	RR = 0,91 (p = 0,42)
				Hemorragias	p> 0,05
Elmahashi <i>et al.</i> , (2014)	ECR	Gestantes com histórico de abortos	AAS 75mg/dia + Enox. 40mg/dia vs. AAS 75mg/dia	Nº de Abortos	29% vs. 47% (p <0,001*)
				Nº de nascidos vivos	71% vs. 42% (p <0,001*)

ECR = Ensaio Clínico Randomizado; RS = Revisão Sistemática;; RR = Risco Relativo; Enox. = enoxaparina; AAS = Ácido Acetilsalicílico.

*valor de p estatisticamente significativa

^aSubgrupo de gestantes que já haviam experimentado pelo menos um aborto.

Continua ---



---Continuação

ESTUDO	TIPO DE ESTUDO	PARTICIPANTES	COMPARADORES E DOSE	DESFECHOS	PRINCIPAIS RESULTADOS
Gris <i>et al.</i> , (2004)	ECR	Gestantes trombofílicas com histórico de 1 aborto	Enox. 40mg/dia vs. AAS 100mg/dia	Nº de nascidos vivos	86% vs. 29% (p < 0,001*)
Bar <i>et al.</i> , (2000)	Coorte não concorrente	Gestantes de alto risco com evidência de trombofilia adquirida ou congênita	Enox. 40mg/dia + ASS 100mg/dia vs. AAS 100mg/dia	Potencial teratogênico	p > 0,05
Merviel <i>et al.</i> , (2017)	Coorte não concorrente	Gestantes com histórico de abortos e com mutação em um gene específico	AAS 100mg/dia + Enox. 40mg/dia vs. AAS 100mg/dia	Nº de nascidos vivos Taxa de aborto no 1º trimestre de gestação	79,7% vs. 46,3% (p < 0,001*) 20,3% vs. 51,2% (p < 0,001*)

ECR = Ensaio Clínico Randomizado; RS = Revisão Sistemática;; RR = Risco Relativo; Enox. = enoxaparina; AAS = Ácido Acetilsalicílico.

* valor de p estatisticamente significativa

^aSubgrupo de gestantes que já haviam experimentado pelo menos um aborto.



5. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Foi conduzida avaliação econômica do tipo árvore de decisão (Figura 3) com o objetivo de avaliar o custo-efetividade da Enoxaparina em comparação com AAS e AAS+Enoxaparina, em mulheres com trombofilia hereditária ou adquirida, com ou sem história de abortos prévios. A perspectiva adotada foi a do SUS, considerando que, no cenário de incorporação, o medicamento seria custeado pelo Ministério da Saúde. O horizonte temporal utilizado foi o de uma gestação (40 semanas – 280 dias).

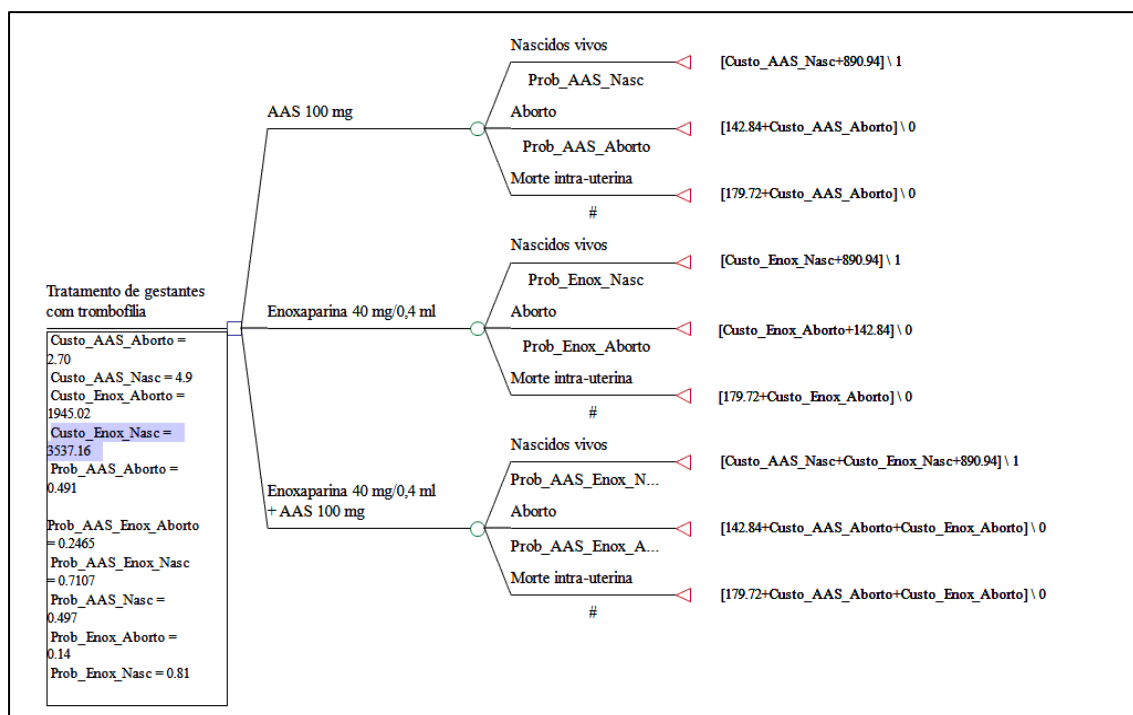


Figura 3. Árvore de decisão da avaliação econômica

O desfecho de efetividade considerado na avaliação foi o sucesso da gestação, com o nascimento a termo ou pré-termo. Foram também considerados na análise os eventos aborto e morte intrauterina. As probabilidades de transição foram retiradas dos artigos avaliados na sessão síntese de evidências, conforme demonstrado na Tabela 4.

O preço de aquisição dos medicamentos assumidos foram as médias encontradas na Base SIASG através do sítio Banco de Preços em Saúde, enoxaparina 40 mg/0,4 ml com o valor de R\$ 12,6327 e ácido acetilsalicílico 100 mg R\$ 0,0175 (BRASIL, 2017c). O cálculo do custo total do uso dos medicamentos para mulheres que tiveram sucesso na gestação foi feito multiplicando o valor do medicamento por 280 dias de uso. Para mulheres que sofreram aborto ou morte intrauterina o custo do medicamento foi multiplicado por 154 dias de uso,



considerando um uso médio por 22 semanas. O custo assumido para o parto foi aquele relativo à cesariana de alto risco, tendo em vista que tratam-se de gestantes de alto risco e que, provavelmente, em virtude do uso de um agente antitrombótico, serão submetidas a esse procedimento. Os valores pontuais, bem como mínimos e máximos encontram-se na Tabela 5.

Tabela 4. Probabilidades de transição do modelo econômico

MEDICAMENTO	DESFECHO	PROBABILIDADES	FONTE
AAS	Nascidos vivos	0,497 (0,29 – 0,70)	De Jong <i>et al.</i> , (2013), Elmahashiet <i>al.</i> , (2014), Gris <i>et al.</i> , (2004), Merviel <i>et al.</i> , (2017)
	Abortos	0,491 (0,47 – 0,512)	Elmahashiet <i>al.</i> , (2014), Gris <i>et al.</i> , (2004), Merviel <i>et al.</i> , (2017)
ENOXAPARINA	Nascidos vivos	0,81 (0,76 – 0,86)	De Jong <i>et al.</i> , (2013), Gris <i>et al.</i> , (2004)
	Abortos	0,14 (0,112 - 0,168)	Gris <i>et al.</i> , (2004)
AAS + ENOXAPARINA	Nascidos vivos	0,7107 (0,656 – 0,797)	De Jong <i>et al.</i> , (2013), Elmahashiet <i>al.</i> , (2014), Gris <i>et al.</i> , (2004), Merviel <i>et al.</i> , (2017)
	Abortos	0,2465 (0,203 – 0,29)	Elmahashiet <i>al.</i> , (2014), Gris <i>et al.</i> , (2004), Merviel <i>et al.</i> , (2017)

Tabela 5. Custos imputados no modelo econômico.

	AAS	ENOXAPARINA	AAS + ENOXAPARINA
Medicamento (nascidos vivos)	4,90 (0,06 – 254,80)	3.537,16 (1.789,20 – 24.455,20)	3.542,06 (1.789,26 – 24.710,00)
Medicamento (aborto ou morte intrauterina)	2,70 (0,03 – 140,14)	1.945,02 (984,06 – 13.450,36)	1.947,72 (984,09 – 13590,50)
Parto	890,94	890,94	890,94
Aborto	142,84	142,84	142,84
Morte intrauterina	179,72	179,72	179,72

A análise de custo-efetividade mostrou que o uso da enoxaparina em comparação com AAS custaria R\$3.466,42 a mais para o tratamento de cada gestante com trombofilia. A razão de custo efetividade incremental é de R\$11.074,81 por nascido vivo (Tabela 6).



Tabela 6. Análise de custo-efetividade da enoxaparina em comparação com AAS

Estratégia	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade	Efetividade incremental	ICER (R\$)
AAS 100 mg	518,88		0,50		
Enoxaparina 40mg/0,4mL	3985,30	3466,42	0,810	0,31	11074,81

A estratégia AAS + Enoxaparina foi dominada, pois apresentou maior custo e menor efetividade que a Enoxaparina isoladamente (Figura 4).

A análise de sensibilidade mostrou que a variável que mais altera o resultado final é o custo da enoxaparina. A redução do custo pode torná-la uma alternativa ainda mais custo-efetiva para gestantes com trombofilia (Figura 5).

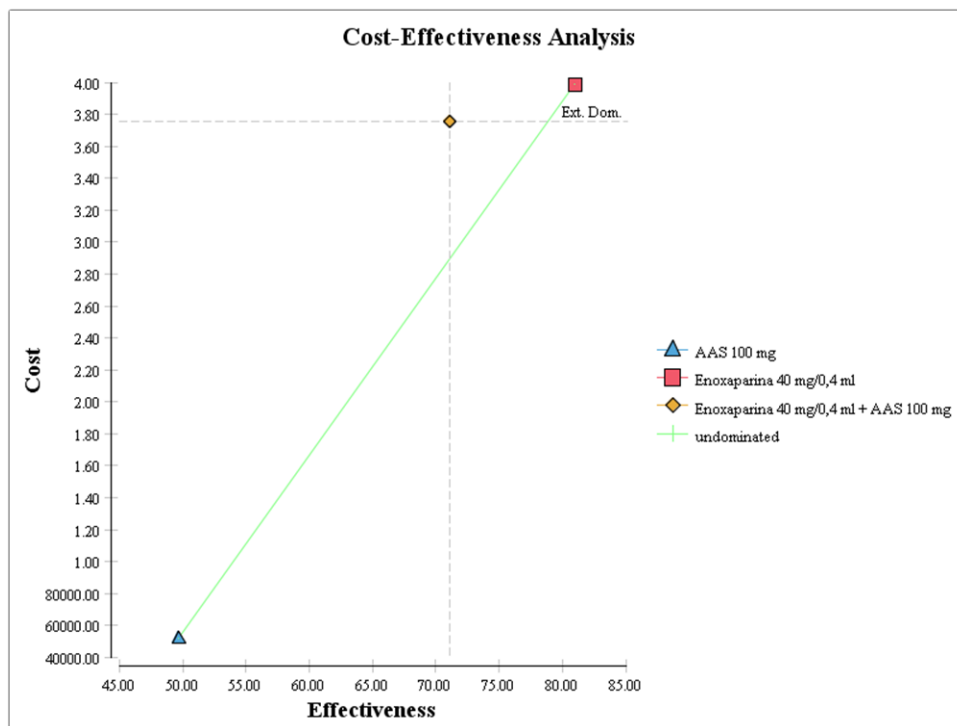


Figura 4. Custo-efetividade das alternativas terapêuticas para profilaxia de aborto em gestantes trombofílicas

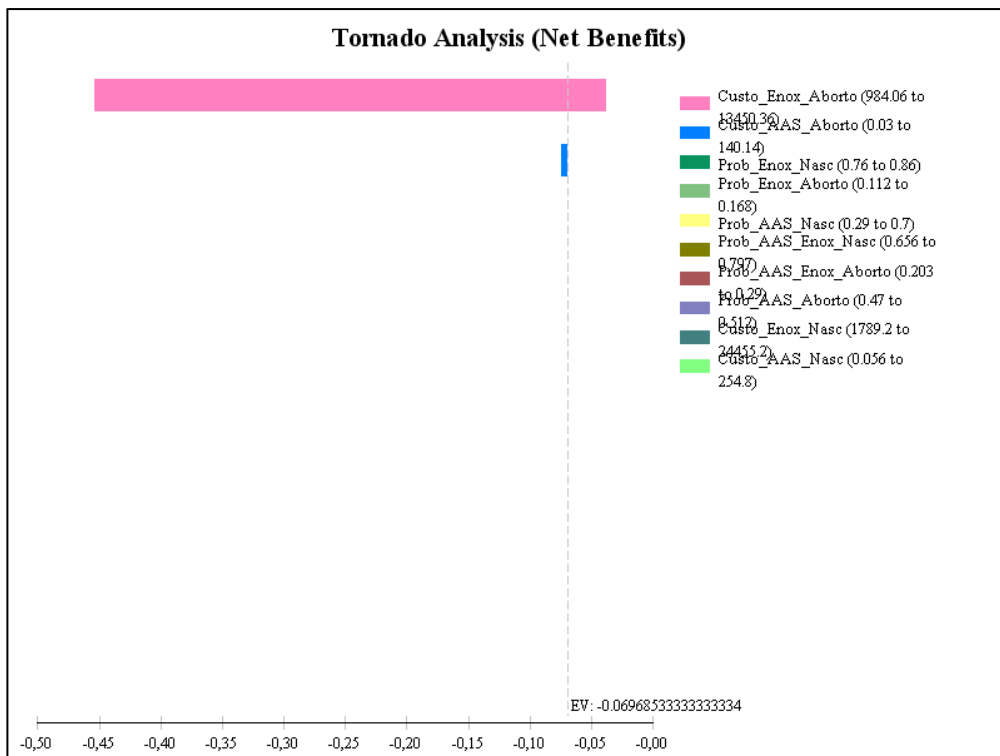


Figura 5. Análise de sensibilidade das alternativas terapêuticas para profilaxia de aborto em gestantes

6. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Para compreender o impacto financeiro para o SUS decorrente da incorporação da enoxaparina para o tratamento de gestantes trombofílicas foi realizada a análise de impacto orçamentário em um horizonte temporal de 5 anos. Foram considerados os custos de aquisição da enoxaparina e do ácido acetilsalicílico para a população de gestantes estimada, além dos custos relacionados ao parto ou aborto para a população SUS dependente, o que representa cerca de 75% da população brasileira (IBGE, 2015). Os custos, bem como as probabilidades de ocorrência de aborto ou parto, assumidos nesse impacto orçamentário foram àqueles adotados na avaliação econômica (Quadro 3).

Quadro 3. Custos e probabilidades assumidos para parto e aborto

Item	Medicamento	Probabilidade	Custo
Parto	AAS	0,497	R\$ 890,94
	Enoxaparina	0,810	
Aborto	AAS	0,503	R\$ 142,84

Nota: As probabilidades de aborto foram ajustadas de modo que a soma dos eventos fossem 100%.



Assumiu-se a necessidade de tratamento durante todo o período gestacional, ou seja, 40 semanas ou 280 dias. Estabeleceu-se também que não haveria fracionamento de doses, uma vez que as apresentações não o permitem. A posologia assumida da enoxaparina foi de 40mg ao dia e a de ácido acetilsalicílico de 100mg ao dia (BRASIL, 2012; OLIVEIRA & MARQUES, 2016). Para o aborto foi considerado um período de tratamento médio de 22 semanas, tendo em vista que essas gestantes deixarão de utilizar o medicamento após esse período. Esse foi assumido a partir da definição de aborto (antes de 22 semanas de gestação ou feto com peso inferior a 500 gramas) (Quadro 4).

Quadro 4. Custo de aquisição dos medicamentos e custo total do tratamento por gestante

	AAS 100 mg	Enoxaparina 40 mg/0,4 ml
Posologia	1 comprimido ao dia	1 seringa por dia
Custo unitário	R\$ 0,0175	R\$ 12,6327
Custo do tratamento por gestante	R\$ 4,90	R\$ 3.537,16
Custo por gestante que sofre aborto	R\$ 2,70	R\$ 1945,02

Para estimar o número de gestantes no Brasil utilizou-se o cálculo sugerido pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), no qual foi considerada a taxa bruta de natalidade em 2015 sobre a população total acrescido de 10%, devido a perdas resultantes de abortos e subnotificação.

$$\text{Número de gestantes em 2015} = (14,16 \times 206.000.000 \times 0,001) + 10\% = 3.208.656$$

Considerando a incidência de 0,76 a 1,72 a cada mil gestantes, estima-se um total de no mínimo 2.439 e no máximo 5.518 gestantes com trombofilia no Brasil em 2015 (MARIK & PLANTE, 2008).

A análise foi realizada para um horizonte temporal de 5 anos, assumindo-se um market share inicial de 20% para a enoxaparina, com incrementos anuais no mesmo valor, chegando a 100% no quinto ano. O número de gestantes não foi variado no período em virtude da inexistência de dados de natalidade nacional para os anos subsequentes a 2015. Sabe-se, no entanto, que a taxa está em declínio no país, de modo que o impacto não estará subestimado em função dessa variável.

Com isso, a estimativa de impacto orçamentário decorrente da incorporação de enoxaparina estaria entre R\$ 2.328.860,99 milhões a R\$ 5.268.238,24 milhões no primeiro ano de incorporação (Figura 6).

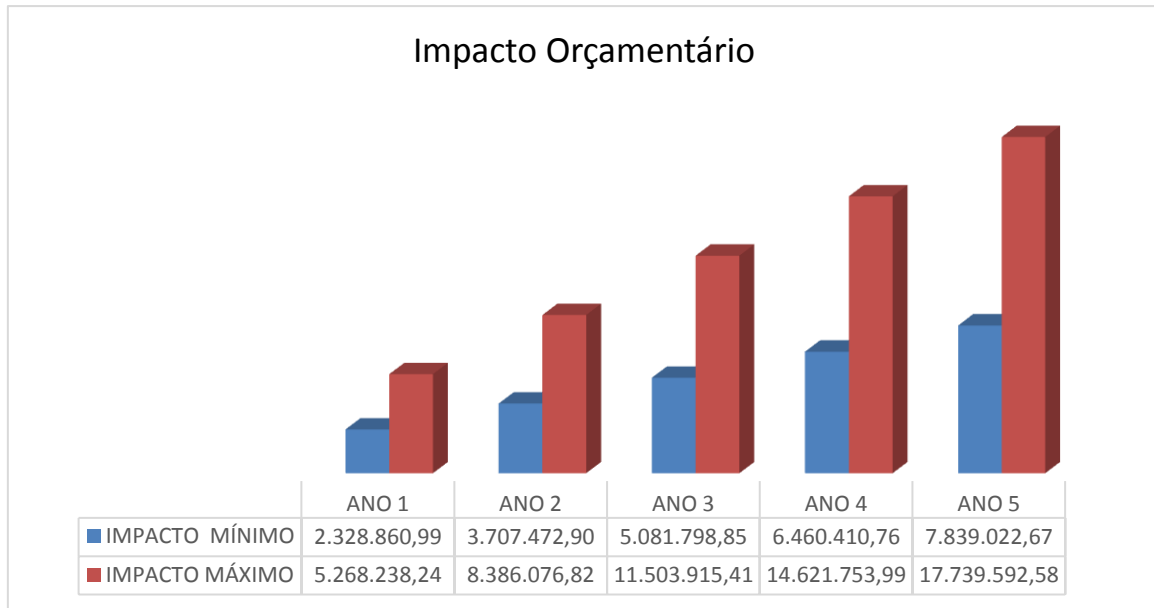


Figura 6. Estimativa de impacto orçamentário ao Ministério da Saúde decorrente da incorporação da enoxaparina.

Os custos incrementais, ano-a-ano, decorrentes da incorporação da enoxaparina, comparados ainda ao cenário atual (tempo zero), estão apresentados no Quadro 5.

Essa análise de impacto orçamentário apresenta como limitação o fato de não existirem dados de incidência de trombofilia na população brasileira, tendo sido utilizada a estimativa internacional. Dessa forma, realizou-se uma análise de sensibilidade uni variada na qual a taxa de incidência foi modificada em 50% (0,38 a 2,58), conforme figura 7.

Quadro 5. Custo incremental decorrente da incorporação da enoxaparina

	IMPACTO MÍNIMO	CUSTO INCREMENTAL	IMPACTO MÁXIMO	CUSTO INCREMENTAL
ANO 0	950.249,09		2.150.399,65	
ANO 1	2.328.860,99	1.378.611,91	5.268.238,24	3.117.838,59
ANO 2	3.707.472,90	2.757.223,82	8.386.076,82	6.235.677,17
ANO 3	5.081.798,85	4.131.549,77	11.503.915,41	9.353.515,76
ANO 4	6.460.410,76	5.510.161,67	14.621.753,99	12.471.354,34
ANO 5	7.839.022,67	6.888.773,58	17.739.592,58	15.589.192,93

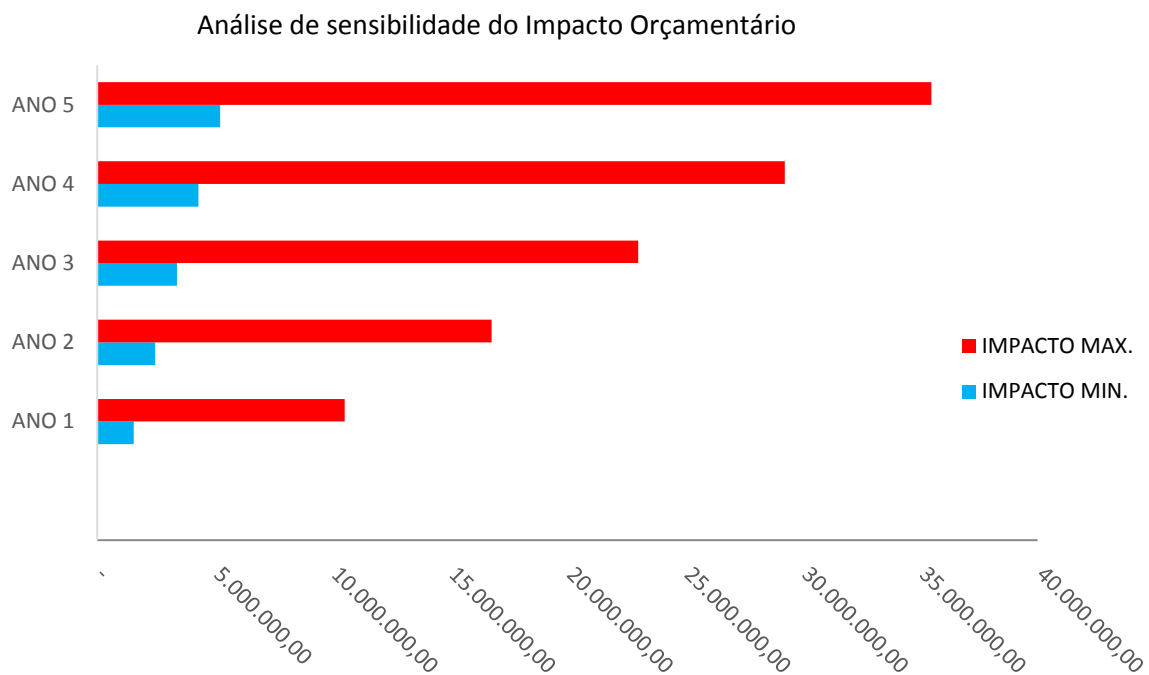


Figura 7. Análise de sensibilidade do impacto orçamentário ao Ministério da Saúde decorrente da incorporação da enoxaparina.

Essa análise de sensibilidade apresentou uma estimativa de impacto orçamentário entre 1,5 e 35,4 milhões de reais em 5 anos.

Não foram imputados dados dos custos com pré-natal, o que também se configura como uma limitação.

7. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

No Reino Unido o “National Institute for Health and Care Excellence” (NICE), indica o uso das heparinas de baixo peso molecular, incluindo a enoxaparina, para a redução de risco de tromboembolismo venoso em mulheres grávidas ou puérperas, em âmbito hospitalar, que não tenham indicação para intervenção cirúrgica e que apresentem um ou mais dos fatores de riscos listados a seguir: mobilidade reduzida por mais de três dias; câncer ativo ou em tratamento, idade superior a 35 anos; admissão para cuidados intensivos; desidratação; hemorragias ou transfusão de sangue; diagnóstico de trombofilia; obesidade; comorbidades; história pessoal ou familiar de trombose venosa; varizes com flebite; e gravidez de alto risco. Não foram encontradas recomendações para gestantes em âmbito ambulatorial (NICE, 2017).



Não foram localizadas recomendações de incorporação da enoxaparina para gestantes e/ou puérperas em âmbito ambulatorial ou hospitalar nas agências australiana – “Pharmaceutical Benefits Advisory Committee” (PBAC); escocesa – Scottish Medicals Consortium (SMC); ou canadense - “Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health” (CADTH).

8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a população específica de grávidas e puérperas com trombofilia não foram identificados medicamentos em fase de desenvolvimento clínico¹.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente, o Manual Técnico para Gestação de Alto Risco, publicado pelo Ministério da Saúde em 2012, é a principal referência nacional para o manejo dessa população, na qual se inserem as gestantes com trombofilia adquirida ou hereditária. O referido manual recomenda a profilaxia de tromboembolismo venoso em gestantes trombofílicas e o esquema terapêutico preconizado inclui o tratamento com AAS entre 80 e 100mg/dia; heparinas de baixo peso molecular, dentre elas: enoxaparina 40mg/dia; e, na impossibilidade do uso da heparina de baixo molecular, heparina não fracionada com doses entre 2.500 a 5.000UI de 12 em 12 horas. Entretanto, apenas o AAS é padronizado pela RENAME e distribuído na atenção primária à saúde. O uso de anticoagulantes orais em gestantes, contudo, é desaconselhado devido ao seu potencial teratogênico. A heparina de baixo peso molecular, embora padronizada, tem seu uso restrito ao âmbito hospitalar.

As evidências elencadas nesse relatório demonstram superioridade da enoxaparina em relação ao AAS para o maior número de nascidos vivos, e, conseqüentemente menor taxa de abortos, entre as gestantes trombofílicas. No que diz respeito aos eventos adversos, sobretudo a ocorrência de hemorragias, não se observa diferença entre as alternativas.

A avaliação econômica mostrou que o uso da enoxaparina apresenta custo e efetividade incrementais de R\$3.466,02 e 0,31 nascidos vivos, respectivamente. A razão de custo-efetividade incremental foi de R\$11.075,81 por nascido vivo. Já o impacto orçamentário

¹ Fontes: Cortellis™ da Thomson Reuters; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; www.fda.gov.br; www.anvisa.gov.br. Atualizado em: 27/09/2017.



estimado, decorrente da incorporação da enoxaparina ao SUS, pode variar entre 7,8 a 17,7 milhões de reais em 5 anos.

Dentre as agências internacionais que avaliam tecnologias em saúde, apenas o NICE recomenda o uso da enoxaparina por gestantes trombofílicas, em âmbito hospitalar.

Destaca-se que a bula da enoxaparina não possui indicação para o uso em mulheres gestantes e apresenta categoria de risco C na gravidez. O uso off-label da enoxaparina para profilaxia do TEV em gestantes, entretanto, já está consolidado na prática médica, representando um grande impacto financeiro para os Estados e municípios, que acabam fornecendo a medicação por meio de demandas judiciais ou por meio de inclusões em suas listas de medicamentos de maneira independente.

10. RECOMENDAÇÃO INICIAL DA CONITEC

Na 60ª reunião da CONITEC, realizada na data de 05/10/2017, a demanda de incorporação de enoxaparina sódica 40 mg/dia para o tratamento de gestantes com trombofilia foi apreciada inicialmente pelos membros do plenário da CONITEC. Após discussão sobre as evidências apresentadas e suas limitações, o plenário considerou que o medicamento deve ser incorporado ao SUS.

A matéria será disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS.

11. CONSULTA PÚBLICA

O Relatório de Recomendação da CONITEC “Enoxaparina para o tratamento do tromboembolismo venoso” foi disponibilizado por meio da Consulta Pública nº 59/2017 entre os dias 25/10/2017 e 13/11/2017. Foram recebidas 83 contribuições, sendo 4 contribuições técnico-científicas e 79 de experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

A seguir, será apresentada a análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da CONITEC (conitec.gov.br).



Das 83 contribuições, 67% (n= 56) se referiram à opinião de pacientes, 16% (n= 13) de profissionais de saúde, 11% (n= 9) de interessados no tema e 6% (n= 5) de familiar amigo ou cuidador de paciente. Não foram recebidas contribuições da empresa fabricante da tecnologia avaliada e de sociedade médica (Gráfico 1).

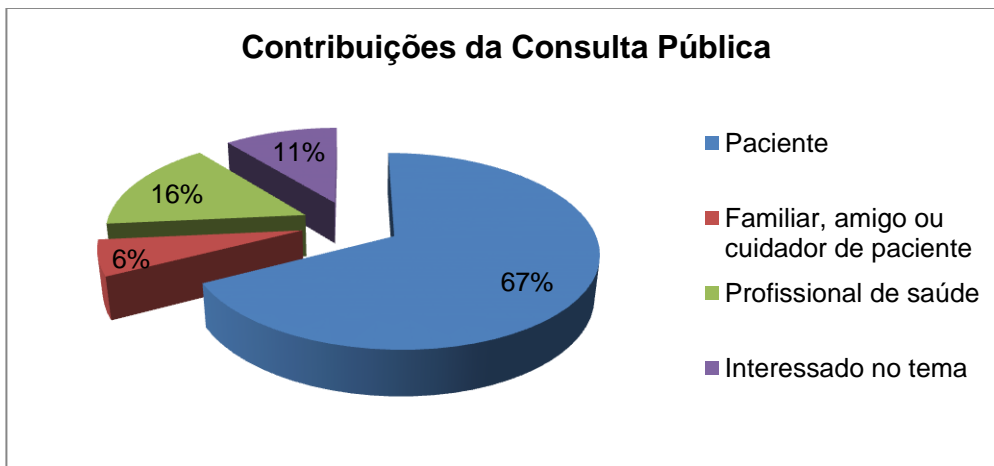


Gráfico 1. Número de contribuições recebidas por cada tipo de contribuinte.

A região geográfica que mais contribuiu foi a região sudeste (54,2%), seguida da região Sul (27,7%), Nordeste (14,5%), Centro-oeste (3,6%). Não foram recebidas contribuições da região Norte (Figura 8).

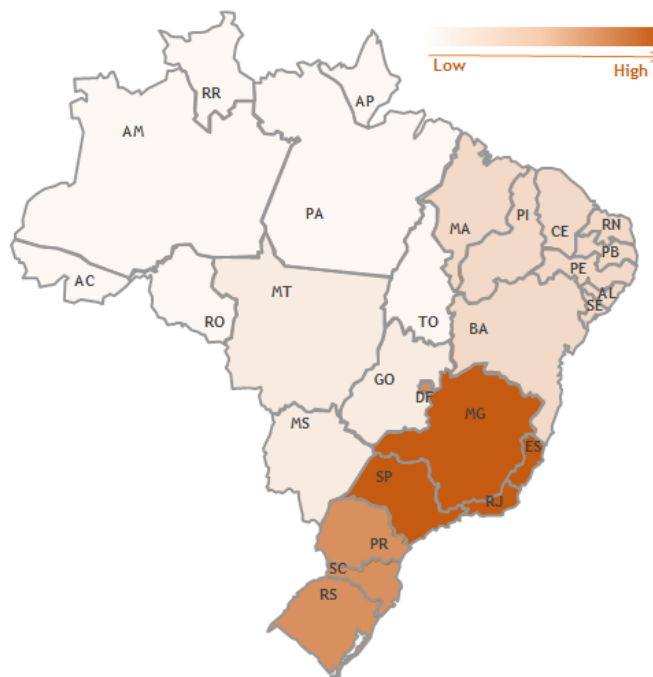


Figura 8. Contribuições de acordo com a origem geográfica (n= 83)



A maioria das pessoas que respondeu aos formulários soube da consulta pública através das Redes Sociais (94,0%), as demais tiveram conhecimento por meio do site da CONITEC (6,0%).

Do total de contribuições, 96,4% (n = 80) concordaram totalmente, 2,4% (n = 2) concordaram parcialmente e 1,2% (n = 1) discordaram parcialmente da recomendação preliminar da CONITEC. Nenhuma sugestão ou oposição à incorporação da Enoxaparina foi relatada, a única contribuição parcialmente discordante referia-se a burocracia envolvida no acesso ao medicamento.

Das 79 contribuições dos formulários de experiência ou opinião, um total de 7,6% afirmou não ter experiência com enoxaparina, mas já ter experimentado outros agentes anti-trombóticos; 19% afirmou não ter experiência com nenhum anti-trombótico; 29,1% afirmou ter experiência tanto com a enoxaparina quanto com outros agentes anti-trombóticos; e 44,3% afirmou ter experiência apenas com enoxaparina.

Dentre as 83 contribuições, 79 apresentaram comentários, desses 77 foram totalmente concordantes. Os comentários totalmente concordantes foram agrupados por similaridade de conteúdo, sendo a eficácia e segurança o aspecto mais ressaltado (37,7%), seguido do relato de experiência (32,5%), da dificuldade de acesso devido ao custo (19,5%) e da importância da incorporação (10,4%) (Gráfico 2).

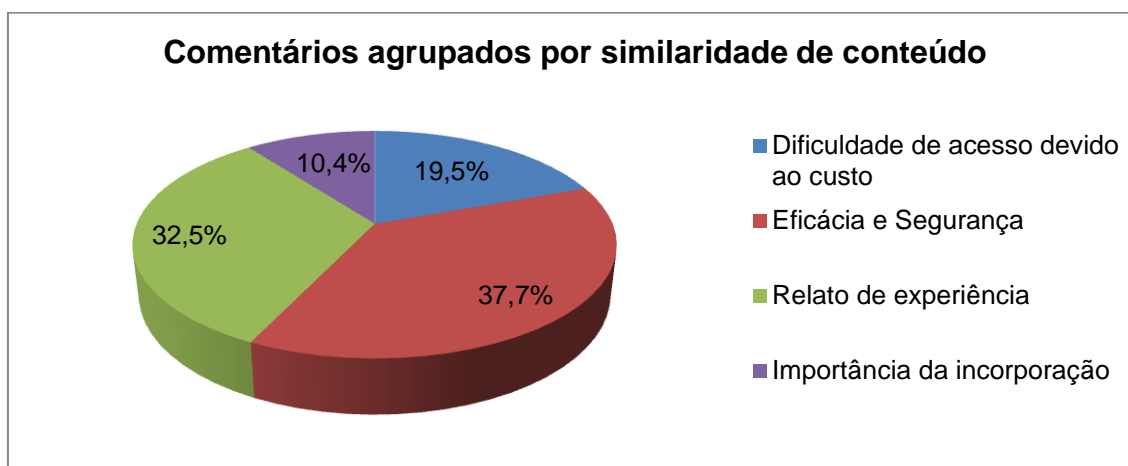


Gráfico 2. Comentários agrupados por similaridade de conteúdo

O quadro 6 apresenta exemplos de comentários totalmente concordantes agrupados de acordo com o conteúdo das contribuições que mais se ressaltaram.



Quadro 6. Exemplos de contribuições totalmente concordantes obtidas durante a consulta pública.

Tema	Comentários dos participantes da consulta pública
Eficácia e segurança	“Sim concordo, porque a enoxaparina dá maiores chances de conseguirmos levar a gestação até o final, além de ser mais seguro tanto para mãe em caso de alguma intercorrência como para o bebê.”
Relato de experiência	“Após 4 perdas gestacionais devido a trombose pude levar a gravidez adiante com o uso diário de enoxaparina sódica de baixo peso molecular.”
Dificuldade de acesso devido ao custo	“É necessário que esse medicamento precisa ser incorporado ao SUS, há muitas mulheres que precisam desse medicamento e não têm condições de comprar.”
Relevância da incorporação	“O valor social - para gestantes o benefício de ver mães que já sofreram até 8 abortos completando uma gestação e evitando complicações que levam à internamentos e maior ônus ao SUS.”

Os outros dois comentários submetidos foram referentes à concordância e discordância parciais. O primeiro destaca a necessidade de se incorporar o medicamento no componente especializado da assistência farmacêutica (CEAF), enquanto o segundo cita a burocracia do processo para acesso ao medicamento. Ambos encontram-se reproduzidos na íntegra no quadro 7.

Quadro 7. CONTRIBUIÇÕES obtidas durante a consulta pública

Opinião sobre a recomendação	Comentários dos participantes da consulta pública	Comentário da CONITEC
Concordo parcialmente	“Alto Custo. Incluir na RENAME, no CEAF, elaboração de PCDT e com financiamento estadual”.	Não cabe à CONITEC decidir em qual componente da assistência farmacêutica o medicamento será incorporado. A definição quanto as responsabilidades do financiamento devem ser pactuadas na Comissão Intergestores Tripartite (CIT). No que diz respeito a inclusão do medicamento na RENAME, caso a deliberação final desse relatório seja favorável à incorporação do mesmo, ele será automaticamente incluído na próxima revisão da lista. Contudo, deve se destacar que após a decisão de incorporação, o SUS tem 180 dias para disponibilizar o medicamento na forma pactuada pela CIT, o que pode ocorrer antes da atualização da RENAME.
Discordo parcialmente	“Poderia ser menos burocrático... mais acessível”	O acesso a medicamentos através do Sistema Único de Saúde é garantido a toda população brasileira. O processo administrativo para aquisição dos mesmos se faz necessário para maior controle do governo, além de ser o meio pelo qual é possível assegurar a disponibilidade aos pacientes que efetivamente necessitam.

11.1. Avaliação global das contribuições

Foram apreciadas as contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, das quais 98,8% foram total ou parcialmente concordantes com a recomendação preliminar da CONITEC



e destacaram principalmente a eficácia e segurança da enoxaparina, além de relatos de experiência. Não havendo nenhuma evidência ou oposição à incorporação da enoxaparina, o plenário da CONITEC entendeu que houve argumentação suficiente para manter sua recomendação inicial.

12. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 62ª reunião ordinária, no dia 07 de dezembro de 2017, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação da enoxaparina sódica 40 mg/0,4 mL para o tratamento de gestantes com trombofilia .

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 316/2017.

13. DECISÃO

PORTARIA Nº 10, DE 24 DE JANEIRO DE 2018

Torna pública a decisão de incorporar a enoxaparina sódica 40 mg/ 0,4 mL para o tratamento de gestantes com trombofilia no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

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

Art. 1º Incorporar a enoxaparina sódica 40 mg/ 0,4 mL para o tratamento de gestantes com trombofilia no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico:
<http://conitec.gov.br/>.

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

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN



14. REFERÊNCIAS

ALMEIDA, J.; GONÇALVES, L. R.; MANSILHA, A. Trombofilia Hereditária e Gravidez: Controvérsias Actuais [Dissertação]. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 2010.

ANDRADE, B. A. M *et al.* Tromboembolismo venoso no ciclo gravídico puerperal. *Femina*. vol 37. no 11. 2009.

BAR, J. *et al.* Low-Molecular-Weight Heparin for Thrombophilia in Pregnant Women. *Obstetrical & gynecological survey*, v. 56, n. 3, p. 129–130, 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. *Gestação de alto risco: manual técnico / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – 5. ed. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2012.*

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), 2017a.*

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. *Bulário Eletrônico.* Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=4595782017&pIdAnexo=5453205>. Acesso em: 20 ago 2017b.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Banco de Preços em Saúde. Disponível em: <<http://aplicacao.saude.gov.br/bps/login.jsf>>. Acesso em: 01 set 2017c.

CRUVINEL, M. C. & MORRONE, N. Heparinas de baixo peso molecular. *Jornal brasileiro de pneumologia*. Agosto, 1995.

D'AMICO, E. A. Trombofilia: quando suspeitar e como investigar? *Rev. Assoc. Med. Bras.* vol.49 no.1 São Paulo, 2003.

DAO, V; RODGER M. Anticoagulants to prevent placenta-mediated pregnancy complications: a review of current evidence. *Current Opinion in Hematology*, vol. 16 p. 386–390. 2009.



DE JONG, P. G. et al. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 7. Art. No.: CD004734.

DOLITZKY M, INBAL A, SEGAL Y, WEISS A, BRENNER B, CARP H. A randomized study of thromboprophylaxis in women with unexplained consecutive recurrent miscarriages. *Fertility and Sterility* 2006;86(2):362–6.

ELMAHASHI, M. O. et al. Low dose aspirin and low-molecular-weight heparin in the treatment of pregnant Libyan women with recurrent miscarriage. *BMC research notes*, v. 7, p. 23, 9 jan. 2014.

FONSECA, M. R. C. C. et al. Prevalência do uso de medicamentos na gravidez: uma abordagem farmacoepidemiológica. *Rev Saúde Pública* 2002;36(2):205-12.

GIANCOTTI, A. et al. Efficacy of three different antithrombotic regimens on pregnancy outcome in pregnant women affected by recurrent pregnancy loss. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, v. 25, n. 7, p. 1191–1194, jul. 2012.

GIBSON SP, POWRIE R. Anticoagulants and pregnancy: when are they safe? *Cleve Clin J Med*. 2009; 76(2):113-27.

GRIS, J.C. et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood*, v. 103, n. 10, p. 3695–3699, 2004.

HIGGINS J. P. T.; GREEN S. (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em: <www.handbook.cochrane.org>. Acesso em: 24 de agosto de 2017.

IBGE. Pesquisa nacional de saúde : 2013 : acesso e utilização dos serviços de saúde, acidentes e violências : Brasil, grandes regiões e unidades da federação / IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento. – Rio de Janeiro : IBGE, 2015. 100 p.

JAMES, A. H. *et al.* Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: Incidence, risk factors, and mortality. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. No 194, 1311–5. 2006.



KAANDORP SP, GODDIJN M, VAN DER POST JA, HUTTEN BA, VERHOEVE HR, HAMULYAK K, et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *New England Journal of Medicine* 2010;362(17):1586–96.

LOURENÇO, D. M. Trombofilia. *Angiologia e cirurgia vascular: guia ilustrado*. Maceió: UNCISAL/ECMAL & LAVA, 2003. Disponível em: <http://www.medcorp.com.br/medcorp/upload/downloads/dayse_trombofilia_200689115015.pdf>. Acesso em: 31 ago 2017.

MARIK P.E.; PLANTE L.A. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *New England Journal of Medicine*. vol.359(19), p. 2025-33, 2008.

MERVIEL, P. et al. Comparison of two preventive treatments for patients with recurrent miscarriages carrying a C677T methylenetetrahydrofolate reductase mutation: 5-year experience. *The Journal of international medical research*, p. 300060516675111, 1 jan. 2017.

MULLINARI-BRENNER *et al.* Síndrome dos anticorpos antifosfolípidios: revisão bibliográfica. <https://www.researchgate.net/profile/Fabiane_Brenner/publication/287768348_Antiphospholipid_antibody_sindrome/links/57c388c008aeb95224dbe73b/Antiphospholipid-antibody-sindrome.pdf>.

OLIVEIRA, A. L. M., MARQUES, M. A. Profilaxia de tromboembolismo venoso na gestação. *J Vasc Bras*. 2016 Out.-Dez.; 15(4):293-301

SHEA, B.J. et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *Journal of clinical epidemiology*, v. 62, n. 10, p. 1013–1020, out. 2009.

The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Relatório: Heparinas de baixo peso molecular: uma revisão da eficácia comparativa para várias indicações. Disponível em: <<https://www.cadth.ca/low-molecular-weight-heparins-review-comparative-effectiveness-various-indications>>. Acesso em: 14 de setembro de 2017.

The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Reduzindo o risco de tromboembolismo venoso em pacientes hospitalares. Disponível em: <<https://pathways.nice.org.uk/pathways/venous-thromboembolism#path=view%3A/pathways/venous-thromboembolism/reducing-venous-thromboembolism-risk-in-hospital-patients.xml&content=view-node%3Anodes-pregnancy-and-up-to-6-weeks-post-partum>>. Acesso em: 12 de setembro de 2017.



The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Recomendações de incorporações. Disponível em: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2009-03/a_positive_recommendations>. Acesso em: 12 de setembro de 2017a.

The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Recomendações de incorporações. Disponível em: <<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/pbac-recommendations-sep-2001>>. Acesso em: 12 de setembro de 2017b.

The Scottish Medicines Consortium (SMC). Ata da reunião da SMC. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/About_SMC/Meetings_Minutes/Minutes_Archive/Minutes_of_the_SMC_Meeting_held_on_Tuesday_5_June_2007>. Acesso em: 10 de setembro de 2017.

The All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). Disponível em: <<http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/125>>. Acesso em: 14 de setembro de 2017.

VISSER J, ULANDER V, BLOEMENKAMP K, KAAJA R. A randomised controlled multicenter study: the effect of enoxaparin and/or aspirin on prevention of recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia, HABENOX-study. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2009;107(Suppl 2):S371.

WANNMACHER, L. Heparinas de baixo peso molecular: evidências que fundamentam indicações.

WELLS, B. G *et al.* **Manual de Farmacoterapia**. São Paulo: McGraw-Hill, 2006.

WELLS *et al.* **The Newcastle-Ottawa Scale (NOS)** for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Disponível em: <http://www.ohri.ca/programs/clinical/clinical_epidemiology/Oxford.asp>. Acesso em: 24 de agosto de 2017.