

Enoxaparina 60 mg/0,6 mL injetável para a prevenção de tromboembolismo venoso em gestantes com trombofilia

2021 Ministério da Saúde

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Elaboração de estudos

Livia Fernandes Probst - CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Revisão

Daniel da Silva Pereira Curado - CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Laís Lessa Neiva Pantuzza - CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly – CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Supervisão

Vania Cristina Canuto Santos – DGITIS/SCTIE/MS

Clementina Corah Lucas Prado – DGITIS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - 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.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte

às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados abaixo, que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica e estudos que visam a regulação sanitária ou de preço das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

TABELA

Tabela 1 - Impacto orçamentário da incorporação da enoxaparina 60 mg/0,6 mL para prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia.....	12
Tabela 2 - Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 26, de acordo com a origem.	15
Tabela 3 - Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 26, no formulário técnico-científico.....	16
Tabela 4 - Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 26, de acordo com a origem.....	17
Tabela 5 - Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 26, no formulário técnico-científico.....	17

QUADRO

Quadro 1 - Ficha com a descrição técnica das cinco marcas disponíveis da tecnologia avaliada para uso subcutâneo no Brasil.	6
Quadro 2 - Esquemas de dosagens de Guidelines internacionais e proposta do especialista junto à Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.....	7
Quadro 3 - Números de nascidos vivos por gestações reportados nos estudos.....	8
Quadro 4 - Número de casos de sangramento pós-parto reportados nos estudos.	10
Quadro 5 - Número de casos de reações alérgicas reportados nos estudos.....	10
Quadro 6 - Qualidade das evidências (GRADE).....	11

FIGURA

Figura 1 - Fluxograma da prevenção de tromboembolismo venoso em gestantes com trombofilia.....	5
Figura 2 - Números de nascidos vivos por gestações reportados nos estudos.	9

1.	APRESENTAÇÃO.....	1
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	1
3.	RESUMO EXECUTIVO.....	2
4.	INTRODUÇÃO	4
	4.1 Tratamento recomendado	4
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	5
6.	RELEVÂNCIA DO PROBLEMA	7
7.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	8
	7.1 Efeitos desejáveis da tecnologia.....	8
	7.1.1 Nascidos vivos	8
	7.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia.....	9
	7.2.1 Sangramento pós-parto	10
	7.2.2 Reações alérgicas	10
	7.3 Qualidade geral das evidências (GRADE)	11
	7.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	11
8.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	12
	8.1 Impacto orçamentário.....	12
9.	ACEITABILIDADE	12
10.	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE	13
11.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	13
12.	RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS.....	13
13.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	13
14.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	14
15.	CONSULTA PÚBLICA	14
	15.1 Contribuições técnico-científicas	15
	15.2 Contribuições sobre experiência ou opinião.....	17
	15.3 Avaliação global das contribuições	19
16.	RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC	19
17.	DECISAO	19
18.	REFERÊNCIAS.....	21
	ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS.....	23
	1. APRESENTAÇÃO.....	24
	2. DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE	24
	3. RESUMO EXECUTIVO	25
	4. CONTEXTO.....	26
	4.1 Objetivo do parecer.....	26
	4.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico.....	27

5. INTRODUÇÃO E PERGUNTA DE PESQUISA	28
5.1 População	28
5.2 Intervenção.....	29
5.3 Comparador.....	29
5.4 Desfechos	29
5.5 Tipos de estudo	29
6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS.....	30
6.1 Termos de busca e bases de dados	30
6.2 Seleção de estudos	31
Seleção.....	32
Inclusão.....	32
Elegibilidade	32
Identificação	32
6.3 Caracterização dos estudos selecionados	33
7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA	35
7.1 Análise de risco de viés dos ensaios clínicos randomizados	35
7.2 Análise de risco de viés de estudos observacionais	36
8. SÍNTESE DOS RESULTADOS.....	37
8.1 Nascidos vivos	37
8.2 Abortos espontâneos	38
8.3 Eventos tromboembólicos	39
8.4 Sangramento pós-parto.....	39
8.5 Pré-eclâmpsia	40
8.6 Descolamento prematuro de placenta	41
8.7 Reações alérgicas.....	42
8.8 Limitações gerais das evidências.....	42
9. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA	43
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	43
11. REFERÊNCIAS.....	45
ANEXO 2 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	49
1. APRESENTAÇÃO.....	50
2. CONFLITOS DE INTERESSE	50

3. INTRODUÇÃO	51
4. MÉTODOS.....	51
4.1 Perspectiva	51
4.2 Horizonte temporal	51
4.3 Custos do medicamento.....	51
4.5 População	53
5. RESULTADOS	54
6. LIMITAÇÕES.....	55
7. REFERÊNCIAS.....	56

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação da incorporação de enoxaparina 60 mg/0,6 mL injetável para a prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia no SUS, demandada pela Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança e impacto orçamentário da enoxaparina 60 mg/0,6 mL, para o tratamento de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia, na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam que não possuem conflitos de interesse com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Enoxaparina sódica 60 mg/0,6 mL injetável.

Indicação: Prevenção do tromboembolismo venoso (TV).

Demandante: Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS).

Contexto: O tromboembolismo venoso (TEV) associado à gravidez, incluindo trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP), embora incomum, continua sendo causa importante de morbimortalidade. Por ser uma condição pró-inflamatória com ativação de células endoteliais, as gestantes apresentam um risco maior de TEV quando comparado com mulheres não grávidas. Mulheres com trombofilia e aquelas que se submetem à cesariana representam a maioria das pacientes com TEV pós-parto. Atualmente, o Brasil possui um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Profilaxia do Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia. O PCDT foi publicado por meio da Portaria Conjunta SAES-SCTIE nº 04, de 12 de fevereiro de 2020 e preconiza o uso do medicamento enoxaparina para prevenção e tratamento do tromboembolismo venoso em gestantes com trombofilia. Entretanto, a apresentação de 60 mg/0,6 mL de enoxaparina, necessária para uma dose precisa em grávidas ou puérperas com trombofilia com massa corporal acima de 90 kg com indicação de anticoagulação profilática ou em grávidas ou puérperas com trombofilia e indicação de esquema de anticoagulação plena, independentemente do peso corporal, atualmente não está disponível no SUS.

Pergunta: A enoxaparina 60 mg/0,6mL é eficaz, efetiva e segura em grávidas ou puérperas com trombofilia com massa corporal acima de 90 kg que estiverem em tratamento com esquema de anticoagulação profilática ou em gestantes com indicação esquema de anticoagulação plena, independentemente do peso corporal?

Evidências clínicas: Foram incluídos 4 estudos descritos em 5 referências, sendo 02 ensaios clínicos randomizados (ECR) e dois estudos observacionais do tipo coorte retrospectiva. Os estudos apontam que não há diferenças significativas para os desfechos de eficácia, efetividade e segurança entre a dose mínima e o ajuste de dose de enoxaparina na Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia. Para o desfecho mais relevante que corresponde ao número de nascidos vivos por gestação, a meta-análise incluiu 165 gestantes recebendo enoxaparina com dose ajustada e 155 gestantes recebendo 40 mg/dia de enoxaparina em dose fixa. O resultado agrupado dos dois ECRs gerou um RR de 0,95 sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos no modelo de efeitos randômicos, (IC95% = 0,86 – 1,04; $I^2 = 0\%$; $p = 0,55$). Nos efeitos indesejáveis da tecnologia, ambas as doses de enoxaparina indicam ser seguras e bem toleradas (Anexo 1).

Análise de impacto orçamentário: Foi adotado um horizonte temporal de cinco anos (2021 a 2025). No cenário mais conservador, a análise de impacto orçamentário evidenciou uma economia de R\$ 55.369.020,00 diante da incorporação da enoxaparina 60 mg/0,6 mL no SUS (Anexo 2).

Recomendações internacionais: Não foram encontradas recomendações sobre a avaliação da enoxaparina sódica 60 mg/0,6 mL para prevenção do tromboembolismo venoso em grávidas ou puérperas com trombofilia por outras sete agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), para a pergunta de pesquisa objetivo deste relatório.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Não foram detectadas tecnologias para compor o esquema terapêutico de prevenção de tromboembolismo venoso em gestantes com trombofilia. No Brasil, a enoxaparina não está sob proteção patentária.

Considerações finais: Considerou-se que a enoxaparina 60 mg/0,6 mL mostra-se como uma alternativa segura quando comparada à dose mínima de 40 mg/0,4 mL. Ademais, a incorporação da enoxaparina 60 mg/0,6 mL pode levar à economia de R\$ 55.369.020,00 ao longo de cinco anos.

Recomendação preliminar da Conitec: O Plenário da Conitec, em sua 96ª Reunião Ordinária, no dia 07 de abril de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação da enoxaparina 60 mg/0,6 mL injetável para a prevenção de tromboembolismo venoso em gestantes com trombofilia no SUS. Os membros da Conitec consideraram que a incorporação desta nova apresentação de enoxaparina é necessária para a prevenção de tromboembolismo venoso em gestantes com sobrepeso ou com indicação de anticoagulação plena. Além disso, considerou-se que essa incorporação potencialmente irá representar economia para o Sistema Único de Saúde.

Consulta pública: Foram recebidas 16 contribuições, sendo 8 técnico-científicas e 8 sobre experiência ou opinião. A grande maioria destas concordou da recomendação inicial da Conitec. Ao final, o Plenário da Conitec entendeu que não foram apresentadas novas evidências que mudassem seu entendimento sobre o tema, fazendo com que sua recomendação preliminar fosse mantida.

Recomendação final da Conitec: O Plenário da Conitec, em sua 98ª Reunião Ordinária, no dia 09 de junho de 2021, deliberou por unanimidade recomendar a incorporação da enoxaparina 60 mg/0,6 mL injetável para a prevenção de tromboembolismo venoso em gestantes com trombofilia. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 622/2021.

Decisão: Incorporar a enoxaparina 60 mg/0,6 mL injetável para a prevenção de tromboembolismo venoso em gestantes com trombofilia, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, conforme a Portaria nº 35, publicada no Diário Oficial da União nº 127, seção 1, página 143, em 08 de julho de 2021.

4. INTRODUÇÃO

A trombofilia é definida como tendência à trombose decorrente de alterações hereditárias (deficiência de proteína C, S e antitrombina; mutação do fator V de Leiden – FVL; e mutação do gene da protrombina) ou adquiridas da coagulação (síndrome antifosfolípide), que levam a estado pró-trombótico (1). 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) (2–4).

A gravidez está associada a importantes alterações fisiológicas, que afetam a coagulação e o sistema fibrinolítico. Uma mudança no equilíbrio hemostático global para um estado hipercoagulável, que provavelmente protege a mãe de sangramento excessivo durante o parto, contribui para aumentar o risco de TEV (2,3). Além disso, a gravidez é caracterizada por um aumento no volume sanguíneo total e a estase venosa ocorre à medida que os vasos de capacitância aumentam de diâmetro, enquanto o retorno venoso é diminuído pela pressão do útero grávido nas veias íliaca e cava inferior (2,3). Neste contexto, as gestantes são em média 4 vezes mais propensas a desenvolver TEV do que as mulheres não grávidas e o risco de tromboembolismo venoso persiste até quase 12 semanas após o parto. (2,4).

Estima-se que a incidência global de TEV esteja entre 0,76 a 1,72 por 1000 gravidezes (5). No Brasil, no período de 2010 a 2019, foram registrados 16.697 óbitos maternos no Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), dos quais 48 foram incluídos na categoria O22 do CID-10 (complicações venosas na gravidez) e 107 na categoria O87 do CID-10 (complicações venosas no puerpério), números que somados correspondem a aproximadamente 1% das causas de morte materna. Portanto, o uso de anticoagulação na gravidez e puerpério é uma consideração importante que visa prevenir eventos tromboembólicos possivelmente fatais nesta população (5).

4.1 Tratamento recomendado

No Brasil, o PCDT para a Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia, no âmbito do SUS foi aprovado pela Portaria conjunta nº 4, de 12 de fevereiro de 2020 e prevê que seja adotado o fluxograma da prevenção de tromboembolismo venoso em gestantes com trombofilia apresentado na figura 1 (4). A atual redação deste PCDT estabelece as seguintes dosagens para prevenção e tratamento do TEV em gestantes (4):

- Dose profilática: dose única diária de 40 mg durante a gestação e até no máximo 6 semanas de pós-parto. Pacientes acima de 90 Kg podem necessitar de ajuste de dose, não podendo ultrapassar 80 mg (dose única diária). Pacientes com diagnóstico de SAF com apenas manifestações obstétricas (sem trombose vascular) deverão utilizar enoxaparina em dose profilática (40 mg/dia).

- Dose terapêutica: para gestantes com diagnóstico de SAF e trombose vascular ou com dois ou mais episódios de TEV é recomendada a dose terapêutica de 1 mg/Kg a cada 12h, não podendo ultrapassar 160 mg/dia.

- Pacientes com diagnósticos de SAF devem utilizar AAS 100 mg/dia associado à enoxaparina sódica. Este medicamento pode ser suspenso, a critério médico, a partir da trigésima sexta semana de gestação.

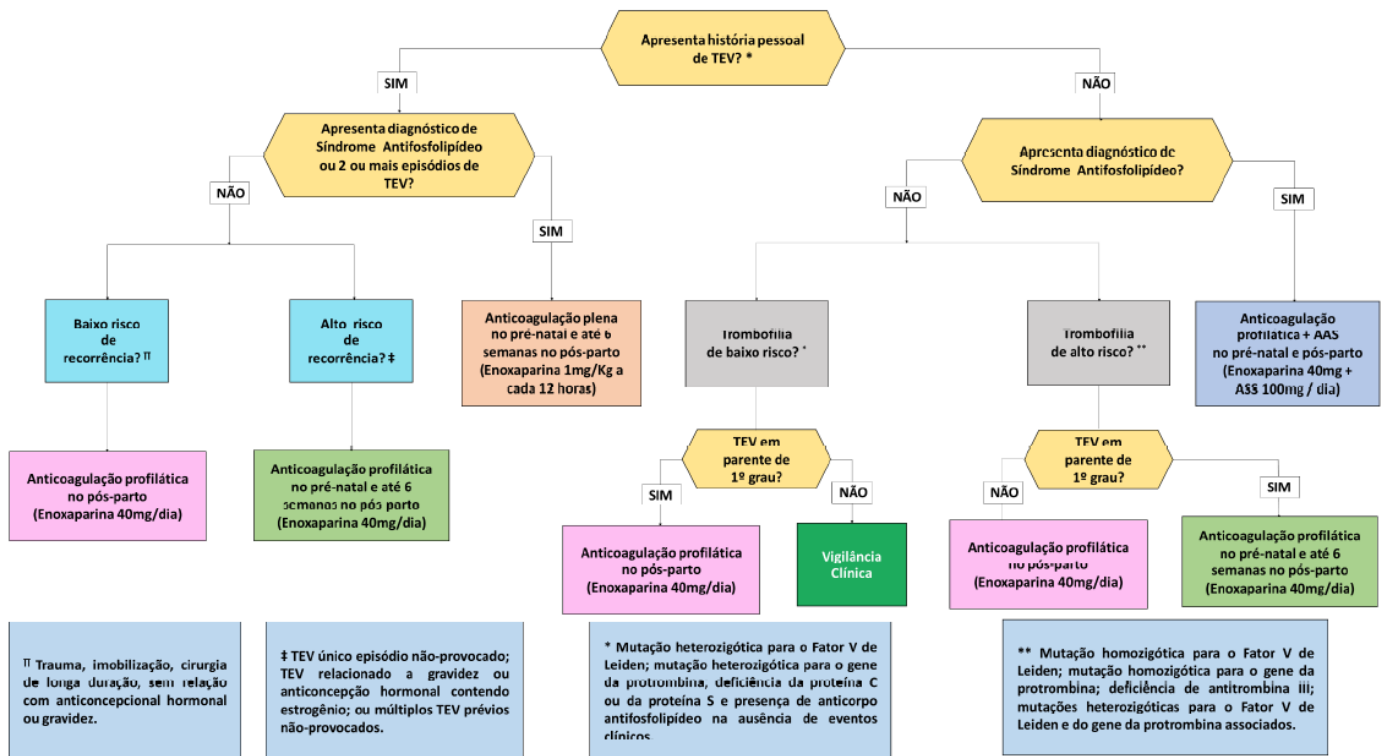


Figura 1 - Fluxograma da prevenção de tromboembolismo venoso em gestantes com trombofilia.

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia (4).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

A enoxaparina sódica é uma heparina de baixo peso molecular com peso médio de 4.500 dáltons. Trata-se de um sal de sódio que possui atividades anticoagulantes mediadas por antitrombina III (ATIII) resultando em atividade antitrombótica em humanos. É metabolizada principalmente no fígado por dessulfatação e/ou despolimerização formando moléculas de peso menor, que apresentam potência biológica muito reduzida (6).

Além da sua atividade anti-Xa/IIa, as propriedades antitrombótica e anti-inflamatória da enoxaparina foram identificadas em indivíduos saudáveis e em pacientes, bem como em modelos não clínicos. Estes incluem inibição ATIII-dependente de outros fatores de coagulação, como fator VIIa, indução da liberação do inibidor da Via do Fator Tecidual endógeno, assim como uma liberação reduzida de fator de von Willebrand do endotélio vascular para a circulação sanguínea (6). No Brasil existem 7 marcas disponíveis aprovadas pela ANVISA: Clexane® (original), Cutenox®, Endocris®, Enoxalox®, Versa®, Ghemaxan® e Heparinox® (Quadro 1). Entretanto, as enoxaparinas das marcas Endocris® e Enoxalox® são produzidas exclusivamente para uso intravenoso na prevenção da formação de trombos na circulação extracorpórea durante hemodiálise e, portanto, não foram consideradas neste relatório.

Quadro 1 - Ficha com a descrição técnica das cinco marcas disponíveis da tecnologia avaliada para uso subcutâneo no Brasil.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Enoxaparina sódica
Nome comercial	<ol style="list-style-type: none"> 1. Clexane® (original) 2. Cutenox® 3. Versa® 4. Ghemaxan® 5. Heparinox®
Apresentação	<ol style="list-style-type: none"> 1. Seringas preenchidas com sistema de segurança: 20 mg/0,2 mL; 40 mg/0,4 mL; 60 mg/0,6 mL; 80 mg/0,8 mL e 100 mg/1,0mL. 2. Seringas preenchidas: 20 mg/0,2 mL; 40 mg/0,4 mL; 60 mg/0,6 mL e 80 mg/0,8 mL. 3. Seringas preenchidas: 20 mg/0,2 mL; 40 mg/0,4 mL; 60 mg/0,6 mL e 80 mg/0,8 mL 4. Seringas preenchidas: 20 mg/0,2 mL; 40 mg/0,4 mL; 60 mg/0,6 mL; 80 mg/0,8 mL e 100 mg/1,0 mL. 5. Seringas preenchidas com sistema de segurança: 20 mg/0,2 mL; 40 mg/0,4 mL; 60 mg/0,6 mL e 80 mg/0,8 mL.
Detentor do registro	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sanofi Medley Farmacêutica Ltda 2. Mylan Laboratórios Ltda 3. Eurofarma Laboratórios S.A. 4. Biomm AS 5. Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda
Fabricante	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda 2. Gland Pharma Limited 3. Eurofarma Laboratórios S.A. 4. Italfarmaco S.P.A. 5. Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda
Indicação aprovada na Anvisa	<ul style="list-style-type: none"> - Tratamento da trombose venosa profunda com ou sem embolismo pulmonar; - Tratamento da angina instável e infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST, administrado concomitantemente ao ácido acetilsalicílico; - Tratamento de 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 severas e doenças reumáticas; - Prevenção da formação de trombo na circulação extracorpórea durante a hemodiálise.
Indicação proposta	NA
Posologia e Forma de Administração	<p>Para uso profilático a dose padrão é de 40 mg/0,4mL por via subcutânea, uma vez ao dia ou 20 mg/0,2mL por via subcutânea, uma vez ao dia.</p> <p>Para uso terapêutico a dose padrão é de 1 mg/kg por via subcutânea, duas vezes ao dia ou 1,5 mg/kg por via subcutânea, uma vez ao dia.</p>

Fonte: ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária (6).

Contraindicações: As contraindicações ao uso são: 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 antes do início do tratamento ou na presença de anticorpos circulantes; hemorragias ativas de grande porte e condições com alto risco de desenvolvimento de hemorragia incontrolável, incluindo acidente vascular cerebral hemorrágico recente.

Cuidados e Precauções: A enoxaparina sódica não deve ser administrada por via intramuscular.

Eventos adversos: São reportados os seguintes eventos adversos no uso da enoxaparina sódica:

- **Eventos muito comuns:** hemorragias foram as reações mais comumente relatadas. Estas incluem hemorragias de grande porte, reportadas no máximo em 4,2% dos pacientes. Além disso são eventos muito comuns a trombocitopenia, trombocitose e aumento das enzimas hepáticas, principalmente transaminases (níveis de transaminases > 3 vezes o limite superior de normalidade).

- **Eventos comuns:** urticária, prurido, eritema, reação alérgica, hematoma, dor e outras reações no local da injeção (como edema, hemorragia, hipersensibilidade, inflamação, tumoração ou reação não especificada).

- **Eventos incomuns:** dermatite bolhosa, irritação no local, necrose na pele do local de injeção.

- **Eventos raros:** hiperpotassemia e reação anafilática/anafilactoide.

6. RELEVÂNCIA DO PROBLEMA

A Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (CPCDT) realizou um levantamento das doses recomendadas pelas principais associações que estudam o tema para propor uma nova redação para o PCDT para a Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia. Ao final desse processo, foi proposta a seguinte posologia para anticoagulação profilática e anticoagulação plena no PCDT de Profilaxia do Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia (Quadro 2).

Quadro 2 - Esquemas de dosagens de Guidelines internacionais e proposta do especialista junto à Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Guideline	Anticoagulação Profilática		Anticoagulação plena
	Dose Mínima	Dose ajustada em razão do peso corporal	Dose recomendada
SMFM (2020) (7)	40 mg/dia	40 mg/dia de 12/12h	NA
ACOG (2018) (8)	40 mg/dia	Pode ser necessário alterar a dose	1 mg/kg de 12/12h
RCOG (2015) (9,10)	< 50 kg: 20 mg/dia 50 a 90 kg: 40 mg/dia	91 a 130 kg: 60 mg/dia 131 a 170 kg: 80 mg/dia	< 50 kg: 40 mg/dia ou 60 mg de 12/12h 50 a 69 kg: 60 mg de 12/12h 70 a 89 kg: 80 mg de 12/12h
SOGC (2014) (11)	40 mg/dia	60 mg/dia	1 mg/kg ou 1,5 mg/kg de 12/12h
ACCP (2012) (12)	40 mg/dia	Pode ser necessário alterar a dose	1 mg/kg (ou 75%) de 12/12h
Proposta do especialista CPCDT	Até 89 kg: 40 mg/dia	Igual ou acima de 90 kg: 60 mg/dia	Até 69 kg: 60 mg de 12/12h Igual ou acima de 70 kg: 80 mg de 12/12h

SMFM: Society for Maternal-Fetal Medicine; ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists; SOGC: The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada; RCOG: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; ACCP: American College of Clinical Pharmacy; CPCDT: Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Considerando que a proposta de alteração apresentada pela CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS inclui doses de 40 mg/0,4 mL, 60 mg/0,6 mL e 80 mg/0,8 mL, o especialista responsável pela elaboração do PCDT sugeriu a aquisição de seringas de mg/0,4 mL e 60 mg/0,6 mL, de modo que todas as posologias recomendadas neste PCDT seriam contempladas, sendo que a dose de 80 mg/0,8 mL de 12 em 12 horas pode ser administrada com duas seringas de 40 mg/0,4 mL duas vezes ao dia e, para as outras doses, seria necessário apenas a administração de uma seringa nos intervalos descritos.

7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Todos os desfechos avaliados a seguir podem ser considerados clinicamente relevantes para o paciente.

7.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

O principal efeito desejável diretamente relacionado à utilização da enoxaparina sódica na prevenção de tromboembolismo venoso em gestantes com trombofilia é o número de **nascidos vivos** por gestação. A metodologia utilizada para síntese das evidências e a análise detalhada dos dados estão descritos no parecer técnico-científico, que corresponde ao anexo 1 do presente relatório.

7.1.1 Nascidos vivos

Três estudos (dois ECRs e uma coorte retrospectiva) reportaram resultados quanto ao desfecho número de nascidos vivos (13–16), e os protocolos de tratamento, bem como os resultados descritivos estão apresentados no quadro 3. A coorte retrospectiva reportada por Cox et al. (2019) (16) apresentou dois esquemas de ajuste de dosagem de enoxaparina para as participantes do estudo. Noventa e oito gestantes iniciaram a terapia medicamentosa na gestação com doses que variaram de 20 mg ao dia até 70 mg duas vezes ao dia. Por sua vez, 74 participantes iniciaram a terapia medicamentosa somente após o parto com doses que variaram de 20 mg a 60 mg ao dia. Os autores não reportaram nenhuma análise estatística para esse desfecho.

Quadro 3 - Números de nascidos vivos por gestações reportados nos estudos.

Estudo	Terapia ajustada e realizada desde a gestação n / N (%)	Terapia fixa e realizada desde a gestação n / N (%)	Terapia iniciada no pós-parto n / N (%)	p-valor
Estudo Live-Enox (13,14) ECR	65 / 91 (71,42) Enoxaparina 80 mg/ dia (dose fixa)	70 / 89 (78,65) Enoxaparina 40 mg/ dia (dose fixa)	NA	0,310
Salim et al. (2016) (15) ECR	65/ 74 (87,84) Dose ajustada pelo nível do anti-fator Xa.	60 / 66 (90,90) Enoxaparina 40 mg/ dia (dose fixa)	NA	0,560

Estudo	Terapia ajustada e realizada desde a gestação n / N (%)	Terapia fixa e realizada desde a gestação n / N (%)	Terapia iniciada no pós-parto n / N (%)	p-valor
Cox et al. (2019) (16) Coorte retrospectiva	90 / 98 (91,83) 20 mg/dia a 70 mg/2xdia	NA	73 / 74 (98,64) 20 mg/dia a 60 mg/dia	NR

NA = Não Aplicável. NR = Não Reportado.

A meta-análise incluiu 165 gestantes recebendo enoxaparina com dose ajustada e 155 gestantes recebendo 40 mg/dia de enoxaparina em dose fixa. Na figura 2 é possível observar que o resultado agrupado gerou um RR de 0,95 sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos no modelo de efeitos randômicos, (IC95% = 0,86 – 1,04; I² = 0%; p = 0,55).

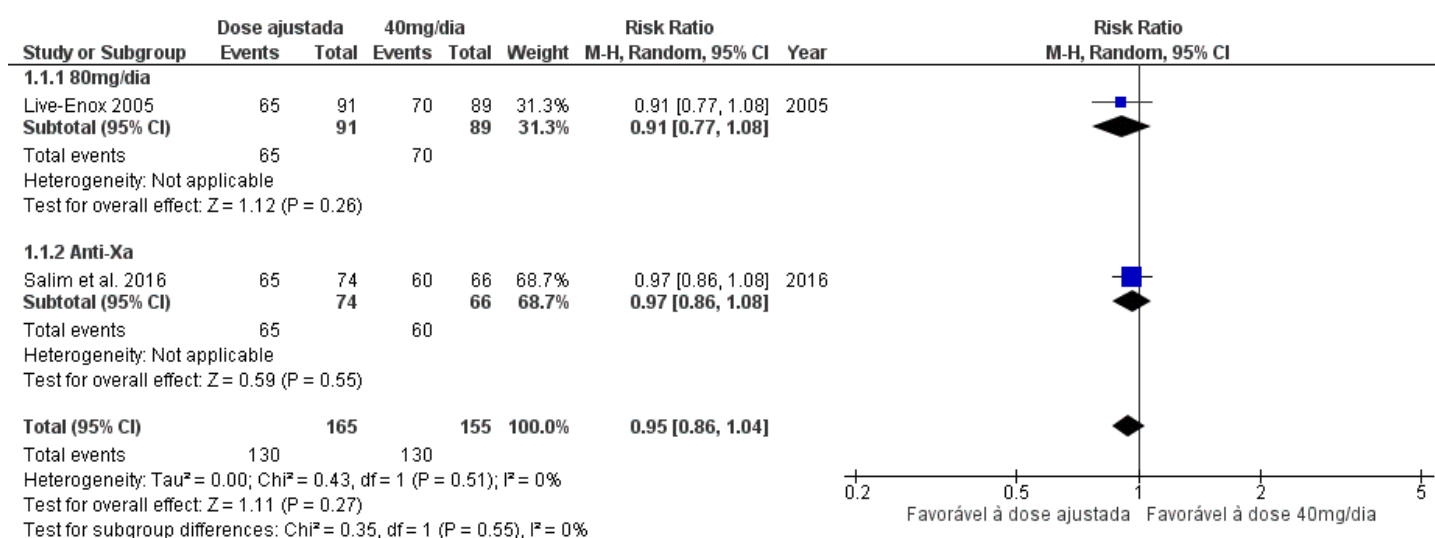


Figura 2 - Números de nascidos vivos por gestações reportados nos estudos.

No estudo Live-Enox (13,14), as participantes receberam uma dose diária de 80 mg de enoxaparina autoaplicável, que correspondia ao dobro da dose mínima utilizada no grupo controle. No segundo ECR, de Salim et al. (2016) (15), a dose do grupo intervenção era ajustada conforme os resultados para o nível de anti-Fator Xa, utilizado para monitorização laboratorial da administração de heparina de baixo peso molecular e o grupo controle recebeu a dose mínima de 40 mg/dia.

7.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Os principais efeitos indesejáveis diretamente relacionados à tecnologia avaliada são **sangramento pós-parto** e **reações alérgicas**. Os demais efeitos indesejáveis estão relacionados à doença trombofilia e não ao uso da tecnologia. A metodologia utilizada para síntese das evidências e a análise detalhada dos dados estão descritos no parecer técnico-científico, que corresponde ao anexo 1 do presente relatório.

7.2.1 Sangramento pós-parto

Três estudos (dois ECRs e uma coorte retrospectiva) reportaram resultados quanto ao desfecho número de abortos espontâneos (13–15,17). Os protocolos de tratamento e os resultados descritivos estão apresentados no quadro 4. Além de incomuns, não houve diferenças entre os grupos para o desfecho sangramento pós-parto.

Quadro 4 - Número de casos de sangramento pós-parto reportados nos estudos.

Estudo	Terapia ajustada e realizada desde a gestação n / N (%)	Terapia fixa e realizada desde a gestação n / N (%)	p-valor
Estudo Live-Enox (13,14) ECR	1 / 91 (1,09) Enoxaparina 80 mg/ dia (dose fixa)	1 / 89 (1,12) Enoxaparina 40 mg/ dia (dose fixa)	0,779
Salim et al. (2016) (15) ECR	0 / 74 Dose ajustada pelo nível do anti-fator Xa.	0 / 66 Enoxaparina 40 mg/ dia (dose fixa)	NA
Estudo	Dose de Enoxaparina = 1 mg/kg /2x ao dia n / N (%)	Dose de Enoxaparina = 30 mg/ 2x ao dia ou 40 mg/ 2x ao dia n / N (%)	
Shapiro et al. (2011) (17) Coorte retrospectiva	Sangramento maior: 1 / 39 (2,56) Sangramento menor: 8/39 (20,51) Dose ajustada pelo nível do anti-fator Xa.	Sangramento maior: 2/12 (16,67) Sangramento menor: 2/12 (16,67) Dose ajustada pelo nível do anti-fator Xa.	NR

NA = Não Aplicável. NR = Não Reportado.

7.2.2 Reações alérgicas

Dois ECRs relataram o desfecho reações alérgicas (13–15). Os protocolos de tratamento e os resultados descritivos estão apresentados no quadro 5.

Quadro 5 - Número de casos de reações alérgicas reportados nos estudos.

Estudo	Dose terapêutica de enoxaparina n / N (%)	Dose profilática de enoxaparina 40 mg/dia em dose fixa n / N (%)	p-valor
Estudo Live-Enox (13,14) ECR	3 / 91 (3,29) Enoxaparina 80 mg/ dia (dose fixa)	2 / 89 (2,25) Enoxaparina 40 mg/ dia (dose fixa)	0,310
Salim et al. (2016) (15) ECR	0 / 74 Dose ajustada pelo nível do anti-fator Xa.	1 / 66 (1,51) Enoxaparina 40 mg/ dia (dose fixa)	0,990

A meta-análise para o desfecho reações alérgicas incluiu 165 gestantes recebendo dose de enoxaparina ajustada e 155 gestantes recebendo 40 mg/0,4 mL/dia em dose fixa. Na figura 3 é possível observar que o resultado agrupado gerou um RR de 1,01 sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos no modelo de efeitos randômicos, (IC95%= 0,22–4,72; I²=0%; p=0,39).

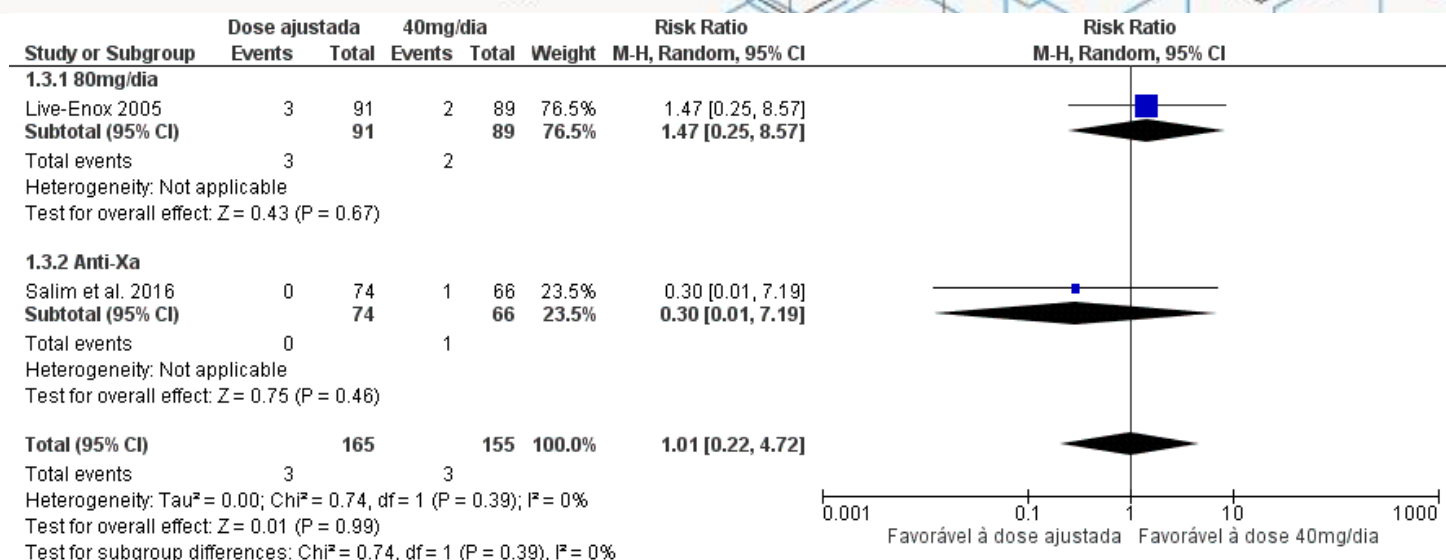


Figura 3. Forest plot Enoxaparina em dose ajustada versus Enoxaparina 40 mg/dia para o desfecho reações alérgicas.

7.3 Qualidade geral das evidências (GRADE)

A qualidade das evidências foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (Quadro 6). A avaliação completa descrita no parecer técnico-científico, que corresponde ao anexo 1 do presente relatório.

Quadro 6 - Qualidade das evidências (GRADE).

Estudos	Nº de participantes (estudos)	Qualidade da evidência (GRADE)
Nascidos vivos	320 (2 ECRs)	⊕○○○ MUITO BAIXA
Sangramento pós-parto	320 (2 ECRs)	⊕○○○ MUITO BAIXA
Reações alérgicas	320 (2 ECRs)	⊕○○○ MUITO BAIXA

7.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

No efeito desejável não houve diferença entre dose ajustada e dose fixa de enoxaparina para o desfecho nascidos vivos. Ressalta-se que a inclusão de um grupo de placebo não foi considerada plausível, uma vez que o PCDT para a Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia prevê terapia farmacológica além do acompanhamento clínico para a população determinada (4). Nos efeitos indesejáveis ambas as doses de enoxaparina pareceram ser seguras e bem toleradas.

8. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

8.1 Impacto orçamentário

Considerando o cenário com a incorporação da enoxaparina sódica 60 mg/0,6 mL, haveria uma economia de R\$ 55.369.020,00 (Tabela 1).

Tabela 1 - Impacto orçamentário da incorporação da enoxaparina 60 mg/0,6 mL para prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia.

Ano	População elegível	Cenário atual do SUS	Incorporação de nova dose	Impacto Orçamentário Incremental
		Somente dose de 40 mg/0,4 mL	60 mg/0,6 mL	
		Impacto Orçamentário	Impacto Orçamentário	
2021	2.845	R\$ 35.053.200,00	R\$ 25.984.056,00	-R\$ 9.069.144,00
2022	3.130	R\$ 38.569.440,00	R\$ 28.592.760,00	-R\$ 9.976.680,00
2023	3.443	R\$ 42.424.200,00	R\$ 31.449.852,00	-R\$ 10.974.348,00
2024	3.786	R\$ 46.639.320,00	R\$ 34.570.956,00	-R\$ 12.068.364,00
2025	4.166	R\$ 51.334.920,00	R\$ 38.054.436,00	-R\$ 13.280.484,00
Total	17.370	R\$ 214.021.080,00	R\$ 158.652.060,00	-R\$ 55.369.020,00

9. ACEITABILIDADE

A solicitação da presente avaliação partiu da Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS). A CPCDT foi questionada pela Coordenação Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CGCEAF/DAF/SCTIE/MS) acerca da redação do PCDT de Profilaxia do Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia, publicado por meio da Portaria Conjunta SAES-SCTIE nº 04, de 12 de fevereiro de 2020 (4).

Em seu item 7.4.2, a atual redação do referido PCDT preconiza a seguinte posologia do medicamento enoxaparina para 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 160 mg/dia (4).

De acordo com a Coordenação Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CGCEAF), uma vez que só é adquirida a seringa de enoxaparina 40 mg, não há como garantir a administração segura das doses intermediárias preconizadas pelo PCDT para a anticoagulação plena das pacientes. Após a análise inicial da Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS), verificou-se a possibilidade de mudança da redação do PCDT. Considerando o exposto, pode-se afirmar que se trata de uma tecnologia já aceita entre clínicos e usuários do SUS.

10. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Tendo em vista que o tratamento para enoxaparina 40 mg/0,4 mL já é ofertada no SUS, as questões de implementação já estão consolidadas.

11. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov (18) e Cortellis™ (19), a fim de se localizar medicamentos potenciais para a prevenção de tromboembolismo venoso em gestantes com trombofilia. A busca foi realizada no dia 22 de março de 2021. Para o ClinicalTrials, foram feitas três buscas, utilizando-se termos distintos: (i) “Thrombophilia AND (pregnancy OR pregnant)”; (ii) “Thrombophilia Associated with Pregnancy”; e (iii) “Thrombophilia”. No Cortellis, foi utilizado o termo “Thromboembolism”. Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando medicamentos resultantes da busca supracitada. Não foram considerados ensaios clínicos realizados com enoxaparina (tecnologia analisada neste relatório de recomendação). Assim, no horizonte considerado nesta análise, não foram detectadas tecnologias para compor o esquema terapêutico de prevenção de tromboembolismo venoso em gestantes com trombofilia. Informação de patente. No Brasil, a enoxaparina não está sob proteção patentária.

12. RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS

Foi realizada busca por avaliações de enoxaparina sódica 60 mg/0,6 mL para prevenção do tromboembolismo venoso em grávidas ou puérperas com trombofilia por outras agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), tais como *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*, *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, *The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)* e *Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC)*. Como resultado da busca, não foram encontradas recomendações nessas agências de ATS para a pergunta de pesquisa objetivo deste relatório.

13. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências apontam que não há diferenças significativas para os desfechos de eficácia, efetividade e segurança entre a dose mínima de 40mg/ 0,4 mL por dia e o ajuste com aumento de dose, que pode ser prescrito em razão do peso corporal ou da indicação de esquema de anticoagulação na Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com

Trombofilia. Por sua vez, a análise de impacto orçamentário estimou uma economia de R\$ 55.369.020,00 ao longo de cinco anos diante da incorporação da enoxaparina 60 mg/0,6 mL no SUS.

14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 96ª Reunião Ordinária, no dia 07 de abril de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação da enoxaparina 60 mg/0,6 mL injetável para a prevenção de tromboembolismo venoso em gestantes com trombofilia no SUS. Os membros da Conitec consideraram a atualização e nova redação do PCDT para a Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia que considera o ajuste de dosagem da enoxaparina para gestantes com sobrepeso ou com indicação de anticoagulação plena. Consideraram ainda que a incorporação da nova apresentação representará economia para o Sistema único de Saúde.

15. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 62 foi realizada entre os dias 23/04/2021 e 12/05/2021. Foram recebidas 16 contribuições, sendo 8 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 8 pelo formulário para contribuições sobre 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.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada em cinco blocos de perguntas sobre: evidências clínicas; avaliação econômica; impacto orçamentário; recomendação preliminar da Conitec; e aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas sobre: a recomendação preliminar da Conitec; a experiência prévia do participante com o medicamento em análise; e a experiência prévia do participante com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das

contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

15.1 Contribuições técnico-científicas

No total, 88% (n = 7) concordaram com a recomendação inicial da Conitec e 13% (1) não concordaram e não discordaram.

Perfil dos participantes

A maior parte das contribuições foram enviadas por profissionais de saúde do sexo feminino. Dentre as pessoas jurídicas que participaram da Consulta Pública, estiveram a Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco e Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular. Abaixo seguem as características dos participantes que contribuíram por meio do formulário técnico-científico (Tabelas 2 e 3).

Tabela 2 - Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 26, de acordo com a origem.

Característica	Contribuições (n)
Pessoa Física	
Paciente	0
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	0
Profissional de saúde	4
Interessado no tema	2
Total Pessoa Física	6
Pessoa Jurídica	
Empresa	0
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	0
Instituição de ensino	0
Instituição de saúde	0
Secretaria Estadual de Saúde	1
Secretaria Municipal de Saúde	0
Sociedade médica	1
Grupos/associação/organização de pacientes	0
Outra	0
Total Pessoa jurídica	2
Total geral	8

Tabela 3 - Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 26, no formulário técnico-científico.

Característica	Contribuições (n)	Contribuições (%)
Sexo		
Feminino	3	50
Masculino	3	50
Cor ou Etnia		
Amarelo	0	0
Branco	2	33
Indígena	0	0
Pardo	2	33
Preto	2	33
Faixa etária		
Menor 18	0	0
18 a 24	3	50
25 a 39	1	17
40 a 59	2	33
60 ou mais	0	0
Regiões brasileiras/País estrangeiro		
Norte	0	0
Nordeste	1	13
Sul	0	0
Sudeste	4	50
Centro-oeste	3	38
País estrangeiro	0	0

Evidências clínicas

Todas as contribuições acerca das evidências clínicas sobre o tema descreveram ou enviaram anexos sobre publicações já consideradas neste relatório ou de estudos com resultados ainda não-publicados e que, por essa razão, não foram incluídos no relatório

Avaliação econômica

As contribuições técnico-científicas sobre a avaliação econômica apresentaram apenas comentários sobre o impacto orçamentário e ressaltaram a economia que a incorporação do medicamento irá proporcionar ao SUS.

Recomendação preliminar da Conitec

Das oito contribuições que apresentaram sua opinião sobre a recomendação preliminar da Conitec, sete concordaram com a mesma.

15.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

No total, 7 (88%) contribuições concordaram com a recomendação inicial da Conitec e 1 (12%) discordaram.

Perfil dos participantes

A grande maioria dos participantes da consulta pública que contribuíram por meio do formulário de experiência ou opinião se tratou de pacientes. Não houve participação de pessoas jurídicas. Abaixo seguem as características dos participantes que contribuíram por meio deste formulário, que podem ser observadas nas Tabelas 4 e 5.

Tabela 4 - Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 26, de acordo com a origem.

Característica	Contribuições (n)
Pessoa Física	
Paciente	4
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1
Profissional de saúde	0
Interessado no tema	3
Total	8
Pessoa Jurídica	
Empresa	0
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	0
Instituição de ensino	0
Instituição de saúde	0
Secretaria Estadual de Saúde	0
Secretaria Municipal de Saúde	0
Sociedade médica	0
Grupos/associação/organização de pacientes	0
Outra	0
Total	0
Total geral	8

Tabela 5 - Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 26, no formulário técnico-científico.

Características	n	%
Sexo		
Feminino	6	75
Masculino	2	25
Cor ou Etnia		
Amarelo	0	0
Branco	7	88
Indígena	0	0
Pardo	1	13
Preto	0	0
Faixa etária		
Menor 18	0	0

18 a 24	1	13
25 a 39	4	50
40 a 59	3	38
60 ou mais	0	0
Regiões brasileiras/País estrangeiro		
Norte	1	13
Nordeste	0	0
Sul	3	38
Sudeste	3	38
Centro-oeste	1	13
País estrangeiro	0	0
Total	8	100

Experiência com a tecnologia

Foram recebidas 8 contribuições sobre experiência com a tecnologia avaliada, a enoxaparina, sendo 4 enviadas por pacientes, 1 por cuidadores ou responsáveis e 3 por interessados no tema.

Experiência como paciente

Abaixo são apresentados alguns exemplos das contribuições avaliadas:

“Tenho trombofilia. Durante a minha gravidez em 2015 iniciei o tratamento com a dosagem de 40mg. Após exames (anti Xa) ao longo da gravidez o médico verificou a necessidade de aumentar a dosagem para 60mg. A dosagem fornecida pelo SUS não permitia usar o medicamento correto e dessa forma eu recebia 2 caixas de 40mg. Existindo assim um desperdício do medicamento. Eu ficava bem triste com essa situação.”

“Não tive experiência negativa com o uso. O que ocorre as vezes é um formigamento leve na cabeça.”

“Meu bebê começou ganhar peso e sobreviveu.”

“Conseguí levar minha gestação até as 39 semanas sem intercorrências.”

Experiência como familiar, amigo ou cuidador de paciente

Abaixo são apresentados alguns exemplos das contribuições avaliadas:

“O medicamento é extremamente necessário para a garantia da vida da gestante e do bebê! A minha esposa descobriu a trombofilia genética na gestação de nossa primeira filha quando no sétimo mês a médica que fazia o acompanhamento identificou que o desenvolvimento do bebê estava anormal. Iniciamos o uso da exoparina viabilizando a continuidade da gestação. Na gestação do segundo filha

usamos desde o princípio e foi uma gestação bem mais tranquila. O único ponto negativo é a necessidade de efetuar a aplicação diariamente.”

Contribuições como interessados no tema

Abaixo são apresentados alguns exemplos das contribuições avaliadas:

“Lendo o relatório técnico da CONITEC e seguindo os procedimentos dele e lendo os artigos indicados. Eu concordo com a entrada da nova terapia.”

“Discordo, porque qualquer fármaco administrado em gestante PODE causar efeito adverso no feto. Devemos, então, evitar o risco - proteção ao feto. A mulher com TEV, diagnosticado, deve ser orientada a evitar a gestação convencional. Ainda assim a ideia da concepção normal permanecer, o pré-natal deverá incluir acompanhamento médico, nutricional, fisioterapêutico e laboratorial com a devida antecedência para evitar a farmacoterapia da gestante. Entendo, isso seria no mundo perfeito. Obs.: tratamento injetável para anticoncepção deve ser desaconselhado.”

15.3 Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições recebidas na Consulta Pública, o Plenário da Conitec entendeu que não foram apresentadas novas evidências que mudassem seu entendimento sobre o tema. Dessa maneira, a recomendação permaneceu favorável à incorporação da enoxaparina 60 mg/0,6 mL injetável para a prevenção de tromboembolismo venoso em gestantes com trombofilia no SUS.

16. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 98ª Reunião Ordinária, no dia 09 de junho de 2021, deliberou por unanimidade recomendar a incorporação da enoxaparina 60 mg/0,6 mL injetável para a prevenção de tromboembolismo venoso em gestantes com trombofilia no SUS. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 622/2021.

17. DECISAO

PORTARIA SCTIE-MS Nº 35, DE 6 DE JULHO DE 2021

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), a enoxaparina 60 mg/0,6 mL injetável para a prevenção de tromboembolismo venoso em gestantes com trombofilia.

REF. 25000.163968/2020-29, 0021448854

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

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), a enoxaparina 60 mg/0,6 mL injetável para a prevenção de tromboembolismo venoso em gestantes com trombofilia.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 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 Sistema Único de Saúde (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.

HÉLIO ANGOTTI NETO

18. REFERÊNCIAS

1. Nascimento CMDDB, Machado AMN, Guerra JC de C, Zlotnik E, Campêlo DHC, Kauffman P, et al. Consensus on the investigation of thrombophilia in women and clinical management. *Einstein (São Paulo)*. 2019 Aug 13;17(3):eAE4510.
2. Lussana F, Coppens M, Cattaneo M, Middeldorp S. Pregnancy-related venous thromboembolism: Risk and the effect of thromboprophylaxis. *Thromb Res* [Internet]. 2012 Jun;129(6):673–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2012.01.017>
3. Rybstein MD, DeSancho MT. Risk factors for and clinical management of venous thromboembolism during pregnancy. *Clin Adv Hematol Oncol* [Internet]. 2019 Jul;17(7):396–404. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31449506>
4. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia [Internet]. 2020. Available from: <https://api.saude.pr.gov.br/governo-digital/farmacia/consulta>
5. Umerah CO, Momodu II. Anticoagulation [Internet]. *StatPearls*. 2021. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32809486>
6. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Bulário eletrônico. [Internet]. 2021. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=4152&situacaoRegistro=V>
7. Pacheco LD, Saade G, Metz TD. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #51: Thromboembolism prophylaxis for cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2020 Aug;223(2):B11–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.032>
8. Sataloff RT, Johns MM, Kost KM. Practice Bulletin No. 124. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2011 Sep;118(3):730–40. Available from: <https://journals.lww.com/00006250-201109000-00040>
9. RCOG. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Thromboembolic Disease in Pregnancy and the Puerperium: Acute Management (Green-top Guideline No. 37b). 2015;(37). Available from: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg37b/>
10. RCOG. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Thrombosis and Embolism during Pregnancy and the Puerperium, Reducing the Risk (Green-top Guideline No. 37a). 2015; Available from: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg37a/>
11. Chan W-S, Rey E, Kent NE, Chan W-S, Kent NE, Rey E, et al. Venous Thromboembolism and Antithrombotic Therapy in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Canada* [Internet]. 2014 Jun;36(6):527–53. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1701216315305697>

12. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos A-M, Vandvik PO. VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy. *Chest* [Internet]. 2012 Feb;141(2):e691S-e736S. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369212601366>
13. Brenner B, Hoffman R, Carp H, Dulistky M, Younis J. Efficacy and safety of two doses of enoxaparin in women with thrombophilia and recurrent pregnancy loss: the LIVE-ENOX study. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2005 Feb;3(2):227–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1538-7836.2004.01090.x>
14. Brenner B, Bar J, Ellis M, Yarom I, Yohai D, Samueloff A. Effects of enoxaparin on late pregnancy complications and neonatal outcome in women with recurrent pregnancy loss and thrombophilia: results from the Live-Enox study. *Fertil Steril* [Internet]. 2005 Sep;84(3):770–3. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028205010587>
15. Salim R, Nachum Z, Gavish I, Romano S, Braverman M, Garmi G. Adjusting enoxaparin dosage according to anti-FXa levels and pregnancy outcome in thrombophilic women. *Thromb Haemost* [Internet]. 2016 Dec 2;116(10):687–95. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1160/TH16-03-0221>
16. Cox S, Eslick R, McLintock C. Effectiveness and safety of thromboprophylaxis with enoxaparin for prevention of pregnancy-associated venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2019 Jul 6;17(7):1160–70. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jth.14452>
17. Shapiro NL, Kominiarek MA, Nutescu EA, Chevalier AB, Hibbard JU. Dosing and Monitoring of Low-Molecular-Weight Heparin in High-Risk Pregnancy: Single-Center Experience. *Pharmacotherapy*. 2011 Jul;31(7):678–85.
18. ClinicalTrials [Internet]. 2021 [cited 2021 Mar 21]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>
19. Cortellis [Internet]. 2021 [cited 2021 Mar 21]. Available from: www.cortellis.com/intelligence/home.do

Parecer Técnico Científico

Enoxaparina 60 mg/0,6 mL injetável para a prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia

1. APRESENTAÇÃO

Este Parecer Técnico Científico se refere à avaliação da incorporação de enoxaparina 60 mg/0,6 mL injetável para a prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia no SUS, demandada pela Coordenação-Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. O presente estudo foi elaborado pela Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança da enoxaparina sódica 60 mg/0,6 mL para o tratamento de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia, na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

2. DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: A enoxaparina 60 mg/0,6 mL é eficaz, efetiva e segura em grávidas ou puérperas com trombofilia com massa corporal acima de 90 kg que estiverem em tratamento com esquema de anticoagulação profilática ou em gestantes com indicação esquema de anticoagulação plena, independentemente do peso corporal?

População-alvo: Grávidas e puérperas com trombofilia e indicação de ajuste de dosagem de enoxaparina para prevenção ou tratamento do tromboembolismo venoso: gestantes com massa corporal acima de 90 kg e em tratamento com esquema de anticoagulação profilática ou gestantes em tratamento com esquema de anticoagulação plena, independentemente do peso corporal.

Tecnologia: Enoxaparina sódica 60 mg/0,6 mL.

Comparador: Enoxaparina sódica em dose fixa de 40 mg ou em dose ajustada, mas em dose diferente da utilizada no grupo intervenção.

Processo de busca e análise de evidências científicas: Por meio da pergunta PICO foram realizadas buscas nas plataformas Medline (PubMmed), EMBASE, Cochrane Library, LILACS e *Web of Science*. Foram encontradas 507 publicações e, ao final, foram incluídos 04 estudos completos reportados em 05 referências, sendo dois ensaios clínicos randomizados e duas coortes retrospectivas.

Síntese das evidências: Os estudos apontam que não há diferenças significativas para os desfechos de eficácia, efetividade e segurança entre a dose mínima e o ajuste de dose de enoxaparina na Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia. Para o desfecho mais relevante que corresponde ao número de nascidos vivos por gestação, a meta-análise incluiu 165 gestantes recebendo enoxaparina com dose ajustada e 155 gestantes recebendo 40 mg/dia de enoxaparina em dose fixa. O resultado agrupado dos dois ECRs gerou um RR de 0,95 sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos no modelo de efeitos randômicos, (IC95% = 0,86 – 1,04; $I^2 = 0\%$; $p = 0,55$). Nos efeitos indesejáveis da tecnologia, ambas as doses de enoxaparina pareceram ser seguras e bem toleradas.

Qualidade da evidência (GRADE):

Nascidos vivos	() Alta() Moderada() Baixa (X) Muito baixa
Abortos espontâneos	() Alta() Moderada() Baixa (X) Muito baixa
Sangramento pós-parto	() Alta() Moderada() Baixa (X) Muito baixa
Pré-eclâmpsia	() Alta() Moderada() Baixa (X) Muito baixa
Descolamento prematuro de placenta	() Alta() Moderada() Baixa (X) Muito baixa
Reações alérgicas	() Alta() Moderada() Baixa (X) Muito baixa

4. CONTEXTO

O tromboembolismo venoso (TEV) associado à gravidez, incluindo trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP), embora incomum, continua sendo causa importante de morbimortalidade (1). Por ser uma condição pró-inflamatória com ativação de células endoteliais, as gestantes apresentam um risco maior de TEV quando comparado com mulheres não grávidas (1,2). Mulheres com trombofilia e aquelas que se submetem à cesariana representam a maioria das pacientes com TEV pós-parto (3).

A trombofilia é definida como tendência à trombose decorrente de alterações hereditárias (deficiência de proteína C, S e antitrombina; mutação do fator V de Leiden – FVL; e mutação do gene da protrombina) ou adquiridas da coagulação (síndrome antifosfolípide), que levam a estado pró-trombótico (2). 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 (4,5). Portanto, o uso de anticoagulação na gravidez é uma consideração importante para prevenção de tais eventos (6). Entretanto, devido a complicações potenciais tanto no feto quanto na mãe, o manejo do TEV associado à gravidez pode ser desafiador. A abordagem para diagnóstico e tratamento deve ser norteada por anamnese e histórico familiar de trombozes e inclui a observação atenta do curso clínico, que tem implicações imediatas no tratamento e impacto potencial no manejo de gestações futuras (7,8).

Estima-se globalmente uma incidência entre 0,5 a 2,2 casos de TEV para cada 1.000 gestantes, valores que variam conforme a população estudada (9,10). No Brasil, poucos são os trabalhos divulgados sobre a epidemiologia da doença em gestantes, não sendo possível estimar dados nacionais de forma precisa, entretanto, no período de 2010 a 2019, foram registrados 16.697 óbitos maternos no Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), dos quais 48 foram incluídos na categoria O22 do CID-10 (complicações venosas na gravidez) e 107 na categoria O87 do CID-10 (complicações venosas no puerpério), números que somados correspondem a aproximadamente 1% das causas de morte materna.

Atualmente, o Brasil possui um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Profilaxia do Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia. O PCDT foi publicado por meio da Portaria Conjunta SAES-SCTIE nº 04, de 12 de fevereiro de 2020 e preconiza o uso do medicamento enoxaparina para prevenção e tratamento do tromboembolismo venoso em gestantes com trombofilia (5).

4.1 Objetivo do parecer

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia e segurança do medicamento enoxaparina injetável enoxaparina sódica 60 mg/0,6 mL, permitindo ajuste de dosagem não podendo ultrapassar 160 mg/dia, para a prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia, visando avaliar a ampliação do seu uso no Sistema Único de Saúde (SUS).

4.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

A Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS) foi questionada pela Coordenação Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CGCEAF/DAF/SCTIE/MS) acerca da redação do PCDT de **Profilaxia do Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia**, publicado por meio da Portaria Conjunta SAES-SCTIE nº 04, de 12 de fevereiro de 2020 (5). Em seu item 7.4.2, a atual redação do referido PCDT preconiza a seguinte posologia do medicamento enoxaparina para 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 160 mg/dia.**

De acordo com a Coordenação Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CGCEAF), uma vez que só é adquirida a seringa de enoxaparina 40 mg, não há como garantir a administração segura das doses intermediárias preconizadas pelo PCDT para a anticoagulação plena das pacientes. Após a análise inicial da Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS), verificou-se a possibilidade de mudança da redação do PCDT.

Considerando as quatro apresentações disponíveis do fármaco no mercado (20 mg/0,2 mL; 40 mg/0,4 mL; 60 mg/0,6 mL; 80 mg/0,8 mL), a CPCDT consultou o especialista que participou da elaboração do PCDT vigente e realizou um levantamento das doses recomendadas pelas principais associações que estudam o tema. Ao final desse processo, foi proposta a seguinte posologia para anticoagulação profilática e anticoagulação plena no PCDT de Profilaxia do Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia (Quadro 1).

Quadro 1. Esquemas de dosagens de Guidelines internacionais e proposta do especialista junto à Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Guideline	Anticoagulação Profilática		Anticoagulação plena
	Dose Mínima	Dose ajustada (pacientes obesas)	Dose recomendada
SMFM (2020) (11)	40 mg/dia	40 mg/dia de 12/12h	NA
ACOG (2018) (12)	40 mg/dia	Pode ser necessário alterar a dose	1 mg/kg de 12/12h
RCOG (2015) (13,14)	< 50 kg: 20 mg/dia 50 a 90 kg: 40 mg/dia	91 a 130 kg: 60 mg/dia 131 a 170 kg: 80 mg/dia	< 50 kg: 40 mg/dia ou 60 mg de 12/12h 50 a 69 kg: 60 mg de 12/12h 70 a 89 kg: 80 mg de 12/12h
SOGC (2014) (15)	40 mg/dia	60 mg/dia	1 mg/kg ou 1,5 mg/kg de 12/12h
ACCP (2012) (11)	40 mg/dia	Pode ser necessário alterar a dose	1 mg/kg (ou 75%) de 12/12h
Proposta do especialista CPCDT	Até 89 kg: 40 mg/dia	Igual ou acima de 90 kg: 60 mg/dia	Até 69 kg: 60 mg de 12/12h Igual ou acima de 70 kg: 80 mg de 12/12h

SMFM: Society for Maternal-Fetal Medicine; ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists; SOGC: The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada; RCOG: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; ACCP: American College of Clinical Pharmacy; CPCDT: Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Uma vez que a proposta de alteração apresentada pela CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS inclui doses de 40 mg, 60 mg e 80 mg, o especialista responsável pela elaboração do PCDT sugeriu a aquisição de seringas de 40 mg e 60 mg, de

modo que todas as posologias recomendadas neste PCDT seriam contempladas, sendo que a dose de 80 mg de 12 em 12 horas pode ser administrada com duas seringas de 40 mg duas vezes ao dia e, para as outras doses, seria necessário apenas a administração de uma seringa nos intervalos descritos.

5. INTRODUÇÃO E PERGUNTA DE PESQUISA

O ajuste de dosagem da enoxaparina é eficaz, efetivo e seguro em grávidas ou puérperas com trombofilia com massa corporal acima de 90 kg que estiverem em tratamento com esquema de anticoagulação profilática ou com esquema de anticoagulação plena, independentemente do peso corporal?

Portanto, foram propostas duas perguntas PICO, em virtude das duas populações de grávidas e puérperas com trombofilia e indicação de ajuste de dosagem contempladas pelo PCDT:

Tabela 1. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]).

População	Grávidas e puérperas com massa acima de 90 kg que estiverem em tratamento com esquema de anticoagulação profilática.
Intervenção (tecnologia)	Enoxaparina sódica 60 mg/0,6 mL.
Comparação	Enoxaparina sódica em dose fixa de 40 mg. Enoxaparina sódica em dose ajustada, mas em dose diferente da utilizada no grupo intervenção.
Desfechos (Outcomes)	Eficácia, efetividade e segurança. De maior relevância: Morte materna, nascidos vivos, abortos espontâneos, tromboembolismo e hemorragia. De menor relevância: Pré-eclâmpsia, descolamento prematuro de placenta e reações alérgicas
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais (prospectivos e retrospectivos).

Tabela 2. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]).

População	Grávidas e puérperas com trombofilia que estiverem em tratamento com esquema de anticoagulação plena.
Intervenção (tecnologia)	Enoxaparina sódica 60 mg/0,6 mL.
Comparação	Enoxaparina sódica em dose fixa de 40 mg. Enoxaparina sódica em dose ajustada, mas em dose diferente da utilizada no grupo intervenção.
Desfechos (Outcomes)	Eficácia, efetividade e segurança. De maior relevância: Morte materna, nascidos vivos, abortos espontâneos, tromboembolismo e hemorragia. De menor relevância: Pré-eclâmpsia, descolamento prematuro de placenta e reações alérgicas
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais (prospectivos e retrospectivos).

5.1 População

A população priorizada neste PTC são as gestantes e puérperas com trombofilia e necessidade de ajuste de dosagem para profilaxia ou tratamento do Tromboembolismo Venoso, conforme preconizado pelo PCDT:

- Pacientes com massa acima de 90 kg que estiverem em tratamento com esquema de anticoagulação profilática.

- Pacientes com que estiverem em tratamento com esquema de anticoagulação plena.

De acordo com o Ofício Nº 1258/2020/CGCEAF/DAF/SCTIE/MS enviado pela Coordenação-Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, entre o 2º trimestre e o 4º trimestre de 2020 foram enviados os quantitativos do medicamento enoxaparina sódica 40 mg/0,4 mL para o atendimento de 9.128 pacientes que possuíam solicitação de terapia profilática, profilática com ajuste de dose e de anticoagulação plena. Destas 9.128 pacientes, observou-se que 271 casos se tratavam de solicitações de terapia de anticoagulação plena, nas quais o peso variou entre 44,0 kg a 133,0 kg, sendo a média de 74,3 kg (SEI/MS - 0017744459 – Ofício).

5.2 Intervenção

Considerando que a demanda para síntese de evidências está relacionada ao PCDT de Profilaxia do Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia e considerando ainda a proposta de esquema de dosagem do especialista/CPCDT (Quadro 1), a intervenção foi definida como enoxaparina sódica 60 mg/0,6 mL, permitindo ajuste de dosagem não podendo ultrapassar 160 mg/dia (5).

5.3 Comparador

Considerando que demanda para síntese de evidências está relacionada ao PCDT de Profilaxia do Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia, os comparadores possíveis foram estabelecidos de acordo com os medicamentos e esquemas posológicos previstos no PCDT: enoxaparina sódica em dose fixa de 40 mg/0,4 mL ou em dose ajustada diferente da utilizada no grupo intervenção (5).

5.4 Desfechos

Foram estabelecidos desfechos de eficácia, efetividade e segurança, sendo os de maior relevância a ocorrência de morte materna, nascidos vivos, abortos espontâneos, tromboembolismo e hemorragia e os de menor relevância a pré-eclâmpsia, o descolamento prematuro de placenta e as reações alérgicas ao medicamento.

5.5 Tipos de estudo

Foram considerados para inclusão os estudos dos tipos revisões sistemáticas (RS), ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudos observacionais (prospectivos ou retrospectivos).

6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

6.1 Termos de busca e bases de dados

Com base nas perguntas PICO estruturadas acima, foi realizada uma busca em fevereiro de 2021. Para montar uma estratégia estruturada em cada uma das bases de dados definidas, foram pesquisados termos extraídos do Mesh, Emtree® e DeCS para População e Intervenção. A combinação dos termos foi realizada com os operadores booleanos de acordo com a regras de cada base de dados. Foram utilizadas as seguintes plataformas de busca: Medline (PUBMED), EMBASE, Cochrane Library, LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e *Web of Science*. O Quadro 2 detalha as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma, bem como o número de publicações encontradas.

Quadro 2. Estratégias de buscas estruturadas nas plataformas consultadas.

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
Medline (PubMed)	((("Pregnancy"[Mesh]) OR ("Pregnancy"[Title/Abstract] OR "Pregnancies"[Title/Abstract] OR "Gestation"[Title/Abstract])) AND (("Thrombophilia"[Mesh] OR "Protein C Deficiency"[Mesh] OR "Protein S Deficiency"[Mesh]) OR ("Thrombophilia"[Title/Abstract] OR "Thrombophilias"[Title/Abstract] OR "Hypercoagulability"[Title/Abstract] OR "Hypercoagulabilities" [Title/Abstract] OR "Protein C Deficiency"[Title/Abstract] OR "Deficiency, Protein C"[Title/Abstract] OR "Deficiencies, Protein C"[Title/Abstract] OR "Protein C Deficiencies"[Title/Abstract] OR "Protein S Deficiency"[Title/Abstract] OR "Deficiency, Protein S"[Title/Abstract] OR "Protein S Deficiencies"[Title/Abstract]))) AND (("Enoxaparin"[Mesh]) OR ("Enoxaparin"[Title/Abstract] OR "Enoxaparine"[Title/Abstract] OR "Lovenox"[Title/Abstract] OR "Clexane"[Title/Abstract]))	113
EMBASE	('pregnant woman'/exp OR 'pregnant woman' OR 'pregnant women'/exp OR 'pregnant women' OR 'puerperium'/exp OR 'puerperium' OR 'post partum care'/exp OR 'post partum care' OR 'post partum period'/exp OR 'post partum period' OR 'postpartum care'/exp OR 'postpartum care' OR 'postpartum period'/exp OR 'postpartum period' OR 'puerperal'/exp OR puerperal OR 'puerperal care'/exp OR 'puerperal care') AND 'thrombophilia'/exp AND ('enoxaparin'/exp OR 'clexan' OR 'clexane' OR 'enoxaparin sodium' OR 'lovenox' OR 'neoparin')	242
The Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Pregnant Women] explode all trees #2 Pregnant Women #3 Pregnant Woman #4 MeSH descriptor: [Postpartum Period] explode all trees #5 Postpartum Period #6 Puerperium #7 Postpartum #8 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 #9 MeSH descriptor: [Thrombophilia] explode all trees #10 MeSH descriptor: [Enoxaparin] explode all trees #11 Enoxaparin #12 Enoxaparine #13 Clexane #14 #10 OR #11 OR #12 OR #13 #15 #8 AND #9 AND #14	08
LILACS	("Pregnancy" OR "Gravidez" OR "Embarazo" OR "Grossesse" OR "Postpartum Period" OR "Período Pós-Parto" OR "Periodo Posparto" OR "Période du postpartum") AND ("Thrombophilia" OR "Trombofilia" OR "Thrombophilie") AND ("Enoxaparin" OR "Enoxaparina" OR "Énoxaparine") AND (db:("LILACS"))	10

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
Web of Science	#1 TS=("Pregnancy" OR "Pregnancies" OR "Gestation" OR "Postpartum Period" OR "Postpartum" OR "Postpartum Women" OR "Puerperium") #2 TS=("Thrombophilia") #3 TS=("Enoxaparin" OR "Enoxaparine" OR "Lovenox" OR "Clexane") #4 #1 AND #2 AND #3	134
Total		507

6.2 Seleção de estudos

Critérios de inclusão: Foram consideradas para inclusão publicações do tipo Revisão Sistemática (RS), Ensaio Clínico Randomizado (ECR) e estudos observacionais (prospectivos ou retrospectivos), sem restrição de data de publicação ou linguagem, que avaliaram o ajuste de dosagem da enoxaparina sódica em grávidas e puérperas com Trombofilia.

Critérios de exclusão: Foram excluídos os estudos envolvendo participantes não-humanos, estudos cujos comparador foi placebo ou outra heparina de baixo peso molecular que não a enoxaparina, assim como revisões narrativas, estudos transversais, análises exploratórias, estudos de caso, séries de casos, resumos de congressos, relatórios breves (*brief report*), cartas ao editor, teses e dissertações.

A partir das buscas estruturadas foram recuperadas 507 publicações nas bases de dados consultadas. Após a exclusão de 112 duplicatas, permaneceram 395 publicações para a seleção pela leitura de título e resumo. Este processo foi realizado utilizando o aplicativo para revisões sistemáticas Rayyan® (16).

Após esta fase, 18 referências permaneceram para avaliação da elegibilidade por meio da leitura do texto completo. Dentre os estudos avaliados para elegibilidade pela leitura do texto completo foram identificadas sete Revisões Sistemáticas (17–23). Entretanto, todas incluíam estudos primários fora dos critérios de elegibilidade estabelecidos, fazendo com que a pergunta PICO deste PTC não fosse atendida. As listas de referências destas revisões foram então escrutinadas para checagem de inclusão de algum estudo não retornado na busca, porém nenhum estudo novo foi identificado. Os estudos primários incluídos nas revisões e que atendiam aos critérios de elegibilidade estabelecidos no PTC já estavam incluídos para síntese de evidência.

Ao final, foram incluídos quatro estudos completos reportados por cinco referências, sendo dois ensaios clínicos randomizados e dois estudos observacionais de coorte retrospectiva (24–28). A figura 1 apresenta o fluxograma completo de todas as etapas da seleção de estudos e o quadro 3 reporta as referências e as justificativas dos estudos excluídos após leitura do texto completo.

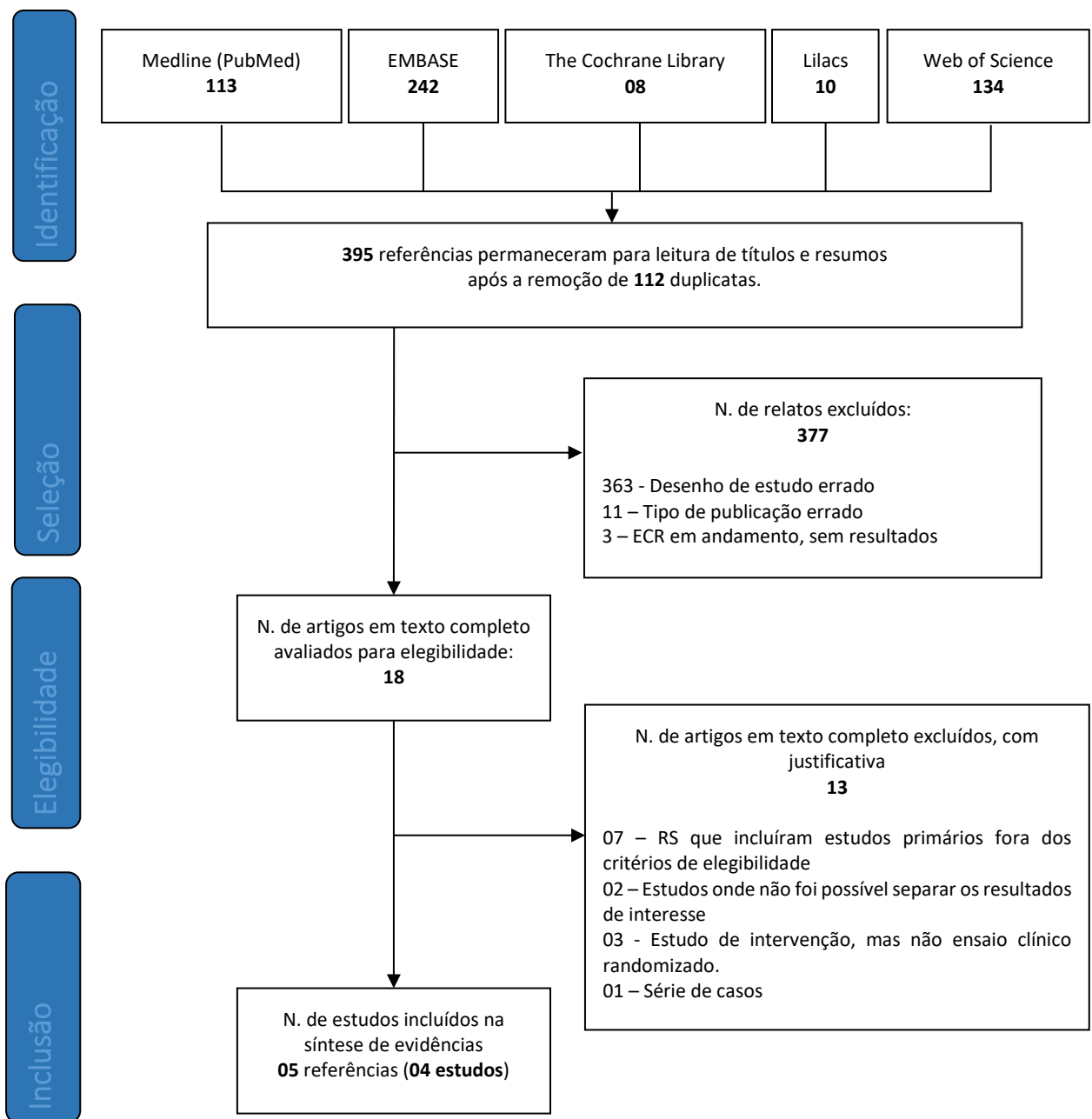


Figura 1: Fluxograma da seleção dos estudos.

Quadro 3. Estudos excluídos após leitura do texto completo com justificativas.

Identificação do estudo	Justificativa para exclusão
Areia et al. (2016) (17)	Revisão Sistemática que incluiu estudos primários fora dos critérios de elegibilidade. A lista de referências foi escrutinada para checagem de inclusão de algum estudo não retornado na busca. Nenhum estudo novo foi identificado.
Bramham et al. (2013) (29)	É uma série de casos.
Brenner et al. (2000) (30)	Estudo de intervenção, mas não ensaio clínico randomizado.
Chen et al. (2019) (18)	Revisão Sistemática que incluiu estudos primários fora dos critérios de elegibilidade. A lista de referências foi escrutinada para checagem de inclusão de algum estudo não retornado na busca. Nenhum estudo novo foi identificado.
de Jong et al. (2014) (19)	Revisão Sistemática que incluiu estudos primários fora dos critérios de elegibilidade. A lista de referências foi escrutinada para checagem de inclusão de algum estudo não retornado na busca. Nenhum estudo novo foi identificado.
Jacobson et al. (2020) (20)	Revisão Sistemática que incluiu estudos primários fora dos critérios de elegibilidade. A lista de referências foi escrutinada para checagem de inclusão de algum estudo não retornado na busca. Nenhum estudo novo foi identificado.
Kaandorp et al. (2009) (21)	Revisão Sistemática que incluiu estudos primários fora dos critérios de elegibilidade. A lista de referências foi escrutinada para checagem de inclusão de algum estudo não retornado na busca. Nenhum estudo novo foi identificado.
Narin et al. (2008) (31)	Inclui gestantes sem trombofilia e não é possível separar os resultados apenas das gestantes com Trombofilia.
Papadakis et al. (2019) (32)	Avaliou além da enoxaparina, a tinzaparina e bemiparin. Não foi possível separar os resultados apenas da enoxaparina.
Rowan et al. (2003) (33)	Estudo de intervenção, mas não ensaio clínico randomizado.
Sarig et al. (2005) (34)	Estudo de intervenção, mas não ensaio clínico randomizado.
Tan et al. (2012) (22)	Revisão Sistemática que incluiu estudos primários fora dos critérios de elegibilidade. A lista de referências foi escrutinada para checagem de inclusão de algum estudo não retornado na busca. Nenhum estudo novo foi identificado.
Wang et al. (2020) (23)	Revisão Sistemática que incluiu estudos primários fora dos critérios de elegibilidade. A lista de referências foi escrutinada para checagem de inclusão de algum estudo não retornado na busca. Nenhum estudo novo foi identificado.

6.3 Caracterização dos estudos selecionados

Abaixo, no quadro 4, são apresentados e caracterizados os estudos selecionados para a análise conduzida neste relatório.

Quadro 4. Caracterização dos estudos selecionados pela busca estruturada.

Estudo/Desenho do estudo/Origem	População/ Duração do estudo	Intervenção e Comparador	Desfechos	Principais resultados
Ensaio clínico randomizado (em ordem alfabética)				
Estudo Live-Enox (24,25) *reportado em dois artigos ECR; multicêntrico (12 centros em Israel)	Gestantes com trombofilia e histórico de perda de gravidez. O tratamento do estudo começou com 5–10 semanas de gravidez e continuou até 6 semanas após o parto.	i. Enoxaparina 40 mg/dia ii. Enoxaparina 80 mg/dia	Nº de nascidos vivos Tromboembolismo Nº de casos de pré-eclâmpsia Nº de casos de descolamento prematuro da placenta Nº de casos de sangramento pós-parto Nº de casos de reações alérgicas	Nº de nascidos vivos: i. 70/89; ii. 65/91 (p=0,310) Tromboembolismo: i. 0/89; ii. 0/91 Pré-eclâmpsia: i. 3/89; ii. 4/91 (p=0,722) Descolamento prematuro da placenta: i.4/89; ii. 3/91 (p=0,677) Sangramento pós-parto: i. 1/89; ii. 1/91 (p=0,779) Reações alérgicas: i. 2/89; ii. 3/91 (p=0,310)
Salim et al. (2016) (26) ECR; unicêntrico Israel NCT01068795	Gestantes com trombofilia e histórico de complicações em gestações anteriores. O tratamento do estudo teve duração até o parto. No pós-parto, todas as mulheres receberam 40 mg de enoxaparina uma vez ao dia por injeção subcutânea do dia 1 até o dia 42.	i. Enoxaparina 40 mg/dia ii. Enoxaparina em dose ajustada (dose inicial de 40 mg/dia, aumentada em frações de 20 mg de acordo com o nível de anti-FXa.	Nº de nascidos vivos Nº de abortos espontâneos Tromboembolismo Nº de casos de pré-eclâmpsia Nº de casos de descolamento prematuro da placenta Nº de casos de sangramento pós-parto Nº de casos de reações alérgicas	Nº de nascidos vivos: (>24 semanas) i. 60/66; ii. 65/74 (p=0,560) i. 60/66; ii. 61/74 (p=0,270) Nº de abortos espontâneos: i. 0/66; ii. 2/74 (p=0,500) Tromboembolismo: i. 0/66; ii. 0/74 Pré-eclâmpsia: i. 4/66; ii. 7/74 (p=0,460) Descolamento prematuro da placenta: i. 4/66; ii. 1/74 (p=0,190) Sangramento pós-parto: i. 0/66; ii. 0/74 Reações alérgicas: i. 1/66; ii. 0/74 (p=0,990)
Estudos observacionais (em ordem alfabética)				
Cox et al. (2019) (27) Coorte retrospectiva Nova Zelândia	Gestantes com <45 anos que usaram enoxaparina para profilaxia de TEV durante a gravidez e pós-parto ou somente no pós-parto.	i. Tromboprofilaxia pré-natal e pós-parto: dosagens variaram de 20 mg/dia a 70 mg/2xdia ii. Tromboprofilaxia pós-parto: dosagens variaram de 20 mg/dia a 60 mg/dia.	Nº de nascidos vivos Nº de abortos espontâneos no 1º trimestre Nº de abortos espontâneos no 2º semestre	Nº de nascidos vivos: i. 90/98; ii. 73/74 (p=NR) Nº de abortos espontâneos (1º trimestre): i. 2/98; ii. 0/74 (p=NR) Nº de abortos espontâneos (2º semestre): i. 2/98; ii. 1/74 (p=NR)
Shapiro et al. (2011) (28) Coorte retrospectiva EUA	Gestantes que usaram enoxaparina para profilaxia ou tratamento de TEV durante a gravidez.	i. Dose profilática: 30 mg/2x ao dia ou 40 mg/2x ao dia. ii. Dose terapêutica: Enoxaparina 1 mg/kg /2x ao dia *Os dois grupos tiveram doses alteradas de acordo com os níveis de atividade do anti-fator Xa	Tromboembolismo Nº de casos de sangramento pós-parto Nº de hematomas	Tromboembolismo: i. 1/12; ii. 1/39 (p=NR) Sangramento maior: i. 2/12; ii. 1/39 (p=NR) Sangramento menor: i. 2/12; ii. 8/39 (p=NR) Nº de hematomas: i. 4/12; ii. 22/39 (p=NR)

7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

Para a avaliação do risco de viés dos ECR foi utilizada a ferramenta *Risk of Bias*, da Cochrane – RoB 2 (35). No caso dos estudos observacionais, a ferramenta adotada foi a escala de Newcastle-Ottawa específica para estudos de coorte (36).

7.1 Análise de risco de viés dos ensaios clínicos randomizados

A análise dos dois ECR incluídos com a utilização da ferramenta RoB 2 e as justificativas para julgamento de risco incerto ou alto risco estão apresentadas no quadro 5.

Quadro 5. Risco de viés dos estudos incluídos na análise crítica utilizando a ferramenta RoB 2.

Estudo	Desfecho	Randomização	Desvio da intervenção pretendida	Falta de dados de resultados	Mensuração do desfecho	Seleção do resultado	Viés global
Live-Enox (24,25)	Nº de nascidos vivos	1	2	3		6	
	Tromboembolismo	1	2	3		6	
	Pré-eclâmpsia	1	2	3		6	
	Descolamento prematuro da placenta	1	2	3		6	
	Sangramento pós-parto	1	2	3	4	6	
	Reações alérgicas	1	2	3	5	6	
Salim et al. (2016) (26) NCT01068795	Nº de nascidos vivos						
	Nº de abortos espontâneos						
	Tromboembolismo						
	Pré-eclâmpsia						
	Descolamento prematuro da placenta						
	Sangramento pós-parto				7		
Reações alérgicas				8			

Legenda: Baixo risco de viés Algumas preocupações Alto risco de viés

Explicação:

1 = Detalhes sobre o processo de randomização e sigilo de alocação não foram fornecidos.

2 = Estudo aberto e não há informações sobre se houve desvios da intervenção pretendida.

3 = Os resultados foram publicados em dois artigos diferentes. Os dados de resultado foram não estão disponíveis para todas as participantes randomizadas. E há diferenças entre os dois relatos quanto a perdas para todos os desfechos avaliados.

4 = A definição do que foi considerado sangramento pós-parto não foi fornecida, se sangramento menor (500 mL a 1 L), moderado (> 1 a 2 L) ou maior (> 2 L). Também não foi definido se foi avaliado hemorragia pós-parto primária ou secundária. A hemorragia pós-parto primária ocorre durante as primeiras 24 horas e tem maior probabilidade de resultar em morbimortalidade materna, enquanto a hemorragia pós-parto secundária se refere à hemorragia 24 horas a 6 semanas após o parto (37).

5 = A definição de como reações alérgicas foram avaliadas não foi fornecida.

6 = Resultados publicados apenas em artigos, não especificado em protocolo. Mas, em razão do tipo de desfecho avaliado, é improvável que o resultado tenha sido selecionado de várias análises.

7 = A definição do que foi considerado sangramento pós-parto não foi fornecida, se sangramento menor (500 mL a 1 L), moderado (> 1 a 2 L) ou maior (> 2 L). Também não foi definido se foi avaliado hemorragia pós-parto primária ou secundária. A hemorragia pós-parto primária ocorre durante

as primeiras 24 horas e tem maior probabilidade de resultar em morbimortalidade materna, enquanto a hemorragia pós-parto secundária se refere à hemorragia 24 horas a 6 semanas após o parto (37).

8 = A definição de como reações alérgicas foram avaliadas não foi fornecida.

O estudo Live-Enox foi classificado como de alto risco de viés para todos os desfechos avaliados (24,25). Apesar de se intitular como um ensaio clínico randomizado, não é reportado sobre como a randomização foi realizada. Também não são fornecidas informações sobre o sigilo de alocação e o estudo é relatado em dois artigos diferentes, havendo discrepâncias quanto às perdas de seguimento. Por fim, não há protocolo disponível.

Por sua vez, o ECR reportado por Salim e colaboradores foi classificado como de risco de viés incerto para os desfechos sangramento pós-parto e reações alérgicas (26). Para os demais desfechos, o estudo foi avaliado como baixo risco de viés.

7.2 Análise de risco de viés de estudos observacionais

Para avaliar a qualidade metodológica dos estudos observacionais incluídos na busca sistemática foi utilizada a escala de Newcastle-Ottawa para estudos observacionais, sendo atribuída uma estrela para cada item completado, resultando em escores que variam de zero (baixa) a nove (alta qualidade metodológica) (36). O instrumento possui escalas independentes para estudos do tipo coorte e para estudos do tipo caso-controle. Uma vez que somente estudos de coorte foram incluídos, somente a NOS específica para esse tipo de estudo foi utilizada (Quadro 6).

Quadro 6. Risco de viés dos estudos incluídos na análise crítica utilizando a ferramenta Newcastle-Ottawa para estudos de coorte.

Estudo	Seleção				Comparabilidade	Resultados			Total
Cox et al. (2019) (27) Coorte retrospectiva	-	★	★	★	★	★	★	-	7
Shapiro et al. (2011) (28) Coorte retrospectiva	-	★	★	★	★	★	★	-	7

Escala de avaliação do risco de viés Newcastle-Ottawa para estudos de coorte: **Seleção (máximo de 4 estrelas):** 1) Representatividade da coorte exposta. 2) Seleção da coorte não exposta. 3) Verificação da exposição. 4) Demonstração de que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo. **Comparabilidade (máximo de 2 estrelas):** 1) Comparabilidade de coortes com base no desenho ou análise. **Resultado (máximo de 3 estrelas):** 1) Avaliação do resultado. 2) O acompanhamento foi longo o suficiente para que os desfechos ocorressem. 3) Adequação do acompanhamento das coortes. Um estudo pode receber no máximo uma estrela para cada item numerado nas categorias Seleção e Exposição. Um máximo de duas estrelas pode ser dado para comparabilidade.

Nenhum dos dois estudos pontuou no critério 'representatividade da coorte exposta', pois não são fornecidas informações suficientes para considerar a amostra representativa da população. Nenhum dos dois estudos pontuou no critério 'adequação do acompanhamento das coortes', pois não são fornecidas informações suficientes quanto às perdas de seguimento durante o estudo.

8. SÍNTESE DOS RESULTADOS

A síntese dos resultados será apresentada para cada desfecho relevante encontrado nos estudos. Os desfechos apresentados na literatura disponível foram nascidos vivos, abortos espontâneos, eventos tromboembólicos, sangramento pós-parto, pré-eclâmpsia, descolamento prematuro de placenta e reações alérgicas. Nenhum estudo avaliou ‘morte materna’ como desfecho.

Os desfechos com no mínimo dois estudos primários foram combinados por meta-análise em pares usando o modelo de efeitos aleatórios no *Review Manager (RevMan®)*, programa de uso gratuito produzido pela colaboração Cochrane. As meta-análises foram conduzidas conforme tipo de estudo (ECR ou observacionais). Os resultados meta-analisados foram apresentados pelo *risk ratio* (RR) para variáveis dicotômicas, com IC95%. Para estimar a magnitude da inconsistência estatística, foi utilizado o teste $I^2 > 50\%$ e um valor de $p < 0,10$ no teste do qui-quadrado. Os resultados dos desfechos que não puderam ser meta-analisados foram apresentados em tabelas descritivas.

8.1 Nascidos vivos

Três estudos (dois ECR e uma coorte retrospectiva) reportaram resultados quanto ao desfecho número de nascidos vivos (24–27). Os protocolos de tratamento, bem como os resultados descritivos estão apresentados no quadro 7. A coorte retrospectiva reportada por Cox et al. (2019) (27) apresentou dois esquemas de ajuste de dosagem de enoxaparina para as participantes do estudo. Noventa e oito gestantes iniciaram a terapia medicamentosa na gestação com doses que variaram de 20 mg ao dia até 70 mg duas vezes ao dia. Por sua vez, 74 participantes iniciaram a terapia medicamentosa somente após o parto com doses que variaram de 20 mg a 60 mg ao dia. Os autores não reportaram nenhuma análise estatística para esse desfecho.

Quadro 7. Números de nascidos vivos por gestações reportados nos estudos.

Estudo	Terapia ajustada e realizada desde a gestação n / N (%)	Terapia fixa e realizada desde a gestação n / N (%)	Terapia iniciada no pós-parto n / N (%)	p-valor
Estudo Live-Enox (24,25) ECR	65 / 91 (71,42) Enoxaparina 80 mg/ dia (dose fixa)	70 / 89 (78,65) Enoxaparina 40 mg/ dia (dose fixa)	NA	0,310
Salim et al. (2016) (26) ECR	65/ 74 (87,84) Dose ajustada pelo nível do anti-fator Xa.	60 / 66 (90,90) Enoxaparina 40 mg/dia (dose fixa)	NA	0,560
Cox et al. (2019) (27) Coorte retrospectiva	90 / 98 (91,83) 20 mg/dia a 70 mg/2xdia	NA	73 / 74 (98,64) 20 mg/dia a 60 mg/dia	NR

NA = Não Aplicável. NR = Não Reportado.

A meta-análise incluiu 165 gestantes recebendo dose de enoxaparina ajustada e 155 gestantes recebendo 40 mg/dia em dose fixa. Conforme apresentado na figura 2, observa-se um RR de 0,95 sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos no modelo de efeitos randômicos, (IC95% = 0,86 – 1,04; $I^2 = 0\%$; $p = 0,55$).

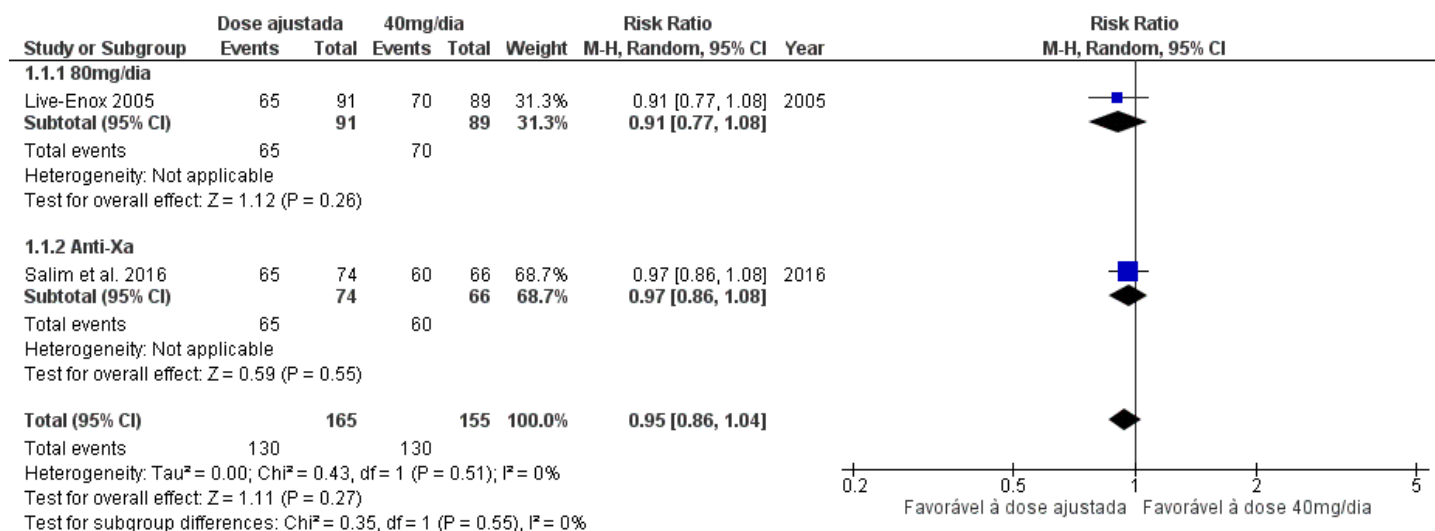


Figura 2. Forest plot enoxaparina em dose ajustada versus enoxaparina 40 mg/dia para o desfecho nascidos vivos.

No estudo Live-Enox (24,25), as participantes receberam uma dose diária de 80mg de enoxaparina autoaplicável, que correspondia ao dobro da dose mínima utilizada no grupo controle. No segundo ECR, de Salim e colaboradores (26), a dose do grupo intervenção era ajustada conforme os resultados para o nível de anti-Fator Xa, utilizado para monitorização laboratorial da administração de heparina de baixo peso molecular e o grupo controle recebeu a dose mínima de 40 mg/0,4 mL/dia.

8.2 Abortos espontâneos

Dois estudos (um ECR e uma coorte retrospectiva) reportaram resultados quanto ao desfecho número de abortos espontâneos (26,27). Não houve diferenças entre os grupos para esse desfecho. Os protocolos de tratamento, bem como os resultados descritivos estão apresentados no quadro 8.

Quadro 8. Números de abortos espontâneos reportados nos estudos.

Estudo	Terapia ajustada e realizada desde a gestação n / N (%)	Terapia fixa e realizada desde a gestação n / N (%)	Terapia iniciada no pós-parto n / N (%)	p-valor
Salim et al. (2016) (26) ECR	0 / 74 Dose ajustada pelo nível do anti-fator Xa.	2 / 66 (2,70) 40 mg/dia em dose fixa	NA	0,500
Cox et al. (2019) (27) Coorte retrospectiva	4 / 98 (4,08) 20 mg/dia a 70 mg/2xdia	NA	1 / 74 (1,35) 20 mg/dia a 60 mg/dia	NR

NA = Não Aplicável. NR = Não Reportado.

8.3 Eventos tromboembólicos

Três estudos (dois ECR e uma coorte retrospectiva) reportaram resultados quanto ao desfecho eventos tromboembólicos (24–26,28). Os protocolos de tratamento, bem como os resultados descritivos estão apresentados no quadro 9. Além de muito raros, não houve diferenças entre os grupos para o desfecho eventos tromboembólicos.

Quadro 9. Número de eventos tromboembólicos reportados nos estudos.

Estudo	Terapia ajustada e realizada desde a gestação n / N (%)	Terapia fixa e realizada desde a gestação n / N (%)	p-valor
Estudo Live-Enox (24,25) ECR	0 / 91 Enoxaparina 80 mg/ dia (dose fixa)	0 / 89 Enoxaparina 40 mg/ dia (dose fixa)	NA
Salim et al. (2016) (26) ECR	0 / 74 Dose ajustada pelo nível do anti-fator Xa.	0 / 66 40 mg/dia em dose fixa	NA
Estudo	Dose de Enoxaparina = 1 mg/kg /2x ao dia n / N (%)	Dose de Enoxaparina = 30 mg/2x ao dia ou 40 mg/2x ao dia n / N (%)	p-valor
Shapiro et al. (2011) (28) Coorte retrospectiva	1 / 12 (8,33) As doses alteradas de acordo com os níveis de atividade do anti-fator Xa.	1 / 39 (2,56) As doses alteradas de acordo com os níveis de atividade do anti-fator Xa.	NR

NA = Não Aplicável. NR = Não Reportado.

8.4 Sangramento pós-parto

Três estudos (dois ECR e uma coorte retrospectiva) reportaram resultados quanto ao desfecho sangramento pós-parto (24–26,28). Os protocolos de tratamento e os resultados descritivos estão apresentados no quadro 10. Além de incomuns, não houve diferenças entre os grupos para o desfecho sangramento pós-parto.

Quadro 10. Número de casos de sangramento pós-parto reportados nos estudos.

Estudo	Terapia ajustada e realizada desde a gestação n / N (%)	Terapia fixa e realizada desde a gestação n / N (%)	p-valor
Estudo Live-Enox (24,25) ECR	1 / 91 (1,09) Enoxaparina 80 mg/ dia (dose fixa)	1 / 89 (1,12) Enoxaparina 40 mg/ dia (dose fixa)	0,779
Salim et al. (2016) (26) ECR	0 / 74 Dose ajustada pelo nível do anti-fator Xa.	0 / 66 Enoxaparina 40 mg/ dia (dose fixa)	NA
Estudo	Dose de Enoxaparina = 1 mg/kg /2x ao dia n / N (%)	Dose de Enoxaparina = 30 mg/2x ao dia ou 40 mg/2x ao dia n / N (%)	p-valor
Shapiro et al. (2011) (28) Coorte retrospectiva	Sangramento maior: 1 / 39 (2,56) Sangramento menor: 8/39 (20,51) Dose ajustada pelo nível do anti-fator Xa.	Sangramento maior: 2/12 (16,67) Sangramento menor: 2/12 (16,67) Dose ajustada pelo nível do anti-fator Xa.	NR

NA = Não Aplicável. NR = Não Reportado.

8.5 Pré-eclâmpsia

Dois ECR relataram o desfecho pré-eclâmpsia (24–26), sem diferenças entre os grupos. Os protocolos de tratamento, bem como os resultados descritivos estão apresentados no quadro 11.

Quadro 11. Número de casos de pré-eclâmpsia reportados nos estudos.

Estudo	Terapia ajustada e realizada desde a gestação n / N (%)	Terapia fixa e realizada desde a gestação n / N (%)	p-valor
Estudo Live-Enox (24,25) ECR	4 / 91 (4,39) Enoxaparina 80 mg/ dia (dose fixa)	3 / 89 (3,37) 40 mg/dia em dose fixa	0,722
Salim et al. (2016) (26) ECR	7 / 74 (9,46) Dose ajustada pelo nível do anti-fator Xa.	4 / 66 (6,06) 40 mg/dia em dose fixa	0,460

A meta-análise para o desfecho pré-eclâmpsia incluiu 165 gestantes recebendo dose de enoxaparina ajustada e 155 gestantes recebendo 40 mg/dia em dose fixa. Na figura 3 é possível observar que o resultado agrupado gerou um RR de 1,45 sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos no modelo de efeitos randômicos, (IC95% = 0,58 – 3,65; $I^2 = 0\%$; $p = 0,85$). No estudo Live-Enox (24,25), as participantes receberam uma dose diária de 80 mg de enoxaparina autoaplicável, que correspondia ao dobro da dose mínima utilizada no grupo controle. No segundo ECR, de Salim e colaboradores (26), a dose do grupo intervenção era ajustada conforme os resultados para o nível de anti-Fator Xa, utilizado para monitorização laboratorial da administração de heparina de baixo peso molecular e o grupo controle recebeu a dose mínima de 40 mg/dia.

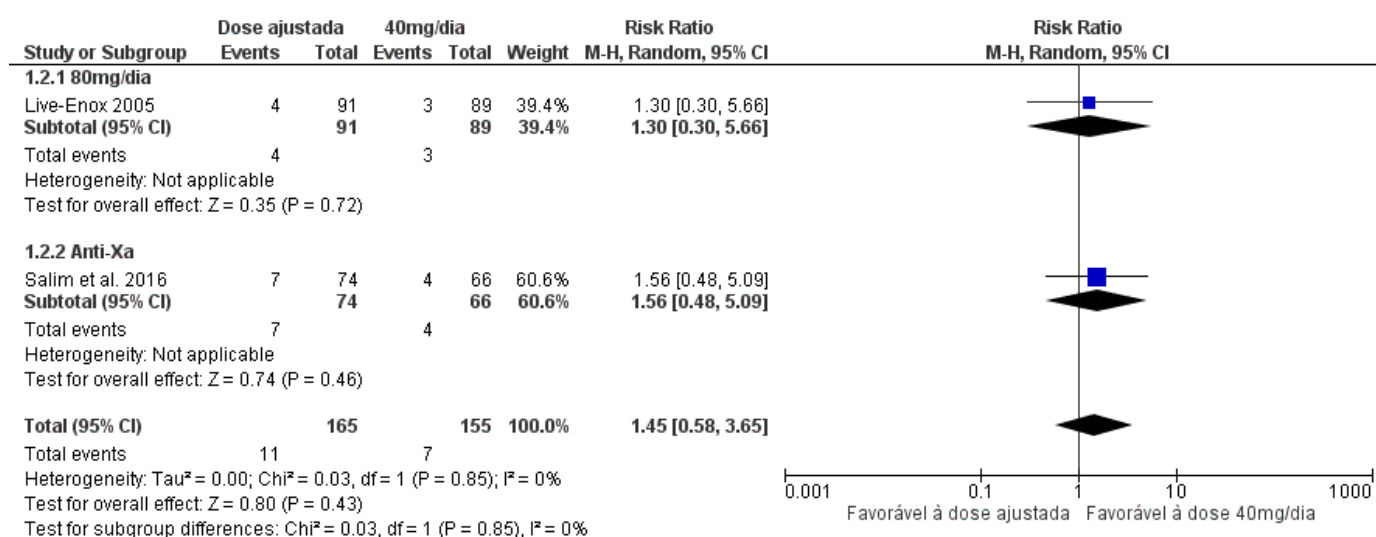


Figura 3. Forest plot enoxaparina em dose ajustada versus enoxaparina 40 mg/dia para o desfecho pré-eclâmpsia.

8.6 Descolamento prematuro de placenta

Dois ECR relataram o desfecho pré-eclâmpsia (24–26), e os protocolos de tratamento, bem como os resultados descritivos estão apresentados no quadro 12.

Quadro 12. Número de casos de descolamento prematuro da placenta reportados nos estudos.

Estudo	Terapia ajustada e realizada desde a gestação n / N (%)	Terapia fixa e realizada desde a gestação n / N (%)	p-valor
Estudo Live-Enox (24,25) ECR	3 / 91 (3,29) Enoxaparina 80 mg/ dia (dose fixa)	4 / 89 (4,49) 40 mg/dia em dose fixa	0,677
Salim et al. (2016) (26) ECR	1 / 74 (1,35) Dose ajustada pelo nível do anti-fator Xa.	4 / 66 (6,06) 40 mg/dia em dose fixa	0,190

A meta-análise para o desfecho descolamento prematuro da placenta incluiu 165 gestantes recebendo dose de enoxaparina ajustada e 155 gestantes recebendo 40 mg/dia em dose fixa. Na figura 4 é possível observar que o resultado agrupado gerou um RR de 0,47 sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos no modelo de efeitos randômicos, (IC95% = 0,15 – 1,53; $I^2 = 0\%$; $p = 0,37$). No estudo Live-Enox (24,25), as participantes receberam uma dose diária de 80 mg de enoxaparina autoaplicável, que correspondia ao dobro da dose mínima utilizada no grupo controle. No segundo ECR, de Salim e colaboradores (26), a dose do grupo intervenção era ajustada conforme os resultados para o nível de anti-Fator Xa, utilizado para monitorização laboratorial da administração de heparina de baixo peso molecular e o grupo controle recebeu a dose mínima de 40 mg/dia.

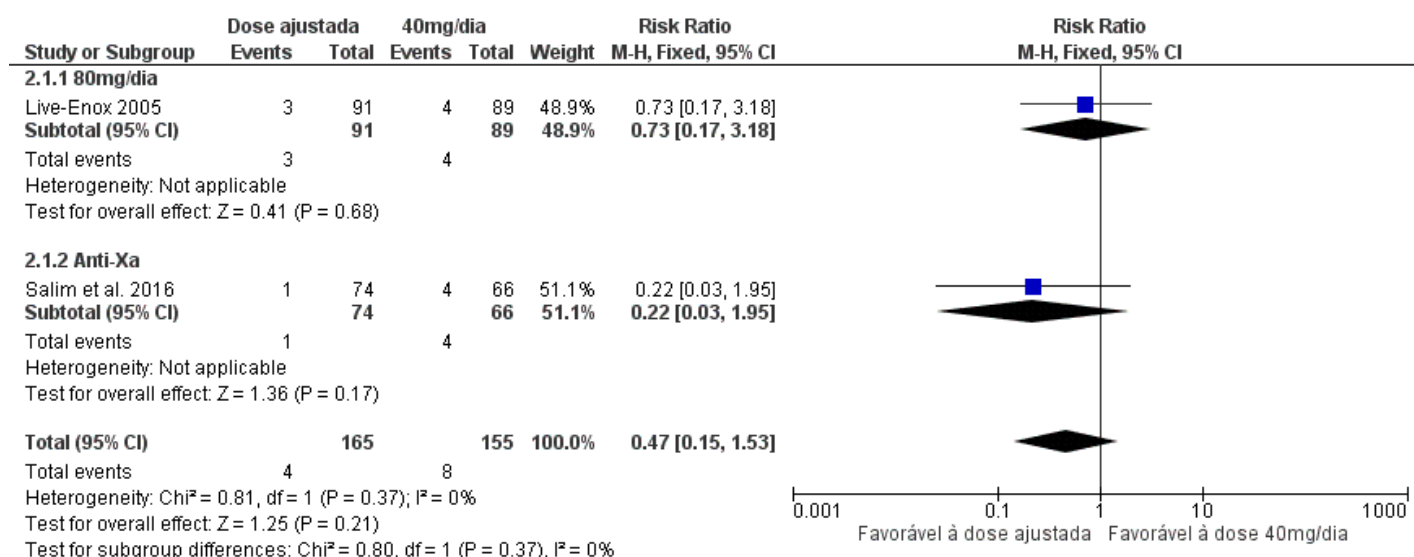


Figura 4. Forest plot enoxaparina em dose ajustada versus enoxaparina 40 mg/dia para o desfecho de descolamento prematuro da placenta.

8.7 Reações alérgicas

Dois ECR relataram o desfecho reações alérgicas (24–26). Os protocolos de tratamento e os resultados descritivos estão apresentados no quadro 13.

Quadro 13. Número de casos de reações alérgicas reportados nos estudos.

Estudo	Dose terapêutica de enoxaparina n / N (%)	Dose profilática de enoxaparina 40 mg/dia em dose fixa n / N (%)	p- valor
Estudo Live-Enox (24,25) ECR	3 / 91 (3,29) Enoxaparina 80 mg/ dia (dose fixa)	2 / 89 (2,25) Enoxaparina 40 mg/ dia (dose fixa)	0,310
Salim et al. (2016) (26) ECR	0 / 74 Dose ajustada pelo nível do anti-fator Xa.	1 / 66 (1,51) Enoxaparina 40 mg/ dia (dose fixa)	0,990

A meta-análise para o desfecho reações alérgicas incluiu 165 gestantes recebendo dose de enoxaparina ajustada e 155 gestantes recebendo 40 mg/dia em dose fixa. Na figura é possível observar que o resultado agrupado gerou um RR de 1,01 sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos no modelo de efeitos randômicos, (IC95%= 0,22–4,72; $I^2=0\%$; $p=0,39$).

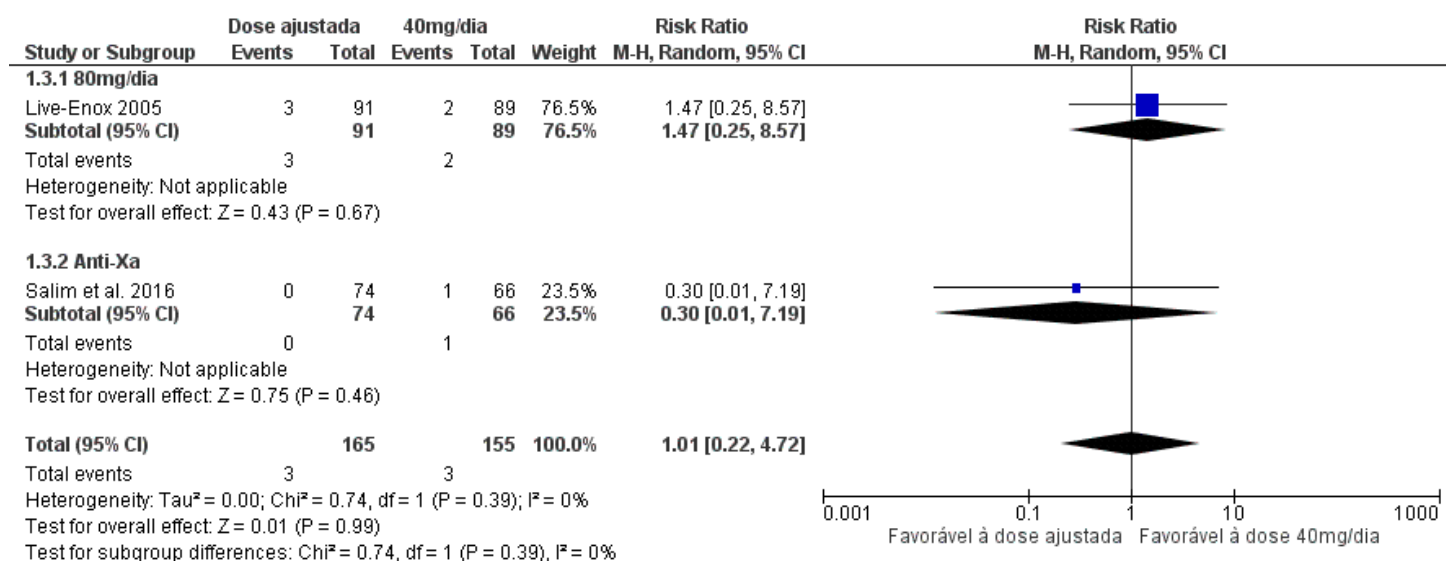


Figura 5. Forest plot enoxaparina em dose ajustada versus enoxaparina 40 mg/dia para o desfecho reações alérgicas.

8.8 Limitações gerais das evidências

Várias limitações colocam incertezas sobre as evidências encontradas. O número de participantes incluídas é pequeno e, provavelmente, não representativo da população alvo. Os ensaios clínicos compararam esquemas de ajustes de dosagens diferentes para as intervenções.

Por sua vez, as coortes retrospectivas apresentam como principal limitação os fatores de confundimento, pois os esquemas terapêuticos foram determinados pela preferência do clínico. Além disso, os esquemas terapêuticos foram bem

heterogêneos. Shapiro e colaboradores avaliaram dois esquemas com ajustes de dosagem iniciados no período gestacional, um com uma dose reduzida e outro com a dose máxima por peso aferido (28). Por sua vez, Cox e colaboradores avaliaram ajustes de dosagem de acordo com o peso das pacientes iniciados em momentos diferentes, no período gestacional ou somente no pós-parto (27). Tais diferenças impediram que os resultados pudessem ser meta-analisados.

9. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Com o objetivo de avaliar a confiança na evidência analisada, foi aplicado o sistema a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), em que foram consideradas diferentes características metodológicas e resultados provenientes do corpo de evidências para avaliação da qualidade dos desfechos nascidos vivos, abortos espontâneos, sangramento pós-parto, pré-eclâmpsia, descolamento prematuro de placenta e reações alérgicas.

Quadro 3. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE.

Avaliação da Qualidade							Nº de pacientes		Efeito	Qualidade da evidência
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Dose ajustada	Dose mínima (40 mg/dia)	RR (95% CI)	
Nascidos vivos										
2	ECRs	grave	grave	grave	não grave	nenhuma	165/320 (51,6%)	155/320 (48,4%)	RR 0,95 (0,86 – 1,04)	⊕○○○ MUITO BAIXA
Abortos espontâneos										
1	1 ECR	não-grave	grave	grave	não grave	nenhuma	Salim et al. (2016) (26) = Dose ajustada 2 / 74 (2,7%) e Dose fixa 0 / 66 – p=0,500			⊕○○○ MUITO BAIXA
Sangramento										
2	ECRs	grave	grave	grave	não grave	nenhuma	Live-Enox (24,25) = Dose ajustada 1 / 91 (1,09%) e Dose fixa 1 / 89 (1,12) – p=0,779 Salim et al. (2016) (26) = Dose ajustada 0 / 74 e Dose fixa 0 / 66			⊕○○○ MUITO BAIXA
Pré-eclâmpsia										
2	ECRs	grave	grave	grave	grave	nenhuma	165/320 (51,6%)	155/320 (48,4%)	RR = 1,45 (0,58 – 3,65)	⊕○○○ MUITO BAIXA
Descolamento prematuro de placenta										
2	ECRs	grave	grave	grave	grave	nenhuma	165/320 (51,6%)	155/320 (48,4%)	RR = 0,47 (0,15 – 1,53)	⊕○○○ MUITO BAIXA
Reações alérgicas										
2	ECRs	grave	grave	grave	grave	nenhuma	165/320 (51,6%)	155/320 (48,4%)	RR = 1,01 (0,22–4,72)	⊕○○○ MUITO BAIXA

CI: Confidence interval; ECR: ensaio clínico randomizado; RR: Risk ratio;

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos apontam que não há diferenças significativas para os desfechos de eficácia, efetividade e segurança entre a dose mínima e o ajuste de dose de enoxaparina na Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com

Trombofilia. Para o desfecho mais relevante que corresponde ao número de nascidos vivos por gestação, a meta-análise incluiu 165 gestantes recebendo enoxaparina com dose ajustada e 155 gestantes recebendo 40 mg/dia de enoxaparina em dose fixa. O resultado agrupado dos dois ECRs gerou um RR de 0,95 sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos no modelo de efeitos randômicos, (IC95% = 0,86 – 1,04; $I^2 = 0\%$; $p = 0,55$). Nos efeitos indesejáveis da tecnologia, ambas as doses de enoxaparina pareceram ser seguras e bem toleradas.

11. REFERÊNCIAS

1. Zheng J, Chen Q, Fu J, Lu Y, Han T, He P. Critical appraisal of international guidelines for the prevention and treatment of pregnancy-associated venous thromboembolism: a systematic review. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2019 Dec;19(1):199. Available from: <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-019-1183-3>
2. Nascimento CMDDB, Machado AMN, Guerra JC de C, Zlotnik E, Campêlo DHC, Kauffman P, et al. Consensus on the investigation of thrombophilia in women and clinical management. *Einstein (São Paulo)*. 2019 Aug 13;17(3):eAE4510.
3. Nichols KM, Henkin S, Creager MA. Venous Thromboembolism Associated With Pregnancy. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2020 Nov;76(18):2128–41. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.090>
4. Lussana F, Coppens M, Cattaneo M, Middeldorp S. Pregnancy-related venous thromboembolism: Risk and the effect of thromboprophylaxis. *Thromb Res* [Internet]. 2012 Jun;129(6):673–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2012.01.017>
5. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia [Internet]. 2020. Available from: <https://api.saude.pr.gov.br/governo-digital/farmacia/consulta>
6. Umerah CO, Momodu II. Anticoagulation [Internet]. *StatPearls*. 2021. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32809486>
7. Abe K, Kuklina E V., Hooper WC, Callaghan WM. Venous thromboembolism as a cause of severe maternal morbidity and mortality in the United States. *Semin Perinatol* [Internet]. 2019 Jun;43(4):200–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0146000519300291>
8. Fogerty AE. Thrombocytopenia in Pregnancy: Approach to Diagnosis and Management. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 2020 Apr 7;46(03):256–63. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0040-1708842>
9. Meng K, Hu X, Peng X, Zhang Z. Incidence of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Neonatal Med*. 2015 Feb 11;28(3):245–53.
10. Marik PE, Plante LA. Venous Thromboembolic Disease and Pregnancy. *N Engl J Med*. 2008 Nov 6;359(19):2025–33.
11. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos A-M, Vandvik PO. VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy. *Chest* [Internet]. 2012 Feb;141(2):e691S-e736S. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369212601366>
12. Sataloff RT, Johns MM, Kost KM. Practice Bulletin No. 124. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2011 Sep;118(3):730–40.

13. RCOG. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Thromboembolic Disease in Pregnancy and the Puerperium: Acute Management (Green-top Guideline No. 37b). 2015;(37). Available from: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg37b/>
14. RCOG. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Thrombosis and Embolism during Pregnancy and the Puerperium, Reducing the Risk (Green-top Guideline No. 37a). 2015; Available from: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg37a/>
15. Chan W-S, Rey E, Kent NE, Chan W-S, Kent NE, Rey E, et al. Venous Thromboembolism and Antithrombotic Therapy in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Canada* [Internet]. 2014 Jun;36(6):527–53. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1701216315305697>
16. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 2016 Dec 5;5(1):210. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
17. Areia AL, Fonseca E, Areia M, Moura P. Low-molecular-weight heparin plus aspirin versus aspirin alone in pregnant women with hereditary thrombophilia to improve live birth rate: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2016 Jan 10;293(1):81–6. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00404-015-3782-2>
18. Chen G-C, Gao H, Zhang L, Tong T. Evaluation of therapeutic efficacy of anticoagulant drugs for patients with venous thromboembolism during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2019 Jul;238(251):7–11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.04.038>
19. de Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014 Jul 4; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004734.pub4>
20. Jacobson B, Rambiritch V, Paek D, Sayre T, Naidoo P, Shan J, et al. Safety and Efficacy of Enoxaparin in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Ther* [Internet]. 2020 Jan 31;37(1):27–40. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01124-z>
21. Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin or anticoagulants for treating recurrent miscarriage in women without antiphospholipid syndrome. In: Kaandorp S, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2009. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004734.pub3>
22. Tan WK, Lim SK, Tan LK, Baupista D. Does low-molecular-weight heparin improve live birth rates in pregnant women with thrombophilic disorders? A systematic review. *Singapore Med J* [Internet]. 2012 Oct;53(10):659–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23112017>

23. Wang X, Gao H. Prevention of preeclampsia in high-risk patients with low-molecular-weight heparin: a meta-analysis. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2020 Jul 2;33(13):2202–8. Available from: <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1543656>
24. Brenner B, Hoffman R, Carp H, Dulistky M, Younis J. Efficacy and safety of two doses of enoxaparin in women with thrombophilia and recurrent pregnancy loss: the LIVE-ENOX study. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2005 Feb;3(2):227–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1538-7836.2004.01090.x>
25. Brenner B, Bar J, Ellis M, Yarom I, Yohai D, Samueloff A. Effects of enoxaparin on late pregnancy complications and neonatal outcome in women with recurrent pregnancy loss and thrombophilia: results from the Live-Enox study. *Fertil Steril* [Internet]. 2005 Sep;84(3):770–3. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028205010587>
26. Salim R, Nachum Z, Gavish I, Romano S, Braverman M, Garmi G. Adjusting enoxaparin dosage according to anti-FXa levels and pregnancy outcome in thrombophilic women. *Thromb Haemost* [Internet]. 2016 Dec 2;116(10):687–95. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1160/TH16-03-0221>
27. Cox S, Eslick R, McLintock C. Effectiveness and safety of thromboprophylaxis with enoxaparin for prevention of pregnancy-associated venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2019 Jul 6;17(7):1160–70. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jth.14452>
28. Shapiro NL, Kominiarek MA, Nutescu EA, Chevalier AB, Hibbard JU. Dosing and Monitoring of Low-Molecular-Weight Heparin in High-Risk Pregnancy: Single-Center Experience. *Pharmacotherapy*. 2011 Jul;31(7):678–85.
29. Bramham K, Retter A, Robinson SE, Mitchell M, Moore GW, Hunt BJ. How I treat heterozygous hereditary antithrombin deficiency in pregnancy. *Thromb Haemost* [Internet]. 2013 Nov 22;110(09):550–9. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1160/TH13-01-0077>
30. Brenner B, Hoffman R, Blumenfeld Z, Weiner Z, Younis JS. Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin. *Thromb Haemost* [Internet]. 2000 May;83(5):693–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10823264>
31. Narin C, Reyhanoglu H, Tülek B, Onoglu R, Ege E, Sarigül A, et al. Comparison of different dose regimens of enoxaparin in deep vein thrombosis therapy in pregnancy. *Adv Ther* [Internet]. 2008 Jun 21;25(6):585–94. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12325-008-0068-0>
32. Papadakis E, Pouliakis A, Aktypi A, Christoforidou A, Kotsi P, Anagnostou G, et al. Low molecular weight heparins use in pregnancy: a practice survey from Greece and a review of the literature. *Thromb J* [Internet]. 2019 Dec 4;17(1):23. Available from: <https://thrombosisjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12959-019-0213-9>
33. Rowan JA, McLintock C, Taylor RS, North RA. Prophylactic and therapeutic enoxaparin during pregnancy: Indications, outcomes and monitoring. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2003 Apr;43(2):123–8.

34. Sarig G, Blumenfeld Z, Leiba R, Lanir N, Brenner B. Modulation of systemic hemostatic parameters by enoxaparin during gestation in women with thrombophilia and pregnancy loss. *Thromb Haemost*. 2005 Dec 14;94(11):980–5.
35. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug 28;366:l4898.
36. Wells GA, Shea B, O’Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality if nonrandomized studies in meta-analyses [Internet]. 2012. Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
37. Tardy B, Chalayer E, Kamphuisen PW, Ni Ainle F, Verhamme P, Varlet MN, et al. Definition of bleeding events in studies evaluating prophylactic antithrombotic therapy in pregnant women: A systematic review and a proposal from the <scp>ISTH SSC</scp>. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2019 Nov 12;17(11):1979–88. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jth.14576>

Análise de Impacto Orçamentário

Enoxaparina 60 mg/0,6 mL injetável para a prevenção de tromboembolismo venoso em gestantes com trombofilia

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação da incorporação de enoxaparina 60 mg/0,6 mL injetável para a prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia no SUS, demandada pela Coordenação-Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. O presente estudo foi elaborado pela Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de estimar o impacto orçamentário da ampliação de uso da enoxaparina sódica 60 mg/0,6 mL para o tratamento de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia, na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver potenciais conflitos de interesse dos envolvidos na elaboração da presente Análise de Impacto Orçamentário (AIO).

3. INTRODUÇÃO

Foi realizada análise para estimar o impacto orçamentário da incorporação da enoxaparina sódica 60 mg/0,6 mL para a prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia, empregando-se o método da demanda aferida.

4. MÉTODOS

O desenho da análise seguiu as premissas da diretriz metodológica de análise do impacto orçamentário do Ministério da Saúde (1).

4.1 Perspectiva

A análise do impacto orçamentário adotou a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), por ser o detentor do orçamento em âmbito federal, conforme recomendado pela diretriz metodológica de análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde (1).

4.2 Horizonte temporal

Foi adotado o horizonte temporal de cinco anos (2021 a 2025) conforme recomendado pela diretriz metodológica de análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde (1).

4.3 Custos do medicamento

Uma vez que se trata da avaliação do impacto orçamentário de nova apresentação (dose) de um medicamento já incorporado ao SUS, as estimativas quantos aos custos foram feitas sobre os custos de aquisição da enoxaparina na dose 60 mg/0,6 mL para a população de gestantes estimada. Não foram considerados os custos associados ao tratamento, pois eles se mantêm inalterados independentemente da dose utilizada.

Quadro1. Custos dos medicamentos.

Medicamentos	Concentração	Menor custo unitário ^a (R\$)	Fonte
Enoxaparina sódica	40 mg/0,4 mL ^b	19,50	Banco de Preços em Saúde (BPS), 2021
Enoxaparina sódica	60 mg/0,6 mL	27,90	Banco de Preços em Saúde (BPS), 2021

Fonte: Elaboração própria. ^aFoi considerado o menor custo identificado no Banco de Preços em Saúde praticado em 2021. ^bDosagem já incorporada no âmbito do SUS, conforme Portaria SCTIE/MS nº 10/2018.

Os esquemas posológicos possíveis foram assumidos com referência nas posologias de dose ajustada para anticoagulação profilática e para anticoagulação plena propostas pelo especialista e pela Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas conforme despacho enviado à CMATS (SEI/MS – 0018547214).

Em razão da alteração apresentada, o especialista responsável pela elaboração do PCDT sugeriu a aquisição de seringas de 40 mg e 60 mg, de modo que todas as posologias recomendadas neste PCDT seriam contempladas, sendo que a dose de 80 mg de 12 em 12 horas pode ser administrada com duas seringas de 40 mg/0,4mL duas vezes ao dia e, para as outras doses, seria necessário apenas a administração de uma seringa nos intervalos descritos (SEI/MS – 0018547214).

Quadro 2. Esquemas posológicos com ajuste de dose propostos pelo especialista e pela Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (SEI/MS – 0018547214).

Anticoagulação Profilática Dose ajustada ($\geq 90\text{Kg}$)	Anticoagulação plena Dose (Até 69 kg)	Anticoagulação plena Dose ($\geq 70\text{Kg}$)
60 mg/dia	60 mg de 12/12h	80 mg de 12/12h (2 x 40 mg/0,4mL) de 12/12h

Assumiu-se a necessidade de tratamento durante todo o período gestacional e por seis semanas no pós-parto, ou seja, 40 semanas ou 280 dias. A quantidade diária e custo total do tratamento variam conforme a concentração adquirida pelo serviço de saúde para cada um dos esquemas posológicos, conforme apresentado no quadro 3.

Quadro 3. Esquemas posológicos com ajuste de dose propostos pelo especialista e pela Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (SEI/MS – 0018547214).

Anticoagulação Profilática com dose ajustada (pacientes obesas)						
Posologia diária	Concentração adquirida pelo serviço de saúde	Duração em semanas	Quantidade diária	Custo diário por paciente	Custo tratamento	Fonte
60 mg/ 1 x ao dia	40 mg/0,4 mL	40	02*	39,00	10.920,00	BPS, 2021
60 mg/ 1 x ao dia	60 mg/0,6 mL	40	01	27,90	7.812,00	BPS, 2021
Posologias para anticoagulação plena (pacientes até 69Kg)						
Posologia diária	Concentração adquirida pelo serviço de saúde	Duração em semanas	Quantidade diária	Custo diário por paciente	Custo tratamento	Fonte
60 mg de 12/12h	40 mg/0,4 mL	40	04*	78,00	21.840,00	BPS, 2021
60 mg de 12/12h	60 mg/0,6 mL	40	02	55,80	15.624,00	BPS, 2021
Posologias para anticoagulação plena (pacientes $\geq 70\text{Kg}$)						
Posologia diária	Concentração adquirida pelo serviço de saúde	Duração em semanas	Quantidade diária	Custo diário por paciente	Custo tratamento	Fonte
80 mg de 12/12h	40 mg/0,4 mL	40	04	78,00	21.840,00	BPS, 2021

Fonte: Elaboração própria. *De acordo com o Instituto para Práticas Seguras no uso de Medicamentos, para o uso seguro da enoxaparina orienta-se: “Peça ao profissional de saúde que o acompanha para lhe ensinar como medir sua dose e como aplicar a injeção. Você poderá administrar todo o conteúdo da seringa ou descartar uma parte do medicamento antes da injeção” (2). Em razão dessa orientação foi considerado a possibilidade de descarte de 0,2 mL da segunda seringa para atingir a dose desejada de 60 mg/0,6 mL.

4.5 População

De acordo com o ofício nº 1258/2020/CGCEAF/DAF/SCTIE/MS enviado pela Coordenação-Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, em 2020, entre o 2º trimestre e o 4º trimestre, foram enviados os quantitativos do medicamento enoxaparina sódica 40 mg/0,4 mL para o atendimento de 9.128 pacientes que possuíam solicitação de anticoagulação profilática, profilática com ajuste de dose ou anticoagulação plena. Ademais, o documento especifica que deste total, 271 (3%) eram casos de pacientes com solicitações de terapia de anticoagulação plena. A partir destas informações estimou-se para um ano completo (quatro semestres) o número de 12.170 gestantes com indicação de uso da medicação, das quais 365 (3%) teriam uma indicação de terapia de anticoagulação plena. Além da anticoagulação plena, há que se considerar a população de mulheres obesas com indicação de ajuste de dosagem para realização da profilaxia com anticoagulante. Portanto, das 2.480 gestantes com indicação apenas de profilaxia, considerou-se que 21% (precisariam de ajuste de dosagem em razão do peso corporal. Essa taxa foi baseada nos dados do estudo Vigitel (Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico), que calculou um percentual de 21% (IC 95% 20,0-21,9) de mulheres com mais de 18 anos e obesas (3). Ademais, para calcular quantas gestantes com necessidade de aumento de dose no grupo de anticoagulação plena considerou-se a variação de peso entre 44,0 kg a 133,0 kg, sendo a média de 74,3 kg, conforme informado no ofício SEI/MS - 0017744459. Portanto, das 365 gestantes com indicação de coagulação plena, considerou-se que 146 teriam a dose aumentada.

Por fim, atribui-se um aumento de 10% na população elegível a cada ano subsequente. Esse aumento foi adotado, pois a literatura revisada relata aumento do número de mulheres com trombofilia (4–6). Dessa forma, apesar de não haver estimativa de aumento no número de gestantes no país, considerou-se apropriado estabelecer-lo. O quadro 4 apresenta a população elegível para os cinco anos do horizonte temporal.

Quadro 4. População elegível para o horizonte temporal de 05 anos, separadas de acordo com a posologia recomendada.

Esquema posológico	População elegível por ano				
	2021	2022	2023	2024	2025
Dose ajustada (pacientes obesas): 60 mg/dia	2480	2728	3001	3301	3631
Dose recomendada até 69 kg: 60 mg de 12/12h	219	241	265	291	321
Dose recomendada Igual ou acima de 70 kg: 80 mg de 12/12h	146	161	177	194	214
TOTAL	2845	3130	3443	3786	4166

Na perspectiva de avaliar se a demanda aferida estaria adequada, preferiu-se o mesmo método para estimativa da população elegível utilizado no documento nº 335 de janeiro/2018 que incorpora o uso da enoxaparina no SUS:

1. 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 2019 sobre a população total acrescido de 10%, devido a perdas resultantes de abortos e subnotificação.

$$\text{Número de gestantes em 2020} = (13,5 \times 210.147.125 \times 0,001) + 10\% = \mathbf{3.134.061 \text{ gestantes}}$$

2. Considerando a incidência 0,5 a 2,2 casos para cada 1.000 gestantes, estima-se um total de no mínimo 1567 e no máximo 6.894 gestantes com trombofilia no Brasil em 2020 (4,7). Todavia, essas incidências referem-se à incidência de TEV em gestantes e não à Trombofilia. O risco de TEV é superior em gestantes com Trombofilia do que em gestantes sem Trombofilia. Considerando que a incidência se refere ao evento e não à condição e que muitas mulheres com trombofilia evoluem sem desenvolver TEV, considera-se o cálculo de população estimada adequado para população brasileira. Dessa forma, acredita-se que a estimativa da demanda aferida é compatível com a incidência brasileira.

5. RESULTADOS

A tabela 1 abaixo apresenta o cenário com as estimativas de população elegível e de impacto orçamentário considerando o custo da incorporação de nova dose de enoxaparina (60 mg/0,6 mL) e tratamento de 280 dias. Não foi estabelecido taxa de difusão gradual, pois a enoxaparina de dose de 40 mg/0,4 mL já está incorporada e é amplamente utilizada no SUS. Portanto, considerou-se que já no primeiro ano, 100% da população seria atendida.

Neste primeiro cenário foi considerado que para atingir a dose desejada de 60 mg/0,6 mL por meio do uso de duas seringas 40 mg/0,4 mL, haveria o de descarte de 0,2 mL da segunda seringa. Esta situação foi simulada, pois de acordo com o Instituto para Práticas Seguras no uso de Medicamentos, para o uso seguro da enoxaparina orienta-se: “Peça ao profissional de saúde que o acompanha para lhe ensinar como medir sua dose e como aplicar a injeção. Você poderá administrar todo o conteúdo da seringa ou descartar uma parte do medicamento antes da injeção” (2). Tendo em vista essa recomendação, um profissional encaminhou e-mail ao DAF alegando a possibilidade de desperdício do medicamento no caso da não incorporação da apresentação 60 mg/0,6 mL.

Por fim, foi avaliado somente a incorporação da dose de 60 mg/0,6 mL, conforme sugestão do especialista responsável pela elaboração do PCDT, uma vez que as seringas de 40 mg e 60 mg que contemplariam todas as posologias recomendadas no PCDT, sendo que a dose de 80 mg de 12 em 12 horas pode ser administrada com duas seringas de 40 mg duas vezes ao dia e para as outras dosagens seria necessário apenas a administração de uma seringa nos intervalos descritos.

Tabela 1. Impacto orçamentário da incorporação da enoxaparina 60 mg/0,6 mL para prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia.

Ano	População elegível	Cenário atual do SUS	Incorporação de nova dose	Impacto Orçamentário Incremental
		Somente dose de 40 mg/0,4 mL	60 mg/0,6 mL	
		Impacto Orçamentário	Impacto Orçamentário	
2021	2.845	R\$ 35.053.200,00	R\$ 25.984.056,00	-R\$ 9.069.144,00
2022	3.130	R\$ 38.569.440,00	R\$ 28.592.760,00	-R\$ 9.976.680,00
2023	3.443	R\$ 42.424.200,00	R\$ 31.449.852,00	-R\$ 10.974.348,00
2024	3.786	R\$ 46.639.320,00	R\$ 34.570.956,00	-R\$ 12.068.364,00
2025	4.166	R\$ 51.334.920,00	R\$ 38.054.436,00	-R\$ 13.280.484,00
Total	17.370	R\$ 214.021.080,00	R\$ 158.652.060,00	-R\$ 55.369.020,00

6. LIMITAÇÕES

A análise de impacto orçamentário considerou os custos com a aquisição dos medicamentos, não sendo considerados os custos adicionais com acompanhamento médico, uma vez que a única alteração prevista na atualização da redação do PCDT diz respeito à aquisição de novas dosagens.

7. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário. [Internet]. Brasília, DF; 2012. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto.pdf
2. Instituto para Práticas Seguras no uso de Medicamentos. Enoxaparina: Erros De Medicação, Riscos E Práticas Seguras Na Utilização [Internet]. Vol. 9. 2020. Available from: www.ismp-brasil.org
3. Ministério da Saúde. Vigilatel Brasil 2019 [Internet]. Vigilatel Brasil 2019 : vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico : estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados . 2020. 139 p. Available from: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/Abril/27/vigitel-brasil-2019-vigilancia-fatores-risco.pdf>
4. Meng K, Hu X, Peng X, Zhang Z. Incidence of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Neonatal Med*. 2015 Feb 11;28(3):245–53.
5. Zheng J, Chen Q, Fu J, Lu Y, Han T, He P. Critical appraisal of international guidelines for the prevention and treatment of pregnancy-associated venous thromboembolism: a systematic review. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2019 Dec 16;19(1):199. Available from: <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-019-1183-3>
6. Abbattista M, Gianniello F, Novembrino C, Clerici M, Artoni A, Bucciarelli P, et al. Risk of pregnancy-related venous thromboembolism and obstetrical complications in women with inherited type I antithrombin deficiency: a retrospective, single-centre, cohort study. *Lancet Haematol* [Internet]. 2020 Apr;7(4):e320–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30007-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30007-7)
7. Marik PE, Plante LA. Venous Thromboembolic Disease and Pregnancy. *N Engl J Med*. 2008 Nov 6;359(19):2025–33.

