

Parecer Técnico nº 01/2017

Título: Uso de enoxaparina em pacientes grávidas para prevenção e/ou tratamento de doença tromboembólica venosa.

Demandante: Superintendência de Assistência Farmacêutica do Estado de Mato Grosso.

RESUMO

A doença tromboembólica venosa é rara, entretanto constitui uma causa importante de morbidade e mortalidade materna e fetal.

A gravidez *per si* é um ambiente trombogênico persistente, desta forma, o risco de eventos tromboembólicos é aumentado nesta condição e é ainda maior no período pós-natal precoce, especialmente em mulheres submetidas à cesariana.

A profilaxia e tratamento farmacológico de complicações tromboembólicas habitualmente se dá por anticoagulação. Na gravidez, no entanto, é necessário cautela já que a terapia escolhida deve sopesar os riscos ao feto. A anticoagulação na gravidez, quando indicada, não pode ser por meio da varfarina já que esta pode causar anomalia congênita. Orientações baseadas em prática clínica e opinião de especialistas recomendam o uso de heparina não fracionada e/ou a heparina de baixo peso molecular por não atravessarem a placenta.

O Sistema Único de Saúde tem sido compelido a fornecer enoxaparina, por força judicial, para mulheres grávidas, dentre elas as que apresentam flebotrombose profunda na gravidez.

Este parecer tem por objetivo revisar a literatura especializada e buscar evidências da eficácia e segurança da enoxaparina na doença venosa tromboembólica.

Palavras chave: gravidez; enoxaparina; doença venosa tromboembólica.

1-Questão de avaliação

A questão da avaliação foi elaborada utilizando a estratégia PICOS com a seguinte estrutura:

P: Pacientes grávidas com risco de doença venosa tromboembólica.

I: Heparina de baixo peso molecular (enoxaparina).

C: Heparina não fracionada; outras heparinas de baixo peso molecular; ácido acetilsalicílico.

O: Morte materna; eventos tromboembólicos sintomáticos; embolia pulmonar sintomática; trombose venosa profunda sintomática (TVP).

S: Revisões sistemáticas com e sem metanálises.

2-Metodologia

Utilizando a questão de pesquisa apresentada no item anterior foi realizada busca bibliográfica, com o intuito de recuperar evidências de eficácia e segurança da intervenção nas principais bases de dados. Para tanto foram utilizados termos de busca controlados que se encontram detalhados no apêndice I.

As bases de dados utilizadas foram: Pubmed, Cochrane e CRD. Deu-se preferência a estudos de revisões sistemáticas com e sem metanálise. A base de dados Micromedex(*drugdex healthcare series*) e *Up to date* foram utilizadas para recuperar informações sobre a tecnologia e o agravo analisados.

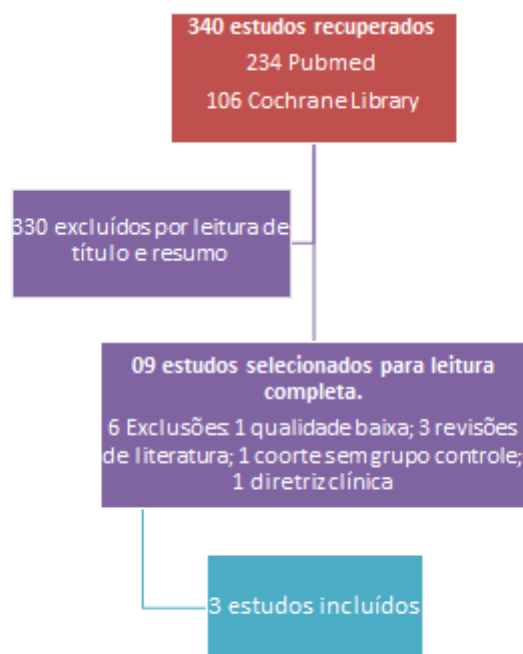
A busca foi realizada por dois técnicos independentes de forma sistematizada. A triagem dos artigos recuperados foi realizada com base na leitura de títulos e resumos.

Os estudos excluídos foram listados explicitando-se o motivo da exclusão conforme apêndice II. Já os artigos selecionados para o estudo foram sistematizados e submetidos à avaliação crítica da evidência aplicando-se a ferramenta AMSTAR (vide apêndice III).

O manual de diretrizes metodológicas para elaboração de pareceres técnico-científicos do Ministério da Saúde foi usado como instrumento norteador na produção da proposta aqui apresentada¹.

A figura 1 representa o fluxograma de seleção dos estudos.

Figura 1- Fluxograma para seleção de estudos incluídos neste parecer.



Este parecer considerou outros documentos como um parecer técnico da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) e diretrizes clínicas.

3-Do agravo

3.1-Doença tromboembólica na gestação

A doença tromboembólica venosa ocorre quando há a formação de coágulo sanguíneo nas veias profundas, normalmente em uma das pernas, progredindo para a trombose venosa profunda, que pode causar dor e inchaço local². Além disso, o coágulo pode sair das extremidades inferiores e migrar para o pulmão levando à formação de êmbolo pulmonar³.

Com relação ao descrito acima, a gravidez e o puerpério são fatores de risco bem estabelecidos para trombose venosa profunda (TVP) e para embolia pulmonar (PE), denominados coletivamente como doença venosa tromboembólica (TEV)³. De fato, a gravidez constitui um estado de hipercoagulabilidade preparatória para o parto, onde vários

fatores podem ser associados e contribuir para o desenvolvimento do tromboembolismo venoso durante essa fase⁴.

Outra forma de ocorrência do TVP é durante o pós-operatório, onde o trauma das veias pélvicas durante o parto via vaginal e lesão tecidual durante o parto cesáreo pode contribuir para a trombose venosa no puerpério imediato. Estudos demonstram que a TVP na gestação é tão comum quanto a TVP no pós-parto, e quando levado em consideração o tipo de parto, a cesariana está associada com uma maior incidência de TVP do que o parto normal⁵.

3.2-Fatores de risco

Os fatores de risco associados à gestação compõem três grupos de acordo com a tríade de Virchow (hipercoagulabilidade, estase venosa e lesão endotelial)⁶, conforme seguem:

Fatores que contribuem para o estado de hipercoagulabilidade:

- Aumento dos fatores pró-coagulantes II, VII, IX, X, XII;
- Aumento de quase 100% de fibrinogênio;
- Aumento da agregação plaquetária;
- Diminuição do cofator proteína S;
- Aumento da resistência à proteína S;
- Aumento da resistência à proteína C ativada (inativa fatores Va e VIIa);
- Inibição placentária da fibrinólise.

Fatores que contribuem para estase:

- Aumento da distensibilidade venosa por diminuição do tônus vascular;
- Compressão vascular pelo útero gravídico dificultando o retorno venoso.

Fatores que contribuem para lesão endotelial:

- Cesariana;
- Parto vaginal operatório (episio).

Outros fatores de risco adicionais podem estar presentes na gestação, aumentando a chance de fenômenos tromboembólicos, como:

- História prévia de tromboembolismo;
- História pessoal ou familiar de trombofilia;
- Idade superior a 35 anos;
- Obesidade (IMC superior a 29 Kg/m)
- Varicosidade;
- Repouso prolongado por mais de 4 dias;
- Desidratação;
- Infecção;
- Trauma;
- Fratura;
- Cirurgia pélvico-abdominal.

3.3-Epidemiologia

Em decorrência dos fatores acima citados, durante a gestação existe um risco seis vezes maior de ocorrência do tromboembolismo venoso, com uma incidência em torno de 1 a 2 casos por 1.000 gestantes. Tradicionalmente, o risco de trombose na gravidez é considerado maior durante o terceiro trimestre da gestação, especialmente no puerpério, ou seja, no período de seis semanas após o parto, sendo a TVP na gestação tão comum quanto a TVP no pós-operatório⁵.

Dentre as doenças tromboembólicas venosas, a embolia pulmonar é a causa mais comum de mortalidade materna, com taxa entre 15 a 25% das pacientes com a doença não tratada, resultando em 12 a 15% de óbitos. A incidência de embolia pulmonar cai para 4,5% quando as gestantes recebem uma terapêutica apropriada, com redução ainda da taxa de mortalidade para 0,7%⁵.

3.4-Diagnóstico

Os testes diagnósticos de trombose venosa consistem de ultra-som Doppler (compressão ou varredura duplex) ou venografia de raios-X que é o padrão-ouro. Outro teste de triagem com alto valor preditivo negativo utilizado é o Dímero-D, porém utilizado em paciente não grávida, pois seu uso durante a gravidez ainda é controverso⁷.

3.5-Profilaxia/tratamento

Com relação às medidas preventivas e profiláticas anticoagulatórias usadas durante a gestação, a heparina de baixo peso molecular (HBPM) normalmente é a droga de primeira escolha, e como segunda opção, a droga de escolha é heparina não-fracionada (HNF) subcutânea, ambos ajustadas de acordo com os níveis de tromboplastina parcial ativada (TPPA), entre 1,5 e 2 vezes o normal.

4-Da tecnologia

4.1-Enoxaparina

A enoxaprina é um agente semi-sintético (éster benzílico de heparina) derivado principalmente de fígado, pulmão e mastócitos de vertebrados⁸. É uma heparina de baixo peso molecular, obtida através de despolimerização da heparina não fracionada e consiste de cadeias de polissacarídeo com um peso médio entre 4.000 e 5.000 daltons. Sua estrutura é caracterizada por um grupo ácido 2-O-silfo-4-ene piranosurônico ao final do grupo não redutor e uma 2-N, 6-O-dissulfo-D-glucosamina ao final do grupo redutor da cadeia⁹.

Age na cascata da coagulação inibindo o fator Xa e IIa originando sua ação antitrombótica e anticoagulante. Possui uma afinidade anti fator Xa superior (cerca de dez vezes mais)¹⁰ ao anti fator IIa e da enzima de inibição de trombina, chamada antitrombina III (ATIII), sendo aproximadamente 100 UI/mg e 28 UI/mg, respectivamente. Essa diferença de afinidade sugere que a enoxaparina tenha efeito anticoagulante igual à heparina, com menor risco de sangramento¹⁰.

Além da sua atividade anti-Xa e IIa, estudos demonstraram a inibição dependente de ATII de outros fatores de coagulação, como fator VIIa, indução da liberação do inibidor da VIa do Fator Tecidual endógeno, assim como uma liberação reduzida de fator de Von Willebrand do endotélio vascular para a circulação sanguínea. Estes fatores contribuem para o efeito antitrombótico da enoxaparina¹¹.

Sua farmacocinética foi estudada, principalmente em relação ao tempo de atividade plasmática anti fator Xa e anti trombina. Assim, após a administração subcutânea a enoxaprina é rapidamente absorvida, sendo proporcional a dose administrada, caracterizando

uma absorção linear e sua biodisponibilidade absoluta após administração subcutânea, baseada na atividade anti fator Xa, é próxima a 100%. Após a absorção de 100 mg / ml, as atividades máximas de anti fator Xa e anti trombina ocorreram em 3 a 5 horas^{12,13}.

A meia vida da enoxaparina em relação à atividade anti fator Xa é de 4,5 horas, elevando-se para 7 horas após a administração repetida. Após sua administração, foi recuperada na urina uma atividade anti fator Xa de 8% a 20% após 24 horas⁶.

A enoxaparina sofre metabolização hepática por dessulfatação e/ou despolimerização formando moléculas de menor peso, que apresentam atividade biológica bem reduzida^{11, 12}. Sua excreção é renal sendo em torno de 40%, e 10% são excretados de forma *in natura*¹².

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), existem 05 fabricantes de enoxaparina registrados e aprovados no Brasil, representados pelos seguintes nomes comerciais: Clexane[®], Cutenox[®], Endocris[®], Enoxalow[®] e Versa^{®14}.

Deste modo, as indicações aprovadas da enoxaparina no Brasil são^{9, 11,13}:

- Tratamento da trombose venosa profunda já estabelecida com ou sem embolia pulmonar.
- Profilaxia de embolia e trombose venosas e recidivas, associados à cirurgia ortopédica ou à cirurgia geral e pacientes acamados, devido a doenças agudas, incluindo insuficiência cardíaca, insuficiência respiratória, infecções graves e doenças reumáticas.
- Prevenção da coagulação do circuito de circulação extracorpórea durante a hemodiálise.
- 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.

4.2-Contraindicações e Precauções^{10, 15}

A enoxaparina como qualquer anticoagulante é **contraindicado** nos casos de hemorragias ativas de grande porte e condições com alto risco de desenvolvimento de hemorragia incontrolável, incluindo acidente vascular cerebral hemorrágico recente.

Seu uso deve ser cercado de precauções nas seguintes situações:

- a) Alterações na hemostasia como (I) histórico de úlcera péptica; (II) acidente vascular cerebral isquêmico recente; (III) hipertensão arterial severa não controlada; (IV) retinopatia diabética; (V) neurocirurgia ou cirurgia oftálmica recente; (VI) uso concomitante de medicamentos que afetem a hemostasia.
- b) O uso concomitante de ENOXAPARINA e anestesia espinhal/peridural, que pode resultar em paralisia prolongada ou permanente.
- c) Deve ser utilizada com extrema cautela em pacientes com histórico de trombocitopenia.
- d) Em pacientes idosos, crianças e obesos, o monitoramento deve ser mais cuidadoso.
- e) Em gestantes a enoxaparina é classificada segundo Micromedex Health[®], na categoria C, (Estudos em animais revelaram efeitos adversos sobre o feto (teratogênico ou embriocida ou outro) e não existem estudos controlados em mulheres ou estudos em mulheres e animais não estão disponíveis. *A enoxaparina deve ser administrada somente se o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto*).
- f) O risco infantil da enoxaparina em pacientes lactantes não deve ser descartada.

4.3-Reações adversas

As reações adversas mais comuns da enoxaparina encontram-se destacadas abaixo^{10, 15}:

- a) Hemorragia (4% a 13%)
- b) Trombocitopenia (3%)
- c) Anemia (16%)
- d) Elevação das transaminases (5,9% a 6,1%)
- e) Febre (8%)
- f) Hematuria (2%)
- g) Urticária, prurido, eritema, hematoma, dor e outras reações no local da injeção, assim como trombocitose também são comuns.

4.4- Interação medicamentosa

O uso associado de enoxaparina com inibidores seletivos da receptação de serotonina (sertralina, paroxetina, venlafexina, etc.), Anti-inflamatórios Não Esteroides (AINES) e glicocorticoides aumentam a probabilidade de sangramento.

5-Evidências

Tooher R, Gates S, Dowswell T, Davis LJ (2010) ¹⁶

Esses autores conduziram uma revisão sistemática com metanálise cujo objetivo foi de determinar os efeitos da trombopprofilaxia durante a gravidez e no período pós-natal precoce em mulheres com risco aumentado de Doença Tromboembólica Venosa (TED) na incidência de TED venoso e efeitos colaterais.

A população considerada foi mulheres que estavam grávidas e estavam em maior risco de TED. Isso inclui mulheres com parto cesariano, as que tinham previamente TED, tiveram trombofilia adquirida ou hereditária e outros fatores de risco para TED. Já as intervenções estudadas foram: heparina não fracionada (UFC); heparina de baixo peso molecular (LMWH), ácido acetilsalicílico, varfarina e Hidroxietil amido (HES).

A Morte materna; eventos tromboembólicos sintomáticos; embolia pulmonar sintomática; Trombose Venosa Profunda Sintomática (TVP) foram os desfechos primários sopesados. Enquanto que os secundários foram: eventos tromboembólicos assintomáticos (detectados por rastreio); transfusão de sangue; episódios de sangramento; complicações graves da ferida; efeitos colaterais suficientes para interromper o tratamento; efeitos colaterais não suficientes para interromper o tratamento; osteoporose sintomática (para estudos envolvendo o uso de heparina pré-natal); perda fetal (para estudos envolvendo o uso de heparina pré-natal ou aspirina); trombocitopenia (para estudos envolvendo o uso de heparina); anomalias fetais (para estudos envolvendo o uso de heparina pré-natal ou aspirina).

Os resultados na profilaxia pré-natal, segundo desfechos considerados foram:

Desfechos primários

LMWH ou UFH versus placebo: dois estudos com um total de 56 mulheres compararam a trombopprofilaxia com heparina e placebo, e para a maioria dos resultados apenas um dos estudos contribuiu com dados para as análises. Nenhum estudo relatou se houve ou não qualquer mortalidade materna. Não houve evidência estatisticamente significativa de diferença entre grupos no número de eventos tromboembólicos sintomáticos.

LMWH versus UFH: dois estudos com 178 mulheres examinadas referente a profilaxia com HBPM em comparação com UFH. Embora houvesse mais tromboembolismo sintomático no grupo UFH, os estudos não tiveram poder suficiente para detectar diferenças estatisticamente significantes entre os grupos (risco relativo (RR) 0,47, intervalo de confiança 95% (IC- 0,09 a 2,49).

Desfechos secundários

LMWH ou UFH versus placebo: Não houve eventos relatados, e não houve evidência de diferença entre os grupos de tratamento e de controle para qualquer revisão dos resultados, incluindo episódios de sangramento, transfusão de sangue, complicações da ferida, osteoporose sintomática, perda fetal ou trombocitopenia.

LMWH versus UFH: para profilaxia pré-natal, as HBPM têm uma vantagem sobre a UFH em termos de episódios de sangramento. Contudo, dados para este resultado foram derivados de apenas dois estudos (Casele 2006; Pettila 1999) e pode estar em alto risco de viés. As taxas de episódios hemorrágicos nestes dois estudos foram muito diferentes, quando reunidas em metanálise apresentaram alta Heterogeneidade ($I^2 = 81\%$, $T^2 = 2,81$ e no teste Chi^2 para a heterogeneidade $P = 0,02$). Em vista dessa alta heterogeneidade, os dados não foram agrupados.

Neste estudo, 9/50 Mulheres no grupo LMWH e 35/55 no grupo UFH relataram ter sangramento. Esta diferença, favorecendo a HBPM, é estatisticamente significativa, mas deve ser interpretada com cautela. Tratava-se de um estudo não cego.

Para outros desfechos secundários, incluindo taxas de transfusão de sangue, efeitos colaterais suficientes para parar o tratamento, osteoporose sintomática e trombocitopenia não houve evidência de diferença entre os grupos. As taxas de perda fetal foram relativamente elevadas nos estudos incluídos nesta comparação, com a perda de 5/110 no grupo LMWH e 8/112 no grupo UFH. Mas não houve evidência significativa de diferença entre o tratamento (RR 0,61, IC 95% 0,21 a 1,77).

Quanto à profilaxia para mulheres submetidas à cesariana, os resultados de acordo com os desfechos foram:

Desfechos primários

LMWH ou UFH versus placebo: quatro estudos com 830 mulheres contribuíram para esta comparação. Não houve evidência de diferença entre os grupos para eventos tromboembólicos sintomáticos (RR 1,30. IC de 95%: 0,39 a 4,27).

LMWH versus UFH: incluímos três estudos com 217 mulheres. Nesta comparação não foi encontrada nenhuma evidência significativa de diferença entre os grupos (RR 0,33; IC 95%: 0,01 a 7,99).

HES versus UFH: o estudo incluído nesta comparação não relatam resultados para eventos tromboembólicos sintomáticos.

Desfechos secundários

HBPM ou UFH versus placebo: para a maioria dos resultados secundários da revisão, incluindo transfusão de sangue, complicações da ferida e efeitos colaterais não houve evidência estatisticamente significativa de diferenças entre grupos. Houve algumas evidências de que as mulheres do grupo da heparina foram mais propensas a ter episódios de sangramento em comparação com mulheres que receberam placebo ou nenhum tratamento. Em total, 46 das 380 mulheres no grupo com heparina apresentaram sangramento em comparação com 10 dos 416 controles (RR 5,15, IC 95% 2,64 a 10,05).

HES versus UFH: não houve evidência significativa de diferenças entre os grupos para transfusão de sangue, episódios de sangramento ou complicações. Não foram relatados para outros desfechos secundários.

Profilaxia pós-natal

UFH versus nenhum tratamento: um estudo (Segal 1975) examinou profilaxia e não houve diferença significativa entre os grupos para eventos sintomáticos de TEV.

A metanálise concluiu que não há provas suficientes dos benefícios ou danos associados com trombopprofilaxia durante a gravidez e no pós-parto.

Romualdi E, Dentali F, Rancan E, Squizzato A, Steidl L, Middeldorp S, Agno W (2013)¹⁷

Trata-se de uma revisão sistemática com metanálise, de estudos de coorte e caso controle, cujo objetivo foi o de fornecer uma estimativa do risco de sangramento complicações e recorrência de tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes com TEV durante a gravidez tratada com terapia antitrombótica.

Os resultados de acordo com o desfecho considerado foram:

Foram incluídos dezoito estudos, totalizando 981 pacientes grávidas com TEV aguda. LMWH foi prescritos para 822 pacientes; as demais foram tratadas com Heparina não fracionada. O tratamento anticoagulante foi associado com incidência média ponderada (WMI) de sangramento maior de 1,41% (IC 95% 0,60-2,41%) antenatal e 1,90% (IC 95% 0,80-3,60%) durante as primeiras 24 h após o parto. A WMI estimado de TEV recorrente durante a gravidez foi de 1,97% (IC 95% 0,88-3,49%; I^2 39,5%).

Complicações hemorrágicas no período pré-parto: O uso da terapia anticoagulante foi, portanto, associado com incidência pré-parto de complicações hemorrágicas de 3,28% (intervalo de confiança de 95% [IC] 2,10-4,72; I^2 14,6%). A incidência anteparto de sangramento maior foi de 1,41% (IC 95% 0,60-2,41%; I^2 0%); A incidência de hemorragia grave durante a fase aguda de tratamento apenas foi de 1,00% (IC 95% 0,4-2,0%; I^2 0%). A partir dos dados, não foi possível estimar separadamente a incidência de complicações hemorrágicas para HNF e HBPM.

Complicações hemorrágicas no pós-parto: A incidência de hemorragia pós parto (HPP) maior foi de 1,90% (IC 95% 0,80-3,60%; I^2 36,8%) Um total de 14 eventos hemorrágicos foram relatados (1,2%, IC 95% 0,30-2,50%, I^2 0%).

Complicações tromboembólicas: O WMI estimado de TEV recorrente anteparto foi 1,97% (IC 95% 0,88-3,49%; I^2 39,5%). O WMI estimado da PE recorrente foi de 1,30% (IC 95% 0,6-2,3%; I^2 13,3%). A taxa de incidência de TEV recorrente durante a fase aguda Período de tratamento foi de 1,41% (IC 95% 0,44-2,90%; I^2 38%).

Os autores concluíram que os resultados dessa revisão sistemática da literatura apoiam a eficácia e a segurança das estratégias terapêuticas atualmente utilizadas para o tratamento de TEV relacionada com a gravidez, mas sugerem que é necessário algum trabalho para melhorar as provas nos quesitos eficácia e segurança, em especial durante o período de maior risco. De fato, a incidência estimada de eventos recorrentes durante a gravidez permanece substancial durante a primeira semana de tratamento, assim como as taxas de complicações

hemorrágicas maiores, durante a primeira semana de tratamento e nas primeiras 24 h depois do parto.

Não há comparações diretas atualmente acessíveis. Houve também heterogeneidade entre as definições, eventos hemorrágicos importantes antes e após o parto nos estudos.

Este estudo assume as seguintes limitações:

- a) Apenas estudos de caso-controle e de coorte foram publicados, e a aplicação de métodos meta-analíticos formais a estudos observacionais é controversa, já que o viés implícito no desenho do estudo pode deturpar a força das associações dentro dos dados.
- b) Consideramos estudos com diferentes pontos finais e com diferentes durações de seguimento.
- c) As estratégias terapêuticas foram altamente heterogêneas entre os estudos, e diferentes compostos com diferentes regimes de dosagem foram utilizados.
- d) Outra limitação é a falta de definições padronizadas de gravidade do sangramento entre os estudos selecionados.
- e) Dos 17 estudos que utilizaram Heparinas de baixo peso molecular, somente três usaram enoxaparina.

Bain E, Wilson A, Tooher R, Gates S, Davis LJ, Middleton P(2014) ¹⁸

Trata-se de uma revisão sistemática com metanálise cujo objetivo foi o de avaliar os efeitos da tromboprolifaxia em mulheres grávidas ou que tenham recentemente dado à luz e que estejam em risco aumentado de TEV na incidência de TEV e nos efeitos adversos do tratamento.

As intervenções farmacológicas consideradas neste estudo foram: heparina não fracionada (UFH); heparina de baixo peso molecular (HBPM); aspirina; varfarina e hidroxiethylamido (HES).

Já os desfechos considerados foram:

Desfechos primários: morte materna; eventos tromboembólicos sintomáticos; embolia pulmonar sintomática (PE); trombose venosa profunda sintomática (TVP sintomática).

Desfechos secundários: Eventos tromboembólicos assintomáticos (detectados por rastreio); Transusão de sangue; Episódios de sangramento; Complicações graves da ferida (infecção da ferida que requer antibióticos, deiscência); Efeitos adversos suficientes para interromper o tratamento; Efeitos adversos não suficientes para interromper o tratamento; Osteoporose sintomática (para estudos envolvendo o uso de heparina pré-natal); Perda fetal (para estudos envolvendo o uso de heparina ou aspirina pré-natal); Trombocitopenia (para estudos envolvendo o uso de heparina pré-natal); Anomalias fetais (para estudos envolvendo o uso de heparina ou aspirina pré-natal).

Os resultados desse estudo foram:

Contribuíram com os dados desta revisão 16 ensaios, incluindo 2592 mulheres. Destes, seis ensaios compararam métodos de profilaxia pré-natal: heparina versus nenhum tratamento / placebo (dois ensaios) e heparina de baixo peso molecular (HBPM) versus heparina não fracionada (UFH) (quatro ensaios). Nove ensaios avaliaram profilaxia após cesariana: quatro compararam heparina com placebo; Três compararam LMWH com UFH; Um comparou hidroxietilamido (HES) com UFH; E um comparou cinco dias versus HBPM de 10 dias. Um estudo examinou profilaxia com UFH no período pós-natal (incluindo após partos vaginais).

No que tange a profilaxia pré-natal, nenhum dos ensaios incluídos relatou mortalidade materna e não foram detectadas diferenças para os outros desfechos primários de eventos tromboembólicos sintomáticos, embolia pulmonar sintomática (PE) e trombose venosa profunda sintomática (TVP) quando a HBPM ou UFH foi comparada com nenhum tratamento / placebo ou quando a HBPM foi comparada com a UFH.

O risco relativo (RR) para eventos tromboembólicos sintomáticos foram: LMWH / UFH pré-natal versus ausência de heparina, RR 0,33; Intervalo de confiança 95% (IC) 0,04 a 2,99 (dois ensaios, 56 mulheres); E HBPM pré-natal versus UFH, RR 0,47; IC 95% 0,09 a 2,49 (quatro ensaios, 404 mulheres). Não foram observadas diferenças quando a HBPM pré-natal ou HNF foi comparada com nenhum tratamento / placebo para quaisquer resultados secundários.

A HBPM pré-natal foi associada a menos efeitos adversos suficientes para interromper o tratamento (RR 0,07; IC 95% 0,01 a 0,54; Dois ensaios, 226 mulheres), e menos perdas fetais (RR 0,47; IC 95%: 0,23 a 0,95; três ensaios, 343 mulheres) quando comparado com a

HNF. Em dois ensaios, a HBPM pré-natal comparada com a HNF foi associada a menos episódios de hemorragia (definidos em um ensaio de 121 mulheres como contusões > 1 polegada (RR 0,18, IC 95% 0,09 a 0,36) e num ensaio de 105 mulheres como local de injeção Hematomas de ≥ 2 cm, sangramento durante o parto ou outro sangramento (RR 0,28; IC 95%: 0,15 a 0,53)), no entanto, num ensaio clínico adicional de 117 mulheres, não foi observada diferença entre os grupos quanto ao sangramento no parto. Entretanto, segundo os autores, os resultados para estes resultados secundários devem ser interpretados com cautela, uma vez que são provenientes de pequenos ensaios que não foram de alta qualidade metodológica.

Para a profilaxia pós-cesariana / pós-natal, apenas um estudo comparando a HBPM de cinco dias versus de dez dias após cesariana relatou mortalidade materna, não observando mortes. Não foram observadas diferenças em nenhuma das comparações com os outros resultados primários (eventos tromboembólicos sintomáticos, PE sintomática e TVP sintomática). O RR para eventos tromboembólicos sintomáticos foram: pós-cesariana LMWH/UFH versus heparina, RR 1,30; IC 95% 0,39 a 4,27 (quatro ensaios, 840 mulheres); LMWH pós-cesariana versus UFH, RR 0,33; IC 95% 0,01 a 7,99 (três ensaios, 217 mulheres); Pós-cesariana de cinco dias versus LMWH de 10 dias, RR 0,36; IC 95% 0,01 a 8,78 (um ensaio, 646 mulheres); UFH pós-natal versus ausência de heparina, RR 0,16; IC 95% 0,02 a 1,36 (um ensaio, 210 mulheres).

As mulheres que receberam UFH e fisioterapia tiveram maior probabilidade de ter complicações hemorrágicas do que as mulheres que receberam fisioterapia isoladamente (RR 5,03; IC95% 2,49 a 10,18). Em dois ensaios adicionais, que compararam a HBPM com o placebo, não foram detectadas diferenças entre os grupos nos episódios hemorrágicos (hemorragias graves, hematomas graves, hemorragias/hematomas relatados na alta). Não foram observadas outras diferenças nos desfechos secundários quando a HBPM foi comparada com a UFH pós-cesariana, nem quando a HES pós-cesariana foi comparada com a UFH, a HBPM de 5 dias pós-cesariana foi comparada com a HBPM de 10 dias ou quando a UFH foi comparada a ausência de heparina pós-natal.

Os autores concluíram que não há evidência suficiente para embasar a conduta de trombopprofilaxia durante a gestação e no período pós-natal precoce, sendo o pequeno número de diferenças detectadas nesta revisão sendo largamente derivado de estudos que não foram de alta qualidade metodológica. Aduzem ainda que são necessários ensaios clínicos randomizados de grande escala e de alta qualidade para responder esta questão com clareza.

6-Outros documentos considerados

6.1-Diretriz clínica

Venous thromboembolism bundle: Risk assessment and prophylaxis for obstetric patients. Semin Perinatol. 2016¹⁹

Trata-se de uma diretriz clínica conduzida pelo Congresso Americano de Obstetras e Ginecologistas 'Distrito II Iniciativa Maternidade Segura que é um grupo de trabalho regional, multidisciplinar focado em reduzir a morbidade materna grave e mortalidade no Estado de Nova York. Este grupo é composto por líderes de várias especialidades da comunidade e hospitais de referência em todo o estado de Nova York.

A referida diretriz considera o uso de heparinas de baixo peso molecular (LMWH) ou a heparina não fracionada (UFH) como agentes preferidos na profilaxia de pacientes obstétricos selecionados. Aduz ainda que as vantagens da HBPM em comparação com a UFH incluem menos episódios hemorrágicos, menor risco de trombocitopenia induzida por heparina, menor incidência de osteoporose e farmacocinética mais previsível. A HBPM tem uma meia vida mais longa do que a UFH, o que se traduz em vantagem ou desvantagem, a depender do cenário clínico.

Reforça ainda as contraindicações para HBPM:

- * Hemofilia ou outro distúrbio de sangramento conhecido.
- * Sintomas práticos anormais ou ameaçados (por exemplo, placenta prévia e desprendimento da placenta) com base no julgamento clínico de balanceamento de riscos / benefícios (considere realizar LMWH / UFH 1224 h após cessação do sangramento).
- *Trombocitopenia (número de plaquetas $<75 \times 10^9$).
- *Acidente vascular cerebral recente (hemorrágico / isquêmico)
- *Doença renal grave (TFG <30 ml / min)
- *Doença hepática grave (TP prolongada)
- *Hipertensão descontrolada (PA > 200 mmHg sistólica ou > 120 mmHg diastólica)

Esta diretriz recomenda que todos os pacientes obstétricos sejam avaliados quanto ao risco de tromboembolismo venoso (TEV) em múltiplos pontos de tempo na gravidez, quais sejam: apresentação para cuidados pré-natais; hospitalização para indicação anteparto; durante uma hospitalização de parto (pós-parto em casa); e de alta hospitalar.

Apresentação para o pré-natal

Recomenda-se a utilização de profilaxia farmacológica de trombofilia de alto risco durante o período pré-parto em doentes com antecedentes de TEV prévia e / ou profilaxia farmacológica de trombofilia de alto risco. No entanto, os pacientes com um único evento anterior provocado podem ser observados de perto. (Um evento de TEV provocado é definido como um evento que ocorre na definição de um fator de risco temporário que aumenta o risco, como cirurgia ortopédica, linha permanente ou imobilização; Uma exceção é a TEV provocada pelo estrogênio (contracepção baseada em estrogênio, Gravidez prévia), que deve ser tratada como sendo de maior risco de recorrência e orientações para "TEV não provocada" deve ser seguido para pacientes com esta história clínica).

As trombofilias de baixo risco são definidas como deficiência de proteína C ou S e heterozigose da mutação do gene de prototina V do fator V de Leiden. As trombofilias de alto risco incluem o factor V de Leiden ou a homozigose da mutação do gene da protomamina ou heterozigose composta e a deficiência de antitrombina III. Síndrome do anticorpo antifosfolípido é a principal trombofilia adquirida clinicamente relevante na gravidez. As trombofilias de alto risco incluem o factor V de Leiden ou a homozigose da mutação do gene da protomamina ou heterozigose composta e a deficiência de antitrombina III).

Hospitalizações no período pré-parto

Recomenda que todos os pacientes hospitalizados por uma condição pré-parto recebam profilaxia mecânica. Além disso, uma das duas políticas a seguir deve ser usada para administrar a profilaxia farmacológica: (i) os pacientes podem receber profilaxia

farmacológica empiricamente desde que não tenham contraindicações ou (ii) a profilaxia farmacológica possa ser baseada em fatores de risco.

Hospitalizações de parto

Após o parto, a mobilização precoce e a prevenção da desidratação são recomendadas para todos os pacientes. A profilaxia farmacológica com HBPM ou HNF é recomendada para pacientes internados com base em fatores de risco. As mulheres submetidas à cesariana devem receber trombopprofilaxia mecânica perioperatória e pós-operatória.

Além disso, as mulheres submetidas à cesárea podem receber profilaxia farmacológica empírica na ausência de uma contraindicação, ou podem receber profilaxia com base em fatores de risco.

Início da alta após internação hospitalar

A profilaxia com HBPM ou UFH é recomendada para todas as mulheres que o receberam antes do parto em regime ambulatorial. Adicionalmente, para mulheres com histórico de eventos de TEV provocados ou história de trombofilia de baixo risco com história familiar de eventos, recomenda-se a profilaxia farmacológica.

6.2- Parecer da CONITEC²⁰

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) através do Relatório nº 59 de 2013 estudou a incorporação de heparina de baixo peso molecular para mulheres grávidas com trombofilia no SUS. Nesta ocasião a recomendação da referida agência foi fraca a favor da incorporação da tecnologia, entre as razões alegadas grifamos:

Portanto, até o momento, com grau de recomendação “A”, a melhor evidência científica disponível sugere que não haveria diferença, em termos de segurança e eficácia, quando comparado o uso da heparina de

baixo peso molecular em relação à heparina não fracionada em mulheres grávidas com trombofilia.

7-Conclusões

As evidências disponíveis são insuficientes para basear recomendações para trombopprofilaxia durante a gestação e no período pós-natal precoce.

Nos casos em que há falta de evidência os consensos de especialistas podem ser considerados. Estes, em sua maioria, sugerem acompanhar as gestantes, mapear o risco de trombofilia e submeter à trombopprofilaxia, com heparina ou heparina de baixo peso molecular, aquelas com dois ou mais fatores de risco.

Em considerando a trombopprofilaxia os estudos disponíveis não suportam a superioridade de heparina de baixo molecular em relação à heparina não fracionada no que tange a eficácia clínica.

8- Recomendações

Considerando as evidências de eficácia e segurança de enoxaparina em comparação com heparina (disponível no SUS) apresentadas neste parecer.

Considerando que a enoxaparina está entre os dez medicamentos mais judicializados no estado de Mato Grosso; estando também nesta mesma posição em termos de reclamação na ouvidoria setorial e submissão a posicionamento do Núcleo de Apoio Técnico ao Judiciário (NAT-Judicial).

Considerando que o perfil de prescrição em Mato Grosso para trombopprofilaxia com medicamentos é preponderantemente a base de heparina de baixo peso molecular, especialmente enoxaparina.

Considerando que o impacto orçamentário sob a perspectiva do sistema público estadual de Mato Grosso para realizar profilaxia apenas em gestantes de alto risco está estimado em R\$ 1.111.936,35 no primeiro ano podendo chegar a R\$ 1.592.521,56 no quarto ano (vide impacto orçamentário).

Considerando a aparente vantagem da enoxaparina com relação à dose-resposta, diminuindo a frequência dos testes de coagulação no acompanhamento do tratamento.

Diante do exposto esta equipe se posiciona FRACA EM DESFAVOR DA TECNOLOGIA no que tange a incorporação de enoxaparina na relação estadual de medicamentos.

Declaração de conflito de interesse: a equipe de elaboração, redação e revisão declara não haver qualquer conflito de interesse em relação às tecnologias aqui envolvidas.

Coordenação do trabalho: Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica do Estado de Mato Grosso (CPFT-MT).

Grupo de Trabalho: Helder Cássio de Oliveira; Kelli Carneiro de Freitas Nakata; Maria do Carmo Souza; Luisa Daige Marques; Andrea Roledo.

Revisão Técnica: Luisa Daige Marques; Andrea Roledo.

Consultor Técnico: Andrea Roledo.

Referências

- 1-Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos– 3. ed., revisada e atualizada – Brasília : Ministério da Saúde, 2011. 80 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
- 2 – Tooher R, Gates S, Dowswell T, Davis LJ. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. Cochrane Database of Syst rev 2010, Issue 5. Art. No. CD001689. Doi:10.1002/14651858.CD001689.pub2.
- 3 - Deep vein thrombosis in pregnancy: Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis – upToDate
- 4 – Kalil JA, Jovino MCA, Lima MA, Kalil R, Magliari MER, Di Santo MK. Investigação da trombose venosa na gravidez. J. vasc. bras. 2008; vol.7 no.1 Porto Alegre.
- 5 - Silveira PR. Trombose venosa profunda e gestação: aspectos etiopatogênicos e terapêuticos. J Vasc Bras. 2002; 1: 65-70.

6 – Junqueira, MSR, Tonani LL, Ribeiro FS, Leite JM, Soares PC, Souza JHK. Doença tromboembólica na gestação. Rev Med Minas Gerais. 2006; 16 (3): 170-3.

7 – Yaakob CAC, Dzarr AA, Ismail AA, Lah NAZN, Ho JJ. Anticoagulant therapy for deep vein thrombosis (DVT) in pregnancy. Cochrane Database of Syst rev.; (6): CD00781. Doi:10.1002/14651858.CD007801.pub2.

8- Drugs details. Disponível em: <https://drugsdetails.com/enoxaparin/>. Acesso em 19.03.2017.

9-ANVISA. Bulário eletrônico. Versa. Eurofarma Laboratórios S/A. Farm. Resp.: Dra. Maria Benedita Pereira – CRF-SP 30.378

Bula de remédio. Disponível em:
http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=26430082016&pIdAnexo=4125914. Acesso em 19/03/2017.

10-ANVISA. Bulário eletrônico. Clexane. Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda. Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo CRF-SP nº 9.815. Disponível em:
http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=3921442014&pIdAnexo=2059018. Acesso em 19/03/2017.

11- ANVISA. Bulário eletrônico. Cutenox. BioChimico Ind. Farm. Limitada. Farm. Resp: Rafael Nunes Princesval - CRF- RJ 17295. Disponível em:
http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=9249862015&pIdAnexo=2902450. Acesso em 19/03/2017.

12-Micromedex Healthcare Series [internet]. Class, Contraindications, Serious Adverse Effects, Mecanismo de ação. Disponível em: <http://www-micromedexsolutions-com.ez52.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch#>. Acesso em: 19/03/2017.

13-ANVISA. Bulário eletrônico. Endocris. Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. Farm. Resp: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446. Disponível em:
http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=4788372014&pIdAnexo=2086894 . Acesso em 19/03/2017.

14-ANVISA. Registro de produtos. Disponível em:
<http://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=4152>. Acesso em 19/03/2017

15-Micromedex Healthcare Series [internet]. Class, Contraindications, Serious Adverse Effects, Mecanismo de ação. Disponível em: <http://www-micromedexsolutions-com.ez52.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch#>. Acesso em: 20/03/2017.

16-Tooher R, Gates S, Dowswell T, Davis LJ. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 5. Art. No.: CD001689. DOI: 10.1002/14651858.CD001689.pub2

17-Romualdi E, Dentali F, Rancan E, Squizzato A, Steidl L, Middeldorp S, Ageno W. Anticoagulant therapy for venous thromboembolism during pregnancy: a systematic review and a meta-analysis of the literature. J Thromb Haemost. 2013 Feb;11(2):270-81.

18- Friedman AM, D'Alton ME. Venous thromboembolism bundle: Risk assessment and prophylaxis for obstetric patients. Semin Perinatol. 2016 Mar;40(2):87-92.

19- Bain E, Wilson A, Tooher R, Gates S, Davis LJ, Middleton P. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 2. Art. No.: CD001689. DOI: 10.1002/14651858.CD001689.pub3.

20-Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC). Relatório nº 59. Heparina de baixo peso molecular em gestantes e puérperas com trombofilia. 2013. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Heparina-Trombofilia-final.pdf>. Acesso em: 20/04/2017.

Apêndice I – Estratégia de Busca		
Base	Descritores	Observações
<p>Pubmed</p> <p>Data: 08/03/17</p>	<p>(((((("Heparin, Low-Molecular-Weight"[Mesh] OR ("heparin, low-molecular-weight"[MeSH Terms] OR ("heparin"[All Fields] AND "low-molecular-weight"[All Fields]) OR "low-molecular-weight heparin"[All Fields] OR ("heparin"[All Fields] AND "low"[All Fields] AND "molecular"[All Fields] AND "weight"[All Fields]) OR "heparin, low molecular weight"[All Fields]) OR ("heparin, low-molecular-weight"[MeSH Terms] OR ("heparin"[All Fields] AND "low-molecular-weight"[All Fields]) OR "low-molecular-weight heparin"[All Fields] OR "lmwh"[All Fields]) OR ("heparin, low-molecular-weight"[MeSH Terms] OR ("heparin"[All Fields] AND "low-molecular-weight"[All Fields]) OR "low-molecular-weight heparin"[All Fields] OR ("low"[All Fields] AND "molecular"[All Fields] AND "weight"[All Fields] AND "heparin"[All Fields]) OR "low molecular weight heparin"[All Fields]) OR ("heparin, low-molecular-weight"[MeSH Terms] OR ("heparin"[All Fields] AND "low-molecular-weight"[All Fields]) OR "low-molecular-weight heparin"[All Fields] OR ("low"[All Fields] AND "molecular"[All Fields] AND "weight"[All Fields] AND "heparin"[All Fields]) OR "low molecular weight heparin"[All Fields])))) OR ("Enoxaparin"[Mesh] AND ("enoxaparin"[MeSH Terms] OR "enoxaparin"[All Fields] OR "enoxaparine"[All Fields]) OR ("enoxaparin"[MeSH Terms] OR "enoxaparin"[All Fields] OR ("pk"[All Fields] AND "10,169"[All Fields]) OR "pk 10,169"[All Fields]) OR ("enoxaparin"[MeSH Terms] OR "enoxaparin"[All Fields] OR ("pk"[All Fields] AND "10,169"[All Fields]) OR "pk 10,169"[All Fields]) OR ("enoxaparin"[MeSH Terms] OR "enoxaparin"[All Fields]) OR ("enoxaparin"[MeSH Terms] OR "enoxaparin"[All Fields] OR "pk 10169"[All Fields]) OR ("enoxaparin"[MeSH Terms] OR "enoxaparin"[All Fields] OR "pk 10169"[All Fields]) OR ("enoxaparin"[MeSH Terms] OR "enoxaparin"[All Fields] OR "pk10169"[All Fields]) OR ("enoxaparin"[MeSH Terms] OR "enoxaparin"[All Fields] OR "emt 967"[All Fields]) OR ("enoxaparin"[MeSH Terms] OR "enoxaparin"[All Fields] OR "emt 967"[All Fields]) OR ("enoxaparin"[MeSH Terms] OR "enoxaparin"[All Fields]) OR ("enoxaparin"[MeSH Terms] OR "enoxaparin"[All Fields] OR "lovenox"[All Fields]) OR ("enoxaparin"[MeSH Terms] OR "enoxaparin"[All Fields] OR "clexane"[All Fields]) OR ("enoxaparin"[MeSH Terms] OR "enoxaparin"[All Fields] OR "emt 966"[All Fields]) OR ("enoxaparin"[MeSH Terms] OR "enoxaparin"[All Fields] OR "emt 966"[All Fields]) OR ("enoxaparin"[MeSH Terms] OR "enoxaparin"[All Fields])))) AND ("Pulmonary Embolism"[Mesh] OR ("pulmonary embolism"[MeSH Terms] OR ("pulmonary"[All Fields] AND "embolism"[All Fields]) OR "pulmonary embolism"[All Fields] OR ("pulmonary"[All Fields] AND "embolisms"[All Fields]) OR "pulmonary embolisms"[All Fields]) OR ("pulmonary embolism"[MeSH Terms] OR ("pulmonary"[All Fields] AND "embolism"[All Fields]) OR "pulmonary embolism"[All Fields] OR ("embolism"[All Fields] AND "pulmonary"[All Fields]) OR "embolism, pulmonary"[All Fields]) OR ("pulmonary embolism"[MeSH Terms] OR ("pulmonary"[All Fields] AND "embolism"[All Fields]) OR "pulmonary embolism"[All Fields] OR ("embolisms"[All Fields] AND "pulmonary"[All Fields])) OR ("pulmonary embolism"[MeSH Terms] OR ("pulmonary"[All Fields] AND "embolism"[All Fields]) OR "pulmonary embolism"[All Fields] OR ("pulmonary"[All Fields] AND "thromboembolisms"[All Fields]) OR "pulmonary thromboembolisms"[All Fields]) OR ("pulmonary embolism"[MeSH Terms] OR ("pulmonary"[All Fields] AND "embolism"[All Fields]) OR "pulmonary embolism"[All Fields] OR ("pulmonary"[All Fields] AND "thromboembolism"[All Fields]) OR "pulmonary thromboembolism"[All Fields]) OR ("pulmonary embolism"[MeSH Terms] OR ("pulmonary"[All Fields] AND "embolism"[All Fields]) OR "pulmonary embolism"[All Fields] OR ("thromboembolism"[All Fields] AND "pulmonary"[All Fields]) OR "thromboembolism, pulmonary"[All Fields]) OR ("pulmonary embolism"[MeSH Terms] OR ("pulmonary"[All Fields] AND "embolism"[All Fields]) OR "pulmonary embolism"[All Fields] OR ("thromboembolisms"[All Fields] AND "pulmonary"[All Fields])))) OR ("Venous Thrombosis"[Mesh] OR ("venous thrombosis"[MeSH Terms] OR ("venous"[All Fields] AND "thrombosis"[All Fields]) OR "venous thrombosis"[All Fields] OR "phlebothrombosis"[All Fields]) OR ("venous thrombosis"[MeSH Terms] OR ("venous"[All Fields] AND "thrombosis"[All Fields]) OR "venous thrombosis"[All Fields] OR "phlebothromboses"[All</p>	<p>Filtros: metanálise; revisão sistemática</p> <p>Resultado: 31 Metanálise 203 Revisões</p>

[illegible]

	OR ("venous"[All Fields] AND "thrombosis"[All Fields]) OR "venous thrombosis"[All Fields] OR ("venous"[All Fields] AND "thrombosis"[All Fields] AND "deep"[All Fields]) OR "venous thrombosis, deep"[All Fields])) OR ("Venous Thromboembolism"[Mesh] OR ("venous thromboembolism"[MeSH Terms] OR ("venous"[All Fields] AND "thromboembolism"[All Fields]) OR "venous thromboembolism"[All Fields] OR ("thromboembolism"[All Fields] AND "venous"[All Fields]) OR "thromboembolism, venous"[All Fields])) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb])) AND ("pregnancy"[MeSH Terms] OR "pregnancy"[All Fields]) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb])	
Cochrane	Venous thromboembolism or venous thrombosis or Pulmonary embolism and Heparin, Low Molecular Weight or enoxaparina and pregnancy	106 revisões

Apêndice II – Lista de estudos excluídos

Estudo	Motivo da exclusão
Greer, IA, Piercy, CN. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. BLOOD, 15 JULY 2005 VOLUME 106, NUMBER 2	Qualidade baixa
Linnemann B, Scholz U, Rott H, Halimeh S, Zotz R, Gerhardt A, Toth B, Bauersachs R; Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Hemostasis. Treatment of pregnancy-associated venous thromboembolism - position paper from the Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH). Vasa. 2016;45(2):103-18.	Trata-se de revisão narrativa
Chan N, Merriman E, Hyder S, Woulfe T, Tran H, Chunilal S. How do we manage venous thromboembolism in pregnancy? A retrospective review of the practice of diagnosing and managing pregnancy-related venous thromboembolism at two major hospitals in Australia and New Zealand. Intern Med J. 2012 Oct;42(10):1104-12.	Trata-se de revisão narrativa
Mary H. H. Ensom, and Mary D. Stephenson. Low-Molecular-Weight Heparins in Pregnancy. Pharmacotherapy Volume 19, Number 9, 1999.	Trata-se de revisão de literatura.
Rowan, JÁ; McLintock, C; Taylor, RS; North, RA. Prophylactic and therapeutic enoxaparin during pregnancy: Indications, outcomes and monitoring. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology 2003; 43: 123–128.	Coorte sem grupo controle
Segal, JB; Streiff, MB; Hofmann, LV; Thornton, K; Bass, EB. Management of Venous Thromboembolism: A Systematic Review for a Practice Guideline. Ann Intern Med. 2007;146:211-222.	Trata-se de diretriz clínica

Apêndice III – Avaliação Crítica da Evidência	
Estudo	Qualidade metodológica da evidência
<p>Tooher R, Gates S, Dowswell T, Davis LJ. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 5. Art. No.: CD001689. DOI: 10.1002/14651858.CD001689.pub2</p> <p>Tipo do estudo: Metanálise.</p>	<p>Ferramenta: AMSTAR</p> <p>Pontuação: 9/11</p>
<p>Romualdi E, Dentali F, Rancan E, Squizzato A, Steidl L, Middeldorp S, Ageno W. Anticoagulant therapy for venous thromboembolism during pregnancy: a systematic review and a meta-analysis of the literature. J Thromb Haemost 2013; 11: 270–81.</p> <p>Tipo do estudo: Metanálise.</p>	<p>Ferramenta: AMSTAR</p> <p>Pontuação: 7/11</p>
<p>Greer, IA; Nelson-Piercy, C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. Blood, 15 July 2005 Volume 106, Number 2.</p>	<p>Ferramenta: AMSTAR</p> <p>Pontuação: 4/11</p>
<p>Bain E, Wilson A, Tooher R, Gates S, Davis LJ, Middleton P. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014</p>	<p>Ferramenta: AMSTAR</p> <p>Pontuação: 8/11</p>

Análise de impacto orçamentário da provável incorporação de enoxaparina para trombopprofilaxia em gestantes no SUS no âmbito de Mato Grosso.

Contextualização

A Superintendência de Assistência Farmacêutica do Estado de Mato Grosso considerando que, o Sistema Único de Saúde no âmbito estadual, tem sido compelido a fornecer enoxaparina, por força judicial, para mulheres grávidas, para fins de trombopprofilaxia solicitou um estudo desta tecnologia vislumbrando uma possível incorporação no SUS estadual.

Orientações baseadas em prática clínica e opinião de especialistas recomendam o uso de heparina não fracionada e/ou a heparina de baixo peso molecular (como a enoxaparina) para fins de trombopprofilaxia na gravidez em mulheres com dois ou mais fatores de risco, por não atravessarem a placenta. Dessas tecnologias apenas a heparina faz parte da Relação Nacional de Medicamentos (RENAME), especificamente no elenco da atenção básica.

As evidências científicas atualmente disponíveis não conseguiram provar superioridade da enoxaparina em relação à heparina. No entanto a enoxaparina é bastante utilizada na prática clínica uma vez que apresenta uma farmacocinética mais previsível. Fato este que pode reduzir a frequência de realização de testes de tromboplastina parcial ativada (TTPA), necessários a pacientes anticoagulados.

Assim, o objetivo desta análise foi o de avaliar as consequências financeiras para o estado de Mato Grosso de uma possível incorporação de enoxaparina para trombopprofilaxia em gestantes no SUS no âmbito de Mato Grosso.

1. Metodologia

1.1-O modelo utilizado no impacto orçamentário (IO)

A análise de impacto orçamentário de uma possível incorporação de enoxaparina para trombopprofilaxia em gestantes foi realizada sob a perspectiva do estado de Mato Grosso tendo

sido gerada por intermédio de modelagem estática no programa *Microsoft Excel* para um horizonte temporal de 4 anos.

A análise seguiu as diretrizes para impacto orçamentário do Ministério da Saúde¹.

1.2-Delimitação da população de interesse

Com o objetivo de povoar o modelo com o cálculo aproximado da população elegível para trombopprofilaxia com enoxaparina foi considerado o número de grávidas, o número de abortos em Mato Grosso, bem como o percentual de grávidas que teriam indicação para trombopprofilaxia.

Neste sentido para estimar o número de mulheres grávidas atendidas em Mato Grosso foi considerado o número de partos, subtraídos do número de abortos; usando, para tanto dados de vida real.

Uma série histórica de número de partos dos anos de 2012, 2013, 2014, 2015 e 2016 no Sistema Nacional de nascidos Vivos (SINASC) foi usada para estimar a demanda dos quatro anos subsequentes por intermédio da técnica de alisamento exponencial. Procedimento semelhante foi aplicado ao número de abortos no período de 2011 a 2015 conforme demonstra as figuras 1 e 2².

Devido à ausência de dados do número absoluto de abortos em Mato Grosso assumimos o número de abortos registrados no SUS conforme o Sistema de Internação Hospitalar (SIH)³.

Figura 1 – Número de partos realizados em Mato Grosso segundo Sistema Nacional de Nascidos Vivos (SINASC).

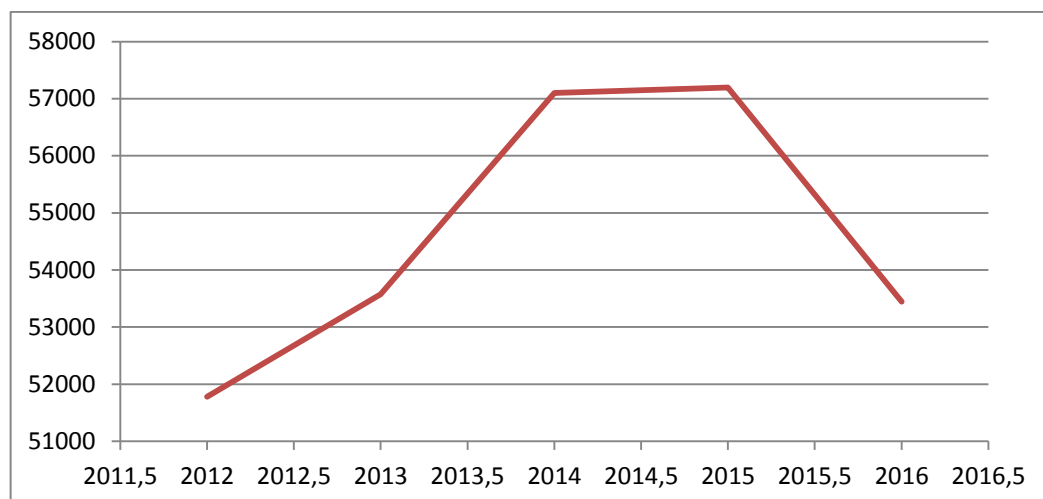
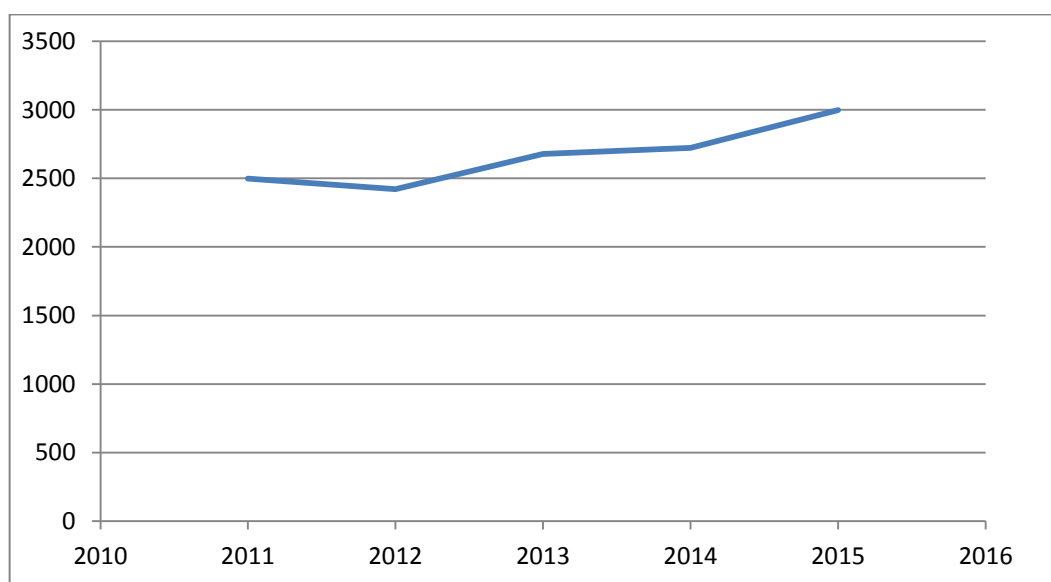


Figura 2 – Número de abortos realizados no SUS em Mato Grosso segundo SIH.



Inicialmente foi calculado o Coeficiente de *Spearman* para identificar se as séries apresentavam um comportamento estacionário de forma a permitir a utilização do modelo estático de suavização exponencial para estimar a demanda. Para tanto se considerou o seguinte valor de alfa: 0,1⁴.

Desta forma a população elegível foi calculada através da seguinte fórmula:

$$PE = (NPt - NAb) \times (PGit) / 100$$

Onde:

PE= População elegível;

NPt=Número de partos;

NAb=Número de abortos;

PGit= Percentual de grávidas com indicação para tromboprofilaxia.

1.2.1-Determinação do percentual de grávidas com indicação para tromboprofilaxia

O Percentual de grávidas com indicação para tromboprofilaxia foi estimado por consenso de *experts*, técnica *Delphi*.

O modelo *Delphi* é um método que possibilita a sistematização de um agregado de opiniões de um seletivo grupo de especialistas utilizando-se de questionários bem desenhados onde o *feedback* de opiniões se dão em rodadas preservando-se o anonimato dos participantes. Esse método apresenta diversas vantagens, dentre as quais: afasta o efeito do argumento de autoridade relacionado com a dominação de participantes de elevado prestígio; permite a coleta de opinião de indivíduos em diferentes áreas geográficas; possibilita o maior favorecimento de uma perspectiva reconstruída por meio de consenso dos atores envolvidos⁵.

Uma matriz de dimensões e critérios para avaliação do percentual de grávidas com indicação de tromboprofilaxia foi apresentada ao comitê de *experts* (vide apêndice 1). Comitê este composto por sociedade médica e médicos da área de Ginecologia/Obstetrícia. A seleção dos especialistas tomou como base a experiência profissional relacionada com o manejo clínico de grávidas com risco de trombofilia. Diversos hospitais localizados no estado e que realizam atendimento a gestantes de alto risco e/ou aqueles credenciados para partos foram convidados a fazer parte do consenso; no entanto, não se manifestaram de forma positiva.

Na primeira rodada do método *Delphi* foi apresentado aos participantes via correio virtual uma matriz com dimensões e critérios. Os resultados dessa fase foram agrupados e analisados calculando-se a média e o desvio padrão dos *scores* atribuídos pelos *experts*. Não houve uma segunda rodada.

Para todos os critérios foram considerados para sua afirmação uma média igual ou superior a sete e desvio padrão igual ou inferior a três.

1.3. Custos

Considerando que as análises foram feitas sob a perspectiva do SUS estadual foram utilizados preços praticados na administração pública disponíveis no banco de preço público. Para tanto se considerou a média aritmética dos preços ali registrados⁶.

Foram considerados apenas os custos diretos com a aquisição da tecnologia proposta, enoxaparina. Não se levou em conta os custos com a heparina uma vez que esta é de responsabilidade do gestor municipal.

Ponderou-se ainda que a dose de enoxaparina recomendada para pacientes clínicos em profilaxia do tromboembolismo venoso é de 40 mg, uma vez ao dia, administrada por via subcutânea⁷.

Considerou-se um tratamento de 7 meses, incluindo aí o período de pós parto.

1.4. Análise de sensibilidade

Foi realizada uma análise de sensibilidade multivariada no programa *Microsoft Excel* variando simultaneamente a taxa de implantação em 20% para mais e para menos e a população elegível em 20% (para mais e para menos).

1.5. Taxa de implantação da tecnologia

Pressupomos uma taxa de implantação gradativa de 50% no primeiro ano e de 60%, 65% e 70% nos anos subsequentes.

Essa taxa de implantação tomou por base os seguintes parâmetros: a enoxaparina é a heparina de baixo peso molecular mais utilizada; as heparinas de baixo peso molecular são preferidas para tratamento ambulatorial em relação às heparinas não fracionadas; o padrão de prescrição de enoxaparina tem aumentado muito nas últimas décadas.

Não foram localizados estudos de padrão de prescrição de enoxaparina em grávidas para fins de trombopprofilaxia no Brasil. Um estudo alemão registrou que no período de 2004 a 2011 o uso enoxaparina aumentou em 350%⁸.

1.6 Impacto Orçamentário (IO)

O impacto orçamentário será apresentado considerando apenas o novo cenário uma vez que não haverá substituição de tecnologias em âmbito estadual:

$$\text{Impacto orçamentário incremental} = (\text{PNt} \times \text{CtNt})$$

Sendo:

PNt = População selecionada para o novo tratamento

CtNt = Custo total do novo tratamento;

O impacto orçamentário foi calculado para três cenários;

- ✓ Cenário 1: considera o tratamento de mulheres grávidas com médio e alto risco de trombofilia.
- ✓ Cenário 2: considera o tratamento apenas das gestantes com alto risco de trombofilia.
- ✓ Cenário 3: considera o tratamento de gestantes de alto risco e casos selecionados de gestantes de médio risco.

2. Resultados

2.1. População

Os dados de vida real permitiram projetar o número de partos e abortos realizados em Mato Grosso nos próximos quatro anos conforme as figuras 3 e 4.

Figura 3- Projeção de número de partos em Mato Grosso segundo alisamento exponencial.

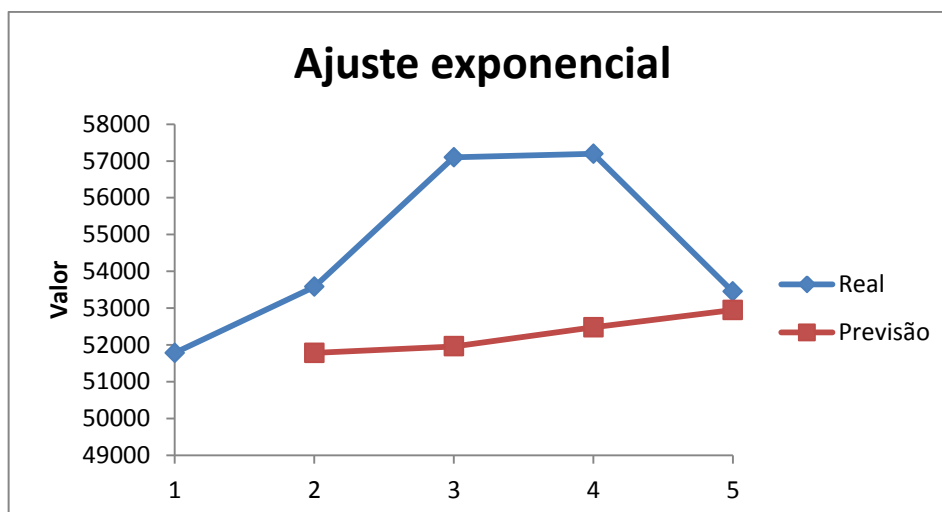
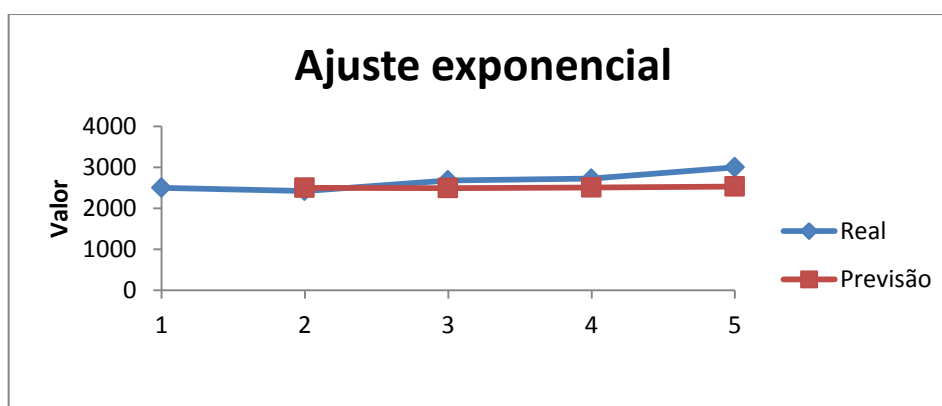


Figura 4 – Número de abortos em Mato Grosso segundo alisamento exponencial.



Nesses termos a estimativa de gravidez foi calculada para os próximos quatro anos conforme demonstra a tabela 1.

Tabela 1- Projeção de grávidas a partir de dados de vida real segundo técnica de alisamento exponencial.

Ano	Projeção de partos SUS	Projeção de abortos SUS	Projeção de grávidas
Ano 1	51783	2.498	49.285
Ano 2	51962	2.490	49.472
Ano 3	52476	2509	49.967
Ano 4	52948	2531	50.417

2.2.1-Determinação do percentual de grávidas com indicação para trombo profilaxia

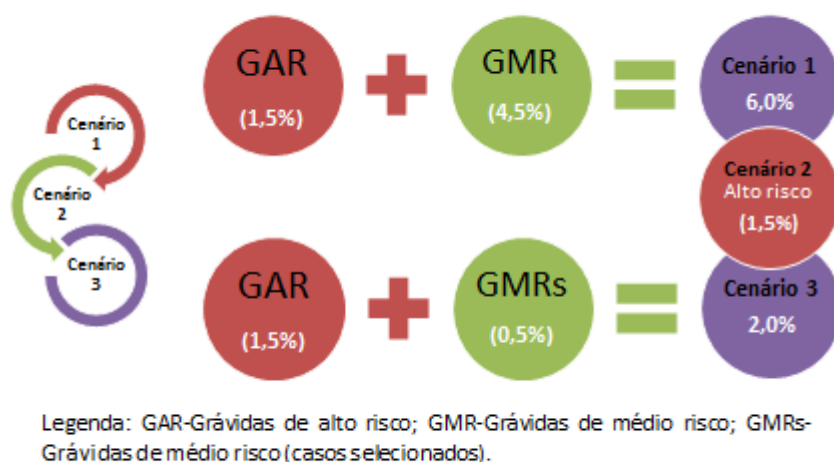
O método Delphi apresentou dissenso para o critério “A” (Percentual de grávidas elegíveis para tromboprofilaxia com enoxaparina durante toda a gravidez e pós-parto, geral, independente do risco), tendo este sido excluído devido à impossibilidade de realizar mais rodadas até obter-se o consenso. Houve consenso para os critérios B (Pacientes de alto risco para trombofilia) e C (Paciente com risco intermediário).

Considerou-se paciente de alto risco para trombofilia aquelas com Tromboembolismo Venoso-TEV prévio único + trombofilia ou história familiar ou TEV prévio espontâneo recorrente (mais que 1) ou uso de estrógenos. Já os com risco intermediário as que apresentam: TEV prévio único sem história familiar de trombofilia; trombofilia sem TEV com comorbidades, como cardiopatias, pneumopatias, Lupus Eritematoso Sistêmico (LES), câncer, condições inflamatórias, síndrome nefrótica, anemia falciforme, uso de drogas ilícitas endovenosas **ou** 3 ou mais fatores de risco (exemplo: Idade > 35 anos; Obesidade -IMC > 30 kg/m²) pré-gravídico ou no início da gravidez; paridade ≥ 3; tabagismo; veias varicosas acentuadas; infecção sistêmica atual; imobilidade, ex. paraplegia, viagem de longa distância; pré-eclâmpsia; hiperemese, desidratação, síndrome de estimulação ovariana; gravidez múltipla, reprodução assistida⁹.

Para o critério B houve consenso em assumir o intervalo de 1,1% a 1,5% ou 1,6 a 2,0%. Com base nesse resultado foi utilizado o valor médio. No que tange ao critério C houve unanimidade em utilizar o intervalo de 4,1 a 5,0%; entretanto para fins de cálculo foi assumido o valor médio.

A figura 5 demonstra o percentual de grávidas elegíveis para tromboprofilaxia em Mato Grosso para os cenários 1, 2 e 3, bem como estratifica o percentual de gestantes com alto e médio risco de trombofilia.

Figura 5 – Percentual de grávidas com indicação de tromboprofilaxia com enoxaparina por cenário, segundo consenso de *experts*.



Considerando a decomposição do percentual de grávidas com base no risco de trombofilia, a população de grávidas elegíveis para profilaxia com enoxaparina para os cenários 1, 2 e 3 encontra-se na tabela 2.

Tabela 2- Número de grávidas elegíveis para tromboprofilaxia em Mato Grosso.

Ano	População elegível segundo cenário 1 (6%)	População elegível segundo cenário 2(1,5%)	População elegível segundo cenário 3(2%)
1	2.957	739	986
2	2.968	742	989
3	2.998	749	999
4	3.025	756	1008

2.2. Custos

Foram considerados apenas os custos diretos com a tecnologia proposta de acordo com a tabela 2.

Tabela 2- Custo direto com a tecnologia, segundo preços da administração pública.

Descrição dos custos diretos	Custos (R\$)
Enoxaparina 40mg seringa preenchida	
Preço unitário do medicamento	14,33
Custo mensal/gestante	429,90
Custo com o tratamento (7 meses)	3009,30

2.3. Impacto orçamentário

O impacto orçamentário da adoção de enoxaparina para trombopprofilaxia na gravidez e puerpério nos próximos quatro anos, sob a perspectiva do SUS em Mato Grosso encontra-se detalhado ano a ano na tabelas 3.

Tabela 3-Impacto orçamentário incremental por modelagem estática, segundo cenário assumido.

Ano	IO-Cenário 1	IO-Cenário 2	IO-Cenário 3
Ano 1	R\$ 4.449.250,05	R\$ 1.111.936,35	R\$ 1.483.584,90
Ano 2	R\$ 5.358.961,44	R\$ 1.339.740,36	R\$ 1.785.718,62
Ano 3	R\$ 5.864.222,91	R\$ 1.465.077,71	R\$ 1.954.088,96
Ano 4	R\$ 6.372.192,75	R\$ 1.592.521,56	R\$ 2.123.362,08

2.4. Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade, tendo sido variada simultaneamente a população elegível para a nova tecnologia em 20% (para mais e para menos) e a taxa de implantação em 20% (para mais e para menos) podemos obter o menor impacto orçamentário considerando o menor preço e a menor população para cada ano conforme a tabela 4.

Tabela 4- Impacto orçamentário segundo análise de sensibilidade multivariada.

Ano	IO (Menor valor)	IO (Maio valor)
Cenário 1		
Ano 1	2.846.798,00	6.418.837,00
Ano 2	3.429.158,00	7.717.771,00

Ano 3	3.752.477,00	8.443.073,00
Ano 4	4.078.203,00	9.175.958,00
Cenário 2		
Ano 1	711.399,00	1.603.355,00
Ano 2	858.012,00	1.930.526,00
Ano 3	937.337,00	2.110.181,00
Ano 4	1.019.551,00	2.292.725,00
Cenário 3		
Ano 1	834.178,00	2.136.001,00
Ano 2	1.142.571,00	2.571.868,00
Ano 3	1.250.304,00	2.814.358,00
Ano 4	1.358.278,00	3.058.653,00

3. Conclusão

O impacto no orçamento para a Secretaria Estadual da Saúde de Mato Grosso em decorrência da adoção de um programa que garante acesso a enoxaparina para tromboprolifaxia em grávidas, sob a perspectiva do sistema único de saúde estadual, pode variar conforme cenário assumido.

Assim estima-se um impacto de R\$ 4.449.250,05 para o cenário 1 considerando em média 2.987 grávidas atendidas/ano. Já para o cenário 2 que considera o tratamento apenas das pacientes de alto risco (1,5% das grávidas, em média 747 pacientes) espera-se um impacto de R\$ 1.111.936,35. O impacto calculado para o cenário 3 foi de R\$ 1.483.584,90 que atenderia 2% da população grávida de Mato Grosso.

4. Limitações

O estudo de impacto orçamentário não leva em consideração o custo da trombofilia em grávidas, nem o custo das consequências de possíveis complicações; nem tampouco o custo social desta complicação.

O estudo aqui realizado tem o objetivo de auxiliar o gestor na tomada de decisão pela incorporação ou não da tecnologia (enoxaparina) informando qual seria o impacto no orçamento de tal conduta.

Referências

- 1- Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 1. ed., 1. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 76 p. : il.
- 2-Mato Grosso. SINASC_DATASUS_MS / DW-informação em saúde_ses-mt - período: jan a dez/2012 a 2017. Acesso em 25/04/2017.
- 3-Mato Grosso. SIH_DATASUS - DW/informação em saúde - período: jan a dez/2010 a 2016. Acesso em 25/04/2017.
- 4-Ribeiro AR. Previsão de demanda: estudo de caso na cadeia de abastecimento [Dissertação]. Rio de Janeiro (RJ): Pontífica Universidade católica do Rio de Janeiro; 2009.
- 5-Wright, JTC, Giovinazzo, RA. Delphi- uma ferramenta de apoio ao planejamento prospectivo. Caderno de Pesquisa em Administração, São Paulo, V01, nº 12, 2º Trimestre/2000. [Disponível em: <http://www.cgee.org.br/atividades/redirKori/861/>].
- 6-Banco de Preços. Preços Administração Pública. [Internet]. Disponível em: <https://www.bancodeprecos.com.br/PrecosPublicos/Pesquisa>. Acesso em: 25/04/2017.
- 7-Micromedex. Drugdex. Enoxaparin. Dosing/Administration Disponível em: http://www-micromedexsolutions-com.ez52.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/CS/61E03D/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert
- 8-Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. RCOG Green-top Guideline No. 37a.

9-Pütter C; Beckerath OV; Sobik HM; Stausberg J; Reinecke H; Stausberg J; Kröger K.

Prescription of enoxaparin is associated with decreasing pulmonary embolism mortality rate in Germany. J Thromb Thrombolysis (2015) 40:468–473.

Apêndice I

Consenso de experts-percentual de grávidas em Mato Grosso que teriam indicação para realizar tromboprofilaxia com enoxaparina

Objetivo: Esta técnica tem por objetivo estimar o número de mulheres grávidas que seriam elegíveis/teriam indicação de fazer tromboprofilaxia com enoxaparina durante a gravidez.

Instruções de preenchimento- Planilha de experts

Com base no percentual de grávidas que sua instituição atende quantas teriam indicação de tal procedimento? (*Exemplo: de 1000 grávidas/ano que atendo 50 teriam indicação para tromboprofilaxia com enoxaparina, ou seja, 5%*).

Desta forma dê nota aos critérios abaixo de modo que a pontuação mais próxima de 10 seja atribuída ao intervalo que contem o percentual de grávidas elegíveis para a tromboprofilaxia com enoxaparina de sua unidade.

Você deverá atribuir nota em escala de 0 a 10(onde 0 corresponde ao improvável e 10 a máxima aproximação da realidade).

Para pontuações inferiores a 7 deve ser informado as respectivas razões. As observações e comentários devem ser alocados na última coluna, identificada para este fim.

Critério	Nota (0 a 10)	Justificativa/Observações
A-Percentual de grávidas elegíveis para tromboprofilaxia com enoxaparina durante toda a gravidez e pós-parto (geral, independente do risco)		
0,0 a 1%		
1,1% a 2,0%		
2,1% a 3,0%		
3,1% a 4,0%		
4,1 a 5,0%		
5,1 a 6,0%		
6,1 a 7,0%		

B-Pacientes de alto risco para trombofilia (Tromboembolismo venoso-TEV prévio único + Trombofilia ou história familiar ou TEV prévio espontâneo recorrente (mais que 1) ou relacionado ao uso de estrógenos.		
0,0% a 0,3%		
0,4% a 0,7%		
0,8 a 1,0%		
1,1 a 1,5%		
1,6 a 2,0%		
C-Paciente com risco intermediário (TEV prévio único sem história familiar de trombofilia. Trombofilia sem TEV com COMORBIDADES, como cardiopatias, pneumopatias, LES, câncer, condições inflamatórias, síndrome nefrótica, anemia falciforme, uso de drogas ilícitas endovenosas) ou 3 ou mais fatores de risco(exemplo: Idade > 35 anos; Obesidade (IMC > 30 kg/m2) pré- gravídico ou no início da gravidez; Paridade ≥ 3; Tabagismo; Veias varicosas acentuadas; Infecção sistêmica atual; Imobilidade, ex. paraplegia, viagem de longa distância; Pré-eclâmpsia; Hiperemese, desidratação, síndrome de estimulação ovariana; Gravidez múltipla, reprodução assistida).		
0,0 a 1%		
1,1% a 2,0%		
2,1% a 3,0%		
3,1% a 4,0%		
4,1 a 5,0%		
5,1 a 6,0%		