



PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

**Heparinas de baixo peso molecular para
profilaxia e tratamento de trombose
venosa profunda na gravidez**

Tereza Setsuko Toma
Ana Aparecida Sanches Bersusa
Marilia Cristina do Prado Louvison
José Ruben de Alcântara Bonfim



**INSTITUTO DE SAÚDE
CENTRO DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE
NÚCLEO DE ANÁLISE E PROJETOS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE**

PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO

Título: Heparinas de baixo peso molecular para profilaxia e tratamento de trombose venosa profunda na gravidez.

Lugar e data: São Paulo, fevereiro 2013.

Órgão demandante: Coordenadoria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (CCTIES/SES-SP).

Autores: Tereza Setsuko Tomaⁱ, Ana Aparecida Sanches Bersusaⁱⁱ, Marília Cristina do Prado Louvisonⁱⁱⁱ, José Ruben de Alcântara Bonfim^{iv}.

Potenciais conflitos de interesse: Os autores atuam como pesquisadores de instituição pública e declaram não ter conflitos de interesse com a indústria farmacêutica ou qualquer vínculo que interfira nas conclusões deste parecer.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação – CIP
Elaboração de Carmen Campos Arias Paulenas CRB-8ª/3068

Toma, Tereza Setsuko
Heparinas de baixo peso molecular para profilaxia de trombose venosa profunda na gravidez: parecer técnico-científico/Tereza Setsuko Toma, Ana Aparecida Sanches Bersusa, Marília Cristina do Prado Louvison, José Ruben de Alcântara Bonfim. São Paulo: Instituto de Saúde, 2013.
40p.

1. Heparina de Baixo Peso Molecular/ farmacol 2.Trombose venosa/prev 3.Gravidez I. Toma, Tereza Setsuko. II. Bersusa, Ana Aparecida Sanches. III. Louvison, Marília Cristina do Prado. IV. Bonfim, José Ruben de Alcântara. V.Título.

ⁱ Médica, pesquisadora, Diretor Técnico de Saúde I do Núcleo de Análise e Projetos de Avaliação de Tecnologias de Saúde do Instituto de Saúde (NAPATS/IS/SES-SP).

ⁱⁱ Enfermeira, pesquisadora do NAPATS.

ⁱⁱⁱ Médica, pesquisadora do NAPATS.

^{iv} Médico sanitário, pesquisador do NAPATS.

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Enoxaparina sódica

Indicação: Profilaxia e tratamento de trombose venosa profunda na gravidez.

Caracterização da tecnologia: Heparina de baixo peso molecular.

Pergunta: A enoxaparina sódica é mais eficaz e segura do que outras heparinas e ou placebo na profilaxia e tratamento de trombose venosa profunda na gravidez?

Busca e análise de provas científicas: A busca foi realizada de 28/11/2012 a 03/12/2012 nas seguintes bases de dados de literatura científica: Center for Reviews and Dissemination (CRD), The Cochrane Library via BVS, PUBMED, EMBASE, LILACS, SCIELO Regional e Prescrire International. Seis revisões sistemáticas foram selecionadas para análise.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Não há provas de alta qualidade para afirmar que a enoxaparina sódica seja diferente de outras heparinas de baixo peso molecular (HBPM) quanto à eficácia e segurança na profilaxia e tratamento da trombose venosa profunda na gravidez. Também não há provas de alta qualidade sobre maior eficácia das HBPM, no entanto há indícios de que elas provocam menos episódios de sangramento do que as heparinas não fracionadas.

Recomendações: O Manual Técnico sobre Gestação de Alto Risco do Ministério da Saúde traz recomendações que podem ser adotadas com relação ao emprego das HBPM na gravidez. Entre as HBPM recomenda-se dar preferência à dalteparina, incluída na Relação de Medicamentos Essenciais (RENAME) para a Rede Básica da Prefeitura do Município de São Paulo. Ademais, recomenda-se que as solicitações de HBPM por demandas judiciais ou administrativas para a SES-SP sejam atendidas com o fornecimento de dalteparina sódica, considerando-se ajustes posológicos a ser definidos pelo prescritor.

PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO

Trombose venosa profunda e tromboembolismo

A trombose venosa profunda (TVP) caracteriza-se por formação aguda de trombos em veias do sistema profundo e acomete mais comumente os membros inferiores. A TVP é doença de alta prevalência e que ocorre principalmente como complicação de outro processo patológico como neoplasias, infecções, pós-operatório de grandes cirurgias, traumas e imobilizações prolongadas dos membros inferiores. A TVP também pode ocorrer em associação a outras doenças, como as trombofilias hereditárias.²³

Virchow descreveu, em 1856, que para o desenvolvimento da trombose venosa era necessária a presença de pelo menos três alterações compreendidas hoje como lesão endotelial, estase sanguínea e ou hipercoagulabilidade (tríade de Virchow).²³

A lesão endotelial faz com que o subendotélio do vaso seja exposto, ativando assim a cascata da coagulação. Acredita-se que a gênese do trombo ocorra por meio de vários mecanismos sendo o principal deles a liberação de tromboplastina pela parede lesada, ativando os fatores VII, IX, X, VIII e V, promovendo assim rápida formação da trombina. Outro mecanismo seria por ativação do fator XII por contato com o colágeno e por agregação plaquetária.¹²

A estase se dá por alteração do fluxo laminar e acúmulo de sangue em dilatações e válvulas venosas, depósito de hemácias, leucócitos e plaquetas, aumento de fatores de coagulação ativados localmente, aumento local de adenosina difosfato (ADP) liberada por hemácias e leucócitos, inibição da chegada de fatores anticoagulantes e hipoxia do endotélio. Em geral, o trombo se fixa na parede do vaso, cresce e flutua na corrente sanguínea, o que pode explicar seu fácil desprendimento caracterizado como tromboembolismo venoso (TEV).^{12,23}

A hipercoagulabilidade está intimamente associada a estados fisiológicos, patológicos e ou terapêuticos que diminuem ou aumentam os fatores de coagulação.¹²

Uma vez instalada a TVP podem surgir três principais complicações: tromboembolia pulmonar (TEP), síndrome pós-trombótica e gangrena venosa. A TEP é manifestação aguda, resultante do desprendimento de parte do trombo que atinge a artéria pulmonar. As outras complicações se dão mais a médio e longo prazo e podem levar à insuficiência venosa como forma mais grave de complicação.²³

Estima-se uma incidência anual do TEV de um a dois episódios por 1.000 habitantes na população em geral. Nos Estados Unidos a incidência é de 500.000 casos por ano de TEV e aproximadamente 50.000 mortes por embolia pulmonar (EP). O Consenso Europeu para prevenção da doença tromboembólica estima incidência anual de 160 casos de TVP e de 60 casos de EP fatal para cada 100.000 habitantes nos países ocidentais. No Brasil, poucos são os trabalhos divulgados sobre a epidemiologia de TEV. Estudo sobre a prevalência de TEV em Minas Gerais concluiu que ela é a quinta causa de internação por doenças cardiovasculares no estado.²⁷

Diversos são os fatores que podem contribuir para o desenvolvimento da TVP, entre eles, idade acima de 40 anos, obesidade, veias varicosas, cirurgia, anestesia, câncer, quimioterapia, gravidade das doenças, uso de anticoncepcionais, reposição hormonal, policitemia, hiper-homocisteinemia, trombocitose, lúpus eritematoso, artrite reumatoide, vasculites e gravidez.²³

Trombose venosa profunda e tromboembolismo na gravidez

Grávidas ou mulheres no período puerperal têm risco aumentado de TVP. Isto se deve principalmente à estase venosa provocada pelo crescimento uterino e também como consequência de alterações hormonais próprias deste período. Após o parto ocorre também diminuição da atividade fibrinolítica pela liberação de tromboplastina tecidual durante a separação placentária. A grávida apresenta um risco seis vezes maior de ocorrência de TEV, e a TVP incide em 1 a 2 casos por 1.000 gravidezes. O risco maior de TVP é no primeiro trimestre da gravidez e no puerpério até 6 semanas após o parto.^{23,28}

O aumento do útero gravídico acaba por comprimir a veia cava inferior e a veia íliaca e ao levar ao retardo do fluxo contribui para a estase venosa principalmente do lado esquerdo. Além da compressão, os teores sanguíneos de fibrinogênio e de outros fatores de coagulação tornam-se aumentados e os inibidores naturais diminuídos, contribuindo para a hipercoagulação sanguínea. Essas alterações fisiológicas diminuem o risco de hemorragia na gravidez e preparam para o parto, porém esse processo pode se tornar morbígeno para algumas grávidas.^{20,23,28}

A tendência ao desenvolvimento de trombose durante a gravidez, denominada trombofilia, se dá tanto de forma hereditária como adquirida. A trombofilia adquirida é representada pela síndrome antifosfolípide (SAF) em que um ou mais anticorpos antifosfolípidos (anticorpo anticardiolipina, anticoagulante lúpico, antibeta2-glicoproteína I) existem no sangue. Para diagnóstico de trombofilia os exames de laboratório precisam apresentar resultado positivo por duas vezes, com intervalo mínimo de doze semanas entre eles, associados a um dos seguintes critérios clínicos:

um ou mais episódios de trombose venosa ou arterial (imagem ou prova histológica) e morbidade obstétrica (três abortamentos precoces não explicados, óbito fetal com mais de dez semanas e exame de morfologia normal, parto prematuro antes de 34 semanas com pré-eclampsia, eclampsia ou insuficiência placentária).⁵

A trombofilia hereditária decorre de mutações em fatores envolvidos na coagulação sanguínea, sendo os principais a deficiência das proteínas C, S e antitrombina, fator V de Leiden, mutação G20210A no gene da protrombina (fator II da coagulação) e mutação C677T no gene da enzima metileno tetraidrofolato redutase (MTHFR).⁵

Antecedentes de TVP, TEV e flebite superficial em gravidezes anteriores são fatores significantes para instalação de novos episódios. Na fase puerperal o risco pode ser o parto cesáreo e no parto normal o trauma das veias pélvicas.²⁸

O diagnóstico clínico da TVP não é ato simples, pois a dor e inchaço de extremidades são eventos comuns na gravidez. Utiliza-se como exame auxiliar o ultrassom com doppler venoso de membro inferior. Contudo, embora seja um exame sensível e específico para o diagnóstico de trombose proximal em grávidas sintomáticas, não é tão seguro para a identificação de trombo isolado em veia íliaca.^{1,28}

Estudo francês ressalta a preocupação com um diagnóstico seguro, pois resultados falso-positivos podem levar à prescrição inadequada de anticoagulante, com implicações como aumento do risco de hemorragia e injeções diárias de heparina durante toda a gravidez. De outro lado, testes falso-negativos podem levar à negligência de tratamento e aumentar o risco de desenvolvimento de TEV e morte materna.²⁴

A profilaxia não farmacológica recomendada durante a gravidez e no puerpério compreende uso de meias de compressão, hidratação adequada, evitar viagens terrestres e aéreas de longas distâncias (mais de 4 horas), imobilização prolongada de membros inferiores.²⁵ A deambulação durante e após o parto são medidas preventivas indispensáveis na prevenção do TVP puerperal. A profilaxia mecânica, induzida por exercícios ativos e passivos, incluindo flexão e extensão dos tornozelos, joelhos e quadris, pode evitar a estase venosa.^{1,3}

Com relação à profilaxia e tratamento farmacológicos, os consensos clínicos parecem ter contribuído para diminuir os riscos durante a gravidez e o puerpério, uma vez que a anticoagulação sempre é motivo de dilema para o prescritor em sua tentativa de manter o equilíbrio entre os riscos de tromboembolismo materno e de hemorragia, acrescidos do efeito teratogênico da varfarina sódica.²

A heparina não fracionada (HNF) usa-se na gravidez porque não atravessa a placenta e, desta forma, diminui o risco de efeitos teratogênicos. A preocupação com a

osteoporose como efeito adverso da HNF aumentou o interesse clínico pelas heparinas de baixo peso molecular (HBPM).²

Argumenta-se que trombopfilaxia por fármacos na gravidez deve ser avaliada antes mesmo da concepção ou pelo menos no início da gravidez. Destaque-se, porém, que apesar de haver uma longa lista de fatores de risco para o desenvolvimento de TEP e TEV, a maioria das mulheres não necessita de anticoagulação durante a gravidez.³

As heparinas

A heparina é um anticoagulante descoberto em 1916 na Universidade Johns Hopkins, isolada de células do fígado de cão. O fármaco foi incorporado na prática clínica nos anos 1930.²⁶

As heparinas dividem-se em não fracionadas (HNF) e fracionadas ou de baixo peso molecular (HBPM). As HBPM são derivadas da HNF por processo de despolimerização química ou enzimática. As heparinas se ligam a antitrombina alterando sua forma e aumentando sua interação com fatores de coagulação e protrombina. A HNF tem uma interação mais ou menos equivalente com fatores Xa e II, e prolonga o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), utilizado como indicador na monitoria da intensidade de anticoagulação. A HBPM, de outro lado, interage relativamente pouco com o fator II não sendo necessário o acompanhamento rigoroso de TTPA.^{8,16,30}

Tanto a HNF como a HBPM são prescritas para trombopfilaxia durante a gravidez. A HNF é de administração subcutânea duas vezes ao dia e seus principais eventos adversos são trombocitopenia e osteoporose a médio e longo prazo. Nos últimos anos há preferência quanto a HBPM pela facilidade de monitoria e administração.¹⁶

As vantagens da HBPM sobre a HNF são a maior biodisponibilidade, vida média menor após a aplicação, absorção completa por via subcutânea, menor incidência de trombocitopenia. A limitação das HBPM é sua inadequada neutralização pelo sulfato de protamina em casos de sangramento. O custo elevado das preparações de HBPM seria compensado pelo fato de propiciar uso domiciliar com redução dos gastos com internações.^{2,30}

As HBPM registradas no país são^v: dalteparina sódica, enoxaparina sódica, nadroparina cálcica, reviparina sódica e bemiparina sódica, porém as duas últimas não estão comercializadas. A dalteparina sódica foi incluída na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), de 2008 (também na de 2010, mas na de 2012 não há menção de qualquer HBPM),⁶ com a justificativa de não haver provas de diferenças entre as

^v Lista DCB 2007 consolidada. [acesso em 28/12/2012]. Disponível em [Http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/dcb/lista_dcb_2007.pdf](http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/dcb/lista_dcb_2007.pdf)

HBPM quanto a eficácia e segurança e, no caso brasileiro, o custo do tratamento ser maior para a enoxaparina sódica e a nadroparina cálcica. A dalteparina sódica também foi incluída na Relação de Medicamentos Essenciais para a Rede Básica da Prefeitura do Município de São Paulo, podendo ser dispensada em todas as unidades de saúde.¹⁰

Estudos que comparam enoxaparina sódica e dalteparina sódica não identificaram diferenças significantes entre elas quanto a efetividade na trombopprofilaxia e nem quanto a segurança.⁸

Apesar disto, a Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo gastou R\$ 872.543,45 de janeiro a outubro de 2012 com a dispensa de enoxaparina sódica para a prevenção de TVP em grávidas, em razão de 120 casos de ações judiciais (R\$ 192.893,79) e de 599 casos de processos administrativos (R\$ 679.649,66).^{vi}

Sobre o uso da enoxaparina sódica em grávidas, tecnologia sob análise neste parecer técnico - científico (PTC), os produtores assinalam nas bulas de seus produtos que, de forma geral, ainda não existem informações completas disponíveis quanto aos efeitos durante o primeiro e terceiro trimestres da gravidez, pois não foram realizados estudos adequados e bem controlados em grávidas e que nem sempre estudos realizados em animais são bons indicadores da resposta humana, assim deve-se utilizar enoxaparina sódica durante a gravidez somente se o médico considerar como estritamente necessário (Anexo 7).

OBJETO

Este PTC foi realizado para responder à demanda da CCTIES da seguinte pergunta: A enoxaparina sódica é eficaz e segura para a profilaxia da TVP em grávidas em comparação a outras heparinas e ou placebo?

MÉTODO

Para a realização deste PTC utilizamos como referência as diretrizes metodológicas propostas pelo Ministério da Saúde.⁷

A pergunta de investigação foi elaborada com base no método PICO: População (P= grávidas), Intervenção (I= enoxaparina sódica), Comparador (C= outras heparinas e ou placebo), *Outcome* ou resultado (O= casos evitados e ou tratados de TVP, eventos adversos).

^{vi} Informação obtida da Lista de fármacos para solicitação de elaboração de parecer técnico científico, da CCTIES/SES-SP, 21/11/2012.

A busca por Informes de ATS, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados, foi realizada de 28/11 a 03/12/2012 nas seguintes bases de dados de literatura científica: Center for Reviews and Dissemination (CRD), The Cochrane Library via BVS, PUBMED, EMBASE, LILACS, SCIELO Regional e Prescrire International (Anexo 1).

Esta estratégia de busca identificou 335 documentos. Após exclusão de documentos repetidos, revisões narrativas, séries de casos, estudos observacionais, consensos e conferências, restaram nove documentos para análise. Mais quatro documentos foram excluídos após análise das revisões sistemáticas porque se referiam a ensaios clínicos discutidos nestas revisões. Um documento citado numa das revisões foi buscado posteriormente (Anexos 2 e 3). Portanto, seis documentos foram analisados quanto à qualidade metodológica para responder ao objeto deste Parecer (Anexo 4).

Realizou-se também a análise de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas identificadas nas buscas iniciais no PUBMED e numa busca adicional no Google Acadêmico.

RESULTADOS

Ensom e Stephenson (1999)¹⁴ concluíram que as HBPM são seguras e eficazes quando administradas para trombopprofilaxia durante a gravidez. Seus benefícios nela continuariam inconclusivos até que fossem realizados ensaios clínicos randomizados controlados comparando-as à HNF. A busca foi feita na Cochrane Library e MEDLINE, para o período de janeiro de 1966 a janeiro de 1999, apenas de artigos em língua inglesa. De 40 estudos selecionados somente três eram ensaios clínicos controlados. A maioria dos estudos incluídos era de baixa qualidade metodológica.

Greer e Nelson-Piercy (2005)¹⁷ informaram que as HBPM são seguras e eficazes na prevenção e tratamento de TEV na gravidez. A revisão incluiu 64 estudos com casos descritos até 2003, selecionados a partir de busca realizada nas bases EMBASE, PUBMED e The Cochrane Library.

Empson et al. (2012)¹³ realizaram revisão sistemática sobre tratamentos utilizados na prevenção de perdas fetais em mulheres com abortos anteriores relacionados à presença de anticorpo antifosfolípide. Análise de 13 estudos indicou que a HNF combinada com aspirina reduziu significativamente as perdas de gravidez em comparação ao uso isolado de aspirina. No entanto, as HBPM não apresentaram efeito estatisticamente significativo.

Tooher et al. (2012)²⁹ realizaram revisão sistemática de 13 ensaios clínicos randomizados. Os resultados indicam que não houve provas com relação à prevenção de eventos tromboembólicos sintomáticos durante a profilaxia na gravidez e após

cesariana, quando HBPM ou HNF foram comparadas a placebo, assim como quando HBPM foram comparadas a HNF. Com relação a eventos adversos, concluíram que na profilaxia antenatal a HBPM esteve ligada a menos episódios de sangramento do que a HNF. Na profilaxia em mulheres com cesariana, HBPM ou HNF estiveram relacionadas a mais episódios de sangramento. No entanto, chamam a atenção para a identificação pouco expressiva de diferenças por causa de tamanhos pequenos das amostras nos estudos analisados.

Che Yaakob et al. (2012)⁹ não encontraram nenhum ensaio clínico randomizado que atendesse aos critério da revisão, concluindo que não há provas sobre eficácia da HBPM para TVP na gravidez.

Bates et al. (2012)⁴ realizaram uma revisão sistemática para responder a diversas perguntas cuja finalidade foi o aperfeiçoamento de diretrizes terapêuticas em uso. Deste modo, a busca foi ampla embora limitada à língua inglesa, incluindo edições de janeiro de 2005 a janeiro de 2010. Concluíram não haver provas sobre eficácia da HBPM contra placebo para prevenção de TEV em mulheres submetidas a cesariana e em grávidas com TEV prévia. As recomendações indicam a força das provas segundo o sistema *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).^{vii,18,19} A partir de extrapolação de resultados de estudos realizados em população de não grávidas, os autores apontaram que há provas de qualidade moderada quanto a melhor resposta da HBPM contra placebo em mulheres que fizeram cesariana no que se refere à redução de TEV sintomática, TVP, embolia pulmonar e episódios de sangramentos importantes. Igualmente, as provas são de qualidade moderada para HBPM contra antagonista da vitamina K no tratamento de TEV aguda durante a gravidez, com relação à TEV sintomática recorrente, TVP e embolia pulmonar, assim como menor ocorrência de síndrome pós - trombótica. Nessas extrapolações as provas são de baixa qualidade quanto a indicar melhor resposta da HBPM contra placebo na TEV sintomática recorrente, TVP e embolia pulmonar, quando usadas em doses profiláticas em grávidas com TEV prévia ou com trombofilia.⁴

Em síntese, os resultados das revisões sistemáticas analisadas indicam que não há provas de alta qualidade para afirmar que a eficácia de HBPM é diferente de HNF ou placebo na prevenção de TEV sintomática, TVP e embolia pulmonar, quando utilizados na gravidez e ou após cesariana. Com relação a eventos adversos a HBPM esteve associada a menos episódios de sangramento do que a HNF na profilaxia antenatal, porém tanto HBPM quanto HNF estiveram relacionadas a mais episódios de sangramento na profilaxia em mulheres que realizaram cesariana.

^{vii} O sistema GRADE classifica as recomendações como fortes ou fracas e tem sido utilizada como referência por diversas agências. A qualidade das provas é apresentada pelas letras A (alta qualidade), B (moderada), C (baixa) e D (muito baixa). A força da recomendação varia de 1 (forte) a 2 (fraca).

Informações detalhadas sobre os resultados dessas revisões sistemáticas são apresentadas no Anexo 5.

Apesar dessa escassez de provas a HBPM tem sido comumente recomendada para a profilaxia e tratamento do tromboembolismo venoso durante a gravidez em diferentes países por meio de consensos, protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas, conforme apresentamos no Anexo 6.^{4,5,11,15,21,22}

No Manual Técnico sobre Gestação de Alto Risco, do Ministério da Saúde, há recomendação preferente para o uso de HBPM (sem contudo assinalar preferência entre dalteparina sódica, enoxaparina sódica e nandroparina cálcica, embora em alguns exemplos cite a enoxaparina sódica), tanto na anticoagulação profilática em grávidas com síndrome antifosfolípide ou trombofilia hereditária quanto no tratamento da TVP.⁵

CONCLUSÃO E RECOMENDAÇÕES

O manejo clínico da TVP e TEV durante a gravidez é complexo.

A maioria das provas que servem de base para as recomendações dos protocolos clínicos é oriunda de estudos realizados em populações de não grávidas.

Há tendência para o uso de HBPM em lugar de HNF, por causa de sua semelhança quanto a eficácia e as vantagens de operação das HBPM e possível redução nos episódios de sangramento.

Em resposta à demanda da CCTIES/SES-SP:

1. considerando a existência de recomendações do Ministério da Saúde de uso preferente de HBPM em grávidas, referenda-se que sejam utilizadas na prática clínica até que surjam outras provas e recomendações;
2. considerando que as HBPM são semelhantes quanto a eficácia e eventos adversos, recomenda-se a preferência por dalteparina por estar incluída na RENAME e disponível em todas as unidades de saúde do município de São Paulo;
3. considerando a grande quantidade de demandas judiciais ou administrativas para a SES-SP de enoxaparina sódica para profilaxia de TVP em grávidas, recomenda-se que as solicitações de HBPM sejam atendidas com o fornecimento de dalteparina sódica considerando-se ajustes posológicos a ser definidos pelo prescritor.

Agradecimentos: a Priscilla de Castro Magalhães, da Sobravime, pela busca das bulas dos produtos comercializados no país; a Carmen Campos Arias Paulenas, diretora da Biblioteca do IS e a bibliotecárias da Biblioteca da Faculdade de Medicina da USP por providenciar o texto na íntegra de algumas referências selecionadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Andrade BAM de, Gagliardo GI de, Amedée-Péret FJ. Tromboembolismo venoso no ciclo gravídico puerperal. FEMINA. 2009; 37(11):611-18. [Acesso em 5 de dezembro de 2012]. Disponível em:
<http://www.febrasgo.org.br/arquivos/femina/Femina2009/novembro/Feminav37n11p611-8.pdf>
2. Avila WS, Grinberg M. Anticoagulação, gravidez e cardiopatia. Uma tríade, três domínios e cinco momentos. Arq. Bras. Cardiol. 2005; 84(1):44-8. [Acesso em 19 de dezembro de 2012]. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abc/v84n1/23005.pdf>
3. Bagaria SJ, Bagaria VB. Strategies for diagnosis and prevention of venous thromboembolism during pregnancy. J Pregnancy. 2011; 2011:1-7. [Acesso em 7 de dezembro de 2012]. Disponível em:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3159016/pdf/JP2011-206858.pdf>
4. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO, American College of Chest Physicians. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012; 141(2 Suppl):e691S-736S.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Manual Técnico de Gestação de Alto Risco. 5. Edição; Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília – DF. 2010. [Acesso em 4 de dezembro de 2012].
Disponível em:
http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/gestacao_alto_risco.pdf
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmac utica e Insumos Estratégicos. Rela o Nacional de Medicamentos Essenciais – Rename / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmac utica e Insumos Estratégicos – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2008. [Acesso em 4 de dezembro de 2012].
Disponível em:
bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/rename_2008.pdf

7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 3. ed., revisada e atualizada – Brasília : Ministério da Saúde, 2011. 80 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos) [Acesso em 23 de janeiro de 2012]. Disponível em <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/DiretrizesPTC.pdf>
8. Câmara Técnica Nacional de Medicina Baseada em Evidências do Sistema Unimed. Enoxaparina sódica versus Dalteparina. Parecer, dezembro de 2009. [Acesso em 28 de dezembro de 2012]. Disponível em:
http://www.unimed.coop.br/pct/index.jsp?cd_canal=53023&cd_secao=53006&cd_materia=309918
9. Che Yaakob CA, Dzarr AA, Ismail AA, Zuky Nik Lah NA, Ho JJ. Anticoagulant therapy for deep vein thrombosis (DVT) in pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 11, Art. No. CD007801. [Acesso em 30 de novembro de 2012]. Disponível em:
<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lib=COC&searchExp=enoxaparin&lang=pt>
10. Comissão de Farmacoterapêutica. Secretaria Municipal de Saúde. Prefeitura Municipal de São Paulo. Relação de Medicamentos Essenciais para a Rede Básica – Itens para dispensação. [Acesso em 28 de dezembro de 2012]. Disponível em:
http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/saude/assist_farmaceutica/index.php?p=5460
11. Duhl AJ, Paidas MJ, Ural SH, Branch W, Casele H, Cox-Gill J, Hamersley SL, Hyers TM, Katz V, Kuhlmann R, Nutescu EA, Thorp JA, Zehnder JL; Pregnancy and Thrombosis Working Group. Antithrombotic therapy and pregnancy: consensus report and recommendations for prevention and treatment of venous thromboembolism and adverse pregnancy outcome. *Am J Obstet. Gynecol.* 2007;197(5):457 e 1-21.
12. Duque FLV, Mello NA. Trombogênese e Trombofilia. *J Vasc Br.* 2003; 2: 105-18. [Acesso em 3 de dezembro de 2012]. Disponível em:
http://www.medcorp.com.br/medcorp/upload/downloads/trombogenez_trombofilia_20068912322.pdf
13. Empson MB, Lassere M, Craig JC, Scott JR. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 11, Art. No. CD002859. [Acesso em 18 de dezembro de 2012]. Disponível em
<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lib=COC&searchExp=Prevention%20>

and%20of%20and%20recurrent%20and%20miscarriage%20and%20for%20and%20wo
men%20and%20with%20and%20antiphospholipid%20and%20antibody%20or%20lupu
s%20and%20anticoagulant&lang=pt

14. Ensom MH, Stephenson MD. Low-molecular-weight heparins in pregnancy. *Pharmacotherapy*. 1999 Sep;19(9):1013-25. (Structured abstract). [acesso em 18 de dezembro de 2012]. Disponível em <http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lib=COC&searchExp=Low%20and%20molecular%20and%20weight%20and%20heparins%20and%20in%20and%20pregnancy&lang=pt>

15. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASCO). Manual de orientação Gestação de alto risco. 2011. 220p. [Acesso em 20 de dezembro de 2012]. Disponível em: http://www.febrasgo.com.br/extras/downloads/gestacao_alto-risco_30-08.pdf

16. Gibson SP, Powrie R. Anticoagulants and pregnancy: when are they safe? *Cleve Clin J Med*. 2009; 76(2):113-27. [Acesso em 7 de dezembro de 2012]. Disponível em: <http://www.ccjm.org/content/76/2/113.full.pdf>

17. 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*. 2005;106(2):401-7. [Acesso em 30 de novembro de 2012]. Disponível em: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/106/2/401.full.pdf>

18. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008; 336(7650):924-6. [Acesso em 27 de novembro de 2012]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2335261/pdf/bmj-336-7650-analysis-00924.pdf>

19. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, Schünemann HJ; GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. *BMJ*. 2008; 336(7652):1049-51. [Acesso em 27 de novembro de 2012]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2376019/pdf/bmj-336-7652-analysis-01049.pdf>

20. Kalil JA, Jovino MAC, Lima MA de, Kalil R, Magliari MER, Di Santo MK Investigaçã
da trombose venosa na gravidez 2008. *J Vasc Bras* ;7 (1): 28-37. Acesso em [4 de
dezembro de 2012] Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jvb/v7n1/v7n1a06.pdf>

21. Maffei FHA, Caiafa JS, Ramacciotti E, Castro AA para o Grupo de Elaboração de Normas de Orientação Clínica em Trombose Venosa Profunda da SBACV. Normas de orientação clínica para prevenção, diagnóstico e tratamento da trombose venosa profunda. *J Vasc Br.* 2005; 4(Supl.3):S206-18. [Acesso em 20 de dezembro de 2012]. Disponível em: http://www.jvascbr.com.br/vol4_n4_supl3.pdf
22. McLintock C, Brighton T, Chunilal S, Dekker G, McDonnell N, McRae S, Muller P, Tran H, Walters BN, Young L; Councils of the Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand; Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. Recommendations for the diagnosis and treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy and the postpartum period. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2012; 52(1):14-22.
23. Melo REVA, Silva CO, Silva LO, Melo MMVA, Lins EM. Trombose Venosa Profunda. *Int J Dent Recife.* 2006; 1(2):73-9. [Acesso em 3 de dezembro de 2012]. Disponível em: <http://www.ufpe.br/ijd/index.php/exemplo/article/view/183/133>
24. Righini M, Jobic C, Boehlen F, Broussaud J, Becker F, Jaffrelot M, Blondon M, Guias B, Le Grégoire G. Predicting deep venous thrombosis in pregnancy: external validation of the “left” clinical prediction rule. *Haematologica.* 2012; 97 [Epub ahead of print] [Acesso em 5 de dezembro de 2012]. Disponível em: <http://www.haematologica.org/content/early/2012/09/14/haematol.2012.072009.full.pdf>
25. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. 2009. Green-top Guideline N^o 37a: 1-35. [Acesso em 5 de dezembro de 2012]. Disponível em: <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/GTG37aReducingRiskThrombosis.pdf>
26. Rutty CJ. Miracle Blood Lubricant: Connaught and the Story of Heparin, 1928-1937. Originally published in *CONTACT* August 1996 (Vol. 9 No. 4). Acesso em [11 de dezembro de 2012] Disponível em: <http://www.healthheritageresearch.com/Heparin-Contact9608.html>
27. Silva MC. Epidemiologia do tromboembolismo venoso. *J Vasc Br.* 2002; 1(2):83-4. [Acesso em 3 de dezembro de 2012]. Disponível em: <http://www.jvascbr.com.br/02-01-02/02-01-02-83/02-01-02-83.pdf>
28. Silveira PRM. Trombose venosa profunda e gestação: aspectos etiopatogênicos e terapêuticos. *J Vasc Br.* 2002; 1(1):65-6. [Acesso em 3 de dezembro de 2012]. Disponível em: <http://www.jvascbr.com.br/02-01-01/02-01-01-65/02-01-01-65.pdf>

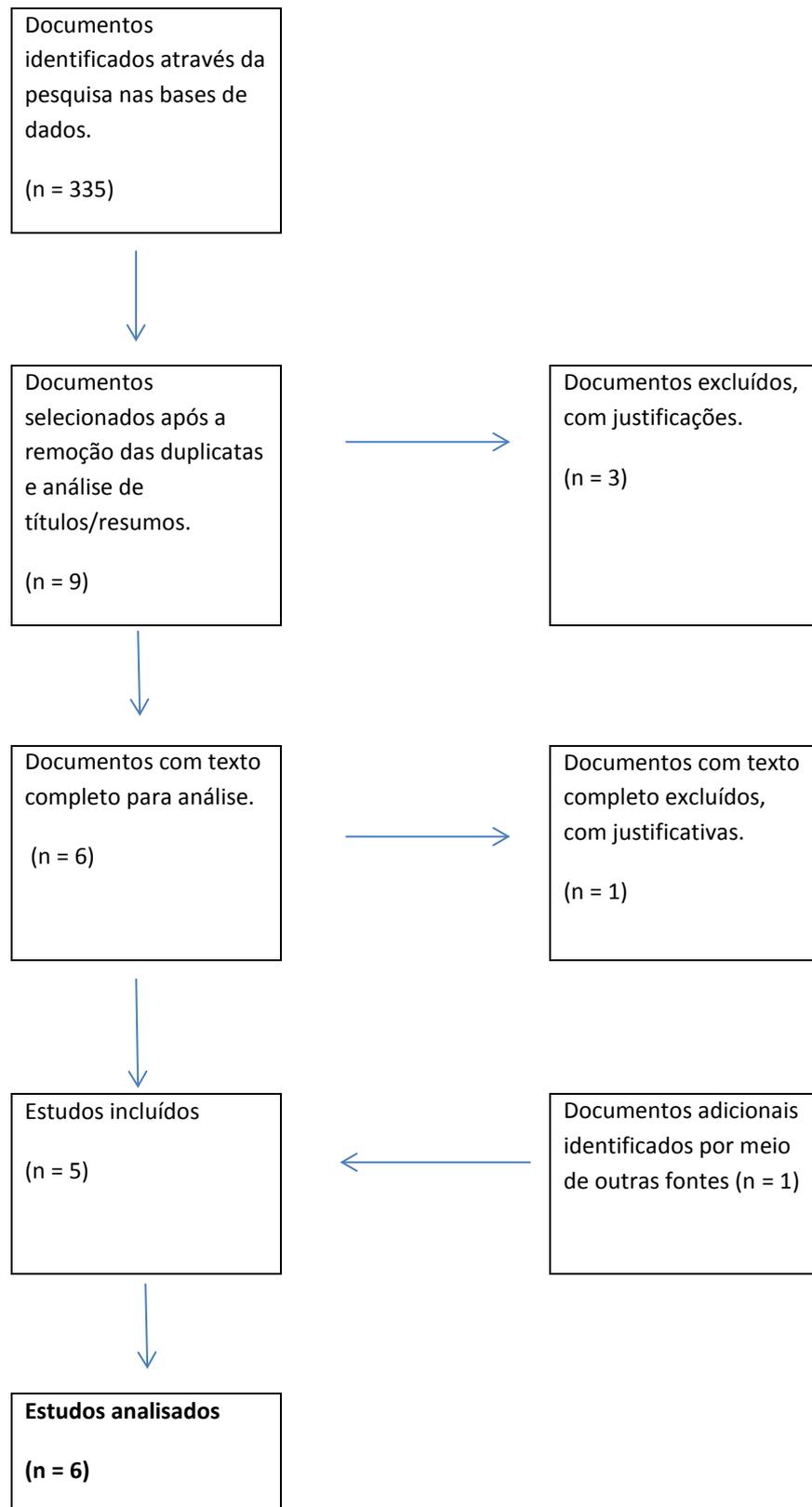
29. Toohar R, Gates S, Dowswell T, Davis L-J. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 11, Art. No. CD001689. [Acesso em 30 de novembro de 2012]. Disponível em <http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lib=COC&searchExp=enoxaparin&lang=pt>
30. Wannmacher L. Heparinas de baixo peso molecular: evidências que fundamentam indicações. Uso racional de medicamentos: temas selecionados. Ministério da Saúde e Organização Pan-Americana de Saúde, Vol. 4, nº 2; Brasília, janeiro de 2007. 6p. [Acesso em 3 de dezembro de 2012]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/v4n2_heparinas.pdf

ANEXO 1. Estratégia de busca realizada

Base de dados	Data da busca	Termos utilizados	Resultados
CRD	28/11/2012	enoxaparin	214 registros 1 selecionado
PUBMED	30/11/2012	"thrombosis"[All Fields] OR "venous thrombosis"[All Fields] OR ("deep"[All Fields] AND "venous"[All Fields] AND "thrombosis"[All Fields]) OR "deep venous thrombosis"[All Fields] AND ("pregnancy"[MeSH Terms] OR "pregnancy"[All Fields]) AND ("enoxaparin"[MeSH Terms] OR "enoxaparin"[All Fields]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb])	6 registros 2 selecionados
EMBASE	30/11/2012	Deep AND venous AND thrombosis/exp AND pregnancy/exp AND ([cochrane review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim	27 registros Nenhum selecionado
The Cochrane Library via BVS	30/11/2012	enoxaparin and pregnancy	10 registros 2 selecionados
LILACS	30/11/2012	Enoxaparin and deep venous thrombosis and pregnancy. Enoxaparina sódica e trombose venosa profunda e grávidas.	Nenhum registro
SCIELO regional	30/11/2012	Enoxaparina sódica	33 registros Nenhum

			selecionado
Prescrire International	30/11/2012	enoxaparin	10 registros Nenhum selecionado
PUBMED	03/12/2012	((("venous thrombosis"[MeSH Terms] OR ("venous"[All Fields] AND "thrombosis"[All Fields]) OR "venous thrombosis"[All Fields]) OR ("deep"[All Fields] AND "vein"[All Fields] AND "thrombosis"[All Fields]) OR "deep vein thrombosis"[All Fields]) AND ("pregnancy"[MeSH Terms] OR "pregnancy"[All Fields]) AND ("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 "heparins"[All Fields]) OR "low molecular weight heparins"[All Fields])) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Randomized Controlled Trial[ptyp]) AND (English[lang] OR Spanish[lang] OR Portuguese[lang])))	35 registros 4 selecionados
The Cochrane Library via BVS	18/12/2012	Citado na revisão de Bates et al. 2012.	1 incluído posteriormente
Google acadêmico	28/11 a 15/12/2012	Busca por protocolos clínicos, diretrizes terapêuticas.	

ANEXO 2. Fluxograma da seleção dos estudos



ANEXO 3. Documentos excluídos e justificações

Base	Referência	Motivo da exclusão
Pubmed 1	Gates S, Brocklehurst P, Ayers S, Bowler U; Thromboprophylaxis in Pregnancy Advisory Group. Thromboprophylaxis and pregnancy: two randomized controlled pilot trials that used low-molecular-weight heparin. Am J Obstet Gynecol. 2004;191(4):1296-303.	Já está incluído na revisão de Tooher et al (2012).
	Ellison J, Thomson AJ, Conkie JA, McCall F, Walker D, Greer A. Thromboprophylaxis following caesarean section--a comparison of the antithrombotic properties of three low molecular weight heparins-- dalteparin, enoxaparin and tinzaparin. Thromb Haemost. 2001;86(6):1374-8.	Já está incluído na revisão de Bates et al (2012).
	Romero A, Alonso C, Rincón M, Medrano J, Santos JM, Calderón E, Marín I, González MA. Risk of venous thromboembolic disease in women A qualitative systematic review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2005;121(1):8-17.	Não se refere a eficácia e segurança do fármaco.
	Burrows RF, Gan ET, Gallus AS, Wallace EM, Burrows EA. A randomised double-blind placebo controlled trial of low molecular weight heparin as prophylaxis in preventing venous thrombotic events after caesarean section: a pilot study. BJOG. 2001;108(8):835-9.	Já está incluído na revisão de Tooher et al(2012).

ANEXO 4. Qualidade das revisões sistemáticas analisadas

Parâmetros	Tooher R, Gates S, Dowswell T, Davis L-J; 2012.	Che Yaakob CA, Dzarr AA, Ismail AA, Zuky Nik Lah NA, Ho JJ. 2012.	Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO; American College of Chest Physicians. 2012	Empson MB, Lassere M, Craig JC, Scott JR. 2012	Greer IA, Nelson-Piercy C. 2005	Ensom MH, Stephenson MD. 1999 (resumo de revisão sistemática com qualidade avaliada)
A revisão se baseou numa pergunta estruturada, explícita e sensível?	sim	Sim	sim	sim	não	sim
A busca por estudos relevantes foi detalhada e completa ou sensibilizada?	sim	Sim	sim	sim	não	não
Os estudos primários apresentavam qualidade metodológica adequada para a pergunta?	parcialmente	Não	parcialmente	parcialmente	não	parcialmente
A avaliação dos estudos incluídos pode ser reproduzida?	sim	não se aplica	sim	sim	não	não
Os resultados foram semelhantes de estudo para estudo?	sim	não se aplica	sim	sim	sim	não disponível
O estudo apresentou estimativa de precisão para os efeitos do	sim	não se aplica	sim	sim	sim	não

tratamento / exposição?						
O desfecho apresentado pelo estudo é relevante clinicamente?	sim	não se aplica	sim	sim	sim	sim
Os potenciais conflitos de interesse foram declarados?	não disponível	Não	sim	não disponível	não disponível	não disponível

ANEXO 5. Principais resultados das revisões sistemáticas analisadas

Estudos	Tipo de estudo	Desfechos	Resultados	Limitações
Tooher R, Gates S, Dowswell, Davis L-J (2012).	<p>Revisão sistemática da Cochrane Library. Atualização de 2009, divulgada em 2012.</p> <p>Objeto: determinar os efeitos da tromboprolifaxia durante a gravidez e período pós-parto subsequente em mulheres com risco aumentado para tromboembolismo venoso.</p> <p>Estudos incluídos: 13 ensaios clínicos randomizados com</p>	<p>Resultados primários:</p> <p>Mortalidade materna; Eventos tromboembólicos sintomáticos; Embolia pulmonar sintomática; TVP sintomática.</p> <p>Resultados secundários:</p> <p>eventos tromboembólicos assintomáticos; Transfusão sanguínea; Episódios de sangramento; Complicações</p>	<p>Profilaxia antenatal - Resultados primários:</p> <p>HBPM ou HNF versus placebo: 2 estudos com um total de 56 mulheres – Não houve prova estatisticamente significativa entre os grupos quanto ao número de eventos tromboembólicos sintomáticos.</p> <p>HBPM versus HNF: 2 estudos com 178 mulheres – Não houve prova estatisticamente significativa entre os grupos quanto ao número de eventos tromboembólicos sintomáticos.</p> <p>Profilaxia para mulheres com cesariana - Resultados primários:</p>	<p>Tamanhos muito pequenos de amostras nos estudos apresentam problemas de identificação de diferenças nas incidências de eventos tão raros quanto o tromboembolismo.</p> <p>Uma meta-análise foi realizada e não conseguiu aumentar muito o poder das comparações em razão de diferentes regimes de tratamento e pacientes de diferentes populações.</p>

	<p>1774 mulheres.</p>	<p>graves na incisão; Eventos adversos com ou sem interrupção do tratamento; osteoporose sintomática; perda fetal; trombocitopenia; anomalias fetais.</p>	<p>HBPM ou HNF versus placebo: 4 estudos com 830 mulheres - Não houve prova estatisticamente significativa entre os grupos quanto ao número de eventos tromboembólicos sintomáticos.</p> <p>HBPM versus HNF: 3 estudos com 217 mulheres - Não houve prova estatisticamente significativa entre os grupos quanto ao número de eventos tromboembólicos sintomáticos.</p> <p>Resultados secundários:</p> <p>Profilaxia antenatal: HBPM parece estar associada a menos episódios de sangramento do que a HNF. No entanto, os dados foram obtidos a partir de apenas dois estudos e os índices de episódios hemorrágicos entre eles eram muito diferentes, com grande heterogeneidade (I</p>	
--	-----------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

			<p>$I^2 = 81\%$, $T^2 = 2,81$ e $P = 0,02$ no teste qui quadrado)</p> <p>Profilaxia para mulheres com cesariana (cerca de 800 mulheres) – comparado com placebo mulheres que receberam heparina (HBPM ou HNF) apresentaram mais episódios de sangramento (RR 5,15; IC 95% 2,64 a 10,05).</p>	
<p>Che Yaakob CA, Dzarr AA, Ismail AA, Zuky Nik Lah NA, Ho JJ (2012).</p>	<p>Revisão sistemática Cochrane realizada em 2010 e atualizada em 2012.</p> <p>Objeto: Comparar a eficácia das terapias anticoagulantes para o tratamento de trombose venosa profunda na gravidez.</p>	<p>Desfechos primários:</p> <p>propagação ou resolução de trombose (medido em imagens); embolia pulmonar; mortalidade; hemorragia intracerebral; acidente vascular cerebral.</p>	<p>Concluiu que não há provas de ensaios clínicos randomizados sobre a eficácia do anticoagulante para o tratamento de trombose venosa profunda na gravidez. Mais estudos são necessários.</p>	<p>Excluiu três estudos: um estudo (Pettilä 1999) comparando HBPM (dalteparina sódica) uma vez por dia e HNF duas vezes por dia como trombopprofilaxia em 105 mulheres com episódios anteriores ou atuais tromboembólicos, sendo que três mulheres tiveram um evento tromboembólico durante a gravidez atual e não ficou claro se o anticoagulante foi utilizado como terapêutica</p>

	Estudos incluídos: Não encontrou nenhum ensaio clínico randomizado para incluir no estudo.	Desfechos secundários: TVP recorrente; úlcera de perna; conveniência da administração; trombocitopenia; osteoporose; hemorragia; tempo de internação; morte fetal intrauterina; resultado neonatal; desenvolvimento neurológico da criança.		ou profilaxia, e concluiu-se pela eficácia da dalteparina sódica. Foi excluído também um estudo (Burrows, 2001) comparando HBPM e placebo, pois incluiu apenas mulheres submetidas a cesariana. O terceiro estudo (Rodie, 2002) foi um estudo prospectivo, observacional e excluído por este motivo.
Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabalos AM, Vandvik PO; American College of Chest Physicians (2012)	Revisão sistemática e diretrizes terapêuticas. Objeto: atualizar as diretrizes publicada anteriormente, com relação a prevenção de	Trombose venosa profunda (TVP), embolia pulmonar, embolia, mortalidade, sangramento grave, hematoma epidural, síndrome pós-trombótica,	HBPM vs placebo na prevenção de TEV em mulheres submetidas à cesariana: <ul style="list-style-type: none"> Cita resultados da revisão sistemática de Toohar e cols. (2010) Ver atualização de 2012 incluída neste PTC. Nenhuma diferença estatisticamente 	A maioria dos estudos incluídos eram de qualidade baixa a moderada.

	<p>TEV pós-cesárea, tratamento de TEV agudo durante a gravidez, prevenção de TEV recorrente em mulheres com TEV prévia, prevenção de TEV em mulheres grávidas com trombofilia, prevenção de complicações na gravidez em mulheres com trombofilia, prevenção de tromboembolia em mulheres grávidas com válvulas cardíacas mecânicas, complicações maternas e fetais da terapia antitrombótica.</p> <p>Estudos incluídos: foi feita uma busca ampla de estudos divulgados em inglês de janeiro</p>	<p>malformações congênitas.</p>	<p>significante entre os grupos com relação a TEV sintomática.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Extrapolação de resultados de estudos em não grávidas com relação a HBPM versus placebo na TEV sintomática, TVP e embolia pulmonar: há prova de qualidade moderada quanto a melhor resposta (RR 0,29; IC 95% 0,11-0,73). • Extrapolação de resultados de estudos em não grávidas com relação a sangramento importante: há prova de qualidade moderada quanto a menos sangramento (RR 2,03; IC 95% 1,37-3,01). <p>Tratamento de TEV aguda durante a gravidez com HBPM em lugar de antagonista da vitamina K (AVK):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cita resultados da revisão sistemática de Greer e Nelson (2005), incluída neste PTC: HBPM são seguras e eficazes na prevenção e tratamento de TEV na gravidez. 	
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

	<p>2005 a janeiro 2010. A análise incluiu ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais, desde coorte, caso controle e série de casos. Para avaliação da qualidade das provas utilizaram-se as recomendações da escala Grade.</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Extrapolação de resultados de estudos em não grávidas com relação a TEV sintomática recorrente, TVP e embolia pulmonar: há prova de qualidade moderada quanto a melhor resposta a HBPM vs AVK (RR 0,62; IC 95% 0,46-0,84). • Extrapolação de resultados de estudos em não grávidas com relação a síndrome pós trombótica: há prova de qualidade moderada quanto a menos ocorrência da síndrome com HBPM vs AVK (RR 0,85; IC95% 0,77-0,94). <p>Prevenção de TEV ante e pós-parto com dose profilática de HBPM vs placebo em grávidas com TEV prévia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Extrapolação de resultados de estudos em não grávidas com relação a TEV sintomática recorrente, TVP e embolia pulmonar: há prova de baixa qualidade quanto a melhor resposta a HBPM vs placebo (RR 0,36 IC 95% 0,20-0,67). 	
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

			<p>Prevenção de TEV ante e pós-parto com dose profilática de HBPM vs placebo em grávidas com trombofilia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Extrapolação de resultados de estudos em não grávidas com relação a TEV sintomática recorrente, TVP e embolia pulmonar: há prova de baixa qualidade quanto a melhor resposta a HBPM vs placebo (RR 0,36 IC 95% 0,20-0,67). <p>HNF mais aspirina ou apenas aspirina em grávidas com anticorpo antifosfolípido e perdas recorrentes na gravidez:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cita resultados da revisão sistemática de Empson e cols. (2005). Ver atualização de 2012 incluída neste PTC. 	
--	--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

<p>Empson MB, Lassere M, Craig JC, Scott JR. 2012</p>	<p>Revisão sistemática da Cochrane Library. Atualização de 2009, divulgada em 2012.</p> <p>Objeto: examinar os efeitos de tratamentos utilizados durante a gravidez para prevenir a perda fetal em mulheres com aborto anterior relacionado à existência do anticorpo antifosfolípide.</p> <p>Estudos incluídos: 13 estudos envolvendo 849 mulheres, sendo 10 ensaios clínicos randomizados e 3 quase randomizados.</p>	<p>Perda fetal.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • HNF combinada com aspirina mostrou reduzir a incidência de perdas na gravidez (RR 0,46; IC 95% 0,29-0,71) quando comparado com a aspirina isoladamente. • HBPM combinada com a aspirina não teve efeito estatisticamente significativo quando comparado à aspirina sozinha ou imunoglobulina intravenosa. 	<p>A qualidade dos estudos teve variedade; três ensaios incluídos foram quase randomizados; cegamento de alocação, uma poderosa fonte de viés, foi adequado em apenas metade dos ensaios randomizados.</p>
<p>Greer IA, Nelson-</p>	<p>Revisão sistemática, na</p>	<p>Incidência de</p>	<p>Tratamento da TEV: 15 estudos (174</p>	<p>Séries de casos são</p>

<p>Piercy C; 2005</p>	<p>qual foi realizada uma busca de artigos divulgados até o final de 2003.</p> <p>Objeto: avaliar a eficácia e segurança do uso das HBPM na gestação</p> <p>Estudos incluídos: 64 estudos com 2.777 gravidezes</p>	<p>tromboembolismo venoso (TEV) novo ou recorrente; segurança da HBPM medida pela incidência de sangramento grave, reações alérgicas cutâneas, trombocitopenia induzida por heparina e osteoporose.</p>	<p>pacientes).</p> <p>Trombopprofilaxia ou resultado adverso da gestação: 61 estudos (2.603 gravidezes).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não houve mortes maternas. • TEV e trombose arterial foram identificadas, respectivamente, em 0,86% (IC 95% 0,55%-1,28%) e 0,50% (IC 95% 0,28%-0,84%) das gravidezes. • Sangramento importante, geralmente associado a causas obstétricas primárias, ocorreu em 1,98% (IC 95% 1,50%-2,57%), reações alérgicas cutâneas em 1,80% (IC 95% 1,34%-2,37%), trombocitopenia induzida por heparina em 0%, trombocitopenia não relacionada a HBPM em 0,11% (IC 95% 0,02%-0,32%) e fraturas por osteoporose em 0,04% (IC 95% <0,01%-0,20%) das gravidezes. 	<p>considerados estudos de baixa qualidade de prova científica.</p>
-----------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------

			<ul style="list-style-type: none"> Nascidos vivos foram registrados em 94,7% das gravidezes, incluindo 85,4% daquelas que receberam HBPM para perdas frequentes na gravidez. Os autores concluem que as HBPM são seguras e eficazes na prevenção e tratamento de TEV na gravidez. 	
Ensom MH, Stephenson MD. (1999)	<p>Resumo de revisão sistemática com qualidade avaliada.</p> <p>Objeto: avaliar a efetividade e segurança da HBPM na gravidez.</p> <p>Estudos incluídos: 3 ensaios clínicos randomizados, 3 não</p>	<p>Teores maternos de anti-Xa; Teores de transferência placentária de anti-Xa; Incidência de eventos tromboembólicos, incluindo TVP e EP; Reações adversas (sangramento, osteoporose, reações cutâneas locais e generalizadas;</p>	<p>Principais resultados maternos: 18 reações cutâneas locais e generalizadas, 27 complicações hemorrágicas, 9 eventos tromboembólicos, 8 TVP, 1 trombose da veia renal bilateral, 4 embolias pulmonares, 1 infarto hepático, 4 tromboflebites, 12 pré-eclampsias, 1 descolamento prematuro da placenta e 2 fraturas vertebrais osteoporóticas.</p> <p>Resultado fetal importante: falta de atividade anti-Xa no sangue do cordão</p>	<p>A qualidade dos estudos foi o seguinte: grau I (n = 2), grau II-1 (n = 3); grau II-2 (n = 3), grau II-3 (n = 4), grau III (= 9) e abaixo do grau III (n = 19).</p> <p>Dados relevantes podem ter sido perdidos pela exclusão de resumos e artigos, uma vez que incluiu apenas os de língua inglesa.</p>

	<p>randomizados, 2 estudos de coorte, 6 séries de casos, 11 relatos de casos e 11 cartas ao editor. Os estudos referiam-se a 728 grávidas e 1 puérpera.</p>	<p>tromboflebite; Mortalidades materna e fetal).</p>	<p>umbilical.</p>	<p>Além disso, não houve tentativas para obter trabalhos não editados, com risco de viés de edição.</p>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------	-------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------

ANEXO 6. Recomendações de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas selecionados

Referência	Recomendações dos autores	Considerações dos autores
<p>Colégio Americano de Cirurgiões do Tórax.</p> <p>Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO; American College of Chest Physicians. 2012</p>	<p>COMPLICAÇÕES MATERNAS DA TERAPIA ANTICOAGULANTE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Para grávidas recomenda-se HBPM para a prevenção e tratamento de TEV, em vez de HNF (GRADE 1B). <p>COMPLICAÇÕES FETAIS DA TERAPIA ANTITROMBÓTICA DURANTE A GRAVIDEZ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Para mulheres que recebem anticoagulantes para o tratamento de TEV e se tornam grávidas recomenda-se HBPM em lugar de antagonistas da vitamina K durante o primeiro trimestre (GRADE 1A), segundo e terceiro trimestres (GRADE 1B), e no final da gravidez quando o parto é iminente (GRADE 1A). • Para mulheres que requerem uso de antagonistas da vitamina K de longa duração, que estão tentando engravidar e são candidatas à substituição por HBPM, sugere-se a realização de testes de gravidez frequentes e substituição dos antagonistas da vitamina K por HBPM quando a gravidez é alcançada, em vez de mudar durante a tentativa de gravidez (GRADE 2C). • Para grávidas sugere-se limitar a utilização de fondaparinux e de inibidores diretos da trombina via parenteral para aquelas com reações alérgicas graves a heparina (incluindo trombocitopenia induzida por heparina), que não podem receber danaparoide (GRADE 2C). • Para grávidas recomenda-se evitar o uso de inibidores direto da trombina por via oral (por exemplo, dabigatrana) e inibidores anti-Xa (por exemplo rivaroxabana, apixabana) (GRADE 1C). 	<p>A maioria das recomendações deste guia é baseada em estudos observacionais e com extrapolação de resultados de outras populações. Há uma necessidade urgente de estudos adequadamente delineados nesta população.</p>

	<p>PROFILAXIA DE TEV APÓS CESARIANA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mulheres sem fatores de risco adicionais para trombose, não se recomenda a profilaxia contra a trombose, a não ser a mobilização precoce (GRADE 1B). • Mulheres com risco aumentado de TEV após cesariana, com presença de um fator importante ou pelo menos dois fatores de risco secundários, recomenda-se trombopprofilaxia farmacológica (HBPM profilática) ou, em pacientes com contra-indicações para anticoagulantes quando continuar internada após o parto, a profilaxia mecânica (meias elásticas ou compressão pneumática intermitentes) (GRADE 2B). • Mulheres com risco elevado de TEV e múltiplos fatores de risco adicionais para tromboembolismo que persistem na fase puerperal, em lugar de apenas HBPM sugere-se que a profilaxia seja combinada com meias elásticas e / ou compressão pneumática intermitente (GRADE 2C). • Mulheres selecionadas com risco elevado, nas quais persistem fatores de risco significantes após o parto, sugere-se a profilaxia prolongada (até 6 semanas após o parto) após alta do hospital (GRADE 2C). <p>TRATAMENTO DE TEV AGUDA COMPROVADA DURANTE A GRAVIDEZ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recomenda-se tratamento com dose ajustada subcutânea de HBPM em lugar da dose ajustada de HNF (GRADE 1B). • Recomenda-se a HBPM em lugar de tratamento pré-natal com antagonista da vitamina K (GRADE 1A). • Sugere-se que os anticoagulantes sejam mantidos durante pelo menos seis semanas pós-parto (para uma duração total mínima de 3 meses de tratamento), em lugar de períodos mais curtos de tratamento (GRADE 2C). • Grávidas que recebem tratamento com dose ajustada de HBPM ou HNF e quando o parto está planejado, recomenda-se a suspensão da heparina, pelo menos 24 horas antes da indução do trabalho de parto ou cesariana (ou tempo de espera da anestesia), em lugar de continuar a HBPM até o momento do parto (GRADE 1B). 	
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

	<p>PROFILAXIA DE TEV EM GRÁVIDAS COM TVP PRÉVIA OU TEP</p> <ul style="list-style-type: none">• Sugere-se a profilaxia pós-parto por 6 semanas com dose profilática ou média de tratamento de HBPM ou antagonistas da vitamina K dirigidas ao INR de 2,0 a 3,0 em lugar de nenhuma profilaxia (GRADE 2B).• Grávidas com baixo risco de recorrência de TEV (episódio único de TEV associado a um fator de risco transitório não relacionado com a gravidez ou uso de estrogênio), sugere-se a vigilância clínica anteparto em vez de profilaxia pré-parto (GRADE 2C).• Grávidas com risco moderado a alto de TEV recorrente (episódio único de TEV não provocada, TEV relacionada a gravidez ou estrogênio, ou múltiplas TEV prévias não provocadas sem recebimento de anticoagulantes em longo prazo), sugere-se profilaxia anteparto com doses profiláticas ou médias de tratamento de HBPM, em vez de uma vigilância clínica ou cuidados de rotina (GRADE 2C).• Grávidas que receberam antagonistas da vitamina K em longo prazo, sugere-se doses ajustadas ou 75% da dose terapêutica de HBPM durante toda a gravidez seguido de retomada de anticoagulantes de longo prazo no pós-parto em vez de dose profilática de HBPM (GRADE 2C). <p>PROFILAXIA DE TEV EM GRÁVIDAS COM TROMBOFILIA E SEM TEV PRÉVIA</p> <ul style="list-style-type: none">• Grávidas que sabidamente são homozigóticas para o fator V de Leiden ou a mutação 20210A da protrombina e com história familiar positiva para TEV: sugere-se profilaxia anteparto com dose profilática ou médias de tratamento de HBPM e profilaxia pós-parto durante 6 semanas com dose profilática ou médias de tratamento de HBPM ou com antagonistas da vitamina K dirigidas para INR 2,0-3,0 em vez de nenhuma profilaxia (GRADE 2B).• Grávidas com história familiar positiva para TEV: sugere-se vigilância clínica anteparto e profilaxia pós-parto com doses profiláticas ou médias de tratamento de HBPM ou, em	
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

	<p>mulheres que não são deficientes em proteínas C ou S, antagonistas da vitamina K dirigidas para INR 2,0-3,0 em vez de cuidados de rotina (GRADE 2C).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grávidas que sabidamente são homozigóticas para o fator V de Leiden ou a mutação 20210A da protrombina e que não têm uma família positiva história de TEV: sugere-se vigilância clínica anteparto e profilaxia pós-parto para 6 semanas com doses profiláticas ou médias de tratamento de HBPM ou antagonistas da vitamina K dirigidas para o INR 2,0-3,0 em vez de cuidados de rotina (GRADE 2B). • Grávidas que não têm história familiar positiva para TEV: sugere-se vigilância clínica anteparto e pós-parto em vez de profilaxia farmacológica (GRADE 2C). <p>TROMBOFILIA E COMPLICAÇÕES NA GRAVIDEZ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mulheres com três ou mais abortos antes 10 semanas de gravidez, recomenda-se o rastreamento de anticorpos antifosfolipídicos (GRADE 1B). • Mulheres com história de complicações na gravidez sugere-se não realizar rastreamento para trombofilia hereditária (GRADE 2C). • Mulheres que satisfazem os critérios clínicos e de laboratório para a síndrome de anticorpo antifosfolipídico com base em história de três ou mais perdas de gravidez, recomenda-se profilaxia anteparto com doses profiláticas ou médias de tratamento de HNF ou profilática de HBPM combinado com dose baixa de aspirina, 75mg-100 mg/dia, em lugar de nenhum tratamento (GRADE 1B). • Mulheres com trombofilia hereditária e uma história de complicações na gravidez, sugere-se não usar a profilaxia antitrombótica (GRADE 2C). 	
<p>Conselho da Sociedade de Obstetrícia e de Trombose e Homeostasia da</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Mulheres com TVP e / ou EP durante a gravidez: recomenda-se tratar com HBPM em dose terapêutica, em vez de HNF (Nível 1). • Mulheres com risco elevado de hemorragia: HNF é preferida por causa de sua menor vida média e a possibilidade de reverter completamente a atividade anticoagulante, se necessário (Nível 1). 	<p>Não há ensaios clínicos randomizados comparando HNF com HBPM para o tratamento</p>

<p>Austrália.</p> <p>McLintock C, Brighton T, Chunilal S, Dekker G, McDonnell N, McRae S, Muller P, Tran H, Walters BN, Young L. 2012.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • TEV aguda durante a gravidez: tratar com HBPM uma ou duas vezes por dia, em doses terapêuticas. Existe atualmente prova suficiente para favorecer um regime posológico em relação ao outro (Nível 1). • Terapia anticoagulante em mulheres grávidas com TVP proximal aguda e / ou embolia pulmonar deve ser continuada até pelo menos seis semanas pós-parto ou mais, se necessário, para completar um período mínimo de tratamento total de seis meses (Nível 1). 	<p>de TEV durante a gravidez. Recomendação de eficácia baseada em Revisão sistemática de Green et al., 2005.</p> <p>Realizada por meio de consenso de especialistas: Nível 1 - Consenso completo: todos os 10 autores em acordo; Nível 2 - consenso parcial: 8 dos 10 autores em acordo; Nível 3 - não há consenso - mais de dois autores discordaram da recomendação.</p>
<p>Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria, 2011.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • O benefício possível de anticoagulação de médio e longo prazos, em mulheres grávidas com antecedentes de complicações obstétricas, é controverso, por existirem poucos ensaios clínicos randomizados. Não existe prova suficiente na literatura para recomendação de profilaxia do tromboembolismo durante a gravidez e o puerpério sem o diagnóstico de trombofilias. • As heparinas de baixo peso molecular devem ser consideradas de escolha na gestação, por demonstrarem maior segurança, menor incidência de efeitos adversos (sangramento, 	<p>O documento analisado é um manual de orientação para grávidas de alto risco e os autores dedicaram um capítulo para trombofilias adquiridas e</p>

	<p>plaquetopenia e osteoporose), maior facilidade posológica (1 a 2 mg/ kg/dia de enoxaparina sódica – 40 mg/dia, ou 200 UI/kg/dia de dalteparina sódica – 5.000 UI/dia) e facilidade de dispensar o controle por coagulograma.</p> <ul style="list-style-type: none"> • A heparina não fracionada (HNF), administrada na dose de 5.000 unidades via subcutânea, 8/8 horas ou 12/12 horas, pode ser indicada nas situações em que o custo impedir a utilização da heparina de baixo peso molecular, sendo necessário o controle pelo tempo de tromboplastina parcial ativada, ajustado entre 1,5 e 2,5 do normal. • Na síndrome antifosfolípide, deve-se associar ácido acetilsalicílico (100 mg/dia, VO) até 35 semanas de gravidez. • A heparina pode causar trombocitopenia imune em 3% das grávidas. Portanto, as plaquetas devem ser dosadas antes de sua introdução, a cada 15 dias no primeiro mês e mensalmente após o início do tratamento. Quando a concentração for inferior a 100.000/mm³ ou ocorrer queda de 50% na contagem inicial, deve-se ponderar a suspensão da anticoagulação. Também pode promover osteopenia e osteoporose após 30 dias ou mais de administração, indicando-se como prevenção a suplementação de 500 mg de carbonato de cálcio três vezes ao dia. • O estudo ultrassonográfico fetal deve ser indicado a cada 30 dias e a doppler velocimetria obstétrica é indispensável no acompanhamento das grávidas com diagnóstico de trombofilia. 	<p>hereditárias com base em estudos de base populacional de outros países. Quanto à recomendação tem como base o conhecimento clínico, informando poucos estudos com provas.</p>
<p>Brasil Ministério da Saúde, 2010.</p>	<p>ANTICOAGULAÇÃO PROFILÁTICA</p> <ul style="list-style-type: none"> • As grávidas com síndrome antifosfolípide ou trombofilia hereditária devem receber profilaxia. A profilaxia deve ser iniciada, preferentemente, na segunda fase do ciclo menstrual de possível concepção, e mantida caso a gravidez ocorra. Se a gravidez ocorrer sem uso de profilaxia, esta deve ser iniciada o mais precocemente possível. As portadoras de mutação C677T-MTHFR podem ser tratadas com suplemento de ácido fólico e vitamina B₆ antes da gravidez. • O ácido acetilsalicílico, utilizado de forma isolada, é reservado para as mulheres com anticorpo anticardiolipina fracamente positivo, desde que haja antecedente clínico ou obstétrico. A dose recomendada é 80mg a 100mg por dia. O uso de ácido acetilsalicílico deve ser suspenso, no mínimo, duas semanas antes do parto. Assim, recomenda-se sua 	<p>O documento é um manual técnico para orientar profissionais da saúde sobre as condutas em condições de alto risco na gravidez. Existe um capítulo sobre trombofilias e outro sobre TVP e TEP.</p>

	<p>manutenção até 34 a 36 semanas de gravidez, a depender do prognóstico de parto. Os riscos do seu uso periparto são o de sangramento no lugar da punção anestésica, com compressão medular e hematomas pós-parto na mãe, além de discrasias e sangramentos no neonato.</p> <ul style="list-style-type: none"> • A heparina de baixo peso molecular deverá ser aplicada por via subcutânea e as doses são 40mg por dia para enoxaparina sódica, OU 5.000 UI por dia de dalteparina sódica OU 1.850 UI por dia de nadroparina cálcica. • Na impossibilidade de uso da heparina de baixo peso molecular, pode ser utilizada a heparina não fracionada, na dose de 2.500 UI a 5.000 UI de 12 em 12 horas, de forma a não alterar o TTPA. Efeitos adversos com o uso da heparina não fracionada podem ocorrer, e incluem plaquetopenia, redução do cálcio ósseo com risco de osteoporose e reação cutânea. • A associação do ácido acetilsalicílico e heparina em dose profilática deve ser prescrita para mulheres com anticorpo anticardiolipina, com teor moderado ou fortemente positivo, associado ou não ao antibeta2-glicoproteína I, e para mulheres com anticorpo lúpico, da mutação C677T-MTHFR homozigota, das mutações G20210A-FII e do fator V de Leiden, assim como para as mulheres com deficiência das proteínas C ou S. Também devem receber esse esquema de profilaxia mulheres com fatores de trombofilia associados. • A heparina deve ser suspensa 24 horas antes do parto. Se não houver tempo hábil entre a suspensão da heparina e o parto, e caso ocorra sangramento maior do que o esperado durante o procedimento, pode ser utilizado o sulfato de protamina (10mg/ml), na dose de 1mg para cada 1mg de enoxaparina sódica recebida na última dose ou 1mg para cada 100 UI de heparina não fracionada recebida na última dose. • As mulheres que receberam heparina na gravidez deverão reiniciar o uso de 8 a 12 horas após o parto. A heparina deve ser mantida, na mesma dose, por seis semanas no puerpério. <p>ANTICOAGULAÇÃO PLENA</p> <ul style="list-style-type: none"> • A anticoagulação plena é indicada para as grávidas com episódio tromboembólico atual ou até 30 dias antes da data da última menstruação na gravidez atual. Além disso, mulheres 	
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

	<p>que apresentaram episódio tromboembólico em qualquer fase da vida e apresentam deficiência da antitrombina, isolada ou associada a outros fatores de trombofilia, também são candidatas à anticoagulação plena com heparinoides.</p> <ul style="list-style-type: none">• O uso de anticoagulantes orais é atualmente desaconselhado durante a gravidez, pela possibilidade teratogênica e maior risco de sangramento por intoxicação cumarínica. Podem, quando indicado, ser introduzidos no puerpério, pois são compatíveis com o aleitamento. <p>TROMBOSE VENOSA PROFUNDA</p> <ul style="list-style-type: none">• Apesar da falta de estudos específicos em grávidas sobre a melhor terapêutica dos fenômenos tromboembólicos, estudos randomizados controlados em mulheres não grávidas mostraram que a heparina de baixo peso molecular (HBPM) é tão eficaz quanto a heparina não fracionada (HNF), além de ser segura.• Quando houver suspeita de TVP ou embolia pulmonar, as medidas diagnósticas e terapêuticas devem ser rapidamente instituídas. Se a suspeita clínica é forte, deve-se iniciar, de pronto, a anticoagulação e só descontinuar se não for confirmada. Deve-se iniciar com doses terapêuticas de heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou heparina não fracionada (HNF). Se houver contra-indicação à anticoagulação ou se a embolia pulmonar se mantém apesar dela, há indicação de filtro de cava. Se a embolia pulmonar for maciça, pode ser necessária até embolectomia.• A anticoagulação deve ser mantida por seis meses. Se após esse tempo a mulher ainda estiver grávida, a HBPM ou HNF podem ser administradas em doses profiláticas. As doses de HBPM devem ser ajustadas em casos de insuficiência renal.• Se o episódio de TVP ou embolia pulmonar se iniciar no pós-parto, pode ser prescrito a varfarina, junto de heparina. Esta (tanto HBPM quanto HNF) deve ser mantida até a razão de normalização internacional (RNI) se situar entre 2,0 e 3,0 por 2 dias seguidos – normalmente isto se atinge em 5 dias.	
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

	<p>VIA DE PARTO E MANEJO</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ainda não há provas que tenham estabelecido o melhor manejo intraparto de mulheres em tratamento de TVP e embolia pulmonar. O parto normal é preferível à cesariana, pelo menor sangramento e menor necessidade de intervenções. Deve-se evitar a episiotomia. • Para cesarianas eletivas ou indução do parto, a HBPM ou HNF em doses terapêuticas deve ser interrompida 24 h antes do procedimento. Em caso de cesariana, deve-se fazer uma dose profilática de HBPM ou HNF 3 horas após o procedimento, além de meias de compressão, e reiniciar a terapêutica no dia seguinte. Há risco de 2% de hematomas, assim sugere-se o uso de sutura de pele com pontos separados, e pode-se considerar o uso de drenos. Manter a anticoagulação pós-parto por pelo menos seis semanas. • Mulheres que entram em trabalho de parto espontâneo em uso de doses terapêuticas de heparinas devem ter seu tratamento interrompido no início das contrações. Se estiverem em uso de HBPM, as analgesias do neuroeixo (peridural ou raquianestesia) devem ser feitas somente 24h após a última dose. Se estiverem em uso de HNF, deve-se monitorar o TTPa e pode-se fazer a analgesia quando este estiver normal. Se o TTPa estiver alto próximo ao parto ou se a analgesia for absolutamente indicada, pode-se usar o sulfato de protamina. Se a paciente for de alto risco para distúrbios tromboembólicos (p. ex.: TVP há menos de duas semanas), interrompe-se a heparina EV 4 a 6h antes do horário esperado para o parto, para diminuir ao máximo o tempo sem anticoagulante. Após a retirada do cateter, pode-se dar doses profiláticas de HBPM ou HNF, e reiniciar a terapia no dia seguinte. Manter a anticoagulação pós-parto por pelo menos seis semanas. • Se a mulher estiver utilizando doses profiláticas, o risco de hematoma espinhal é menor. A analgesia pode ser dada 12h após o uso da HBPM profilática, enquanto com doses de HNF de 5.000U ou menos a cada 12h, a analgesia é segura, já que o TTPa e a contagem de plaquetas são normais. 	
<p>Painel de consenso de Grupos de Obstetrícia e de Trombose, EUA.</p>	<p>MANEJO DE PACIENTES SEM TEV PRÉVIA OU TROMBOFILIA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tromboprofilaxia em todas as grávidas sem TEV antes ou trombofilia só podem ser justificadas em determinadas pacientes grávidas (Nível IIIC). • Não existem dados suficientes para recomendar a profilaxia farmacológica de rotina em 	<p>Diretrizes baseadas em grande parte no nível II e III de prova, ou extrapoladas de população</p>

<p>Duhl AJ, Paidas MJ, Ural SH, Branch W, Casele H, Cox-Gill J, Hamersley SL, Hyers TM, Katz V, Kuhlmann R, Nutescu EA, Thorp JA, Zehnder JL. 2007.</p>	<p>pacientes submetidas à cesariana (Nível II-2B).</p> <ul style="list-style-type: none"> Compressão pneumática intermitente pode ser considerada em pacientes com múltiplos fatores de risco de TEV e submetidas a cesariana (Nível IIIC). <p>TRATAMENTO DE PACIENTES COM TEV PRÉVIA</p> <ul style="list-style-type: none"> Em pacientes com história de TEV idiopática, a profilaxia com HBPM ou HNF pode ser considerada pré e pós-parto para 6 semanas (Nível IIIC). Em pacientes com uma história de dois ou mais episódios de TEV, deve ser usada profilaxia pré-natal e pós-parto com HBPM e HNF (Nível IIIC). Pacientes com história de TEV e trombofilia devem receber profilaxia com HBPM ou HNF. A intensidade da profilaxia deve ser adaptada para o risco conferido pela trombofilia (Nível II-3C). Pacientes com história de TEV em anticoagulação plena pré-gravídica devem ser mantidas em anticoagulação plena durante a gravidez (Nível IIIC). <p>MANEJO DE PACIENTES SEM TEV PRÉVIA OU DESFECHOS ADVERSOS DA GRAVIDEZ, MAS COM TROMBOFILIA</p> <ul style="list-style-type: none"> Não há prova suficiente para recomendar o tratamento anticoagulante durante a gravidez em mulheres assintomáticas, sem TEV prévia ou desfechos adversos na gravidez. Algumas pacientes com fatores de risco adicionais podem levar o médico a tratar (Nível IIIC). Mulheres assintomáticas com deficiência de anti trombina ou que são homocigóticas ou heterocigóticas para o fator V de Leiden e mutações de protrombina G20210A exigem terapêutica HNF ou HBPM durante toda a gravidez. Pacientes assintomáticas identificadas com trombofilia hereditária e sem TEV prévia ou desfechos gravídicos adversos não necessitam de HNF ou HBPM (Nível II-2B). 	<p>de não grávidas. São ainda necessários estudos randomizados.</p>
<p>Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular.</p>	<ul style="list-style-type: none"> A meia elástica especial para prevenção da trombose venosa profunda pode ser utilizada nas doentes com risco moderado e alto em associação com o uso de medicamentos. A meia para ser útil deve ter compressão graduada (30mmHg a 40 mmHg) e ser ajustada ao tamanho do membro inferior da paciente. 	<p>Este documento faz parte do Projeto Diretrizes e indica as normas de orientação clínica quanto</p>

<p>Maffei FHA, Caiafa JS, Ramacciotti E, Castro AA. 2005.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • A heparina em doses terapêuticas é o medicamento de escolha no tratamento da trombose venosa profunda. Podem ser utilizadas tanto a heparina não fracionada (HNF), por via intravenosa ou subcutânea, assim como a heparina de baixo peso molecular (HBPM), por via subcutânea. • O tratamento da trombose venosa profunda pode ser realizado no ambulatório ou no hospital. No ambulatório, tanto nos doentes com trombose venosa profunda proximal ou distal, é necessária a confirmação da trombose por exames. A heparina a ser utilizada será a heparina de baixo peso molecular em dose terapêutica. A verificação do número de plaquetas deve ser realizada no terceiro e no quinto dia do uso da heparina. A duração do uso da heparina não deve ser menor que cinco dias. • No hospital, o tratamento da trombose venosa profunda pode ser realizado com a heparina não fracionada (5000 UI/mL), via intravenosa, iniciar com dose de ataque (80 UI/kg) e seguir com uso contínuo (18 UI/kg/h) em bomba de infusão calibrada e ajuste da dose pelo TTPa (valores: 1,5 e 2,5 vezes o tempo inicial, após 6 horas e depois diariamente). • Existe a possibilidade do uso da heparina não fracionada subcutânea a cada 12 horas com ajuste da dose pelo TTPa (1,5 a 2,5 vezes do tempo inicial), na impossibilidade da utilização da heparina não fracionada por via intravenosa contínua. • No tratamento de manutenção, o doente deve retornar em intervalos curtos para o ajuste do RNI, e mantendo-se constante, deve-se realizar controles a cada 4 semanas, aproximadamente. • Nos casos de trombose venosa profunda distal com fator desencadeante, o tratamento de manutenção deve ser mantido por três meses, se o fator não persistir. • A meia elástica deve ser utilizada no tratamento de manutenção para reduzir a frequência da síndrome pós-trombótica. 	<p>a Trombose Venosa Profunda.</p> <p>O documento não faz distinção especial para mulheres grávidas, só cita a gravidez como fator de risco importante para o desenvolvimento de trombofilia.</p>
---------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Anexo 7. Recomendações de bulas das apresentações de enoxaparina sódica disponíveis no país com relação ao uso durante a gravidez

Produto Farmacêutico	Laboratório	Recomendações descritas na bula do produto em relação a peri-natalidade
Clexane®	Sanofi Aventis	<p>Gravidez</p> <p>Estudos em animais não demonstraram qualquer evidência de toxicidade ao feto ou malformação fetal. Em ratas prenhas, a passagem de 35S-enoxaparina sódica através da placenta é mínima.</p> <p>Em humanos, não existe evidência da passagem da enoxaparina sódica através da placenta durante o segundo trimestre da gravidez. Ainda não existem informações disponíveis a este respeito durante o primeiro e terceiro trimestres da gravidez.</p> <p>Como não foram realizados estudos adequados e bem controlados em gestantes e uma vez que os estudos realizados em animais nem sempre são bons indicativos da resposta humana, deve-se utilizar enoxaparina sódica durante a gravidez somente se o médico considerar como estritamente necessário.</p> <p>Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.</p>
Endocris®	Cristália	<p>Gravidez</p> <p>Como não foram realizados estudos adequados e bem controlados em gestantes, deve-se utilizar enoxaparina sódica durante a gravidez somente se o médico considerar como estritamente necessário.</p> <p>Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.</p> <p>Categoria de risco na gravidez: categoria B.</p>
Cutenox®	Biochimico	<p>Gravidez:</p> <p>Como não foram realizados estudos adequados e bem controlados em gestantes e como os estudos realizados em animais nem sempre são bons indicativos da resposta humana, deve-se utilizar enoxaparina sódica durante a</p>

		gravidez somente se o médico considerar como estritamente necessário Categoria de risco na gravidez: categoria B.
Versa	Eurofarma	<p>Gravidez</p> <p>Estudos em animais não demonstraram qualquer evidência de fetotoxicidade ou teratogenicidade. Em ratas prenhes, a passagem de S-enoxaparina sódica através da placenta é mínima. Em humanos, não existe evidência da passagem da enoxaparina sódica através da placenta durante o segundo trimestre da gravidez. Ainda não existem informações disponíveis a este respeito durante o primeiro e terceiro trimestres da gravidez. Como não foram realizados estudos adequados e bem controlados em gestantes e como os estudos realizados em animais nem sempre são bons indicativos da resposta humana, deve-se utilizar enoxaparina sódica durante a gravidez somente se o médico considerar como estritamente necessário.</p> <p>A enoxaparina não se mostrou mutagênica em testes <i>in vitro</i>, incluindo o teste Ames, o teste de mutação de células de linfoma em ratos, o teste de aberração cromossômica linfocítica em humanos e os testes <i>in vivo</i> de aberração cromossômica na medula óssea de ratos. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Categoria de risco na gravidez: categoria B.</p>
Heptron®	Cellofarm	<p>Gravidez:</p> <p>Estudos em animais não demonstraram qualquer evidência de fetotoxicidade ou teratogenicidade. Em ratas prenhas, a passagem de 35 S-enoxaparina sódica através da placenta é mínima. Em humanos, não existe evidência da passagem da enoxaparina sódica através da placenta durante o segundo trimestre da gravidez.</p> <p>Ainda não existem informações disponíveis a este respeito durante o primeiro e terceiro trimestres da gravidez. Como não foram realizados estudos adequados e bem controlados em gestantes e como os estudos realizados em animais nem sempre são bons indicativos da resposta humana, deve-se utilizar enoxaparina sódica durante a gravidez somente se o médico considerar como estritamente necessário.</p>

Enoxalow	Blausiegel	Gravidez: A enoxaparina sódica não demonstrou provocar defeitos de nascimento (efeito teratogênico) em estudos com animais. Não existem relatos de estudos bem controlados em mulheres grávidas, e como estudos realizados com animais nem sempre são bons indicativos da resposta em humanos, a enoxaparina sódica só deve ser utilizada durante a gravidez se, a critério médico, o tratamento for absolutamente necessário.
-----------------	-------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------