



COMISSÃO DE FARMÁCIA E TERAPÊUTICA - CFT
SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE

PROTOCOLO 3
HEPARINAS DE BAIXO PESO MOLECULAR PARA PROFILAXIA E TRATAMENTO
DE TROMBOSE VENOSA PROFUNDA NA GRAVIDEZ

DOURADOS - MS



HEPARINAS DE BAIXO PESO MOLECULAR PARA PROFILAXIA E TRATAMENTO DE TROMBOSE VENOSA PROFUNDA NA GRAVIDEZ

Aspectos epidemiológicos, demográficos e sociais

A trombofilia se caracteriza como um grupo de distúrbios da coagulação associados a uma predisposição a eventos trombóticos como trombose venosa profunda e embolia pulmonar potencialmente fatal^{1,2}. Tais estados de hipercoagulabilidade podem ser adquiridos (aquelas associadas com anticorpos antifosfolípidios, geralmente anticorpos anticardiolipina e lupus anticoagulante) ou herdadas geneticamente (como a mutação do fator V Leiden, a deficiência de anticoagulantes fisiológicos proteína C, proteína S e antitrombina e a mutação do gene protrombina G20210A)³. Dentre outras causas de trombofilias adquiridas, podem ser mencionadas: hemoglobinúria paroxística noturna, doenças mieloproliferativas, neoplasias, gravidez e puerpério, síndrome nefrótica, hiperviscosidade, uso de anticoncepcional oral e outros medicamentos, trauma e operações e imobilização prolongada⁴. Os distúrbios caracterizados pelas trombofilias estão fortemente associados com tromboembolismo venoso como trombose venosa profunda e embolia pulmonar potencialmente fatal^{2,5}. Diversas publicações recentes relacionam as trombofilias a eventos obstétricos adversos, como retardo de crescimento fetal intrauterino, natimortalidade, início precoce de pré-eclâmpsia grave e descolamento de placenta^{1,2,3,5,6}. Por tratar-se de um grupo amplo de situações, há limitação quanto informações epidemiológicas específicas. Kupferminc e colaboradores⁷ encontraram alguma forma de trombofilia adquirida ou hereditária em 65% das mulheres que apresentavam pré-eclâmpsia, retardo do crescimento intrauterino, natimortos ou descolamento prematuro de placenta.

Trombose venosa profunda (TVP) e Tromboembolismo na gravidez (TEV)

Grávidas ou mulheres no período puerperal tem 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 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^{8,9}.

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^{8,9,10}.

Com relação à profilaxia e tratamento farmacológico, 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.

O manual Técnico sobre Gestação de Alto risco, do Ministério da Saúde, recomenda o uso de heparinas de baixo peso molecular, por demonstrarem menos incidência de efeitos adversos (plaquetopenia, sangramento e osteoporose), na dose de 40 mg/dia aplicadas via subcutânea¹¹.

Nesse sentido, tal protocolo tem como propósito normatizar a dispensação de Enoxaparina na apresentação de **40 mg** (podendo a dose ser adequada a necessidade do tratamento) para gestantes e puérperas pela Assistência Farmacêutica - Unidade de Regulação de Medicamentos e Insumos (URMI) do município de Dourados -MS, sustentado em legislações vigentes e dados bibliográficos.



Descrição do tratamento e alternativas terapêuticas

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 1930¹².

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 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^{13,14,15}. Tanto a HNF como a HBPM são prescritas para tromboprofilaxia 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 administração¹⁴. 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^{11,15}.

O uso da heparina de baixo peso molecular em gestantes (e puérperas) pode ser observado em diversas situações, como: 1. Tratamento de tromboembolismo venoso; 2. Tromboprofilaxia e 3. Prevenção de eventos obstétricos adversos (pre-eclâmpsia, retardo de crescimento fetal intrauterino, natimortos, abortamentos de repetição e outros)^{3,16}.

As heparinas de baixo peso molecular, incluem enoxaparina, nadroparina, certoparina, longiparina, dalteparina, ardeparina, bemiparina, reviparina e tinzaparina¹⁷.



As diferentes frações de heparina, com aproximadamente 1/3 de seu peso molecular, são administradas por via subcutânea, em doses variáveis, a cada oito ou doze horas. Têm insuficiente comprimento para catalisar a inibição de trombina, produzindo efeito anticoagulante mediante inibição de fator Xa¹⁷. O efeito consiste em não permitir hipercoagulabilidade, sem causar hipocoagulabilidade, que acarreta risco aumentado de sangramento. Por apresentarem diferentes tamanhos, as heparinas de baixo peso molecular não se comportam igualmente, não havendo efeito de classe.

O Manual Técnico Gestação de Alto Risco, da Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde (5a Edição 2010)¹⁶, preconiza a anticoagulação profilática com heparina de baixo peso molecular por via subcutânea em gestantes com síndrome antifosfolípide ou trombofilia hereditária¹⁶. O início da profilaxia estaria recomendado, preferencialmente, na segunda fase do ciclo menstrual de possível concepção, e mantida caso a gestação aconteça. Se a gestação ocorrer na ausência da profilaxia, tal cuidado deveria ser iniciado o mais precocemente possível, segundo o Manual¹⁶. As doses recomendadas seriam de 40mg por dia para enoxaparina ou 5.000 UI por dia de dalteparina ou 1.850 UI por dia de nadroparina. Na impossibilidade de uso da heparina de baixo peso molecular, poderia ser utilizada a heparina não fracionada, na dose de 2.500 a 5.000 UI de 12 em 12 horas, de forma a não alterar o TTPA (tempo de tromboplastina parcial ativada)¹⁶. As mulheres que receberam heparina na gestação deveriam reiniciar o uso de 8 a 12 horas após o parto¹⁶. A heparina deveria ser mantida, na mesma dose, por seis semanas no puerpério¹⁶.

Alternativas terapêuticas

Dentre as alternativas terapêuticas para a profilaxia ou tratamento de eventos relacionados à trombofilia, algumas opções descritas na literatura científica internacional (e inclusive utilizados como comparadores em estudos clínicos) são:

Heparina não fracionada^{3,16,18,19} – A heparina não fracionada não cruza a placenta e, portanto, não teria o potencial de causar sangramento fetal ou teratogenicidade. Considerada segura para o feto. Pode ser utilizada na gestação tanto na tromboprofilaxia quanto no tratamento de tromboembolismo. No uso profilático, é tipicamente administrada por via subcutânea, duas ou



três vezes ao dia, em doses fixas ou ajustadas para um nível específico de anti-Xa (dose profilática ou intermediária de heparina não fracionada). Quando utilizada em doses terapêuticas, a heparina não fracionada é administrada tanto intravenosa em infusão contínua com dosagem ajustada para atingir um alvo terapêutico de tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) ou em injeções subcutâneas duas vezes ao dia em doses suficientes para atingir um TTPA terapêutico 6 horas após a injeção.

Aspirina^{5,16,18,20,21} – A segurança do uso da aspirina no primeiro trimestre da gestação permanece incerta. As evidências disponíveis sugerem que o uso da aspirina em baixas doses (50 a 100mg/dia) seria seguro para o feto nas situações em que houver indicação materna, particularmente nos segundo e terceiro trimestres da gravidez.

Controle clínico (ou não utilização de tromboprofilaxia)^{5,18,20,21} – Diversos estudos apresentam o seguimento clínico cuidadoso, sem tromboprofilaxia, como uma opção terapêutica, conforme o risco avaliado de eventos tromboembólicos. Em tais estudos, não foi observada diferença significativa em relação a desfechos clínicos como número de eventos tromboembólicos, transfusões sanguíneas, osteoporose sintomática, perdas fetais ou trombocitopenia.

Dispensação de Enoxaparina

A dispensação de **enoxaparina 40mg** pelo município de Dourados é realizada pela URMI, Unidade de Regulação de Medicamentos e Insumos, setor vinculado a Secretaria Municipal de Saúde - SEMS e atenderá exclusivamente gestantes e puérperas, visando a profilaxia e tratamento de trombose venosa profunda na gravidez.

Antes da dispensação, é necessário que a gestante realize o seu cadastro na URMI, mediante a entrega da documentação a seguir:

- Cópia da Carteira de identidade
- Cópia do CPF
- Cópia do cartão do SUS
- Cópia do comprovante de residência



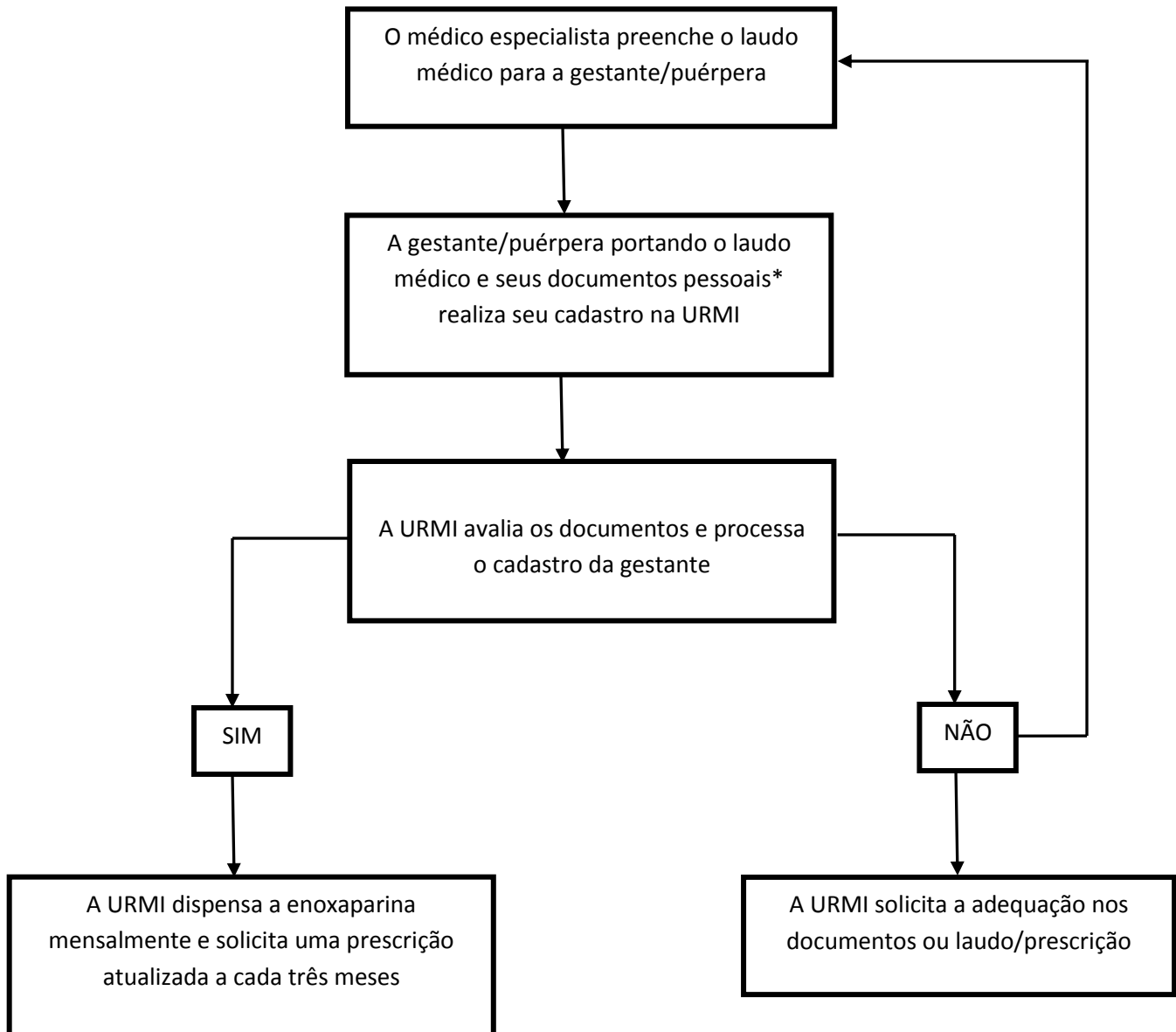
- Laudo do médico especialista carimbado e assinado pelo mesmo e com data atual (máximo de 15 dias).

Assim que a gestante estiver cadastrada na URMI a enoxaparina será dispensada **mensalmente** de acordo a prescrição médica (dose, posologia e duração do tratamento). **Ressalta-se entretanto que para a continuidade da dispensação mensal, é necessário que uma prescrição médica do SUS seja entregue a cada três meses na URMI.**

O fluxograma abaixo expõe de forma detalhada a dispensação da enoxaparina e suas particularidades.



FLUXOGRAMA



* Cópias da Carteira de identidade, CPF, cartão SUS e comprovante de residência.



Referências bibliográficas

- 1- Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, Walker ID, Greaves M, Brenkel I, Regan L, Greer IA. Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. Br J Haematol. 2006 Jan;132(2):171-96.
- 2- Walker MC, Ferguson SE, Allen VM. Heparin for pregnant women with acquired or inherited thrombophilias. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 01, Art. No. CD003580. DOI: 10.1002/14651858.CD003580.pub2
- 3- Lockwood CJ, Bauer KA. Inherited thrombophilias in pregnancy. UpToDate. 2011. Last literature review version 19.3: Setembro 2011.
- 4- Garcia AA, Franco RF. Trombofilias adquiridas. Medicina, Ribeirão Preto. 2001;34:258-68.
- 5- Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin or anticoagulants for treating recurrent miscarriage in women without antiphospholipid syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 01, Art. No. CD004734. DOI: 10.1002/14651858.CD004734.pub2
- 6- Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2002 Feb 10;101(1):6-14.
- 7- Kupfermanc MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A, Fait G, Lessing JB. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. N Engl J Med. 1999 Jan 7;340(1):9-13.



8- Melo REVA, Silva CO, Silva LO, Melo MMVA, Lins EM. Trombose Venosa Profunda. Int J Dent Recife. 2006; 1(2):73-9.

9- Silveira PRM. Trombose venosa profunda e gestação: aspectos etiopatogênicos e terapêuticos. J Vasc Br. 2002; 1(1):65-6.

10- Kalil JA, Jovino MAC, Lima MA de, Kalil R, Magliari MER, Di Santo MK Investigação da trombose venosa na gravidez 2008. J Vasc Bras ;7 (1): 28-37.

11- Avila WS, Grinberg M. Anticoagulação, gravidez e cardiopatia. Uma tríade, três domínios e cinco momentos. Arq. Bras. Cardiol. 2005; 84(1):44-8.

12- Rutty CJ. Miracle Blood Lubricant: Connaught and the Story of Heparin, 1928-1937. Originally published in CONTACT August 1996 (Vol. 9 No. 4).

13- Câmara Técnica Nacional de Medicina Baseada em Evidências do Sistema Unimed. Enoxaparina sódica versus Dalteparina. Parecer, dezembro de 2009.

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

15- 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.

16- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Gestação de alto risco: manual técnico/Ministério da Saúde,



Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – 5. ed. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2010. 302 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

17- Wannmacher, L. Heparinas de Baixo-Peso Molecular: evidências que fundamentam indicações. Organização Pan-Americana da Saúde / Organização Mundial da Saúde. Uso Racional de Medicamentos. Temas Seleccionados. vol 4, nº 2, p01-6. Brasília, janeiro de 2007.

18- Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. 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 Feb;141(2 Suppl):e691S-736S.

19- Tooher R, Gates S, Dowswell T, Davis LJ. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 01, Art. No. CD001689. DOI: 10.1002/14651858.CD001689.pub2

20- Mantha S, Bauer KA, Zwicker JI. Low molecular weight heparin to achieve live birth following unexplained pregnancy loss: a systematic review. J Thromb Haemost. 2010 Feb;8(2):263-8.

21- Walker MC, Ferguson SE, Allen VM. Heparin for pregnant women with acquired or inherited thrombophilias. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 01, Art. No. CD003580. DOI: 10.1002/14651858.CD003580.pub2