



PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES
TERAPÊUTICAS PARA PREVENÇÃO
DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO
EM GESTANTES COM TROMBOFILIA,
NO ÂMBITO DO SUS

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES
TERAPÊUTICAS PARA PREVENÇÃO DE
TROMBOEMBOLISMO VENOSO EM
GESTANTES COM TROMBOFILIA, NO
ÂMBITO DO SUS



2020 Ministério da Saúde.



Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilhamento pela mesma licença 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: <http://bvsm.sau.gov.br>.

Tiragem: 1ª edição – 2020 – versão eletrônica

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde
Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar
CEP: 70058-900 – Brasília/DF
Tel.: (61) 3315-2848
Site: <http://conitec.gov.br/>
E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração:

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Comitê gestor:

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde – DGITIS
Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CPCDT
Secretaria de Atenção Especializada à Saúde – SAES

Grupo elaborador:

Gustavo Campello Rodrigues – CPCDT/DGITIS
Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla - CPCDT/DGITIS
Joslaine de Oliveira Nunes – CPCDT/DGITIS
Nicole Freitas de Mello – CPCDT/DGITIS
Rodolfo Rêgo Deusdará Rodrigues - CPCDT/DGITIS
Rodrigo Ramos de Sena – CPCDT/DGITIS

Revisão:

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CPCDT

Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla – CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS
Sarah Nascimento Silva – CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Projeto gráfico:

Gustavo Veiga e Lins

Projeto de Diagramação:

Fiocruz Brasília – Projeto ‘Apoio ao aprimoramento da gestão de tecnologias no SUS por meio da plataforma de tradução, intercâmbio e apropriação social do conhecimento’, financiado pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (DGITIS/SCTIE/MS), através do Termo de Execução Descentralizada nº 43/2016.

Coordenação-geral do projeto de diagramação:

Jorge Otávio Maia Barreto

Coordenação dos subprojetos de diagramação:

Everton Nunes da Silva
Maria Sharmila Aline de Sousa
Viviane Cássia Pereira

Supervisão:

Clementina Corah Lucas Prado – CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS
Maria Inez Pordeus Gadelha – SAES/MS
Vania Cristina Canuto Santos – DGITIS/SCTIE

Normalização:

Daniela Ferreira Barros da Silva – Editora MS/CGDI
Luciana Cerqueira Brito – Editora MS/CGDI

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia, no âmbito do SUS [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde, 2020.

22 p. : il.

Este Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas compreende o conteúdo da Portaria Conjunta SAES/SCTIE nº 13, de 11 de setembro de 2019.

Modo de acesso: http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_prevencao_tromboembolismo_gestantes.pdf

ISBN 978-85-334-2847-8

1. Protocolos clínicos. 2. Diretrizes terapêuticas. 3. Tromboembolia venosa. 4. Trombofilia. 5. Gestantes. I. Título.

CDU 616-005.6

Catalogação na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2020/0264

Título para indexação:

Clinical Practice Guidelines thromboembolism prevention venous in pregnant women with thrombophilia

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	4
2 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)	5
3 DIAGNÓSTICO	6
3.1 Diagnóstico de trombofilia hereditária	6
3.2 Diagnóstico de Síndrome Antifosfolípideo – SAF	6
3.2.1 Critérios clínicos	6
3.3 Diagnóstico laboratorial	6
4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	7
5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	7
6 ANTICOAGULAÇÃO PROFILÁTICA	7
6.1 Anticoagulação durante o pré-natal e por até seis semanas no pós-parto	7
6.2 Anticoagulação apenas por até seis semanas no pós-parto	8
7 FÁRMACOS	8
7.1 Enoxaparina sódica	8
7.2 Ácido acetilsalicílico	8
7.3 Posologia	9
7.3.1 Anticoagulação profilática	9
7.3.2 Anticoagulação plena	9
7.4 Contraindicações	11
7.4.1 Enoxaparina	11
7.4.2 Ácido acetilsalicílico	11
8 TEMPO DE TRATAMENTO- CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO	11
8.1 Advertências e precauções	11
8.1.1 Enoxaparina	11
8.1.2 Ácido acetilsalicílico	11
8.2 Eventos adversos	12
8.3 Interações medicamentosas	12
8.3.1 Medicamento-medicamento	12
8.3.2 Medicamento-exame laboratorial	13
8.4 Antídoto em caso de hemorragia	13
9 MONITORIZAÇÃO	14
10 REGULAÇÃO/ CONTROLE/ AVALIAÇÃO PELO GESTOR	14
11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE	15
REFERÊNCIAS	15
APÊNDICE – ORIENTAÇÕES À ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA PARA A DISPENSAÇÃO DE MEDICAMENTOS DO PCDT PARA PREVENÇÃO DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO EM GESTANTES COM TROMBOFILIA	17
ANEXO – TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE	20

1 INTRODUÇÃO

Trombofilia é a propensão ao desenvolvimento de eventos tromboembólicos, devido a anormalidades do sistema de coagulação, que predis põem a formação de coágulos no sistema circulatório. O Tromboembolismo Venoso (TEV) é a manifestação mais comum da trombofilia. O TEV é uma das principais causas de morbimortalidade materna e pode apresentar como complicações a Trombose Venosa Profunda (TVP) e o Tromboembolismo Pulmonar (TEP) (1).

As gestantes são 4 a 5 vezes mais propensas a desenvolver TEV do que as mulheres não grávidas. Durante a gravidez normal, há a presença dos três componentes da tríade de Virchow: **a)** estase venosa pela diminuição do tônus venoso e obstrução do fluxo venoso pelo aumento do útero; **b)** o estado de hipercoagulabilidade com o aumento da geração de fibrina, a diminuição da atividade fibrinolítica e aumento dos fatores de coagulação II, VII, VIII e X, além da queda progressiva nos níveis de proteína S e resistência adquirida à proteína C ativada; e **c)** lesão endotelial, devido a nidação, remodelamento vascular das artérias uteroespiraladas, com o parto e com a dequitação placentária (2,3) o risco de sua ocorrência aumenta entre cinco e dez vezes quando comparado ao de mulheres não gestantes de mesma idade. Associado a esse fato, a gestante apresenta algumas limitações para o diagnóstico clínico (alta frequência de dor e edema nos membros inferiores. O estado de hipercoagulabilidade da gravidez protege a gestante de sangramentos excessivos durante o aborto e o parto. Apesar do risco, a maioria das gestantes não precisa de anticoagulação, pois o risco de seus eventos adversos supera o benefício (3-5).

Estima-se que a incidência global de TEV esteja entre 0,76 a 1,72 por 1.000 gravidezes. O tromboembolismo venoso é responsável por

9,3% das mortes maternas nos Estados Unidos (6). Estima-se, no Brasil, que problemas relacionados ao aparelho circulatório complicados pela gestação, parto e puerpério foi de 4,2% entre todas as causas de mortalidade materna em 2010.

O risco de TEV na gravidez é aumentado devido à presença de trombofilias adquiridas e hereditárias. A trombofilia adquirida mais relevante responsável pelo aumento de risco de TEV na gravidez é a Síndrome Antifosfolípídeo (SAF), que pode cursar com manifestações venosas e arteriais. As trombofilias hereditárias são responsáveis por 50% dos casos de TEV associada a gravidez e têm maior relação com manifestações venosas. As formas de trombofilia hereditária em ordem de importância na gravidez são: mutações genéticas no fator V de Leiden; mutação no gene da protrombina; deficiências de antitrombina, de proteína C e de proteína S⁷.

A mutação da metileno-tetra-hidrofolato redutase (MTHFR) não é mais considerada uma trombofilia e não se inclui neste Protocolo (8).

As complicações na gravidez relacionadas à trombose variam desde edema e alterações cutâneas até o desprendimento placentário, pré-eclâmpsia, restrição de crescimento fetal, parto prematuro e aborto espontâneo de repetição (9).

A identificação precoce de gestantes com risco aumentado para um evento tromboembólico e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos, minimizando desfechos negativos relacionados à trombofilia (3).

Este Protocolo visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos para a pre-

venção de tromboembolismo venoso em gestantes com trombofilia, e o processo de seu desenvolvimento utilizou como base a Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde (10). A Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e o sítio eletrônico da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) foram consultados para a identificação

das tecnologias disponíveis no Brasil e tecnologias demandadas ou recentemente incorporadas no SUS para o tratamento profilático de trombofilia em gestantes. As buscas de evidência, resultados e referências dos relatórios de recomendação da CONITEC (11,12). Para elaboração dos demais itens deste Protocolo foram utilizadas diretrizes internacionais e nacionais (13,14).

2 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

D68.8 Outros defeitos especificados da coagulação (trombofilia, síndrome do anticorpo antilípídeo)

I82.0 Síndrome de Budd-Chiari

I82.1 Tromboflebite migratória

I82.2 Embolia e trombose de veia cava

I82.3 Embolia e trombose de veia renal

I82.8 Embolia e trombose de outras veias especificadas

O22.3 Flebotrombose profunda na gravidez

O22.5 Trombose venosa cerebral na gravidez

Nota: Para fins deste Protocolo, os códigos acima especificados são aplicáveis a casos de gestantes.

3 DIAGNÓSTICO

A investigação laboratorial (rastreamento) de trombofilias para todas as gestantes não está indicada (13).

A avaliação laboratorial deve ser efetuada apenas em casos de gestantes com história pessoal de TEV, com ou sem fator de risco recorrente e sem teste de trombofilia prévio, e de gestantes com história familiar de trombofilia hereditária de alto risco em parentes de primeiro grau (apenas investigar trombofilias hereditárias).

3.1 Diagnóstico de trombofilia hereditária

Nesses casos, o diagnóstico deve ser feito com os seguintes exames: Fator V de Leiden, mutação G20210A no gene da protrombina, dosagem de proteína C funcional e dosagem de proteína S livre ou dosagem de proteína S funcional (15). Idealmente, esses exames devem ser solicitados em pacientes antes da gravidez, que não estão em uso de anticoagulantes ou de terapia hormonal (4) e deve ser evitada a investigação de TEV na fase aguda da trombose, principalmente proteína C, S e antitrombina III (16).

As trombofilias hereditárias são divididas em:

Alto risco: mutação homocigótica para o fator V de Leiden; mutação homocigótica para o gene da protrombina; deficiência da antitrombina III; mutações heterocigóticas para o fator V de Leiden e do gene da protrombina associadas, Síndrome Antifosfolípideo (SAF);

Baixo risco: mutação heterocigótica para o fator V de Leiden; mutação heterocigótica para o gene da protrombina; deficiência da proteína C ou da proteína S (6).

3.2 Diagnóstico de Síndrome Antifosfolípideo – SAF

A Síndrome Antifosfolípideo (SAF) é diagnosticada pela presença de pelo menos um critério clínico associado a pelo menos um critério laboratorial, conforme abaixo:

3.2.1 Critérios clínicos

- Um ou mais episódios de trombose venosa ou arterial (exame de imagem ou evidência histológica sem sinal de vasculite);
- histórico de pelo menos três abortamentos precoces (com menos de 10 semanas) sem causa aparente;
- histórico de óbito fetal com mais de dez semanas com produto morfológicamente normal e sem causa aparente; ou
- histórico de parto prematuro antes de 34 semanas com pré-eclâmpsia grave, eclâmpsia ou insuficiência placentária.

3.3 Diagnóstico laboratorial

Devem estar presentes em duas ou mais ocasiões com intervalo mínimo de 12 semanas:

- Anticoagulante lúpico detectado de acordo com as recomendações da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH), por ser um teste de complexa execução, uma vez que o anticoagulante lúpico é um antifosfolípideo que prolonga os testes de coagulação *in vitro* (efeito anticoagulante), mas que, *in vivo*, associa-se a um efeito coagulante; ou
- anticardiolipinas IgG ou IgM em títulos moderados (>40 unidade de GPL/MPL) a altos (>80 unidade de GPL/MPL) mensurados por teste ELISA padronizado; ou
- anti-beta2glicoproteína1 IgG ou IgM acima do percentil 99 mensurada por teste ELISA padronizado (17).

As pacientes portadoras de anticorpos antifosfolípidos sem eventos clínicos (trombóticos ou obstétricos) deverão ser tratadas de forma similar às pacientes com trombofilia hereditária de baixo risco.

4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídas neste Protocolo as gestantes e puérperas com trombofilia e alto risco de desenvolvimento de TEV e com:

- a. história pessoal de TEV e moderado a alto risco de recorrência (único episódio não provocado; TEV relacionado a gravidez ou anticoncepção hormonal contendo estrogênio; ou múltiplos TEV prévios não provocados);
- b. diagnóstico de SAF comprovado clínico e laboratorialmente;
- c. trombofilia de alto risco e história de TEV em parente de primeiro grau;
- d. trombofilia de alto risco e sem história pessoal ou familiar de TEV;
- e. trombofilia de baixo risco e com TEV em parente de primeiro grau; ou
- f. histórico pessoal de TEV com baixo risco de recorrência (trauma, imobilização, cirurgia de longa duração, sem relação com anticoncepcional hormonal ou gravidez).

5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo as gestantes com:

- a. hipersensibilidade à enoxaparina sódica, à heparina e seus derivados, inclusive outras heparinas de baixo peso molecular;
- b. hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico ou a outros salicilatos; ou
- c. hemorragia ativa de grande porte e condições com alto risco de desenvolvimento de hemorragia incontrolável; ou
- d. história de acidente vascular cerebral hemorrágico recente (18).

6 ANTICOAGULAÇÃO PROFILÁTICA

Sendo as trombofilias condições que predisõem ao desenvolvimento de eventos tromboembólicos, este Protocolo baseia-se em esquemas de anticoagulação com vistas à prevenção de tais eventos durante o período gestacional.

6.1 Anticoagulação durante o pré-natal e por até seis semanas no pós-parto

Indica-se a profilaxia de complicações da trombofilia nos casos de gestante com:

- a. história pessoal de TEV e moderado a alto risco de recorrência (único episódio não provocado; TEV relacionado a gravidez ou anticoncepção hormonal contendo estrogênio; ou múltiplos TEV prévios não provocados);
 - b. diagnóstico de SAF comprovado clínico e laboratorialmente; ou
 - c. trombofilia de alto risco e história de TEV em parente de primeiro grau.
-

6.2 Anticoagulação apenas por até seis semanas no pós-parto

No pós-parto, indica-se a anticoagulação profilática nos casos de gestante com:

- trombofilia de alto risco e sem história pessoal ou familiar de TEV;
- trombofilia de baixo risco e com TEV em parente de primeiro grau; ou
- histórico pessoal de TEV com baixo risco de recorrência (trauma, imobilização, cirurgia de longa duração, sem relação com anticoncepcional hormonal ou gravidez).

7 FÁRMACOS

Neste Protocolo, são preconizados dois medicamentos:

Enoxaparina sódica - solução injetável de 40mg/0,4mL; e

Ácido acetilsalicílico (AAS ou aspirina) – comprimidos de 100mg.

7.1 Enoxaparina sódica

A enoxaparina sódica é uma heparina de baixo peso molecular obtida pela despolimerização alcalina do éster benzil-heparina derivado da mucosa intestinal suína. Apresenta alta atividade anti-Xa (aproximadamente 100 UI/mg) e baixa atividade anti-IIa ou antitrombina (aproximadamente 28 UI/mg).

Essas atividades anticoagulantes são mediadas por antitrombina III (ATIII), resultando em atividade antitrombótica em humanos. Além da sua atividade anti-Xa/IIa, as propriedades antitrombótica e anti-inflamatória da enoxaparina foram identificadas em indivíduos saudáveis e doentes, bem como em modelos não clínicos. Estes incluem inibição ATIII-dependente de outros fatores de coagulação, como fator VIIa, indução da liberação do inibidor da Via do Fator Tecidual endógeno, assim como uma liberação reduzida de fator de von Willebrand do endotélio vascular para a circulação sanguínea. Estes fatores são conhecidos por contribuir para o efeito antitrombótico global da enoxaparina.

A enoxaparina sódica é um fármaco de baixa depuração, com média de *clearance* plasmático anti-Xa de 0,74 L/h após infusão intravenosa de 1,5 mg/kg em 6 horas. A eliminação parece ser monofásica, com meia-vida de aproximadamente 4 horas após uma dose subcutânea única e de até 7 horas, aproximadamente, após doses repetidas. O *clearance* renal dos fragmentos ativos representa aproximadamente 10% da dose administrada, e a excreção renal total dos fragmentos ativos e inativos é de 40% da dose.

7.2 Ácido acetilsalicílico

O ácido acetilsalicílico inibe a agregação plaquetária bloqueando a síntese do tromboxano A2 nas plaquetas. Seu mecanismo de ação baseia-se na inibição irreversível da ciclooxigenase (COX-1). Esse efeito inibitório é especialmente acentuado nas plaquetas, porque estas não são capazes de sintetizar novamente essa enzima. Acredita-se que o ácido acetilsalicílico tenha outros efeitos inibitórios sobre as plaquetas. Por essa razão, é usado para várias

indicações relativas ao sistema vascular. Após a administração oral, o ácido acetilsalicílico é rápida e completamente absorvido pelo trato gastrointestinal. Durante e após a absorção, o ácido acetilsalicílico é convertido em ácido salicílico, seu principal metabólito ativo. Os níveis plasmáticos máximos de ácido acetilsalicílico são atingidos após 10 a 20 minutos e os de ácido salicílico, após 0,3 a 2 horas. Tanto o ácido acetilsalicílico como o ácido salicílico ligam-se amplamente às proteínas plasmáticas e são rapidamente distribuídos a todas as partes do organismo. O ácido salicílico passa para o leite materno e atravessa a placenta. O ácido salicílico é eliminado principalmente por metabolismo hepático; os metabólitos incluem o ácido salicílico, o glicuronídeo salicílico, o glicuronídeo salicílico, o ácido gentísico e o ácido gentísico. A cinética da eliminação do ácido salicílico é dependente da dose, uma vez que o metabolismo é limitado pela capacidade das enzimas hepáticas. Desse modo, a meia-vida de eliminação varia de 2 a 3 horas após doses baixas até cerca de 15 horas com doses altas. O ácido salicílico e seus metabólitos são excretados principalmente pela via urinária.

7.3 Posologia

7.3.1 Anticoagulação profilática

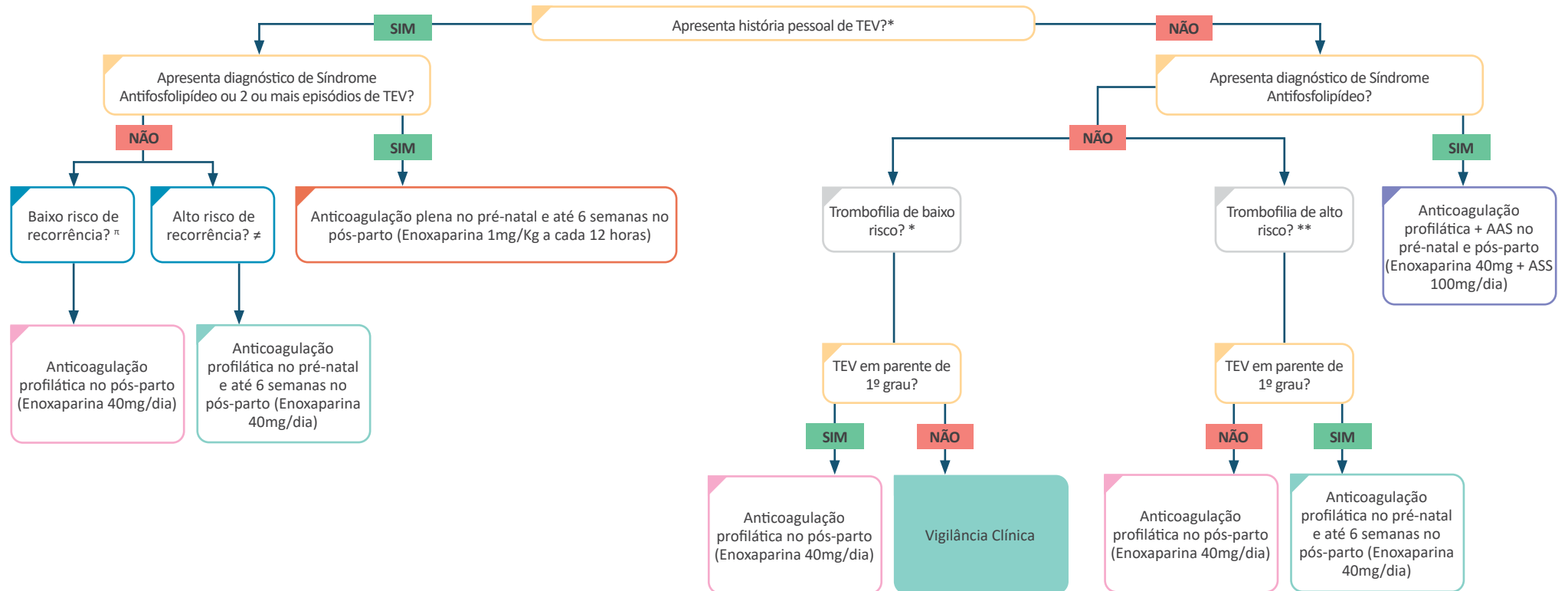
- Enoxaparina sódica: dose única diária de 40 mg, por via subcutânea, durante a gestação e até no máximo 6 semanas de pós-parto.
- Pacientes acima de 90 Kg podem necessitar de ajuste de dose, não podendo ultrapassar 80 mg (dose única diária) (19).
- AAS: 100mg, uma vez ao dia, por via oral, associado à enoxaparina sódica 40 mg, nos casos de gestante com diagnóstico de SAF. O AAS pode ser suspenso, a critério médico, a partir da 36.^a semana de gestação (17,20).

7.3.2 Anticoagulação plena

Em casos de gestante com diagnóstico de SAF e trombose vascular ou com dois ou mais episódios de TEV é recomendada a anticoagulação plena de 1 mg/Kg, por via subcutânea, a cada 12h, não podendo ultrapassar 160mg/dia (6,17,19,20).

O fluxograma para profilaxia de TEV em gestantes com trombofilia está detalhado na **Figura 1**.

Figura 1 – Fluxograma da profilaxia de TEV em gestantes com trombofilia



† Trauma, imobilização, cirurgia de longa duração, sem relação com anticoncepcional hormonal ou gravidez.

≠ TEV único episódio não-provocado; TEV relacionado a gravidez ou anticoncepção hormonal contendo estrogênio; ou múltiplos TEV prévios não-provocado.

* Mutação heterozigótica para o Fator V de Leiden; mutação heterozigótica para o gene da protrombina; deficiência da proteína C ou da proteína S e presença de anticorpo antifosfolípideo na ausência de eventos clínicos.

** Mutação homozigótica para o fator V de Leiden; Mutação homozigótica para o gene da protrombina; deficiência de antitrombina III; mutações heterozigóticas para o Fator V de Leiden e do gene da protrombina associados.

Fonte: Conitec/2020.

* Tromboembolismo venoso

7.4 Contraindicações

7.4.1 Enoxaparina

- Hipersensibilidade à enoxaparina sódica, à heparina e seus derivados, inclusive outras heparinas de baixo peso molecular;
- história de trombocitopenia induzida por heparina mediada por imunidade (HIT) nos últimos 100 dias ou na presença de anticorpos circulantes; ou
- hemorragia ativas de grande porte e condições com alto risco de desenvolvimento de hemorragia incontrolável;
- acidente vascular cerebral hemorrágico recente.

7.4.2 Ácido Acetilsalicílico

- Hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico, a outros salicilatos ou a qualquer outro componente do produto;
- histórico de asma induzida pela administração de salicilato ou substâncias com ação similar, principalmente fármacos anti-inflamatórios não esteroidais;
- úlcera gastrointestinal aguda;
- diátese hemorrágica;
- insuficiência renal grave;
- insuficiência hepática grave; ou
- insuficiência cardíaca grave.

8 TEMPO DE TRATAMENTO- CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

A profilaxia no período pré-natal, quando indicada, deve ser realizada precocemente desde o primeiro trimestre e o medicamento deve ser interrompido na fase latente do trabalho de parto. Deve ser reiniciada 6 a 12 horas após o parto vaginal.

Nos casos de cesariana eletiva, o(s) medicamento(s) deve(m) ser interrompido(s) antes do parto (20). **Na dose profilática a suspensão deve ser feita 12 horas antes e na dose plena, 24 horas antes. A reintrodução deve ocorrer de 6 a 8 horas após a raquianestesia, anestesia peridural ou retirada do cateter peridural.**

A profilaxia no período pós-parto deve ser interrompida após 6 semanas do parto (6).

8.1 Advertências e precauções

8.1.1 Enoxaparina

Assim como qualquer outra terapia anti-

coagulante, a enoxaparina deve ser utilizada com cautela em condições com alto risco de hemorragia, tais como: alterações na hemostasia; histórico de úlcera péptica; acidente vascular cerebral isquêmico recente; hipertensão arterial grave não controlada; retinopatia diabética; neurocirurgia ou cirurgia oftálmica recente; e uso concomitante de medicamentos que afetem a hemostasia.

Não administrar enoxaparina por via intramuscular (21).

8.1.2 Ácido acetilsalicílico

O ácido acetilsalicílico deve ser usado com cautela nos seguintes casos: Hipersensibilidade a analgésicos, anti-inflamatórios ou antirreumáticos; histórico de úlcera gastrintestinal, inclusive úlcera crônica ou recidivante, ou histórico de sangramento gastrintestinal; em pacientes com insuficiência renal ou pacientes

com insuficiência cardiovascular, uma vez que o ácido acetilsalicílico pode aumentar o risco de dano renal ou insuficiência renal aguda; em pacientes que sofrem com deficiência de G6PD (glicose-6-fosfato desidrogenase), doença hereditária que afeta as células vermelhas do sangue, podendo induzir a hemólise (destruição das células sanguíneas) ou anemia hemolítica, com risco aumentado nos casos de dose alta, febre ou infecções agudas. O uso concomitante de ácido acetilsalicílico e metotrexato em doses iguais ou maiores que 15 mg/semana é contraindicado; e o risco de sangramento é aumentado com o uso de anticoagulantes, como cumarina e heparina. O ácido acetilsalicílico pode desencadear broncoespasmo e induzir ataques de asma ou outras reações de hipersensibilidade; Em doses baixas, o ácido acetilsalicílico reduz a excreção do ácido úrico. Essa redução pode desencadear crises de gota em pacientes predispostos; Produtos que contêm ácido acetilsalicílico não devem ser utilizados por crianças e adolescentes para quadros de infecções virais com ou sem febre, sem antes consultar um médico. Em certas doenças virais, especialmente as causadas por varicela e vírus influenza A e B, há o risco de se desenvolver a Síndrome de Reye, uma enfermidade muito rara, mas com potencial risco para a vida do paciente, que requer ação médica imediata. O risco pode aumentar quando o ácido acetilsalicílico é administrado concomitantemente na vigência desta enfermidade embora a relação causal não tenha sido comprovada. Vômitos persistentes na vigência dessas doenças podem ser um sinal de Síndrome de Reye.

8.2 Eventos adversos

Assim como com todos os anticoagulantes, a hemorragia é o principal evento adverso (EA) podendo ocorrer em qualquer local do organismo, principalmente na presença de fatores de risco associados, como lesões orgânicas suscetíveis a sangramento, procedimentos in-

vasivos ou uso de associações medicamentosas que afetam a coagulação.

Outros eventos adversos menos comumente relatados em ensaios clínicos foram: trombocitose, trombocitopenia, hematoma, dor local, urticária, prurido, eritema, reação alérgica e baumento das enzimas hepáticas.

O AAS provoca efeitos gastrintestinais, como dor abdominal, azia, náusea, vômitos, úlcera e perfuração gastroduodenal. Também, hemorragia gastrintestinal oculta ou evidente (hematêmese ou melena) que pode causar anemia por deficiência de ferro. Esse tipo de sangramento é mais comum quando a posologia do AAS é maior. Também podem-se manifestar efeitos sobre o sistema nervoso central, com tontura e zumbido, que geralmente indicam superdose. Da mesma forma, efeitos hematológicos: devido ao efeito sobre a agregação plaquetária, o ácido acetilsalicílico pode ser associado com aumento do risco de sangramento. Também podem surgir reações de hipersensibilidade, como urticária, reações cutâneas, reações anafiláticas, asma e edema de Quincke.

8.3 Interações medicamentosas

8.3.1 Medicamento-medicamento

8.3.1.1 Enoxaparina

A interrupção do uso de medicamentos que afetam a hemostasia deve-se dar antes do início da terapia com enoxaparina, a menos que seu uso seja estritamente indicado. Tais medicamentos incluem os salicilatos sistêmicos, ácido acetilsalicílico e outros anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), o ceterolaco, dextrana 40, ticlopidina e clopidogrel, glicocorticoide sistêmico, agentes trombolíticos e anticoagulantes e outros agentes antiplaquetários, incluindo os antagonistas de glicoproteína IIb/IIIa. Em caso de indicação do uso associado com qualquer deste, deve-se utilizar a enoxaparina sob cuidadoso monitoramento clínico e laboratorial, quando apropriado (21).

8.3.1.2 Ácido acetilsalicílico

Anticoagulantes, trombolíticos/outras inibidores da agregação plaquetária/hemostase: Aumento do risco de sangramento.

Outros anti-inflamatórios não esteroidais com salicilatos em doses elevadas: Aumento do risco de úlceras e sangramento gastrointestinal devido ao efeito sinérgico.

Inibidores seletivos da recaptção de serotonina (SSRIs): Aumento do risco de sangramento gastrointestinal superior, possivelmente em razão do efeito sinérgico.

Digoxina: Aumento das concentrações plasmáticas de digoxina em função da diminuição da excreção renal.

Antidiabéticos (como insulina e sulfonilureias): Aumento do efeito hipoglicêmico por altas doses do ácido acetilsalicílico pela ação hipoglicêmica do ácido acetilsalicílico e deslocamento da sulfonilureia de sua ligação nas proteínas plasmáticas.

Diuréticos em combinação com ácido acetilsalicílico em altas doses: Diminuição da filtração glomerular por diminuição da síntese renal de prostaglandina.

Glicocorticoides sistêmicos, exceto hidrocortisona usada como terapia de reposição na doença de Addison: Diminuição dos níveis de salicilato plasmático durante o tratamento com corticosteroide e risco de superdose de salicilato após interrupção do tratamento, devido ao aumento da eliminação de salicilatos pelos corticosteroides.

Inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) em combinação com ácido acetilsalicílico em altas doses: Diminuição da filtração glomerular por inibição das prostaglandinas vasodilatadoras. Além de diminuição do efeito anti-hipertensivo.

Ácido valproico: Aumento da toxicidade do ácido valproico devido ao deslocamento dos sítios de ligação com as proteínas.

Álcool: Aumento do dano à mucosa gastrin-

testinal e prolongamento do tempo de sangramento devido a efeitos aditivos do ácido acetilsalicílico e do álcool;

Uricosúricos (como benzbromarona, e probenecida): Diminuição do efeito uricosúrico (competição na eliminação renal tubular do ácido úrico).

8.3.2 Medicamento-exame laboratorial

Nas doses utilizadas na profilaxia do tromboembolismo venoso, a enoxaparina não influencia significativamente o tempo de sangramento e os testes de coagulação sanguínea global, nem afeta a agregação plaquetária ou a ligação do fibrinogênio às plaquetas. Pode ocorrer aumento do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e do tempo de coagulação ativada (TCA) com a administração de doses mais altas. Estes aumentos não estão linearmente correlacionados com o aumento da atividade anti-trombótica de enoxaparina, sendo, portanto, inadequados e inseguros para monitoramento da atividade do medicamento (21).

8.4 Antídoto em caso de hemorragia

Em caso de hemorragia, com perda de quantidade significativa de sangue e instabilidade hemodinâmica, a gestante em uso de enoxaparina deve ser encaminhada para unidades de urgência/emergência obstétricas para avaliação. Os efeitos anticoagulantes podem ser, em grande parte, neutralizados pela administração intravenosa lenta de protamina, em ambiente hospitalar (21).

A dose de protamina depende da dose de enoxaparina administrada, ou seja, 1 mg de protamina neutraliza parcialmente o efeito anticoagulante de 1 mg de enoxaparina, nas primeiras 8 horas após a administração.

Caso seja necessária uma segunda dose de protamina (após 8 horas da primeira administração), é indicada a infusão de 0,5 mg de protamina para 1 mg de enoxaparina.

Após 12 horas da injeção de enoxaparina, a administração da protamina pode não ser necessária. Entretanto, mesmo com doses elevadas de protamina, a atividade anti-Xa de enoxaparina nunca é completamente neutralizada (máximo de aproximadamente 60%).

Para pacientes com SAF, orienta-se cautela no uso de protamina, devido ao risco aumentado de ocorrer trombose.

9 MONITORIZAÇÃO

O risco de trombocitopenia induzida por heparina (reação mediada por anticorpos) também existe com heparinas de baixo peso molecular. Pode ocorrer trombocitopenia, geralmente entre os 5º e 21º dias após o início do uso de enoxaparina, com diminuição significativa da contagem plaquetária (50% do valor inicial), podendo-se apresentar trombose ou outra seqüela clínica e sem outras causas que justifiquem a trombocitopenia. Portanto, deve-se proceder a hemograma completo antes do início da profilaxia (18) e este exame deve ser solicitado a cada 3 meses, após o início do anticoagulante. A contagem de plaquetas deve ser solicitada sempre que houver suspeita de trombose durante a terapia (22).

A creatinina sérica deve ser solicitada em todos as gestantes em uso de anticoagulantes. Em pacientes com taxa de filtração glomerular abaixo de 30 mL/min, reavaliar o uso da enoxaparina (19).

10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser considerados os critérios de inclusão e exclusão deste Protocolo, assim como o uso dos medicamentos preconizados (doses prescritas e dispensadas, adequação terapêutica, duração e monitorização do tratamento).

As gestantes com risco aumentado para trombofilia devem ser encaminhadas para atenção especializada para o devido tratamento do quadro, a fim de que morbidades sejam minimizadas e mortalidade materna, fetal e peri-natal (6,19) seja evitada. As gestantes, que tiveram o diagnóstico de trombofilia previamente à gestação e que já utilizavam ou não medicamento também devem ser acompanhadas em serviço especializado.

Gestantes em uso de anticoagulante, prescrito antes da vigência deste Protocolo, deverão ser reavaliadas quanto aos critérios de sua inclusão nele estabelecidos.

A gestante que for encaminhada deve manter o acompanhamento concomitante com a equipe da Atenção Primária para garantir um cuidado adequado e integral. A troca de informações entre a Atenção Primária e serviços especializados por meio de instrumentos de “referência e contra referência” é essencial para definir a qualidade do cuidado ofertado.

Gestantes sob uso de anticoagulante durante o pré-natal devem ter o parto assistido em unidade hospitalar. Considerando que o parto

cesáreo tem risco de TEV quatro vezes maior que o parto vaginal, recomenda-se que a via de parto deverá seguir os critérios obstétricos.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Os estados e municípios deverão manter atualizados os dados referentes aos registros

de estoque, distribuição, dispensação e administração da enoxaparina e encaminhá-los ao Ministério da Saúde via Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (BNA-FAR), conforme as normativas vigentes (23).

As orientações à Assistência Farmacêutica para a dispensação dos medicamentos preconizados neste PCDT encontram-se no **Apêndice**.

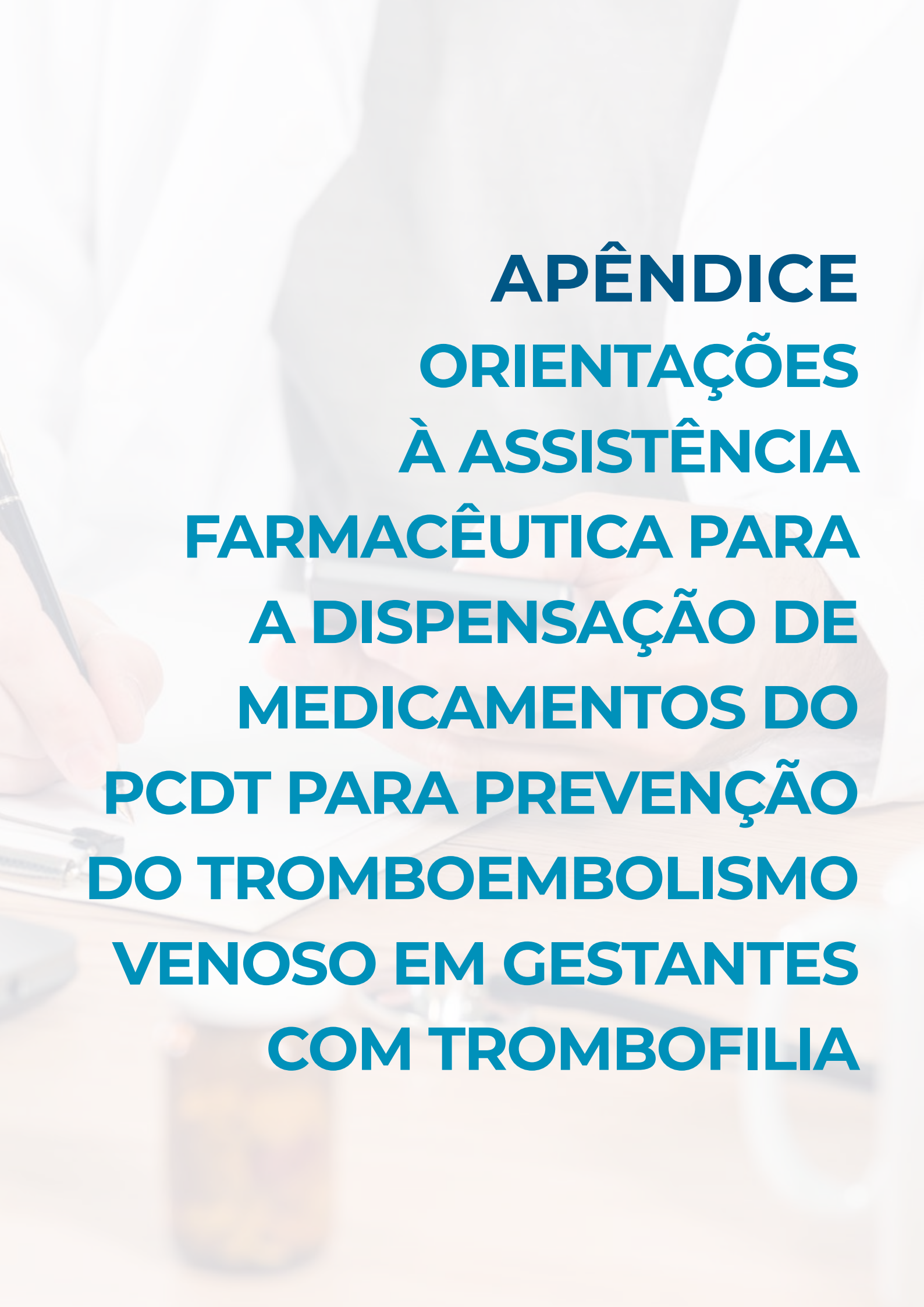
11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Deve-se cientificar a gestante, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

REFERÊNCIAS

1. PREVITALI, E. *et al.* Risk factors for venous and arterial thrombosis. **Blood Transfusion**, Milano, v. 9, n. 2, p. 120-138, 2011.
2. OLIVEIRA, A. L. M. L.; MARQUES, M. A. Profilaxia de tromboembolismo venoso na gestação. **Jornal Vascular Brasileiro**, São Paulo, v. 15, n. 4, p. 293-301, 2016.
3. DEVIS, P.; KNUTTINEN, M. G. Deep venous thrombosis in pregnancy: incidence, pathogenesis and endovascular management. **Cardiovascular Diagnosis and Therapy**, Hangzhou, China, v. 7, p. S309-S319, 2017. Suppl. 3.
4. GINSBERG, J. S. *et al.* Heparin therapy during pregnancy. Risks to the fetus and mother. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 149, n. 10, p. 2233-2236, 1989.
5. KOTASKA, A. Post partum venous thromboembolism prophylaxis may cause more harm than benefit: a critical analysis of international guidelines through an evidence-based lens. **BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology**, Oxford, v. 125, n. 9, p. 1109-1116, 2018.
6. AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. Committee on Practice Bulletins - Obstetrics. ACOG Practice Bulletin n.º 196: Thromboembolism in Pregnancy. **Obstetrics and Gynecology**, New York, v. 132, n. 1, p. 243-248, 2018.
7. BATTINELLI, E. M.; MARSHALL, A.; CONNORS, J. M. The Role of Thrombophilia in Pregnancy. **Thrombosis**, New York, v. 2013, p. 516420, 2013.
8. AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. Committee on Practice Bulletins – Obstetrics. ACOG Practice Bulletin n.º 197: Inherited Thrombophilias in Pregnancy. **Obstetrics and Gynecology**, New York, v. 132, n. 1, p. e18-e34, 2018.

9. JAMES, A. H. *et al.* Venous thromboembolism during pregnancy and the post partum period: Incidence, risk factors, and mortality. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 194, n. 5, p. 1311-1315, 2006.
 10. BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de diretrizes clínicas. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 62, n. 2, p. 165-166, 2016.
 11. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Prevenção do Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia**. Brasília, DF: Conitec, 2019. 36 p. (Relatório de Recomendação, n. 502).
 12. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. **Enoxaparina para gestantes com trombofilia**. Brasília, DF: Conitec, 2018. 43 p. (Relatório de Recomendação, n. 335).
 13. CHAN, W. S. *et al.* Venous Thromboembolism and Antithrombotic Therapy in Pregnancy. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada**, Toronto, v. 36, n. 6, p. 527-553, 2014.
 14. BATES, S. M. *et al.* 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**, Chicago, v. 141, p. e691S-e736S, 2012. Suppl. 2.
 15. MIDDELDORP, S. Inherited thrombophilia: a double-edged sword. **Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology**, Washington, DC, v. 2016, n. 1, p. 1-9, 2016.
 16. NASCIMENTO, C. M. D. B. *et al.* Consenso sobre a investigação de trombofilia em mulheres e manejo clínico. **Einstein**, São Paulo, v. 17, n. 3, p. eAE4510, 2019.
 17. DANOWSKI, A. *et al.* Guidelines for the treatment of antiphospholipid syndrome. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 53, n. 2, p. 184-192, 2013.
 18. CLEXANE. São Paulo: Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda, [19--]. 1 bula de remédio.
 19. NELSON-PIERCY, C.; MACCALLUM, P.; MACKILLOP, L. **Reducing the Risk of Thrombosis and Embolism during Pregnancy and the Puerperium**. [S. l.]: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2015. 40 p. (Green-top Guideline, n. 37a).
 20. TRAJANO, A. J. B.; MONTEIRO, D. L. M.; JESÚS, N. R. de (org.). **Obstetrícia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Editora da UERJ, [2017]. 276 p. (HUPE – Série Rotinas Hospitalares, v. 1).
 21. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Bulário eletrônico**. Brasília, DF: Anvisa, c2007. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp. Acesso em: dez. 2019.
 22. GERNESHEIMER, T.; JAMES, A. H.; STASI, R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. **Blood**, Edinburgh, v. 121, n. 1, p. 38-47, 2013.
 23. BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria de Consolidação n. 1, de 28 de setembro de 2017**. Consolidação das normas sobre os direitos e deveres dos usuários da saúde, a organização e o funcionamento do Sistema Único de Saúde. Brasília, DF: MS, 2017. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0001_03_10_2017.html. Acesso em: 23 out. 2020.
-



**APÊNDICE
ORIENTAÇÕES
À ASSISTÊNCIA
FARMACÊUTICA PARA
A DISPENSAÇÃO DE
MEDICAMENTOS DO
PCDT PARA PREVENÇÃO
DO TROMBOEMBOLISMO
VENOSO EM GESTANTES
COM TROMBOFILIA**

Critérios de uso:**() História pessoal de tromboembolismo venoso (TEV)**

(Anexar exame de imagem – ultrassonografia doppler colorido de vasos ou tomografia computadorizada ou ressonância magnética).

() Síndrome Antifosfolípideo (SAF)

(Anexar laudo laboratorial: anticoagulante lúpico, anticardiolipina IgG e IgM ou Antibeta-2-glicoproteína I IgG e IgM).

() Trombofilia hereditária de alto risco

(Anexar laudo laboratorial: mutação homozigótica para o fator V de Leiden; mutação homozigótica para o gene da protrombina; deficiência da antitrombina III; mutações heterozigóticas para o fator V de Leiden e do gene da protrombina associadas).

() Trombofilia hereditária de baixo risco

(Anexar laudo laboratorial: mutação heterozigótica para o fator V de Leiden; mutação heterozigótica para o gene da protrombina; deficiência da proteína C ou da proteína S e presença de anticorpo antifosfolípideo na ausência de eventos clínicos).

Terapia indicada:**() Anticoagulação profilática durante a gravidez e até seis semanas pós-parto.**

- Enoxaparina sódica injetável em dose única diária de 40mg.
- Pacientes acima de 90kg podem necessitar de ajuste de dose, não podendo ultrapassar dose diária de 80mg.

() Anticoagulação profilática no pós-parto.

- Enoxaparina sódica injetável em dose única diária de 40mg.
- Pacientes acima de 90kg podem necessitar de ajuste de dose, não podendo ultrapassar dose diária de 80mg.

() Anticoagulação profilática durante a gravidez e até seis semanas pós-parto + AAS

- Enoxaparina sódica injetável 40mg/dia + AAS comprimido 100mg/dia.
- Pacientes acima de 90kg podem necessitar de ajuste de dose, não podendo ultrapassar dose diária de 80mg.

() Anticoagulação plena durante a gravidez e até seis semanas pós-parto.

- Enoxaparina sódica injetável, 1mg/Kg, a cada 12h, não podendo ultrapassar 160mg/dia.

Nota: Em casos de gestante com diagnóstico de síndrome do anticorpo fosfolípideo (SAF) e trombose vascular ou com dois ou mais episódios de TEV é recomendada a anticoagulação plena de 1 mg/Kg, por via subcutânea, a cada 12h, não podendo ultrapassar 160mg/dia.

Observações:

1. Para todas as gestantes, no ato da dispensação deve ser apresentado e anexado ao processo o laudo de pelo menos um dos exames de comprovação do estado gestacional: dosagem de B-hCG urinário, dosagem de B-hGC sérico ou ultrassonografia transvaginal ou pélvica.
 2. Este documento não substitui o Laudo de Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (LME).
-



**ANEXO
TERMO DE
ESCLARECIMENTO E
RESPONSABILIDADE**

Enoxaparina sódica e ácido acetilsalicílico.

Eu, _____ (nome da gestante ou do seu representante legal), declaro ter sido informada(o) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso da enoxaparina sódica e do ácido acetilsalicílico (aspirina ou AAS), indicados para o tratamento profilático de trombofilia.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informada(o) de que o medicamento que passo a receber pode trazer a melhora dos sintomas e redução das complicações. E que também fui claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

- Evento adverso mais comum: hemorragia que pode ocorrer em qualquer local do corpo, principalmente na presença de fatores de risco associados, como lesões orgânicas suscetíveis a sangramento, procedimentos invasivos ou uso de associações medicamentosas que afetam a coagulação.
- Outros eventos adversos menos comumente relatados em ensaios clínicos foram: trombocitose, trombocitopenia, hematoma, dor local, aumento das enzimas hepáticas, urticária, prurido, eritema e reação alérgica.

Fui também claramente informada(o) que devo comunicar a qualquer profissional de saúde, que faço uso de terapia anticoagulante, principalmente no caso de realização de procedimentos em que haja risco de hemorragia (por exemplo, procedimentos odontológicos ou médico-cirúrgicos).

Estou ciente de que o(s) medicamento(s) somente pode(m) ser utilizado(s) para a prevenção de tromboembolismo venoso em gestante com trombofilia, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei(a gestante continuará) a ser atendida, inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato. () Sim () Não

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

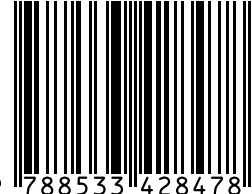
() enoxaparina sódica – solução injetável de 40mg/0,4mL

() ácido acetilsalicílico (aspirina ou AAS) – comprimidos de 100mg

Local:	Data:	
Nome do paciente:		
Cartão Nacional do SUS:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico responsável:	CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data:		

Nota: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos deste TER.

ISBN 978-85-334-2847-8



9 788533 428478

DISQUE SAÚDE **136**

BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE DO
MINISTÉRIO DA SAÚDE
BVSMS.SAUDE.GOV.BR



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

Governo
Federal