



ENOXAPARINA SÓDICA: CRITÉRIOS DE UTILIZAÇÃO

1) Introdução

A enoxaparina é uma heparina de baixo peso molecular (HBPM), preparada por degradação alcalina da heparina de mucosa intestinal do porco.^{1,2} Enquanto a heparina de molécula plena (não fracionada) – HNF tem atividade equivalente contra o fator Xa e o fator IIa, as HBPM tem maior atividade contra o fator Xa. Outras características das HBPM incluem a menor ligação às proteínas plasmáticas e às proteínas liberadas pelas plaquetas e células endoteliais ativadas e ainda menor ligação com macrófagos e células endoteliais, o que lhes confere maior biodisponibilidade e uma resposta anticoagulante mais predizível, dispensando controle laboratorial nas doses preconizadas.³

Uma metanálise de onze ensaios clínicos concluiu que o uso de HBPM no tratamento de trombose venosa profunda (TVP) apresentou menor risco de sangramento e de mortalidade que as HNF, portanto, o tratamento de trombose venosa profunda deve ser feito preferencialmente com HBPM, seguida de anticoagulação oral crônica, por pelo menos 3 meses em pacientes com primeiro episódio e indefinidamente em pacientes com mais de um episódio ou com fatores de risco não-transitórios para trombose.⁴

Em cirurgias ortopédicas, diversas metanálises demonstraram que as HBPM superaram heparina em minidoses, reduzindo em 25% a mais a incidência de trombose venosa e em 50% a mais a incidência de trombose pulmonar (embora neste último, a incidência do evento tenha sido baixa nos estudos). Recomendação de grau A.⁴



2) Critérios de Inclusão

O medicamento poderá ser liberado para as seguintes condições clínicas:

- Pacientes com trombose venosa profunda (TVP).
- Profilaxia de TVP em pacientes submetidos a cirurgias ortopédicas de quadril e joelho.
- Profilaxia de TVP em pacientes sob risco de complicações tromboembólicas, submetidos à cirurgias abdominais.
- Substituição temporária da anticoagulação oral durante a gravidez, para profilaxia de tromboembolismo venoso.
- Substituição temporária da anticoagulação oral durante a gravidez, em mulheres com prótese mecânica valvular cardíaca, para profilaxia de trombose da prótese.
- Profilaxia de tromboembolismo arterial em pacientes portadores de condições mórbidas cardíacas como fibrilação atrial crônica e disfunção ventricular grave, em substituição temporária à anticoagulação oral.
- Profilaxia de eventos tromboembólicos em mulheres gestantes com diagnóstico de trombofilia adquirida (síndrome antifosfolípide) ou trombofilia hereditária.⁸

3) Critérios de Exclusão

Devem ser excluídos da terapia com enoxaparina os pacientes que apresentarem:

- Hipersensibilidade à enoxaparina.¹
- Sangramento ativo importante.¹
- Trombocitopenia (contagem de plaquetas menor que 100.000/mm³).

1



4) Posologia e Modo de Usar

Na profilaxia da TVP na cirurgia abdominal, recomenda-se a dose de 40 mg uma vez ao dia, sendo a primeira dose administrada 2 horas antes da cirurgia, e continuado por 7 a 10 dias. ¹

Na profilaxia de TVP em cirurgias de substituição de quadril ou joelho, recomenda-se a dose de 30 mg, a cada 12 horas. Uma vez que a hemostasia esteja estabelecida, inicia-se a administração a cada 12 a 24 horas após a cirurgia, com duração usual de tratamento de 7 a 10 dias. Para substituição de quadril, pode-se considerar doses de 40 mg, uma vez ao dia, iniciando-se 12 horas antes da cirurgia e continuando por 3 semanas. ¹

Na profilaxia de eventos tromboembólicos em mulheres gestantes, recomenda-se o início do tratamento na segunda fase do ciclo menstrual de possível concepção, e mantida caso a gestação aconteça. Se a gestação ocorrer sem a profilaxia, ela deve ser iniciada o mais precocemente possível. ⁸ A dose de enoxaparina recomendada é de 40mg por dia por via subcutânea. ⁸

No tratamento da TVP sem embolia pulmonar, recomenda-se a dose de 1 mg/kg a cada 12 horas para os pacientes tratados em casa. No tratamento de pacientes internados com TVP com ou sem embolia pulmonar, recomenda-se 1 mg/kg a cada 12 horas ou 1,5 mg/kg, uma vez ao dia, administrados no mesmo horário todos os dias. Em ambos os casos, deve ser iniciada terapia com varfarina, quando apropriado, usualmente com 72 horas de uso da enoxaparina. A administração da enoxaparina deve prosseguir por no mínimo 5 dias e até se alcançar o efeito da anticoagulação oral, utilizando-se como parâmetro o INR (*International Normalization Ratio*) de valores entre 2 a 3. A duração média do tratamento é de 7 dias. ¹ No tratamento da TVP em pacientes com insuficiência renal grave, sugere-se o uso de HNF, uma vez que esta, ao contrário da HBPM,



pode ter seus efeitos rapidamente revertidos com sulfato de protamina e sua eliminação não depende da função renal. ²

Na insuficiência renal grave, as doses recomendadas são: 30 mg, uma vez ao dia, para profilaxia em cirurgia abdominal, substituição de quadril ou joelho e 1 mg/kg uma vez ao dia para tratar pacientes internados com TVP, com ou sem embolia pulmonar, em tratamento conjunto com varfarina sódica. Na insuficiência renal leve ou moderada, não são necessários ajustes de dose, embora os pacientes devam ser observados atentamente para a ocorrência de sangramentos. ¹

Uma dosagem reduzida de enoxaparina deve ser considerada em pessoas com baixo peso, ou seja, mulheres com menos de 45 kg e homens com menos de 57kg. Estes pacientes devem ser monitorados atentamente para sinais de sangramento. ²

Deve-se alternar o local de administração entre os lados direito e esquerdo das regiões anterolateral e posterolateral da parede abdominal. Somente administrar por via subcutânea.

5) Recomendações para Acompanhamento Terapêutico

O uso da enoxaparina em mulheres gestantes deve ser suspenso 24 horas antes do parto. ⁸

Pacientes em uso de anticoagulantes submetidos à anestesia epidural, espinhal ou punção espinhal, correm risco de hematoma epidural ou espinhal com paralisia temporária ou permanente. Este risco é maior com o uso concomitante de medicamentos que interfiram na hemostasia, como antiinflamatórios e antiagregantes plaquetários. ⁶



O uso de enoxaparina deve ser feito com extrema cautela em pacientes com maior risco de sangramento: hipertensão severa não controlada, retinopatia diabética, distúrbios congênitos ou adquiridos relacionados com sangramento, endocardite bacteriana e úlcera ativa. Sangramentos podem ocorrer em qualquer local, e devem ser investigados se houver redução inesperada do hematócrito, hemoglobina ou queda de pressão sanguínea. O uso deve ser descontinuado se ocorrer hemorragia grave. ⁶

Em pacientes com história de trombocitopenia induzida por heparina, o uso da enoxaparina deve ser feito com extrema cautela. Nestes casos, deve ser feito um monitoramento da trombocitopenia de qualquer grau. Se a contagem das plaquetas for menor que 100.000/mm³ o uso da enoxaparina deve ser interrompido. A incidência de trombocitopenia com contagem de plaquetas entre 50.000 e 100.000/mm³ é de 1,3% e de 0,1% para contagem de plaquetas menor que 50.000/mm³ nos pacientes em uso de enoxaparina. ⁶

Pacientes idosos podem ter a eliminação de enoxaparina retardada, portanto, deve-se usar com cautela, especialmente na presença de insuficiência renal, baixo peso ou uso concomitante de outros medicamentos que interfiram na coagulação. ⁶

Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. É considerado categoria B, segundo a classificação de risco na gravidez, definido pelo FDA. A segurança e a eficácia em crianças não estão estabelecidas. ⁶

Elevação assintomática das transaminases (maior que 3 vezes o limite superior normal) podem ocorrer em até 13% dos pacientes no caso da TLA (alanina amino transferase), durante o tratamento com HBPM e HNF. Estas elevações são completamente reversíveis e raramente associadas à elevação da bilirrubina. ⁶



Os efeitos adversos mais graves são: reação anafilactóide, fibrilação atrial, erupção eczematosa, falência cardíaca, hematoma espinhal, hemorragia grave, elevação do teste de função hepática, pneumonia, edema pulmonar, necrose cutânea e trombocitopenia. ⁶ Os efeitos adversos mais freqüentes são: hemorragia (4 a 13%), febre (até 8%), edema periférico (até 6%) trombocitopenia (2,8%), anemia (< 2 a 16%), dispnéia (3,3%). ¹

A enoxaparina afeta minimamente o tempo de protrombina (TP). Durante o tratamento, realizar mensalmente hemograma completo (trombocitopenia em qualquer grau deve ser monitorada com atenção), inclusive como pré-requisito para a liberação mensal do medicamento ^{1,2}

Variáveis para parametrização	
CID´s autorizados	Sem restrição
Idades mínima e máxima	Mulheres a partir dos 15 anos e homens a partir dos 18 anos
Laudos e exames na abertura	LME e hemograma completo
Exames exigidos para monitoramento	Hemograma completo mensal (liberar os medicamentos mensalmente) durante os 3 meses iniciais e após trimestralmente.
Especialidade médica	Sem restrição

6) Referências

- 1 CADA, Dennis J. **Drug: facts and comparisons**. 61th ed. St. Louis: Wolters Kluwer, 2007. p. 194, 195, 198.
- 2 AMERICAN SOCIETY OF HOSPITAL PHARMACISTS. **American Hospital Formulary Service/Drug Information**. Bethesda: The American Society of Health-System Pharmacists, 2007. p. 1449, 1452, 1454, 1456.
- 3 DUNCAN, Bruce B.; SCHMIDT, Maria Inês; GIUGLIANI, Elsa R. J. **Medicina Ambulatorial: consultas de atenção primária baseada em evidências**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2004. p. 741.
- 4 FUCHS, Flávio Danni ; WANNMACHER, Lenita & FERREIRA, Maria Beatriz C. **Farmacologia Clínica: Fundamentos da terapêutica racional**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2006. p. 688, 691.
- 5 **ENOXAPARIN (Adverse Reactions)**. In: DRUGDEX® Evaluations. USA: T. Micromedex. c1974-2006. MICROMEDEX® Healthcare Series. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_PR/Main/SBK/2/PFPUI/sZTTzH2fr37GL/ND_PG/PRIH/CS/ED04CE/ND_T/HCS/ND_P/Main/DUPLICATIONSHIELDSYNC/AB8A00/ND_B/HCS/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/Do



GOVERNO DO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE

[cId/2419/ContentSetId/31/SearchTerm/enoxaparin%20/SearchOption/BeginWith#secN69438](#). Acesso em: 18 jan. 2008.

- 6 **ENOXAPARIN (Monitoring Parameters)**. In: DRUGDEX® Evaluations. USA: T. Micromedex. c1974-2006. MICROMEDEX® Healthcare Series. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_PR/Main/SBK/2/PFPUI/sZTTzH2fr37GL/ND_PG/PRIH/CS/ED04CE/ND_T/HCS/ND_P/Main/DUPLICATIONSHIELDSYNC/AB8A00/ND_B/HCS/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/2419/ContentSetId/31/SearchTerm/enoxaparin%20/SearchOption/BeginWith#secN69438. Acesso em: 18 jan. 2008.
- 7 ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. CID-10. **Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas à Saúde**. 10. ed. rev. São Paulo: Universidade de São Paulo, 1997.
- 8 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Gestão 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. 302p.- (Série A. Normas e Manuais Técnicos). Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/gestacao_alto_risco.pdf Acesso em: 10 jun. 2014.