Nota Técnica 311089

Data de conclusão: 11/02/2025 12:04:02

Paciente

Idade: 39 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Santa Cruz do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo A do 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 311089

CID: D68.8 - Outros defeitos especificados da coagulação

Diagnóstico: Outros defeitos especificados da coagulação.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: ENOXAPARINA SÓDICA

Via de administração: SC

Posologia: Enoxaparina Sódica 40mg - Aplicar 1 injeção SC até, no mínimo, 34-35 semanas de idade gestacional.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Sim

O medicamento está incluído em: RENAME

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: ENOXAPARINA SÓDICA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: conduta expectante.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Tabela CMED.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: ENOXAPARINA SÓDICA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: ENOXAPARINA SÓDICA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo:

-

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: ENOXAPARINA SÓDICA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A enoxaparina sódica é uma heparina de baixo peso molecular (HBPM) com atividade anti fator Xa e antitrombina (antifator IIa), que conferem a esta molécula propriedades antitrombóticas. Além de sua atividade anti-Xa/IIa, a enoxaparina também causa inibição dependente de antitrombina III (ATIII) de outros fatores de coagulação como o fator VIIa, indução da liberação endógena do inibidor da via do fator tecidual (TFPI), bem como liberação reduzida do fator von Willebrand (vWF) do sistema vascular do endotélio na circulação sanguínea. Todos estes juntos contribuem para o efeito antitrombótico da enoxaparina (8).
Não foi localizado estudo conduzido em amostra de gestantes que reunem todas as condições apresentadas pelo caso em tela, sendo elas: gestação por FIV, nível elevado do anticorpo anticardiolipina detectado em um único exame, ausência de evento tromboembólico prévio ou critérios clínicos para SAF. Dessa forma, os principais cenários clínicos foram avaliados separadamente.
Uma revisão sistemática (RS) com metanálise (9) reuniu 10 estudos (observacionais e ensaios randomizados) para avaliar o efeito do tratamento anticoagulante no resultado da FIV de gestantes com ou sem trombofilia. Dos 10 estudos incluídos, em 8 a amostra de gestantes apresentavam positividade para aPLs. Foi administrado HBPM em 5 estudos, heparina não fracionada em 2 e os demais não especificaram o tipo de heparina. As doses, assim como os momentos de início e fim do tratamento variaram amplamente. A maior parte dos estudos iniciou o uso de heparina na coleta do oócito ou nos dias 1-2 de estimulação ovariana, continuando até o primeiro trimestre da gestação. Apenas um estudo manteve o uso até a semana gestacional 34. Através da metanálise, foi demonstrado que o uso do tratamento anticoagulante, no contexto da FIV, não foi diferente de placebo para as taxas de nascidos vivos (Risk ratio [RR] 1,27; IC95% 0,89 a 1,81), gravidez clínica (RR 1,23; IC95% 0,97 a 1,57), implantação do embrião (RR 1,39; IC95% 0,96 a 2,01) e aborto espontâneo (RR 0,77; IC 95% 0,24 a 2,42). Mesmo quando as gestantes foram divididas em subgrupos (com ou sem trombofilia) não houve diferença para os desfechos analisados (taxas de nascidos vivos e gravidez clínica). Apesar da elevada heterogeneidade deste estudo, presente principalmente na amostra e tratamento, o que limita a sua capacidade de gerar recomendações, outra RS com metanálise, conduzidas em gestantes sem trombofilia submetidas à FIV observou resultado semelhante (10).
Outra RS com metanálise conduzida pelo grupo colaborativo Cochrane (11) avaliou se o tratamento anticoagulante melhora a chance de nascimento de bebês vivos em mulheres com história de pelo menos dois abortos espontâneos inexplicáveis com ou sem trombofilia. Foram incluídos 9 estudos randomizados ou quasi-experimentos que avaliaram o uso de HBPM (enoxaparina ou nadroparina em doses variadas) ou aspirina ou a combinação de ambas. As doses diárias de enoxaparina variaram entre 20mg e 40mg. Na comparação entre pacientes tratadas com HBPM ou nenhum tratamento, a análise sumarizadora dos dados (3 estudos, n=453) não demonstrou diferença significativa no risco relativo de nascimento de bebês vivos

(risk ratio (RR) 1,23; IC95% 0,84 a 1,81), no entanto estes achados derivam de estudos de baixa qualidade. Nenhum tratamento afetou a ocorrência de eventos adversos obstétricos como parto prematuro, pré-eclâmpsia, restrição de crescimento intrauterino e malformações congênitas. No entanto, quase 40% das pacientes que receberam injeção de HBPM relataram reações cutâneas locais de dor, coceira e inchaço.

Em ensaio clínico randomizado (ECR) (12), pacientes gestantes com histórico de pelo menos 2 abortamentos prévios inexplicados após exames de triagem negativos para trombofilias, foram randomizadas a receber placebo ou enoxaparina 40 mg. Foram incluídas apenas gestantes que não apresentavam e não possuíam parceiro genitor com alterações citogenéticas e anomalias anatômicas, assim como tivessem exames negativos para Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide, mutação do fator V de Leiden, mutação do gene da protrombina G20210A, deficiência de proteínas C e S e de antitrombina III. Eram excluídas pacientes com contraindicação ao uso da enoxaparina. A terapia antitrombótica era instituída precocemente até a 35ª semana gestacional. Das 256 gestantes randomizadas, aproximadamente 30% tinham mais de 35 anos de idade e 70% apresentavam pelo menos 3 abortamentos prévios. As taxas de nascidos vivos ao final do período de acompanhamento foram de 66,6% no grupo enoxaparina e 72,9% no grupo intervenção, representando uma diferença absoluta de risco de -6% (IC95% -17,1 a 5,1%; p=0,34), indicativa de ausência de benefício para o tratamento com enoxaparina.

Por fim, uma RS com metanálise posterior a estes estudos (13), reuniu 7 ECRs e um total de 1849 pacientes. Neste estudo, quando comparado com placebo/observação, o uso de heparina não levou a maior chance de uma gestação bem sucedida (RR 0,69; IC95% 0,34 a 1,39; p=0,29) ou à ocorrência de pré-eclâmpsia (RR 1,1; IC95% 0,53 a 2,31; p=0,79).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
Enoxaparina Sódica	40 MG SOL INJ CT 02 SER VD TRANS PREENCH X 0,4 ML	102	R$ 91,40	R$ 9.322,80

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

Em consulta ao painel CMED, em janeiro de 2025, e com os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo de uso da medicação pleiteada para o período de 29 semanas (203 aplicações), isto é, até a semana gestacional 35, considerando a idade gestacional na data do laudo médico apresentado (Evento 1, OUT8).

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) considerou na avaliação econômica do seu relatório de incorporação (publicado em 2018) que, o uso da enoxaparina em comparação com AAS custaria R$ 3.466,42 a mais para o tratamento de cada gestante com trombofilia, sendo a razão de custo efetividade incremental de R$

11.074,81 por nascido vivo. Em um horizonte de 5 anos, o impacto orçamentário decorrente da incorporação de enoxaparina foi estimado entre R$ 7.839.022,67 a R$ 17.739.592,58 milhões (14). Cabe ressaltar que todas estas análises e estimativas consideraram gestantes com diagnóstico de trombofilia confirmado, conforme os critérios estabelecidos pelo PCDT da condição (1,14), contrastando, portanto, com o caso em tela.
Não foram localizados estudos de custo-efetividade, para a realidade brasileira, sobre o tratamento profilático de eventos tromboembólicos em gestantes sem SAF, trombofilia hereditária ou histórico de tromboembolismo venoso, com ou sem histórico de abortamento inexplicável. Também não foi localizada avaliação econômica sobre o uso da enoxaparina sódica para a condição em tela emitida por outros países como o Canadá pela Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) e Reino Unido pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: na condição em tela o benefício da tecnologia pleiteada é indeterminado.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: ENOXAPARINA SÓDICA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Não há evidência científica de que o tratamento com anticoagulantes para gestantes sem eventos tromboembólicos prévios, critérios clínicos e laboratoriais suficientes para Síndrome Antifosfolípide ou trombofilias hereditárias, mesmo que tenham sido submetidas à FIV, incorra em alteração relevante ao prognóstico do curso gestacional.
Visto que não há relato de eventos tromboembólicos prévio nos relatórios médicos da parte autora, tampouco alteração de parâmetros laboratoriais em pelo menos dois exames, com intervalo mínimo de 12 semanas, e critérios clínicos compatíveis com a Síndrome Antifosfolípide ou indício de outra trombofilia é, portanto, recomendado, a profilaxia não medicamentosa para trombose, como prevista para gestantes de baixo risco, prática que não inclui o uso de medicamentos anticoagulantes como a enoxaparina (15).

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Sim

Justificativa: Com risco potencial de vida

Referências bibliográficas:

1. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia. Brasília, 2021. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2021/portal-portaria-conjunta-no-23-_pcdt_trombofilia_gestantes-republicacao_.pdf

2. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. N Engl J Med. 2018;378(21):2010-2021. doi:10.1056/NEJMra1705454

3. Lockwood CJ, Lockshin MD. Antiphospholipid syndrome: Obstetric implications and management in pregnancy. UpToDate. 2024. Available in: https://www.uptodate.com/contents/antiphospholipid-syndrome-obstetric-implications-and-management-in-pregnancy?search=.%20Diagn%C3%B3stico%20de%20S%C3%ADndrome%20Antifosfolip%C3%ADdeo&source=search_result&selectedTitle=7%7E150&usage_type=default&display_rank=6

4. Gómez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. J Autoimmun. 2014;48-49:20-25. doi:10.1016/j.jaut.2014.01.006

5. Erkan D, Ortel TL. Antiphospholipid syndrome: Diagnosis. UpToDate. 2024. Available in: https://www.uptodate.com/contents/antiphospholipid-syndrome-diagnosis?search=antiphospholipid%20syndrome&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1

6. Hornstein MD, Davis OK, Massey JB, Paulson RJ, Collins JA. Antiphospholipid antibodies and in vitro fertilization success: a meta-analysis. Fertil Steril. 2000 Feb;73(2):330-3. doi: 10.1016/s0015-0282(99)00498-7.

7. Tan XF, Xu L, Li TT, et al. Serum antiphospholipid antibody status may not be associated with the pregnancy outcomes of patients undergoing in vitro fertilization. Medicine (Baltimore). 2022;101(12):e29146. doi:10.1097/MD.0000000000029146

8. (Enoxaparin). In: Merative Micromedex® DRUGDEX® (electronic version). Merative Healthcare Solutions/EBSCO Information Services, Greenwood Village, Colorado; Cambridge, Massachusetts, USA. Available in: https://www.dynamed.com

9. Seshadri S, Sunkara SK, Khalaf Y, El-Toukhy T, Hamoda H. Effect of heparin on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biomed Online. 2012 Dec;25(6):572-84. doi: 10.1016/j.rbmo.2012.08.007. Epub 2012 Sep 16. PMID: 23069743.

10. Yang XL, Chen F, Yang XY, Du GH, Xu Y. Efficacy of low-molecular-weight heparin on the outcomes of in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection pregnancy in non-thrombophilic women: a meta-analysis. Acta Obstet Gynecol Scand. 2018 Sep;97(9):1061-1072. doi: 10.1111/aogs.13359.

11. de Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. Cochrane Database Syst Rev. 2014;2014(7):CD004734. doi:10.1002/14651858.CD004734.pub4

12. Pasquier E, de Saint Martin L, Bohec C, et al. Enoxaparin for prevention of unexplained recurrent miscarriage: a multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial. Blood. 2015;125(14):2200-2205. doi:10.1182/blood-2014-11-610857

13. Yan X, Wang D, Yan P, Li H. Low molecular weight heparin or LMWH plus aspirin in the treatment of unexplained recurrent miscarriage with negative antiphospholipid

antibodies: A meta-analysis of randomized controlled trial. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2022;268:22-30. doi:10.1016/j.ejogrb.2021.10.036

14. CONITEC. Enoxaparina para gestantes com trombofilia. Relatório de recomendação n° 335. Janeiro de 2018. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/06/905580/relatorio_enoxaparina_gestantes_trombofilia.pdf

15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Atenção ao pré-natal de baixo risco. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. 318p. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cadernos_atencao_basica_32_prenatal.pdf

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico, datado de 25 de outubro de 2024, informando estar na 6ª semana gestacional (+ 1 dia) após fertilização in vitro (FIV) e ser portadora de nível elevado do anticorpo anticardiolipina IgM (59,2 MPL), corroborado por um único exame laboratorial realizado em agosto de 2024. Para prevenir a ocorrência de eventos tromboembólicos por Síndrome Antifosfolípide (trombofilia) durante a gestação, recebeu a indicação de manter o uso diário de enoxaparina, iniciado durante a FIV, até a semana gestacional 34-35 (Evento 1 OUT3, OUT7, OUT8, EXMMED4, EXMMED5, EXMMED9). Não há informações sobre história pessoal de tromboembolismo venoso e arterial. Devido à ausência de critérios clínicos e laboratoriais suficientes para compor o diagnóstico de Síndrome Antifosfolípide, conforme o PCDT da condição (1), sua solicitação de tratamento por provimento administrativo encaminhada à Secretaria da Saúde do Estado do Rio Grande do Sul foi indeferida (Evento 1 OUT2). Nesse contexto, é pleiteado provimento jurisdicional do tratamento com enoxaparina sódica.
A Síndrome Antifosfolípide (SAF) é uma doença autoimune em que anticorpos específicos (anticorpos antifosfolípides - aPLs) são responsáveis por gerar alterações celulares que levam à predisposição para ocorrência de eventos tromboembólicos (2). Na SAF tanto vasos arteriais quanto venosos podem ser afetados, sendo a trombose venosa profunda (TVP) de membro inferior, o tromboembolismo pulmonar (TEP), o acidente vascular cerebral (AVC) encefálico, a perda fetal após a 10 semanas de gestação normal, as perdas gestacionais repetidas antes de 10 semanas e o parto prematuro (antes de 34 semanas) por eclâmpsia, as manifestações clínicas que caracterizam a síndrome (2,3). Apesar da gravidez e do puerpério representarem períodos associados ao aumento do risco de trombose, na presença de SAF esse risco é considerado alto (3).
O diagnóstico da SAF é feito a partir de um quadro clínico compatível com a doença, associado à identificação, em exame laboratorial, de algum anticorpo próprio da doença (anticoagulante lúpico, anticardiolipina, antibeta-2-glicoproteina) em títulos moderados a altos (> 40 UI GLP ou U-MPL). A positividade para estes anticorpos deve ser confirmada por 2 dosagens com intervalo mínimo de 12 semanas entre elas (1,4), a fim de descartar positividade ou elevação transitória, como em casos de infecção por exemplo (5).

Apesar da FIV levar a um estado hipercoagulável induzido por estrogênio, elevando o risco de trombose na presença de SAF, o rastreamento para aPLs prévio à FIV em pacientes sem diagnóstico SAF ou histórico de eventos tromboembólicos permanece controverso (3). Evidências de estudos prospectivos demonstram que a presença isolada de aPLs (em um ou mais exames) não foi associada à menor taxa de gravidez clínica ou nascidos vivos (6,7). Estes mesmos resultados sustentam a não recomendação, defendida por algumas instituições médicas, do uso profilático de terapia antitrombótica durante a FIV em pacientes com positividade para aPLs e ausência de critérios clínicos para SAF (3).

O tratamento da SAF consiste no uso profilático ou pleno de anticoagulantes, a depender da presença de trombose vascular e do histórico de TEV, administrado durante o período pré-natal e por até 6 semanas após o parto; e no manejo das complicações vasculares, conforme descreve o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) para a prevenção de tromboembolismo venoso em gestantes com trombofilia, no âmbito do SUS (1). Para gestantes sem história prévia de trombose indica-se o uso da combinação de enoxaparina com ácido acetilsalicílico (AAS), enquanto para aquelas que apresentam SAF ou pelo menos 2 episódios prévios de TEV o tratamento prevê anticoagulação plena (1).

Ainda no referido PCDT (1), é indicado o uso de anticoagulação (enoxaparina sódica) para prevenção de TEV durante o ciclo gravídico-puerperal em gestantes com 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); história familiar (parente de 1º grau) de trombofilia hereditária de alto risco ou baixo risco com TEV. Cabe observar que o PCDT, não contempla a presença de mutação da metileno tetrahidrofolato redutase (MTHFR), uma vez que tal mutação não é mais considerada uma trombofilia (1).