Nota Técnica 348139

Data de conclusão: 15/05/2025 13:41:53

Paciente

Idade: 35 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Independência/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Santo Ângelo

Tecnologia 348139

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 40 mg, 1x ao dia, (subcutânea) até 40 dias após o parto

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: vide 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 que possui atividades 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 (7).

Um estudo de revisão avaliou nove estudos sobre a eficácia e a segurança de agentes anticoagulantes, como aspirina e heparina, em mulheres com história de pelo menos dois abortos inexplicáveis, com ou sem trombofilia hereditária. A revisão avaliou dados de 1.228 mulheres, que foram incluídas na revisão avaliando o efeito da hepatina de baixo peso mocular, (HBPM, nesse caso enoxaparina ou nadroparina em doses variadas), ou aspirina ou uma combinação de ambos com relação a chance de nascimento vivo em gestação de mulheres com história de aborto espontâneo recorrente, com ou sem trombofilia hereditária. A avaliação indicou que os estudos foram heterogêneos no que diz respeito ao desenho e ao regime de tratamento, três estudos foram considerados de alto risco de viés. Dois desses três estudos com alto risco de viés mostraram benefício de um tratamento em relação ao outro, mas nas análises de sensibilidade (nas quais foram excluídos os estudos com alto risco de viés) os anticoagulantes não tiveram efeito benéfico sobre os nascidos vivos, independentemente de qual.

Ainda neste estudo, o anticoagulante foi avaliado pela razão de risco (RR) para nascidos vivos em mulheres que receberam aspirina em comparação com placebo 0,94, (intervalo de confiança [IC] de 95% 0,80 a 1,11, n = 256), em mulheres que receberam HBPM em comparação com aspirina RR 1,08 (IC 95% 0,93 a 1,26, n = 239), e em mulheres que receberam HBPM e aspirina em comparação com mulheres que não receberam tratamento RR 1,01 (IC 95% 0,87 a 1,16, n = 322), a restrição do crescimento intrauterino e as malformações congênitas não foram significativamente afetadas por qualquer regime de tratamento. Nos estudos incluídos, a aspirina não aumentou o risco de sangramento, mas o tratamento com HBPM e aspirina aumentou significativamente o risco de sangramento em um estudo. Reações cutâneas locais (dor, coceira, inchaço) à injeção de HBPM foram relatadas em quase 40% dos pacientes no mesmo estudo. Os autores concluíram que não há evidências de um efeito benéfico do uso de anticoagulação em mulheres com história de abortos recorrentes (8).

Outra revisão sistemática com metanálise realizada em 2020 sobre a eficácia e segurança da enoxaparina na gestação concluiu que estudos sobre o uso deste medicamento para tromboembolismo e tromboprofilaxia permanece escassa dificultando, portanto, a avaliação da eficácia. No entanto, avaliou que, em pacientes com histórico de perda gestacional recorrente, as taxas de perda gestacional foram significativamente mais baixas com o uso de enoxaparina em comparação com controles não tratados (RR 0,58 [0,34-0,96]) e enoxaparina + aspirina versus aspirina isoladamente (RR 0,42 [0,32-0,56]) bem como menor para enoxaparina versus aspirina isoladamente (RR 0,39 [0,15-1,01]), embora tenha sido observada heterogeneidade

significativa (I2 > 60) (9). Este mesmo estudo indica que, em termos de segurança, eventos hemorrágicos foram relatados de forma não significativamente mais frequente para enoxaparina em comparação com controles não tratados (RR 1,35 [0,88-2,07]), mas menos frequentemente relatados para enoxaparina versus aspirina (RR 0,93 [0,62-1,39]); eventos tromboembólicos, trombocitopenia e teratogenicidade foram raramente relatados (9).
6.2 Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: em gestantes sem trombofilia, com histórico de abortos inexplicáveis e mutação de MTHFR não há benefício quanto a redução do risco perda gestacional e ao aumento da taxa de nascimento com o uso da tecnologia pleiteada.

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
Enoxaparina Sódica	40 MG SOL INJ CT 10 SER PREENC VD TRANS X0,4 ML	23	R$ 439,02	R$ 10.097,46

* 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 junho de 2024 e com os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo de uso do medicamento pleiteado para o período gestacional restante de 26 semanas e 40 dias após o parto, considerando a data do laudo médico apresentado.
A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) refere em seu PCDT que o tratamento de trombofilias e de eventos tromboembólicos devem ser realizadas com enoxaparina, porém cita no mesmo documento que a mutação da MTHFR não está contemplado neste protocolo (1).
Não encontramos estudos de custo-efetividade para o tratamento de profilaxia de TEV em gestantes sem trombofilia hereditária ou histórico de TEV para a realidade brasileira. Também não foi encontrada avaliação econômica de enoxaparina sódica para a condição em questão de 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) (10,11).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: em gestantes sem trombofilia, com histórico de abortos inexplicáveis e mutação de MTHFR não há benefício quanto a redução do risco perda gestacional e ao aumento da taxa de nascimento com o uso da tecnologia pleiteada.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: ENOXAPARINA SÓDICA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Não existem evidências científicas de que o tratamento com anticoagulantes de pacientes com a mutação da MTHFR, sem histórico de eventos tromboembólicos ou de outros fatores de risco para tal (como SAF confirmado por parâmetros clínicos e laboratoriais), incorra em alteração relevante no prognóstico do curso gestacional. Evidências apontam, inclusive, que esta mutação específica não aumenta o risco de eventos tromboembólicos, os quais seriam indicação clara do uso de anticoagulantes. O que há na literatura é que a suplementação de ácido fólico parece influenciar positivamente no curso gestacional destas pacientes.
Visto que não há relato de eventos tromboembólicos nos relatórios da paciente e o diagnóstico de SAF não encontra-se corroborado por parâmetros laboratoriais específicos, é recomendado, portanto, a profilaxia para TEV não medicamentosa como prevista para gestantes de baixo risco e não o uso de medicamentos anticoagulantes como a enoxaparina.

Há evidências científicas? Sim

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

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/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20211230_relatorio_pcdt_prevencao_de_tromboembolismo_gestantes.pdf.

2. Forges T, Monnier-Barbarino P, Alberto JM, Guéant-Rodriguez RM, Daval JL, Guéant JL. Impact of folate and homocysteine metabolism on human reproductive health. Hum Reprod Update. 2007;13:225–238.

3. Hwang KR et al. Methylenetetrahydrofolate Reductase Polymorphisms and Risk of Recurrent Pregnancy Loss: a Case-Control Study. J Korean Med Sci. 2017 Dec;32(12):2029-2034. doi: 10.3346/jkms.2017.32.12.2029.

4. Hsu LPR. A importância do metilfolato na prevenção dos defeitos abertos do tubo neural. FEMINA 2020;48(3): 134-8

5. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 197: Inherited Thrombophilias in Pregnancy. Obstet Gynecol [Internet]. 2018;132(1):e18–34. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29939939/

6. Den Heijer M, Lewington S, Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. J Thromb Haemost. 2005 Feb;3(2):292-9. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01141.x.

7. (Enoxaparin). In: Merative Micromedex® DRUGDEX® (electronic version). Merative

Healthcare Solutions/EBSCO Information Services, Greenwood Village, Colorado; Cambridge, Massachusetts, USA. Available at: https://www.dynamed.com

8. 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 Jul 4;2014(7):CD004734. doi: 10.1002/14651858.CD004734.pub4.

9. Jacobson B, Rambiritch V, Paek D, Sayre T, Naidoo P, Shan J, Leisegang R. Safety and Efficacy of Enoxaparin in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Adv Ther. 2020 Jan;37(1):27-40. doi: 10.1007/s12325-019-01124-z.

10. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Enoxaparin. NICE guideline [NG115]. Published date: December 2018. Last updated: July 2019. Disponível em https ://nice.org.uk/guidance/published?q=enoxaparin&ndt=Guidance&ngt=Health+technology +evaluations.

11. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). Biosimilar Enoxaparin for the Prevention or Treatment of Thrombosis and Cardiovascular Conditions. Last Updated: May 23, 2018. Disponível em https://www.cadth.ca/biosimilar-enoxaparin-prevention-or-treatment-thrombosis-and-cardiovascular-conditions.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Em processo, consta laudo médico (Evento 1, LAUDO8, Página 1) datado de 29 de abril de 2024, em que a parte autora possui idade gestacional de 6 semanas + 3 dias. Apresentou um aborto previamente. Em processo, constam apenas exames laboratoriais realizados em maio/2023 (Evento 1, EXMMED9, Página 1) indicando a presença de mutação metileno-tetra-hidrofolato redutase (MTHFR) C677T heterozigota e alteração no nível de antígeno inibidor de plasminogênio (PAI-1) com resultado de 47,5 ng/mL. Entretanto, não são apresentados os exames laboratoriais confirmatórios para o diagnóstico de SAF, conforme o PCDT para a prevenção de tromboembolismo venoso em gestantes com trombofilia, no âmbito do SUS (1). Não há informações sobre história de tromboembolismo venoso. Em processo, consta documento comunicando indeferimento administrativo em 22/05/2024 (Evento 1, CERTNEG12, Página 1) com o seguinte texto: “a metileno-tetra-hidrofolato redutase não é mais considerada uma trombofilia, com isso não está contemplada no protocolo administrativo vigente. Além disso, não foram apresentados os documentos de identificação da paciente, prescrição médica, LME e hemograma com plaquetas. Na ausência de critérios diagnósticos ainda não mencionados, ou mudança nos parâmetros até então declarados neste processo, realizar nova solicitação”. Pleiteia provimento jurisdicional de enoxaparina até 40 dias pós-parto.
A metileno-tetra-hidrofolato redutase (MTHFR) é uma importante enzima reguladora no metabolismo da homocisteína, que catalisa a redução de 5, 10-metilenotetrahidrofolato em 5-metiltetrahidrofolato (2). Mutações no gene da MTHFR levam à diminuição da atividade da

enzima e à hiper-homocisteinemia, que então induz a agregação plaquetária ao promover dano oxidativo endotelial, possivelmente resultando em efeito adverso na manutenção da gravidez (3). Outro ponto importante desta enzima é que ela participa diretamente do processo enzimático que metaboliza o ácido fólico para a sua forma ativa L-5-metiltetrahidrofolato (L-metilfolato, 5-MTHF) envolvida nos processos biológicos e que circula no plasma. A enzima metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) é de fundamental importância para fornecer 5-MTHF, forma biologicamente ativa. A presença de polimorfismo do gene da MTHF-redutase promove menor atividade enzimática e menor produção de L-metilfolato, o que em gestantes está relacionado à defeitos do fechamento do tubo neural no concepto. No entanto, estudos indicam que a suplementação de ácido fólico consegue prevenir esses defeitos (4).

A mutação da MTHFR já foi considerada uma trombofilia, porém no último consenso da American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), ela passou a não ser mais considerada como tal (5). Neste consenso, cita-se que as mutações do MTHFR por si só não parecem incorrer em um risco aumentado de tromboembolismo venoso (TEV) em mulheres não grávidas ou grávidas, visto que embora a hiper-homocisteinemia tenha sido previamente relatada como um fator de risco moderado de TEV, os dados indicam que níveis elevados de homocisteína são um fator fraco fator de TEV (5,6).

Não há na literatura protocolos estabelecidos sobre o tratamento de pacientes gestantes com a mutação da MTHFR. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o tratamento de trombofilias na gestação cita que a mutação da MTHFR não é contemplada no referido protocolo. O protocolo da ACOG, para a mesma condição, também não cita tratamento, apenas refere que algumas terapêuticas foram avaliadas e não mostraram redução de TEV (1,4).

Ainda no referido PCDT, está indicado o uso de anticoagulação para prevenção de TEV durante o ciclo gravídico-puerperal para aquelas pacientes 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); diagnóstico de Síndrome Antifosfolípide (SAF) comprovado clínico e laboratorialmente e trombofilia de alto risco e história de TEV em parente de 1º grau. Em todos estes casos, é recomendado o uso da enoxaparina (6).