Nota Técnica 350587

Data de conclusão: 20/05/2025 16:32:12

Paciente

Idade: 39 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Uruguaiana/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Uruguaiana

Tecnologia 350587

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: subcutânea

Posologia: enoxaparina sódica 40 mg - uso contínuo. Aplicar subcutânea uma vez por dia, diariamente

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? Sim

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 (HBPM) 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 (5).
Uma revisão sistemática (RS) com metanálise conduzida pelo grupo colaborativo Cochrane (6) 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 hereditária. 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) (7), 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, como no caso em tela, 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 foi 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.
Um ECR multicêntrico foi realizado em 14 instituições hospitalares na Alemanha e Áustria (8), com mulheres com histórico de dois ou mais abortos espontâneos consecutivos e inexplicáveis (idade gestacional [IG]<12 semanas) ou um aborto tardio (IG>12 semanas) sem diagnóstico de trombofilia e gestação confirmada com IG entre 5 a 8 semanas. Ao todo 449 mulheres foram

randomizadas sem cegamento em grupo controle (GC) (sem uso de placebo) e intervenção (GI). Ambos os grupos receberam polivitamínicos com ácido fólico, e, adicionalmente, o grupo intervenção recebeu HBPM até a semana gestacional 24. O desfecho primário do estudo foi a continuidade gestacional após a semana 24. Como desfechos secundários foram avaliados a taxa de nascimento e complicações no final da gravidez. Não houve diferença entre os grupos quanto à manutenção da gestação até a semana 24, evidenciado (86,8% no GI versus 87,9% no GC; redução do risco absoluto -1,1%; IC95% -7,4% a 5,3%). Do mesmo modo, não houve diferença entre os grupos para o desfecho taxa de nascidos vivos (86% no GI e 86,7% no GC; redução de risco absoluto -0,7; IC, -7,3 a 5,9). Foram relatados como eventos adversos: 11 casos de restrição de crescimento intrauterino ou insuficiência placentária (5 mulheres do grupo HBPM), 9 casos de pré-eclâmpsia ou hemólise, nível elevado de enzimas hepáticas e síndrome de baixa contagem de plaquetas (HELLP) (3 mulheres do grupo HBPM) e 3 óbitos fetais intrauterinos (1 mulher do grupo HBPM).

Por fim, uma RS com metanálise posterior a estes estudos (9), 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 INJ143 CT 02 SER VD INC PREENC X 0,4 ML		R$ 91,40	R$ 13.070,20

* 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 setembro de 2024, e aos dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo de uso da medicação pleiteada para o período de 35 semanas de gestação e 40 dias após o parto (285 aplicações), considerando a idade gestacional na data do laudo médico apresentado (Evento 1, LAUDO6)

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 realizados com enoxaparina, porém cita no mesmo documento que a mutação da MTHFR não está contemplado neste protocolo, uma vez que não é mais considerada como trombofilia (1).

Não foram encontrados estudos de custo-efetividade, para a realidade brasileira, sobre o tratamento profilático de eventos tromboembólicos em gestantes sem trombofilia hereditária, SAF ou histórico de tromboembolismo venoso, que tiveram 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: em gestantes sem trombofilia com histórico de abortos inexplicáveis não há benefício na redução do risco de perda gestacional ou aumento na taxa de nascimento de bebês vivos com o uso da tecnologia pleiteada.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: ENOXAPARINA SÓDICA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Não existem evidências científicas de que o tratamento com anticoagulantes para gestantes sem eventos tromboembólicos prévios, sem critérios clínicos e laboratoriais para Síndrome Antifosfolípide ou trombofilias hereditárias, mesmo com histórico de pelo menos dois abortamento sem causa aparente, incorra em alteração relevante ao prognóstico do curso gestacional.
Visto que não há relato de eventos tromboembólicos nos relatórios da paciente, tampouco alteração de parâmetros laboratoriais e critérios clínicos suficientes compatíveis com a Síndrome Antifosfolípide ou com trombofilia hereditária é, portanto, recomendado, a profilaxia não medicamentosa para trombose, como prevista para gestantes de baixo risco, o que não inclui o uso de medicamentos anticoagulantes como a enoxaparina (10).

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/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. (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

6. 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

7. 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

8. Schleussner E, Kamin G, Seliger G, et al. Low-molecular-weight heparin for women with unexplained recurrent pregnancy loss: a multicenter trial with a minimization randomization scheme. Ann Intern Med. 2015;162(9):601-609. doi:10.7326/M14-2062

9. 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

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: TelessaudeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico, datado de 12 de junho de 2024, informando, na época, estar na 5ª semana gestacional e ser portadora de Síndrome Antifosfolípide (SAF), desde 2014. É relatado histórico pessoal de dois abortamentos, sem detalhamento sobre investigação de causa ou outras informações, assim como informado a presença de anticoagulante lúpico positivo (Evento 1, LAUDO6, LAUDO8). Não consta nos autos processuais o laudo deste ou outro exame laboratorial que evidencie os parâmetros de SAF. Não há informações sobre história pessoal ou familiar de tromboembolismo venoso. Devido a critérios diagnósticos clínicos insuficientes para SAF, a solicitação de tratamento por provimento administrativo, enviada pela parte autora à Secretaria da Saúde do Estado do Rio Grande do Sul, foi indeferida, em julho de 2024 (Evento 1, CERTNEG10). Nesse contexto, pleiteia-se o uso diário de enoxaparina por toda a gestação e até 40 dias após o parto.
A Síndrome Antifosfolípide (SAF) é uma doença autoimune em que anticorpos específicos (anticorpos antifosfolípides) 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 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) (1,4). A positividade para estes anticorpos deve ser confirmada por 2 dosagens com diferença de 12 semanas entre uma testagem e outra (1,4). No âmbito do SUS, o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) para a prevenção de tromboembolismo venoso em gestantes com trombofilia considera como critérios clínicos para SAF: a) um ou mais episódios de trombose venosa ou arterial (identificado por exame de imagem ou evidência histológica sem sinal de vasculite); b) histórico de, pelo menos, três abortamentos precoces (com menos de 10 semanas) sem causa aparente; c) histórico de óbito fetal com mais de dez semanas com produto morfologicamente normal e sem causa aparente; ou d) histórico de parto prematuro antes de 34 semanas com pré-eclâmpsia grave, eclâmpsia ou insuficiência placentária (1).

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 PCDT para a prevenção de tromboembolismo venoso em gestantes com trombofilia (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 (através de 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, ressalta que a mutação da MTHFR não é contemplada pelo documento, uma vez que tal mutação não é mais considerada uma trombofilia (1).