Nota Técnica 351179

Data de conclusão: 21/05/2025 15:18:44

Paciente

Idade: 45 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Caxias 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: 3ª Vara Federal de Caxias do Sul

Tecnologia 351179

CID: Z95 - Presença de implantes e enxertos cardíacos e vasculares

Diagnóstico: Presença de implantes e enxertos cardíacos e vasculares

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 60mg - Aplicar 2 ampolas (120mg) por via subcutânea a cada 12h, até as 12 semanas de gestação.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

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: heparina não fracionada (para paciente internado).

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 (15).
As evidências científicas acerca da terapia anticoagulante em gestantes com MPCV são majoritariamente baseada em estudos observacionais, uma vez que a condução de ensaios clínicos randomizados (ECR), neste contexto, pode extrapolar algumas questões da ética em pesquisa.
Entretanto, localizou-se um ECR conduzido com 31 gestantes portadoras de MPCV para comparar o efeito do uso de HBPM com HNF, durante o primeiro trimestre, na incidência de complicações materno-fetais (16). Após a randomização, o grupo intervenção recebeu HBPM do início da gestação até o final do primeiro trimestre, iniciando com 1mg/kg a cada 12 horas e ajustando a dose para atingir a faixa terapêutica por meio do monitoramento do antifator Xa. Não fica claro qual terapia foi administrada no segundo e terceiro trimestre. Adicionalmente, gestantes com válvula na posição mitral receberam dose diária de 80mg/kg de ácido acetilsalicílico (AAS). No grupo controle foi administrado HNF, varfarina e HNF; no primeiro, segundo e terceiro trimestres, respectivamente. Foi utilizado dose inicial de HNF de 80 mg/kg, chegando a 5000 UI a cada 4-6 horas. Ao final do período, não foi observado nenhuma diferença entre os grupos para as diversas taxas de complicações maternas e fetais analisadas (complicações trombóticas P=0,101; aborto P=0,333; parto prematura P=0,188; entre outras). Foram relatados 3 casos de trombose valvar no grupo controle (HNF). Como importante limitação deste estudo cabe pontuar que foram excluídos dados em que houve falta ou incapacidade de acompanhar a paciente, interrupção compulsória da gravidez e uso de varfarina nos primeiros três meses, sugerindo assim, possibilidade de distorção das estimativas por manipulação de dados (exclusão de dados faltantes).
Uma revisão sistemática (RS) da literatura conduzida para avaliar o efeito de 4 diferentes regimes de anticoagulação nos riscos maternos e fetais de gestantes com VCPM reuniu 28 estudos observacionais (10). O esquema de anticoagulação 1 (E1) foi composto por anticoagulantes orais (AO) isolados (todos os derivados da varfarina), com ou sem heparina antes do parto; o esquema 2 (E2) por heparina durante o primeiro trimestre da gravidez (subdividido por início ? ou > 6ª semana gestacional, nomeado de E2a e E2b, respectivamente), com ou sem heparina a termo; o esquema 3 (E3) por heparina durante a gestação; e o esquema 4 (E4) apenas de antiplaquetários isolados (AAS ou dipiridamol). O uso do E1 resultou em um risco geral de perda fetal de 33,6% (266/792), enquanto no E2 foi de 26,5% (61/230), no E2a de 16,3% (21/129) e no E2b de 35,7% (20/56). A prevalência de

anomalias fetais congênitas em nascidos vivos expostos ao E1 foi 6,4% (35/549), de zero (0/108) para o E2a e de 11,1% (4/36) para o E2b. As complicações tromboembólicas (CT) foram observadas em 3,9% (31/788) das gestações submetidas ao E1, em 9,2% (21/229) das expostas ao E2 e 33,3% (7/21) das ao E3. A mortalidade materna foi de 1,8% (10/561), 4,2% (7/167), 15,0% (3/20) e 4,7% (5/106) para os E1, E2, E3 e E4 respectivamente.

Outra RS com metanálise (17) analisou os riscos materno-fetais relacionados à anticoagulação em gestantes com prótese valvar mitral (bioprótese e mecânica). O E1 de anticoagulação (10 estudos) foi composto por AO como varfarina e heparina 2 a 7 dias antes do parto; enquanto o E2 (5 estudos) incluiu AO até a semana 5, heparina (não fracionada ou HBPM) entre a semana 6 e 12, AO no segundo e terceiro trimestre e heparina 2 a 7 dias antes do parto. O risco combinado de trombose valvar foi de 3,01% (IC 95% 1,47 a 6,17) no E1 e 6,99% (IC 95% 2,08 a 23,51) no E2, enquanto para sangramento obstétrico foi de 5,49 (IC 95%, 2,29 a 13,20) com E2 e não significativo para o E1. Em relação aos desfechos adversos da gestação, houve aumento significativo, com o E1 e E2 respectivamente, no risco de aborto espontâneo (3,18; [IC 95% 1,22 a 8,33] e 4,84; [IC 95% 1,48 a 15,81]) e natimorto (9,95; [IC 95% 3,74 a 26,50] e 18,00; [IC 95% 11,34 a 28,57]). A estimativa de risco para embriopatia por varfarina foi imprecisa e sem significância (2,15; IC 95%; 0,72 a 6,43) no E1, com relato de 5 casos (62,5%) associado a dose >5mg de varfarina diária durante toda a gestação. Não foi relatado o risco desse desfecho para o E2. A agregação dos dados de HBPM com heparina no E2, representa importante limitação dos achados. Além disso, as estimativas referem-se a dados de gestantes com prótese mecânica e bioprótese. Ambas situações acarretam em pouca clareza sobre o real efeito da tecnologia de interesse.

Por fim, uma RS com metanálise comparou o efeito do uso de heparina com a varfarina durante o primeiro trimestre gestacional nas complicações materno-fetais de gestantes com VCPM (18). Ao todo 7 estudos de coorte foram incluídos, demonstrando que, no primeiro trimestre, a incidência de trombose valvar foi significativamente maior em gestantes que utilizaram heparina, quando comparado ao uso de varfarina (Razão de chances (OR) 14,58; IC 95%, 3,94 a 53,94; P< 0,0001), mas não houve diferença entre os grupos para a chance de aborto espontâneo (OR 1,42; IC 95% 0,80 a 2,49; P=0,23) e incidência de natimorto (OR 2,22; IC 95% 0,76 a 6,50; P=0,15). Uma importante limitação deste estudo foi o fato de no grupo heparina conter algumas gestantes que receberam HBPM, conferindo novamente incerteza sobre o efeito real da terapia intitulada “heparina”.

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
Enoxaparina Sódica	60 MG SOL INJ112 CT 2 SER VD INC PREENCHIDA X 0,6 ML + SIST SEGURANÇA		R$ 138,75	R$ 15.540,00

* 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 outubro 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 prescrito (8 semanas), considerando a idade gestacional na data do laudo médico apresentado (Evento 1, LAUDO11).
Não foram encontrados estudos de custo-efetividade sobre a condição em tela para a realidade brasileira, tampouco avaliação econômica sobre o uso emitida por outros países como o Canadá, pela Canada's Drugs Agency, e o Reino Unido, pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: quando administrada antes da 6ª semana gestacional sugere redução no risco de anomalia fetal congênita e aumento no risco de complicações tromboembólicas maternas (como trombose valvar e sangramento), comparado ao uso de varfarina. Benefício indeterminado em comparação à heparina não fracionada.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: ENOXAPARINA SÓDICA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Portadores de prótese valvar mecânica são pacientes de muito alto risco para eventos trombóticos e requerem anticoagulação por toda a vida. No caso de mulheres, a terapia anticoagulante está justificada durante eventual gravidez, configurando condição compatível com alto risco gestacional. A escolha da estratégia de anticoagulação na gravidez é desafiadora, pois deve considerar riscos e benefícios de cada alternativa em cada uma das fases do ciclo gravídico puerperal. As evidências disponíveis não são incontroversas em relação a definição da melhor estratégia, sendo razoável que a escolha de uma ou outra alternativa considere as preferências da paciente em relação aos riscos. A escolha pela enoxaparina no primeiro trimestre denota escolha de maior tolerância a risco de evento trombótico materno e menor tolerância a risco de anomalia fetal pela paciente e/ou profissional assistente.
O tratamento anticoagulante pleiteado (enoxaparina) está previsto em manual do Ministério da Saúde para a situação clínica da parte autora (8), no entanto, não foi apresentada negativa administrativa de tentativa de obtenção do tratamento dentro da Política Pública de Assistência Farmacêutica, isto é, emitido por serviço especializado de cuidado gestacional de alto risco do SUS, local onde o tratamento para condição em tela deve ser realizado.
Por fim, colocamo-nos à disposição para reavaliação do pleito caso haja negativa administrativa de acesso ao tratamento.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

1. DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. Atrial Fibrillation. 2024. Available in: https://www.dynamed.com/condition/atrialfibrillation/alerts.

2. Magalhães L, Figueiredo M, Cintra F, et al.. II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. Arq Bras Cardiol. 2016;106(4):1-22. doi:10.5935/abc.20160055

3. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Apixabana, rivaroxabana e dabigatrana em pacientes com fibrilação atrial não valvar. 2016. Relatório nº 195. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2016/relatorio_anticoagulantes_fibrilacaoatrial.pdf

4. Konkle BA, Nkomo VT. Antithrombotic therapy for mechanical heart valves. UpToDate. 2024. Available in: https://www.uptodate.com/contents/antithrombotic-therapy-for-mechanical-heart-valves?search=cumarina%20fetal&topicRef=8126&source=see_link

5. Malhotra A, Weinberger SE. Venous thromboembolism in pregnancy and postpartum: Treatment. UpToDate. 2024. Available in: https://www.uptodate.com/contents/venous-thromboembolism-in-pregnancy-and-postpartum-treatment

6. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. Eur Heart J. 2018;39(34):3165-3241. doi:10.1093/eurheartj/ehy340

7. van Hagen IM, Roos-Hesselink JW, Ruys TP, et al. Pregnancy in Women With a Mechanical Heart Valve: Data of the European Society of Cardiology Registry of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC). Circulation. 2015;132(2):132-142. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015242

8. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de gestação de alto risco/Ministério da Saúde – Brasília : Ministério da Saúde, 2022. 692 p. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_gestacao_alto_risco.pdf

9. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Enoxaparina para gestantes com trombofilia. Relatório de recomendação n° 335. 2018. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/06/905580/relatorio_enoxaparina_gestantes_trombofilia.pdf

10. Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. Arch Intern Med. 2000;160(2):191-196. doi:10.1001/archinte.160.2.191

11. Thrombosis Canada. Mechanical and Bioprosthetic Heart Valves: Anticoagulant Therapy. 2019. Available in: https://thrombosiscanada.ca/clinical_guides/pdfs/ANTITHROMBOTICDRUGMANAGEMENTIN_23.pdf

12. Nelson-Piercy C. Management of antithrombotic therapy for a prosthetic heart valve during pregnancy. UpToDate. 2024. Available in: https://www.uptodate.com/contents/management-of-antithrombotic-therapy-for-a-prosthe

tic-heart-valve-during-pregnancy?search=cumarina%20fetal&source=search_result&selectedTitle=12%7E150&usage_type=default&display_rank=11

13. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [published correction appears in Circulation. 2021;143(5):e229. doi: 10.1161/CIR.0000000000000955] [published correction appears in Circulation. 2023;148(8):e8. doi: 10.1161/CIR.0000000000001177] [published correction appears in Circulation. 2023;148(20):e185. doi: 10.1161/CIR.0000000000001190] [published correction appears in Circulation. 2024 Sep 17;150(12):e267. doi: 10.1161/CIR.0000000000001284]. Circulation. 2021;143(5):e72-e227. doi:10.1161/CIR.0000000000000923

14. 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

15. (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

16. Movahedi M, Motamedi M, Sajjadieh A, Bahrami P, Saeedi M, Saeedi M. Pregnancy outcome in women with mechanical prosthetic heart valvesat their first trimester of pregnancy treated with unfractionated heparin (UFH) or enoxaparin: A randomized clinical trial. J Cardiovasc Thorac Res. 2020;12(3):209-213. doi:10.34172/jcvtr.2020.35

17. Grashuis P, Khargi SDM, Veen K, et al. Pregnancy outcomes in women with a mitral valve prosthesis: A systematic review and meta-analysis. JTCVS Open. 2023;14:102-122. doi:10.1016/j.xjon.2023.05.001

18. Wang J, Li K, Li H, Zhu W, Sun H, Lu C. Comparison of anticoagulation regimens for pregnant women with prosthetic heart valves: A meta-analysis of prospective studies. Cardiovasc Ther. 2017;35(6):10.1111/1755-5922.12292. doi:10.1111/1755-5922.12292

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaudeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudo médico, datado de 7 de agosto de 2024, a parte autora encontra-se na 4ª semana gestacional, possui o diagnóstico de fibrilação atrial crônica por doença reumática prévia (não especificada) e é portadora de prótese metálica em posição mitral, implantada há 10 anos (Evento 1, EXMMED10, LAUDO11), em substituição à valva mitral do coração por cardiopatia (doença não especificada no laudo) (Evento 1, INIC1). Foi prescrito esquema de anticoagulação durante a gestação, composto por: enoxaparina

subcutânea até 12ª semana gestacional, seguido da substituição por varfarina até 30ª semana e novamente enoxaparina por período não especificado. Nesse contexto, pleiteia-se neste processo, tratamento com enoxaparina até a 12ª semana gestacional.

A fibrilação atrial (FA), condição caracterizada por taquiarritmia supraventricular que gera ineficiência da contração do músculo cardíaco (1), eleva risco para o desenvolvimento de tromboembolismo e acidente vascular cerebral (AVC), insuficiência cardíaca ou morte (1,2,3). Já a substituição de valva cardíaca por prótese mecânica, apesar de melhorar a sintomatologia da doença cardíaca apresentada e aumentar a qualidade de vida, está sujeita à ocorrência de complicações relacionadas à posição e às condições clínicas do paciente, como eventos tromboembólicos, obstrução valvar por trombo, complicações hemorrágicas da terapia antitrombótica e incompatibilidade paciente-prótese. Portadores de válvula mecânica, assim como indivíduos acometidos por FA necessitam de terapia anticoagulante contínua (4).

A gestação e o puerpério (período pós-parto), por si só, são fatores de risco bem estabelecidos para eventos tromboembólicos, por aumentarem o potencial trombogênico da gestante (5). O uso de válvulas cardíacas protéticas mecânicas (VCPMs) na gestação está associado ao risco muito elevado de complicações materno-infantis (6). Estima-se, através dos dados do Registry of Pregnancy and Cardiac Disease da Sociedade Europeia de Cardiologia, que a chance dessas gestantes terem uma gestação livre de complicações com nascido vivo seja de 58% (7). A anticoagulação vitalícia requerida pela presença de VCPM deve ser mantida durante a gestação. Porém, o uso de varfarina, um antagonista da vitamina K comumente usado e que atravessa a placenta, durante o primeiro trimestre foi associado à embriopatia fetal (hipoplasia nasal e pontilhado da epífise), levando, no Brasil, o Ministério da Saúde a contraindicar o uso de varfarina durante o primeiro trimestre gestacional (8,9). Em contraste, a heparina subcutânea de baixo peso molecular (HBPM) não atravessa a placenta, mas eleva o risco de trombose valvar e hemorragia materna no parto (10). Dessa forma, alterar o uso de anticoagulantes durante o ciclo gravídico-puerperal é uma estratégia frequente na prática clínica (6,11).

Apesar de não haver um consenso sobre qual é a terapia anticoagulante mais segura, o risco individual da gestante para complicações tromboembólicas (CT) deve ser estimado com base no número, tipo, tamanho e local da válvula mecânica, sendo a posição mitral de maior risco que a aórtica; tipo de anticoagulante em uso; CT prévias, presença de fibrilação atrial persistente, entre outras (12). Da mesma forma, recomenda-se que a função cardíaca seja monitorada pela classificação funcional da New York Heart Association (NYHA) (8). Diretrizes clínicas internacionais consideram o uso de varfarina em gestantes que respondem a doses diárias inferiores a 5 mg, mesmo no primeiro semestre (11,12). Outras alternativas, para gestantes que requerem doses de anticoagulação mais elevadas, envolvem o uso de HBPM monitorada por testes anti-Xa regulares, a fim de garantir pico alvo de anti-Xa e ajuste de dose ou, na impossibilidade deste monitoramento, heparina não fracionada (HNF) intravenosa também monitorada regularmente para garantir que o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) pós-dose superior ao basal. O uso de ácido acetilsalicílico em pequenas doses (por exemplo 75 a 100 mg/dia) associado ou não ao uso de HBPM ou HNF por toda a gestação ou restrito ao segundo e terceiro semestre, é uma prática controversa recomendada por algumas diretrizes (11-13).