Nota Técnica 351235

Data de conclusão: 21/05/2025 15:56:11

Paciente

Idade: 37 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Três de Maio/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

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

Tecnologia 351235

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? Não

Nome comercial: -

Princípio Ativo: ENOXAPARINA SÓDICA

Via de administração: SC

Posologia: enoxaparina 40mg – 01 ampola subcutânea 1x ao dia, durante o período pré natal

e puerpério

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? 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: Efetividade, eficácia e segurança:
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 (4).
Para estimar a relação entre gestantes com trombofilias e os riscos de TEV, perda gestacional precoce, pré-eclâmpsia e restrição do crescimento intrauterino, foi conduzida uma revisão sistemática que incluiu 79 estudos (5). A análise demonstrou que os riscos para TEV entre os diferentes tipos de trombofilias variaram em uma razão de chances (OR) entre 0,74 e 34,40, sendo de 8,32 (IC95%: 5,44 a 12,70) para gestantes heterozigotas para o FVL, como no caso em tela. O maior risco de TEV, no entanto, foi observado em portadores homozigotos FVL, que apresentaram um OR de 34,4 (IC95%: 9,86–120,05). Os resultados do estudo indicaram que todas as THs estão associadas a um risco aumentado para TEV e outras complicações gestacionais. No entanto, considerando que a incidência basal de TEV na gravidez é de aproximadamente 1 em 1.000, os riscos relativos observados correspondem a riscos absolutos que permanecem modestos, sendo de 3,4% para homozigotos FVL e 0,8% para heterozigotos FVL.
Outra revisão sistemática com metanálise foi conduzida para apoiar a atualização de diretrizes clínicas sobre a prevenção de TEV associado à gravidez (TEVG), em gestantes com trombofilia sem TEV prévio (6). Ao todo 28 estudos observacionais (17 estudos de coorte e 11 casos-controle) analisaram o risco de TEV na presença de heterozigose FVL em gestantes com histórico familiar de TEV (em parente de 1º grau) e foram elegíveis para a metanálise. Assim, observou-se que o risco absoluto geral de TEVG foi de 1,1% (ICr95% 0,3% a 1,9%), o risco absoluto de TEVG no pré-parto foi de 0,4% (ICr95% 0,1% a 0,9%) e no pós-parto de 2,0% (ICr95% 0,9% a 3,7%). Dessa forma, considerando o fato de que as diretrizes sobre prevenção de TEV na gravidez adotam um limiar de risco absoluto entre 1% e 3% para recomendar a profilaxia com HBPM no pré ou pós-parto; e que as estimativas referem-se apenas a gestantes com histórico familiar de TEV (em parente de 1º grau), os autores concluíram que a anticoagulação profilaxia com HBPM em mulheres com heterozigose FVL e história familiar positiva para TEV deve ocorrer apenas até seis semanas após o parto.
Para avaliar o efeito da HBPM, com ou sem aspirina, em mulheres com TH e histórico de perda gestacional tardia (?10 semanas) ou recorrente (<10 semanas), foi realizada uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados (7). O objetivo foi comparar o uso de HBPM (com ou sem aspirina) com a ausência de tratamento com HBPM (com ou sem aspirina). A análise incluiu 8 ensaios clínicos, envolvendo um total de 483 participantes. Os resultados não indicaram diferença significativa nas taxas de nascidos vivos entre os grupos que receberam e os que não receberam HBPM (RR 0,81; IC95%: 0,55 a 1,19; P=0,28). Essa ausência de benefício foi mantida nas análises por subgrupo, tanto para mulheres com TH e

perda gestacional tardia (RR 0,81; IC95%: 0,38 a 1,72; P=0,58), quanto para aquelas com TH e perda gestacional recorrente precoce (?2 perdas <10 semanas) (RR 0,97; IC95%: 0,80 a 1,19; P=0,79). Mesmo diante de uma elevada heterogeneidade entre os estudos, análises de sensibilidade considerando apenas estudos multicêntricos não demonstraram significância estatística nem alteração na direção das estimativas. Com base nesses achados, os autores concluíram que o uso de HBPM não oferece benefícios como estratégia de prevenção da perda gestacional recorrente em mulheres com TH.

Em 2020, foi realizada uma revisão sistemática com metanálise para atualizar as evidências sobre a segurança e eficácia da enoxaparina na gestação (8). A análise incluiu 24 estudos, porém apenas dois abordavam especificamente o uso de tromboprofilaxia. Como resultado, concluiu-se que ainda há escassez de estudos avaliando a eficácia da enoxaparina na prevenção do tromboembolismo e na tromboprofilaxia durante a gestação, dificultando uma avaliação definitiva sobre seu benefício nessas condições. No entanto, ao analisar outros desfechos, observou-se que, em pacientes com histórico de perda gestacional recorrente, o uso de enoxaparina foi associado a menores taxas de perda gestacional em comparação com controles não tratados (RR 0,58; IC95%: 0,34 a 0,96). Resultados semelhantes foram encontrados ao comparar enoxaparina associada à aspirina com aspirina isoladamente (RR 0,42; IC95%: 0,32 a 0,56), e enoxaparina isolada com aspirina isoladamente (RR 0,39; IC95%: 0,15 a 1,01). No entanto, foi observada uma heterogeneidade significativa entre os estudos (I^2 > 60), o que limita a interpretação dos resultados. Em relação à segurança, o estudo apontou que eventos hemorrágicos foram relatados com maior frequência no grupo tratado com enoxaparina em comparação com controles não tratados (RR 1,35; IC95%: 0,88 a 2,07), embora essa diferença não tenha sido estatisticamente significativa. Por outro lado, os eventos hemorrágicos foram menos frequentes no grupo tratado com enoxaparina em comparação ao grupo que recebeu apenas aspirina (RR 0,93; IC95%: 0,62 a 1,39). Eventos tromboembólicos, trombocitopenia e teratogenicidade foram raramente relatados.

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
ENOXAPARINA SÓDICA	40 MG SOL INJ20 CT 10 SER PREENC VD TRANS GRAD X 0,4 ML + SIST SEGURANÇA		R$ 452,53	R$ 9.050,60
ENOXAPARINA SÓDICA	40 MG SOL INJ2 CT 2 SER VD TRANS PREENCH X 0,4 ML + SIST SEGURANÇA		R$ 90,48	R$ 180,96
Total				R$ 9.231,56

* 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 à tabela CMED, em abril de 2025, e aos dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo da medicação pleiteada para o período gestacional restante (23 semanas) e até 6 semanas após o parto (total aproximado de 203 aplicações), considerando a referida data provável do parto estimada para 16/09/2025.
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 pacientes classificadas como baixo risco para TEV sem história pessoal ou familiar de tromboembolismo venoso, como no caso em tela, tem preconizado o uso apenas pós-parto durante até seis semanas (1).
Não foram encontrados estudos de custo-efetividade, para a realidade brasileira, sobre o tratamento profilático de eventos tromboembólicos em gestantes com TH por heterozigose FVL. 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 Canada's Drugs Agency, e o Reino Unido, pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (9,10).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: incerto na redução do risco de perda gestacional em comparação com a ausência de tratamento.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: ENOXAPARINA SÓDICA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Não há evidências científicas de que o tratamento com anticoagulantes para gestantes com trombofilia hereditária de baixo risco, caracterizada pela heterozigose FVL, mesmo com a existência de evento gestacional adverso prévio, traga benefícios relevantes ao prognóstico do curso gestacional em questão.
Visto que não há relato de eventos tromboembólicos nos relatórios da paciente, é, portanto, recomendado, a profilaxia para TEV não medicamentosa, como prevista para gestantes de baixo risco, e o uso de medicamentos anticoagulantes, como a enoxaparina, apenas no período pós-parto.

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. PORTARIA CONJUNTA No 23, DE 21 DE DEZEMBRO DE 2021. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia, no âmbito do SUS. 2021. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20211230_portal-portaria-

conjunta_pcdt_trombofilia_gestantes.pdf
2. Clinical Guides | Thrombosis Canada. Disponível em: https://thrombosiscanada.ca/hcp/practice/clinical_guides
3. Lockwood C, Kenneth B. Inherited thrombophilias in pregnancy - UpToDate. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/inherited-thrombophilias-in-pregnancy?search=thrombophilia&source=search_result#H35472877
4. (Enoxaparin). In: Merative Micromedex® DRUGDEX® (electronic version). Merative Healthcare Solutions/EBSCO Information Services, Greenwood Village, Colorado; Cambridge, Massachusetts, USA. Disponível em: https://www.dynamed.com
5. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GDO, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. Br J Haematol. janeiro de 2006;132(2):171–96.
6. Croles FN, Nasserinejad K, Duvekot JJ, Kruip MJ, Meijer K, Leebeek FW. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis. BMJ. 26 de outubro de 2017;359:j4452.
7. Skeith L, Carrier M, Kaaja R, Martinelli I, Petroff D, Schleußner E, et al. A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia. Blood. 31 de março de 2016;127(13):1650–5.
8. Jacobson B, Rambiritch V, Paek D, Sayre T, Naidoo P, Shan J, et al. Safety and Efficacy of Enoxaparin in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Adv Ther. 2020;37(1):27–40.
9. Find Reports | CDA-AMC. Disponível em: https://www.cda-amc.ca/find-reports#tab-1526
10. NICE website: The National Institute for Health and Care Excellence. NICE. Published guidance, NICE advice and quality standards | Guidance | NICE. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/publishe

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme relatório médico apresentado pela parte (Evento 1, ATESTMED7, Página 1), trata-se de gestante de 35 anos, portadora de trombofilia de baixo risco, com data provável do parto estimada para 16/09/2025. A paciente relata heterozigose para Fator V de Leiden (FVL), histórico de abortos prévios e episódios de trombofilia em gestações anteriores. No entanto, o documento não apresenta maiores informações ou exames comprobatórios (Evento 1, LAUDO8, Página 2). Exames complementares foram localizados por meio de consulta ao sistema de administração de medicamentos (AME) da Secretaria de Saúde do Estado do Rio Grande, nos quais consta que a paciente apresenta polimorfismo no gene F5 (R506Q), caracterizando heterozigose para Fator V de Leiden. Também foi identificada a presença do alelo 4G em heterozigose no gene SERPINE1 e mutação homozigótica C677T no gene MTHFR. Adicionalmente, o exame de Antitrombina III apresentou valor de 110,20%, estando ligeiramente acima do valor de referência (78 a 109%). No dia 31/01/2025 (Evento 1, CERTNEG9, Página 1), foi autorizado pela SES-RS, por meio de via administrativa, o fornecimento da quantidade necessária de enoxaparina para tratamento profilático, destinado ao uso durante seis semanas após o parto, conforme preconizado pelo Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) da condição. Nesse contexto, solicita enoxaparina para tratamento de trombofilia durante o período pré-natal e puerpério.
Em 05/03/2025, por meio de documento do sistema AME do Estado do Rio Grande do Sul (Evento 7, CERTNEG2, Página 1), foi informado que o processo por via administrativa estava

incompleto devido à “1) As mutações MTHFR e polimorfismo do PAI-1 não são consideradas trombofilias hereditárias e, portanto, não estão estão incluídas no protocolo administrativo vigente. 2) Mutação da proteína S e mutação heterozigótica para o fator V de Leiden de forma isolada (sem associação com a mutação do gene da protrombina) são classificadas como trombofilias hereditárias de baixo risco (PCDT, pág. 10) e, em conjunto com a ausência de história pessoal e/ou familiar de TEV, não está preconizada anticoagulação profilática tanto durante o pré-natal quanto após o parto da paciente. 3) Gestante com comprovação de trombofilia de alto risco (antitrombina III), sem histórico de tromboembolismo venoso, já com processo deferido anteriormente para anticoagulação apenas por 6 semanas após o parto, conforme preconizado pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia (Portaria Conjunta nº 23, de 21 de dezembro de 2021). Justificar a necessidade de anticoagulação por toda a gestação, conforme critérios estabelecidos pelo PCDT". Em 07/03/2025 (Evento 9, PADM2, Página 1) o pedido passou para o status indeferido pois “não atendeu ao solicitado conforme PCDT. Em caso de novos dados, reenviar”.

Trombofilia é a propensão ao desenvolvimento de eventos tromboembólicos, devido a anormalidades do sistema de coagulação, que predispõem à formação de coágulos no sistema circulatório. O Tromboembolismo Venoso (TEV) é a manifestação mais comum da trombofilia. O TEV é uma das principais causas de morbimortalidade materna e pode apresentar como complicações a Trombose Venosa Profunda (TVP) e o Tromboembolismo Pulmonar (TEP) (1). A gravidez e o puerpério (período pós-parto) são fatores de risco bem estabelecidos para TEV. Em pacientes gestantes com trombofilia, esse risco é ainda maior quando comparado ao risco associado apenas à gravidez. Mesmo que a trombofilia seja prevalente coletivamente em aproximadamente 10% das populações brancas, esses distúrbios parecem ser responsáveis, pelo menos em parte, por até metade dos casos de TEV em gestantes (2,3). Estima-se que a incidência global de TEV varie entre 0,76 e 1,72 casos por 1.000 gravidezes. No Brasil, 8,3% dos óbitos maternos por causas obstétricas indiretas foram decorrentes de doenças do aparelho circulatório no ano de 2019 (1).

Em relação às trombofilias hereditárias (THs), essas são condições genéticas que elevam o risco para eventos tromboembólicos, sendo as mais comuns a variante do FVL, a mutação do gene da protrombina, as deficiências de proteína S, C e antitrombina, todas detectadas através de exames laboratoriais. A magnitude do risco de TEV, em gestantes com TH, é afetada pela presença de história pessoal ou em parente de primeiro grau de TEV, quando comparada a presença de história negativa (1,3). Apesar da preocupação com eventos tromboembólicos na interface materno-placentária de baixo fluxo e suas consequentes complicações mediadas pela placenta, como perda da gravidez, morte fetal e pré-eclâmpsia, as evidências científicas disponíveis não demonstram um aumento desses desfechos adversos em gestantes com TH (3).

A anticoagulação (com enoxaparina sódica) para prevenção de TEV durante o ciclo gravídico-puerperal está previsto, no âmbito do SUS, pelo PCDT para a prevenção de TEV em gestantes com TH ou adquirida comprovada clínico e laboratorialmente. A depender da mutação presente, a TH é classificada como de alto risco para TEV (quando detectada mutação homozigótica para o FVL; mutação homozigótica para o gene da protrombina; deficiência da antitrombina III; mutações heterozigóticas para o FVL e do gene da protrombina associadas; Síndrome Antifosfolipídeo) ou baixo risco (quando detectada mutação heterozigótica para o FVL; mutação heterozigótica para o gene da protrombina; deficiência da proteína S ou C), informação diagnóstica que determinará se a anticoagulação será preconizada durante todo o ciclo gravídico-puerperal ou apenas durante o puerpério (1).

Além do diagnóstico de trombofilia, são considerados critérios de inclusão, segundo o PCDT da

condição, a presença de 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); e a presença de história familiar (parente de 1º grau) de TH de alto risco ou baixo risco com TEV (1).