Nota Técnica 351706

Data de conclusão: 22/05/2025 11:08:14

Paciente

Idade: 47 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Santa Clara 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 C do 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 351706

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 40mg - 1 seringa ao dia

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? Não

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 reuniu 10 estudos (observacionais e ensaios randomizados) para avaliar o efeito do tratamento anticoagulante no resultado da FIV de gestantes com ou sem trombofilia (6). Dos 10 estudos incluídos, em 8 a amostra de gestantes apresentavam positividade para (anticorpos antifosfolípides) 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. Mediante 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 (7).

Outra RS conduzida com o objetivo de estimar o risco de trombose venosa profunda (TVP) em gestantes com diferentes TH ou mutação MTHFR reuniu 9 estudos e 2.526 gestações. De acordo com os resultados, o risco de trombose venosa profunda (TVP) para o fator V de Leiden heterozigoto foi de 9,32 (IC95% 5,44 a 12,70); para a forma homozigota, de 34,40 (IC95% 9,86 a 120,05); para a deficiência de antitrombina, de 4,69 (IC95% 1,30 a 16,96); para a deficiência de proteína C, de 4,76 (IC95% 2,15 a 10,57); para a deficiência de proteína S, de 3,19 (IC95% 1,48 a 6,86); para a mutação da protrombina G20210A forma heterozigota, de 6,80 (IC 95% 2,46 a 19,77) e, para a forma homozigota, de 26,36 (IC95% 1,24 a 559,29). Nesse estudo, é possível observar que, com exceção da homozigose para MTHFR C677T (0,74 IC95% 0,22 a 2,48; p=0,62), todas as TH associam-se com risco aumentado para TVP. Entretanto, as amplitudes elevadas dos intervalos de confiança das estimativas, demonstram um tamanho de efeito incerto, podendo ser maior em algumas gestantes e menor em outras. Tal resultado, possivelmente, foi influenciado pelas características individuais dos estudos incluídos, como por exemplo, pequeno tamanho amostral. Ainda, cabe ressaltar que, o caso em tela, a parte autora é portadora de mutação para MTHFR C677T e, conforme a literatura científica, não verifica-se diferença quanto ao risco de TEV entre homozigose e heterozigose para a respectiva mutação em caucasianos e afro-americanos. Estudos relacionados à mutação heterozigota para MTHFR

C677T e o risco de TEV são escassos (8).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário	Valor Total
Enoxaparina Sódica	40 MG SOL INJ97 CT 02 SER VD INC PREENC X 0,4 ML		R$ 91,76	R$ 8.900,72

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 fevereiro de 2025, e aos dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo da tecnologia pleiteada para o período gestacional restante (22 semanas) e até 40 dias após o parto (total 194 aplicações), considerando a idade gestacional na data do laudo médico apresentado (Evento 1, INIC1, Página 2).

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 ressalta 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 confirmada, SAF ou histórico de tromboembolismo venoso, que realizaram FIV. 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).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: não há evidência de benefício da tecnologia em casos como o da parte autora.

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

Conclusão

Tecnologia: ENOXAPARINA SÓDICA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Não existem evidências científicas de que o tratamento de pacientes com a mutação da MTHFR, sem histórico de eventos tromboembólicos ou de outros fatores de risco para tal, com anticoagulantes, 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.
Sendo assim, se a parte dispor dos critérios diagnósticos, comprovados por exames complementares previstos no PCDT, o provimento do fármaco poderá ser acessado via administrativa, dispensando o pleito judicial para obtenção do mesmo. No entanto, a partir das informações disponíveis nos autos, ressalta-se que para o contexto em tela, a profilaxia para TEV deve ser não medicamentosa, como prevista para gestantes de baixo risco, e não com 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. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia [Internet]. 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. 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. 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.

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

5. (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.

6. 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.

7. 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

8. Robertson, L., Wu, O., Langhorne, P., Twaddle, S., Clark, P., Lowe, G. D. O. & Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS)

Study. (2006). Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. British journal of haematology, 132(2), 171-196.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudo médico, a parte autora é gestante de risco, após procedimento de fertilização in vitro (FIV) (Evento 1, (LAUDO9, Página 1), com diagnóstico de trombofilia por mutação da metileno-tetra-hidrofolato redutase (MTHFR) nos genes C677T e A1298C (CID D68.8) (Evento 1, ANEXO10, Página 1). A parte autora está aproximadamente na 18ª semana gestacional, devendo fazer uso do medicamento durante toda a gestação, ou seja, até o parto previsto para abril de 2025 (Evento 1, INIC1, Página 2). Ainda, consta nos aos autos processuais, certidão emitida pela Secretaria Estadual de Saúde frente à solicitação administrativa de acesso à tecnologia pleiteada, que sinaliza a necessidade de complementação das informações inicialmente apresentadas: “Incompleto: incluir critérios de PCDT para dispensa administrativa” (Evento 1, ANEXO11, Página 1). Neste contexto, é pleiteado enoxaparina.
As trombofilias hereditárias (TH) são condições genéticas que elevam o risco para eventos tromboembólicos, sendo as mais comuns a variante do Fator V Leiden (FVL), a mutação do gene da protrombina, as deficiências de proteína S, C e antitrombina, todas detectadas por meio de exames laboratoriais. A magnitude do risco de tromboembolismo venoso (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 (1,2).
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. 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. 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 mutação C677T no gene que codifica a enzima MTHFR promove uma alteração na estrutura de tal enzima, reduzindo a sua atividade e levando a uma hiperhomocisteinemia. A enzima MTHFR participa de processos biológicos importantes, atuando na conversão da homocisteína em metionina. No entanto, a hiperhomocisteinemia também é encontrada em pacientes com deficiência de vitamina B6, vitamina B12, vitamina B9 ou adquirida por maus hábitos de vida (2,3).
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 (4). Em tal 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 (4).
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).
A anticoagulação (com enoxaparina sódica) para prevenção TEV durante o ciclo gravídico-puerperal está previsto, no âmbito do SUS, pelo Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) para a prevenção de tromboembolismo venoso em gestantes com TH ou adquirida comprovada clínico e laboratorialmente (1). A depender da mutação presente, a TH é classificada como de alto risco para TEV (quando detectada mutação homozigótica para o fator V de Leiden; mutação homozigótica para o gene da protrombina; deficiência da antitrombina III; mutações heterozigóticas para o fator V de Leiden e do gene da protrombina associadas; Síndrome Antifosfolipídeo) ou baixo risco (quando detectada mutação heterozigótica para o fator V de Leiden; mutação heterozigótica para o gene da protrombina; deficiência da proteína C ou da proteína S), informação diagnóstica que determinará se a anticoagulação será preconizada durante todo o ciclo gravídico-puerperal ou apenas durante o puerpério (1).