Nota Técnica 351730

Data de conclusão: 22/05/2025 11:35:46

Paciente

Idade: 44 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Torres/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 A do 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 351730

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: IV

Posologia: enoxaparina 40mg - Durante toda a gestação até 6 semanas após o parto.

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: 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 (10).
Não foi localizado estudo que contemple amostra de gestantes com todas as condições apresentadas pelo caso em tela, sendo elas: gestação por FIV, histórico de perda inexplicável e recorrente de FIV, mutação MTHFR e no fator V de Leiden sem histórico pessoal ou familiar de TEV ou mutação no gene da protrombina associada. Dessa forma, os principais cenários em tela foram avaliados separadamente.
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 (11). A revisão avaliou dados de 1.228 mulheres, que foram incluídas na revisão avaliando o efeito da heparina de baixo peso molecular, (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.
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 (11).
Outra revisão sistemática com metanálise sobre a eficácia e segurança da enoxaparina na gestação concluiu que estudos sobre o uso deste medicamento para tromboembolismo e tromboprofilaxia permanecem escassos, 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 (12).
Em relação ao efeito da anticoagulação preventiva em gestantes com trombofilia por MFVL e histórico de perda gestacional recorrente, analisa-se o resultado de um ensaio clínico randomizado, conduzido com este objetivo (13). Este estudo randomizou 196 gestantes com MFVL heterozigoto (n=112) ou homozigoto (n=62), detectada previamente, em 3 grupos de tratamento ofertados durante a gravidez: dose oral diária de 100 mg de aspirina (n=61) - grupo A; uso diário de enoxaparina 40 mg e aspirina oral 100mg (n=59) - grupo B; uso diário de enoxaparina 40 mg (n=54) - grupo C. Ao final do período, entre as 176 gestantes que completaram o estudo, observou-se taxas de nascidos vivos e aborto espontâneo semelhantes entre os grupos (p = 0,843 e p = 0,694, respectivamente). Nenhuma diferença foi identificada entre os grupos para desfechos de complicações gestacionais como taxas de eclâmpsia, descolamento prematuro da placenta, restrição do crescimento fetal intrauterino e diabetes mellitus gestacional. No grupo A, o número de gestantes com pré-eclâmpsia e parto prematuro foi superior ao dos demais grupos. Cabe observar que neste estudo, apesar da amostra apresentar MFVL, não foi incluída gravidez por FIV, gestantes com perda gestacional após FIV ou presença de mutação da MTHFR, limitando a extrapolação deste achado para o caso em tela.

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
Enoxaparina Sódica	40 MG SOL INJ CT 10 SER PREENC VD TRANS X 0,4 ML	27	R$ 439,02	R$ 11.853,54

* 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 com os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo de uso da medicação pleiteada para o período de 38 semanas, considerando a idade gestacional na 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 para a condição em tela no contexto da realidade brasileira. Também não foi encontrada avaliação econômica de enoxaparina sódica para a condição em questão de outros países como o Canadá pela Canada's Drug Agency e Reino Unido pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (14,15).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: em gestações por FIV, com presença de mutação da MTHFR, trombofilia hereditária por fator V de Leiden e histórico de perda gestacional recorrente e inexplicável após FIV o benefício da tecnologia quanto à redução do risco na perda gestacional e no aumento da taxa de nascimento é indeterminado.

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

Conclusão

Tecnologia: ENOXAPARINA SÓDICA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Não há evidência científica de que a anticoagulação profilática em gestantes que realizaram fertilização in vitro (FIV), após perda inexplicável de FIV, que possuem mutação da MTHFR e trombofilia hereditária de baixo risco por fator V de Leiden sem histórico (pessoal ou familiar) de eventos tromboembólicos incorra em alteração relevante no prognóstico do curso gestacional. Evidências apontam, inclusive, que esta mutação da MTHFR 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. Além disso, não constam nos autos processuais elementos que descartem a ocorrência de falha recorrente na FIV.
Dessa forma, visto que não há relato de eventos tromboembólicos nos relatórios da paciente, tampouco mutação no gene da protrombina associada à mutação de fator V de Leiden, é, portanto, recomendado, 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? Sim

Justificativa: Com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

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 Jul 1;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. Coughlan C, Ledger W, Wang Q, et al. Recurrent implantation failure: definition and management. Reprod Biomed Online. 2014;28(1):14-38. doi:10.1016/j.rbmo.2013.08.011

8. Youssef A, Vermeulen N, Lashley EELO, Goddijn M, van der Hoorn MLP. Comparison and appraisal of (inter)national recurrent pregnancy loss guidelines. Reprod Biomed Online. 2019;39(3):497-503. doi:10.1016/j.rbmo.2019.04.008

9. Von Woon E, Greer O, Shah N, Nikolaou D, Johnson M, Male V. Number and function of uterine natural killer cells in recurrent miscarriage and implantation failure: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2022;28(4):548-582. doi:10.1093/humupd/dmac006

10. (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

11. 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.

12. 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.

13. Karada? C, Akar B, Gönenç G, Aslancan R, Y?lmaz N, Çal??kan E. Aspirin, low molecular weight heparin, or both in preventing pregnancy complications in women with recurrent pregnancy loss and factor V Leiden mutation. J Matern Fetal Neonatal Med. 2020;33(11):1934-1939. doi:10.1080/14767058.2019.1671348

14. 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.

15. 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: A parte autora apresenta laudo médico, datado de 3 de setembro de 2024, informando estar na 7ª semana gestacional (+ 5 dias) após fertilização in vitro (FIV) e ser portadora de trombofilia devido à mutação em fator V de Leiden (MFVL) e poliformismo do PAI 4G/4G em homozigose. É descrito a realização de três processos de fertilização in vitro “sem sucesso” anteriores à gestação atual (Evento 1, EXMMED4, LAUDO6). Possui negativa administrativa, emitida pela Secretaria da Saúde do Estado do Rio Grande do Sul (SES RS), frente à solicitação de acesso ao tratamento pleiteado, justificado pela insuficiência de critérios para a anticoagulação profilática, além da MFVL, especificamente ausência de histórico familiar de tromboembolismo venoso (TEV) ou mutação no gene da protrombina, assim como pela presença de mutação metileno-tetra-hidrofolato redutase (MTHFR), condição não contemplada no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o tratamento de trombofilias na gestação (1) (Evento 1, COMP5). Atualmente a parte autora encontra-se em uso de enoxaparina (Evento 1, LAUDO6, Página 3), prescrito para uso durante todo o período gestacional até 6 semanas após o parto, tratamento pleiteado neste processo.
A fim de conhecer os parâmetros laboratoriais descritos nos laudos médicos e que subsidiaram a negativa administrativa, mas que não constam disponíveis nos autos processuais, realizou-se consulta ao Sistema de Administração de Medicamentos (AME) da SES RS, em 16 de setembro de 2024, identificando em exames realizados em maio de 2024, onde lê-se: presença de mutação heterozigótica para fator V de Leiden e mutação c.677c>T do gene MTHFR. Nível normal para homocisteína plasmática de 7,0 micromol/L.
A 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). 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 fraco fator de TEV (5,6).

Não há na literatura protocolos estabelecidos sobre o tratamento de pacientes gestantes com a mutação da MTHFR. O 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 falha de implantação (IF) recorrente após FIV, apesar de ainda não ter uma definição universal, caracteriza-se por falha em alcançar a gravidez após a transferência de pelo menos quatro embriões de boa qualidade, em no mínimo três ciclos frescos ou congelados, em mulheres com 40 anos ou mais (7). Apesar de IF e da perda gestacional apresentarem semelhanças em alguns dos aspectos patológicos, é reconhecido que tratam-se de condições impulsionadas por diferentes mecanismos. Enquanto na perda gestacional a causa é parcialmente identificada e relacionada, na maioria das vezes, a alterações uterinas, imunológicas, infecciosas, hormonais e cromossômicas, na IF recorrente as causas parecem ter relação com a receptividade endometrial prejudicada constitutiva ou secundária à desregulação imunológica (8,9). Além da investigação acerca de trombofilia hereditária ou adquirida, no contexto da FIV é recomendado a realização de histeroscopia, cariótipo parental, ultrassonografia pélvica, histerossalpingografia, fragmentação do DNA do esperma e reserva e função ovariana incluído hormônio folículo-estimulante produzido pela hipófise, hormônio anti-Mülleriano e contagem de folículos antrais (7).

No PCDT para o tratamento de trombofilias na gestação (1), ainda é 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 à 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. Nestes casos, é indicado o uso da enoxaparina (6).