Nota Técnica 351934

Data de conclusão: 22/05/2025 14:30:12

Paciente

Idade: 37 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Vera Cruz/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 D do 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 351934

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 Sódica 40mg

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: profilaxia não medicamentosa; 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 (8).

Uma 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 (9). A revisão avaliou dados de 1.228 mulheres sobre o efeito da heparina de baixo peso mocular (HBPM) (nesse caso enoxaparina ou nadroparina em doses variadas), ou aspirina ou uma combinação de ambos na 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 como 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, independentemente de qual tipo.

Ainda neste estudo, o efeito do uso de anticoagulante foi avaliado em três subgrupos de mulheres: a) aquelas que receberam aspirina em comparação com placebo; b) aquelas que receberam HBPM em comparação com a aspirina; e c) mulheres que não receberam tratamento. Em relação ao desfecho de efetividade relacionado à restrição do crescimento uterino e malformações congênitas, a razão de risco (RR) foi de 0,94 [IC 95% - 0,80 a 1,11; n = 256] na comparação entre aspirina e placebo; de 1,08 (IC 95% 0,93 a 1,26; n = 239] na comparação de HBPM e aspirina; e de 1,01 (IC 95% 0,87 a 1,16, n = 322) na comparação de HBPM + aspirina com nenhum tratamento. Não houve diferença significativa entre os tratamento. Em relação aos desfechos de segurança, foi observado que a aspirina não aumentou o risco de sangramento, porém quando associado com HBPM, houve uma elevação significativa na probabilidade de sangramento. Reações cutâneas locais (dor, coceira, inchaço) à injeção de HBPM foram relatadas em quase 40% dos pacientes no mesmo estudo. Por fim, os autores concluíram que não há evidências de um efeito benéfico do uso de anticoagulação em mulheres com história de abortos recorrentes (9).

Outra revisão sistemática com metanálise sobre a eficácia e segurança da HBPM na gestação concluiu que estudos sobre o uso deste medicamento para tromboembolismo e tromboprofilaxia permanecem escassos, dificultando, portanto, a avaliação da eficácia. No entanto, foi observado que, em pacientes com histórico de perda gestacional recorrente, as taxas de perda gestacional foram significativamente mais baixas com o uso de HBPM em

comparação com controles não tratados (RR 0,58 [0,34-0,96]), HBPM + aspirina versus aspirina isoladamente (RR 0,42 [0,32-0,56]), bem como para HBPM versus aspirina isoladamente (RR 0,39 [0,15-1,01]), embora tenha sido observada heterogeneidade significativa (I2 > 60) (15). Este mesmo estudo indica que, em termos de segurança, eventos hemorrágicos foram relatados de forma não significativamente mais frequente para HBPM em comparação com controles não tratados (RR 1,35 [0,88-2,07]), mas menos frequentemente relatados para HBPM versus aspirina (RR 0,93 [0,62-1,39]); eventos tromboembólicos, trombocitopenia e teratogenicidade foram raramente relatados (10).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
ENOXAPARINA SÓDICA	40 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS GRAD X 0,4 ML + SIST SEGURANÇA	91	R$ 91,76	R$ 8.350,16

* 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, no mês de março de 2025, 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 26 semanas, haja vista a paciente estar gestante de 14 semanas à época da emissão do laudo médico anexado aos autos. Como não foi descrito na prescrição médica o tempo de uso da enoxaparina, considerou-se até o fim de uma gestação de 40 semanas.

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) considerou na avaliação econômica do seu relatório de incorporação (publicado em 2018) que, o uso da enoxaparina em comparação com AAS custaria R$ 3.466,42 a mais para o tratamento de cada gestante com trombofilia, sendo a razão de custo efetividade incremental de R$ 11.074,81 por nascido vivo. Em um horizonte de 5 anos, o impacto orçamentário decorrente da incorporação de enoxaparina foi estimado entre R$ 7.839.022,67 a R$ 17.739.592,58 milhões (11). Cabe ressaltar que todas estas análises e estimativas consideraram gestantes com diagnóstico de trombofilia confirmado, conforme os critérios estabelecidos pelo PCDT da condição (1,11), contrastando, portanto, com o caso em tela.

Não foram localizados estudos de custo-efetividade, para a realidade brasileira, sobre o tratamento profilático de eventos tromboembólicos em gestantes sem trombofilia hereditária, histórico de TEV ou síndrome antifosfolípide comprovada clínico e laboratorialmente, com histórico de 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 Canada’s Drug Agency e Reino Unido pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: em gestantes sem trombofilia e com histórico de abortos inexplicáveis, o uso da tecnologia não demonstra benefício na redução no risco de perda gestacional e no aumento na taxa de nascimento.

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

Conclusão

Tecnologia: ENOXAPARINA SÓDICA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O PCDT preconiza o uso de anticoagulação profilática para TEV durante o ciclo gravídico-puerperal apenas para pacientes 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); diagnóstico de Síndrome Antifosfolípide comprovado clínico e laboratorialmente; ou trombofilia de alto risco e história de TEV em parente de 1º grau.
A parte autora apresenta histórico de óbito fetal com mais de dez semanas com produto morfologicamente normal e sem causa aparente, porém não foi diagnosticada laboratorialmente a Síndrome Antifosfolipídeo, condições que simultaneamente autorizariam o fornecimento administrativo da enoxaparina.
Dessa forma, depreende-se com a ausência de relato de fatores de risco para eventos tromboembólicos, somado a critérios diagnósticos não detectados, que o uso de medicamentos anticoagulantes passa a ser não recomendado no caso em tela, e seu uso, nestas condições, pode aumentar o risco de sangramentos, inclusive uterino.

Há evidências científicas? Sim

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

Justificativa: Com risco potencial de vida

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/protocolos/20211230_portal-portaria-conjunta_pcdt_trombofilia_gestantes.pdf

2. 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

3. Clinical Guides. Thrombosis Canada - Thrombose Canada. 2013. Available in: https://thrombosiscanada.ca/clinicalguides/

4. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice

Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 196: Thromboembolism in Pregnancy [published correction appears in Obstet Gynecol. 2018 Oct;132(4):1068. doi: 10.1097/AOG.0000000000002923]. Obstet Gynecol. 2018;132(1):e1-e17. doi:10.1097/AOG.0000000000002706

5. Tulanti T, Al-Fozan HM. Recurrent pregnancy loss: Management. UpToDate. 2023. Available in: https://www.uptodate.com/contents/recurrent-pregnancy-loss-management?search=enoxaparin%20AND%20abortion&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

6. 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

7. Lockwood CJ, Bauer AK. Inherited thrombophilias in pregnancy. UpToDate. 2024. Available in: https://www.uptodate.com/contents/inherited-thrombophilias-in-pregnancy?search=Recurrent%20pregnancy%20loss%3A%20Management.&topicRef=5444&source=see_link

8. (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

9. 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.

10. Jacobson B, Rambiritch V, Paek D, et al. Safety and Efficacy of Enoxaparin in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Adv Ther. 2020;37(1):27-40. doi:10.1007/s12325-019-01124-z

11. CONITEC. Enoxaparina para gestantes com trombofilia. Relatório de recomendação n° 335. Janeiro de 2018. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/06/905580/relatorio_enoxaparina_gestantes_trombofilia.pdf

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme laudo médico, datado de 10/03/2025, a parte autora está gestante de 14 semanas, com data provável do parto para 04/09/2025. Apresenta história de

perdas gestacionais (FM) tardio (após 24 semanas) sem explicação aparente como fator de risco gestacionais (CID 10 D68.8) (Evento 1, LAUDO9, Página 1). De acordo com a ultrassonografia obstétrica realizada em 11/03/2025, foi constatado movimentos fetais preservados, líquido amniótico em quantidade normal e média do índice de pulsatilidade das artérias uterinas igual a 2,63 (percentil 99) (Evento 1, EXMMED12, Página 1). Exames laboratoriais realizados em 17/10/2024, apresentaram anticoagulante lúpico, proteína S-funcional e homocisteína dentro da normalidade, conforme intervalos de referência (Evento 1, EXMMED17, Página 1). Outros exames como FAN (pesquisa de anticorpos anticélula) detectou reagente para o nucléolo e não reagente para núcleo, envelope nuclear, citoplasma e placa metafásica cromossômica, concluindo por padrão nucleolar homogêneo (AC-8) (Evento 1, EXMMED18, Página 1) e fator V Leiden negativo (Evento 1, EXMMED19, Página 1). Em relação ao exame de beta-2 glicoproteína I, anticorpos IgG e IgM, os resultados mostraram-se não reagentes (Evento 1, EXMMED20, Página 1), cardiolipina IgG e IgM como não reagente (Evento 1, EXMMED21, Página 1; EXMMED22, Página 1) e ausência da mutação do gene da protrombina (EXMMED23, Página 1). Consta nos autos duas certidões de óbito fetal. A primeira datada de 20/06/2017, de um criança do sexo masculino com 26 semanas de gestação tendo como causa da morte: hipoxemia fetal, restrição do crescimento intraútero, malformação adenomatóide cística pulmonar (Evento 1, CERTOBT10, Página 1). A segunda certidão de óbito fetal, datada de 06/05/2024, de uma criança do sexo masculino com 31 semanas de gestação, tendo como causa da morte: morte fetal intraútero, morte fetal prévia, tipo de morte natural (Evento 1, CERTOBT11, Página 1). Nesse contexto, é pleiteado o uso de enoxaparina.

A gravidez e o puerpério (período pós-parto) são fatores de risco bem estabelecidos para eventos tromboembólicos, uma vez que nessas fases o potencial trombogênico encontra-se aumentado, devido às alterações fisiológicas normais de coagulação ocorridas no período. O tromboembolismo venoso (TEV) é a manifestação mais comum da trombofilia e uma das principais causas de morbimortalidade materna, podendo apresentar como complicações a trombose venosa profunda (TVP) e o tromboembolismo pulmonar (TEP). Estima-se uma prevalência de eventos tromboembólicos de 1 em 1.600 gestantes e uma incidência global de TEV entre 0,76 a 1,72 por 1.000 gravidezes. No Brasil, problemas relacionados ao aparelho circulatório complicados pela gestação, parto e puerpério representaram 4,2% de todas as causas de mortalidade materna no ano de 2010 (1-4).

Ademais, abortamentos espontâneos ocorrem com frequência estimada entre 10% e 15% em gestações antes da 20ª semana gestacional. Contudo, trata-se de uma situação que apresenta um prognóstico favorável, entre casos submetidos a avaliação para abortamentos de repetição, aproximadamente 70% das pacientes conseguem levar a gestação até o período a termo (entre 37 e 42 semanas) (5). Mulheres que identificam uma causa provável na avaliação para abortamento são submetidas ao tratamento direcionado para a condição suspeita (por exemplo anormalidade cariotípica parental, hiperprolactinemia ou anormalidades uterinas). No entanto, quando mesmo com a avaliação o abortamento permanece inexplicável, estudos epidemiológicos embasam a recomendação de modificação do estilo de vida, incluindo a eliminação do uso de tabaco, álcool e cafeína, assim como a redução do índice de massa corporal para mulheres com obesidade. Outros tratamentos, como fertilização in vitro, teste genético pré-implantação e doação de oócitos, apesar de citados por algumas sociedades, são considerados controversos ou pouco generalizáveis aos diferentes contextos (5). O uso de anticoagulantes como estratégia de prevenção para desfechos gestacionais adversos, entre eles o abortamento, é utilizado em gestantes e puérperas portadoras de algumas trombofilias, comprovadas clínica e laboratorialmente, e risco detectado para TEV (6,7).