Nota Técnica 351960

Data de conclusão: 22/05/2025 14:44:27

Paciente

Idade: 45 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Rolador/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 351960

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 SC 1x ao dia até o final da gestação e puerpério

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? 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: Efetividade, eficácia e segurança:
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 (14).
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 espontâneos e recorrentes, com ou sem trombofilia hereditária (15). Foram avaliados dados de 1.228 mulheres, que receberam heparina de baixo peso molecular, ([HBPM], nesse caso enoxaparina ou nadroparina em doses variadas), ou aspirina ou uma combinação de ambos. O desfecho principal avaliado foi a chance de nascimento de bebês vivos. A avaliação indicou que os estudos foram heterogêneos em relação ao desenho e ao regime de tratamento, sendo três estudos 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, independentemente do tratamento utilizado.
Ainda neste estudo, ao avaliar o efeito da terapia anticoagulante no desfecho de nascidos vivos por meio de razão de risco (RR), nenhuma diferença entre os tratamentos foi observada (uso de aspirina vs. placebo RR 0,94 IC95% 0,80 a 1,11, n = 256; HBPM vs. aspirina RR 1,08 IC 95% 0,93 a 1,26, n = 239 e HBPM combinado com aspirina vs. nenhum tratamento RR 1,01 IC 95% 0,87 a 1,16, n = 322). De forma semelhante, a restrição do crescimento intrauterino e as malformações congênitas não foram significativamente afetadas por qualquer regime de tratamento (15).
Nos estudos incluídos, a aspirina sozinha não aumentou o risco de sangramento, mas o tratamento com HBPM combinado com aspirina demonstrou esse aumento 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 (15)
.
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 (16). 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 a controles não tratados (RR 0,58 IC95% 0,34 a 0,96), enoxaparina combinada

com aspirina vs aspirina isoladamente (RR 0,42 IC95% 0,32 a 0,56) e enoxaparina vs. aspirina isoladamente (RR 0,39 IC95% 0,15 a 1,01), embora tenha sido observada heterogeneidade significativa (I2 > 60). Em termos de segurança, eventos hemorrágicos foram relatados de forma não significativamente mais frequente para enoxaparina, em comparação a controles não tratados (RR 1,35 IC95% 0,88 a 2,07), mas menos frequentemente relatados para enoxaparina vs. aspirina (RR 0,93 IC95% 0,62 a 1,39); eventos tromboembólicos, trombocitopenia e teratogenicidade foram raramente relatados (16).

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
ENOXAPARINA SÓDICA	40 MG SOL INJ19 CT 10 SER PREENC VD TRANS GRAD X 0,4 ML + SIST SEGURANÇA		R$ 452,53	R$ 8.598,07

* 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 (21 semanas) e até 6 semanas após o parto (total aproximado de 189 aplicações), considerando a referida data provável do parto estimada para 06/09/2025.

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 (13). Cabe ressaltar que todas estas análises e estimativas consideraram gestantes com diagnóstico de trombofilia confirmado, conforme os critérios estabelecidos pelo PCDT da condição (1,13), contrastando, portanto, com o caso em tela.

Não foram encontrados estudos de custo-efetividade, para a realidade brasileira, sobre o tratamento profilático de eventos tromboembólicos na condição em tela, tampouco avaliação econômica 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: em gestantes sem trombofilia e com histórico de abortos inexplicáveis não há benefício na redução do risco de perda gestacional e na taxa de nascimento vivo com o uso da tecnologia pleiteada.

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

Conclusão

Tecnologia: ENOXAPARINA SÓDICA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Não existem evidências científicas de que a profilaxia para eventos trombóticos em gestantes portadoras da mutação da MTHFR , sem histórico de eventos tromboembólicos ou de outros fatores de risco para tal, incorra em alteração relevante no prognóstico do curso gestacional. Evidências apontam, inclusive, que essa mutação, de forma isolada, não está associada ao aumento significativo do risco de tromboembolismo venoso, condição que justificaria a indicação de anticoagulação durante a gestação.
Visto que não há descrição sobre fatores de risco para eventos tromboembólicos nos relatórios da paciente, o uso de medicamentos anticoagulantes passa a ser não recomendado 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:

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. [Internet]. 2021. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20211230_portal-portaria-conjunta_pcdt_trombofilia_gestantes.pdf

Malhotra A, Weinberger S. Venous thromboembolism in pregnancy and postpartum: Treatment - UpToDate. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/venous-thromboembolism-in-pregnancy-and-postpartum-treatment

Clinical Guides | Thrombosis Canada - Thrombose Canada. 2013. Disponível em: https://thrombosiscanada.ca/hcp/practice/clinical_guides

American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 196: Thromboembolism in Pregnancy. Obstet Gynecol. julho de 2018;132(1):e1–17.

Tulanti T, Al-Fozan H. Recurrent pregnancy loss: Management - UpToDate. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/recurrent-pregnancy-loss-management?search=enoxaparin%20AND%20abortion&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1

Sammaritano L. Antiphospholipid syndrome: Obstetric implications and management in pregnancy - UpToDate. Disponível em: 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

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

Forges T, Monnier-Barbarino P, Alberto JM, Gueant-Rodriguez RM, Daval JL, Gueant JL. Impact of folate and homocysteine metabolism on human reproductive health. Hum Reprod Update. 2007;13(3):225–38.
Hwang KR, Choi YM, Kim JJ, Lee SK, Yang KM, Paik EC, et al. Methylenetetrahydrofolate Reductase Polymorphisms and Risk of Recurrent Pregnancy Loss: a Case-Control Study. J Korean Med Sci. dezembro de 2017;32(12):2029–34.
Hsu L de PR. A importância do metilfolato na prevenção dos defeitos abertos do tubo neural. FEMINA. 2020;48(3):134–8.
American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins–Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 197: Inherited Thrombophilias in Pregnancy. Obstet Gynecol. julho de 2018;132(1):e18–34.
Den Heijer M, Lewington S, Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. J Thromb Haemost JTH. fevereiro de 2005;3(2):292–9.
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
(Enoxaparin). In: Merative Micromedex® DRUGDEX® (electronic version). Merative Healthcare Solutions/EBSCO Information Services, Greenwood Village, Colorado; Cambridge, Massachusetts, USA. Available at: [Internet]. Disponível em: https://www.dynamed.com
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. 4 de julho de 2014;2014(7):CD004734.
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.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme documentos anexados pela parte autora (Evento 1, COMP6), trata-se de paciente gestante de 43 anos de idade, portadora de mutação no gene MTHFR. Em 11/03/2025, a gestação encontrava-se com 14 semanas e 6 dias, com data provável do parto estimada para 06/09/2025. A paciente apresenta variante C677T em heterozigose no gene MTHFR, além de histórico de abortos de repetição e de óbito fetal. Relata não ter realizado tratamento nas gestações anteriores, encontrando-se atualmente em uso de enoxaparina. Exames complementares realizados em 25/01/2025 apontam que a proteína S funcional encontrava-se reduzida, com valor de 44%, abaixo do intervalo de referência (55% a 123%). Os demais exames laboratoriais apresentaram resultados dentro dos parâmetros de normalidade: proteína C funcional de 110% (referência 70% a 130%) e antitrombina III de 89% (referência 80% a 120%). Também foi observada ausência de mutações no fator V de Leiden e no gene G20210A da protrombina, bem como ausência de anticoagulante lúpico. Nesse contexto, solicita enoxaparina para uso durante a gestação e puerpério.
Em 25/02/2025, por meio de documento do sistema administração de medicamentos (AME) do Estado do Rio Grande do Sul, é informado que o processo por via administrativa estava indeferido devido à "1) A mutação de metileno-tetra-hidrofolato redutase não é mais

considerada uma trombofilia, com isso não está contemplada no protocolo administrativo vigente. 2) De acordo com o 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), a mutação da proteína S é classificada como trombofilia hereditária de baixo risco (PCDT, pág. 10) e, em conjunto com a ausência de história familiar de TEV, não está preconizada anticoagulação profilática tanto durante o pré-natal quanto após o parto da paciente. Na existência de critérios diagnósticos ainda não mencionados, ou mudança nos parâmetros até então declarados neste processo, realizar nova solicitação."

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 representa 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).

Além disso, 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).

A metileno-tetra-hidrofolato redutase (MTHFR) é uma enzima reguladora do metabolismo da homocisteína (8). 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 (9). 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). Apesar da presença de polimorfismo do gene da MTHF-redutase promove menor atividade enzimática e menor produção de L-metilfolato, o que poderia comprometer o fechamento do tubo neural do feto. No entanto, estudos indicam que a suplementação de ácido fólico pelas gestantes é suficiente para prevenir esses defeitos (10).

A mutação da MTHFR já foi considerada uma trombofilia, porém em 2018, conforme consenso da American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) , ela passou a não ser mais considerada como tal (11). Em tal consenso, cita-se que não há evidências de que as mutações do MTHFR por si só não incorrem em 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 atuais indicam que níveis elevados de homocisteína são um fraco fator de TEV (11,12).

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 (1,11).

O PCDT, indica o uso de anticoagulação profilática, 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 a 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, mediante comprovação de ocorrência dos eventos, é indicado o uso da enoxaparina (1).