Nota Técnica 352030

Data de conclusão: 22/05/2025 15:26:36

Paciente

Idade: 38 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Arroio do Meio/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 B do 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 352030

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: subcutânea

Posologia: enoxaparina sódica 40 mg subcutânea, aplicar 1 vez ao dia durante toda a gestação e até 45 dias 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? 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: 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 [2].
Uma primeira questão importante é estimar o risco de TEV em gestantes. Uma revisão sistemática foi conduzida com esse objetivo, com revisão de nove estudos, num total de 2.526 gestações. De acordo com os resultados, o risco de 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 a10,57); 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 forma homozigota, de 26,36 (IC 95% 1,24 a 559,29). Nesse estudo, com exceção da homozigose para MTHFR C677T, todas as trombofilias hereditárias associam-se com risco aumentado para TVP [6]. Cabe ressaltar que o caso em tela é portadora de mutação heterozigota para MTHFR C677T, entretanto conforme literatura não verifica-se diferença quanto ao risco de TEV entre entre homozigose e heterozigose para a respectiva mutação em caucasianos e afro-americanos [7]. Estudos relacionados a mutação heterozigota para MTHFR C677T e risco de TEV são escassos.
Outros estudos avaliaram o risco de TEV em gestantes sem trombofilia e com histórico de perdas gestacionais. Dentre eles, uma revisão sistemática do grupo Cochrane avaliou a eficácia e segurança de AAS e heparinas (não fracionável e de baixo peso molecular) em gestantes com histórico de, pelo menos, dois abortos espontâneos sem explicação, com ou sem trombofilia hereditária, utilizando os desenhos de estudos clínicos randomizados e quase-experimentais. Foram incluídos nove estudos e 1.228 mulheres grávidas com o objetivo de avaliar o efeito de qualquer HBPM (enoxaparina ou nadroparina em doses variadas) ou AAS ou uma combinação de ambos, sobre a chance de nascimento vivo em mulheres com aborto recorrente, com ou sem trombofilia hereditária. De acordo com os resultados, não houve diferença entre os grupos de tratamentos (tratados e não tratados) sobre a chance de nascidos vivos, independentemente de qual o anticoagulante foi avaliado (risco relativo [RR] de 0,94 para nascidos vivos em mulheres que receberam aspirina versus placebo; IC95% 0,80 a 1,11; n=256; P=0,46), em mulheres que receberam HBPM vs. aspirina (RR 1,08; IC95% 0,93 a 1,26; n=239; P=0,30), e em mulheres que receberam HBPM e aspirina vs. sem tratamento (RR 1,01; IC95% 0,87 a 1,16; n=322; P=0,94). Complicações obstétricas, como parto prematuro, pré-eclâmpsia, restrição de crescimento intrauterino e malformações congênitas não foram significativamente afetadas entre os grupos que receberam tratamento comparados àqueles

não tratados. Nos estudos incluídos na análise, AAS não aumentou o risco de sangramento, mas o tratamento com a combinação de HBPM e AAS aumentou o risco de sangramento significativamente. Reações cutâneas locais (dor, coceira, inchaço) à injeção de HBPM foram relatadas em quase 40% dos pacientes no mesmo estudo. Cabe ressaltar, que os estudos eram heterogêneos em relação ao desenho do estudo e ao regime de tratamento [7].
Por fim, um ensaio clínico randomizado avaliou a eficácia do uso de enoxaparina para prevenção de pré-eclâmpsia ou de incidência de recém-nascido pequeno para a idade gestacional em mulheres com histórico dessas condições. No total, 149 participantes foram incluídas na análise de resultados (72 recebendo tratamento padrão de alto risco mais enoxaparina e 77 recebendo apenas tratamento padrão de alto risco que inclui o uso de AAS). A maioria das participantes (151/156, 97%) recebeu aspirina. A adição de enoxaparina não teve efeito na taxa de pré-eclâmpsia e/ou pequeno para a idade gestacional: enoxaparina 18/72 (25%) vs sem enoxaparina 17/77 (22,1%) (razão de chances, 1,19; IC95%, 0,53-2,64). O uso de enoxaparina em adição ao tratamento padrão de alto risco não reduz o risco de recorrência de pré-eclâmpsia e de bebês pequenos para a idade gestacional em uma gravidez subsequente [8].

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
Enoxaparina Sódica	40 MG SOL INJ90 CT 2 SER VD INC PREENCHIDA X 0,4 ML + SIST SEGURANÇA		R$90,48	R$ 8.143,20

* 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 outubro de 2024, e aos dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo de uso da medicação pleiteada para o período de aproximadamente 180 dias, incluindo a solicitação de uso até o dia 06 de abril de 2025 (Evento 1, Laudo6).
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 [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 tiveram evento gestacional adverso 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 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 mutação de MTHFR não são esperados benefícios quanto a redução do risco de perda gestacional ou redução do risco de pré-eclâmpsia.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: ENOXAPARINA SÓDICA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Há evidência de boa qualidade metodológica que o uso de enoxaparina sódica na prevenção de complicações da gravidez em pacientes sem o diagnóstico de trombofilia não apresenta benefícios. Essa tecnologia já foi avaliada pela instância brasileira designada para tomar estas decisões (CONITEC) com recomendação de incorporação para tratamento de gestantes com trombofilia, deixando expresso que mutação no gene MTHFR não é mais considerado trombofilia. Naquele momento, foram avaliados aspectos técnicos e também econômicos desta decisão com ampla discussão com a sociedade.
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.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:
1. Harisha PN, Devi BI, Christopher R, Kruthika-Vinod TP. Impact of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism on neural tube defects. J Neurosurg Pediatr. outubro de 2010;6(4):364–7.
2. Shields LE, Goffman D, Caughey AB. ACOG practice bulletin: Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Obstet Gynecol. 2017;130(4):e168–86.
3. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia [Internet]. 2019. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2019/relatorio_trombofilia_gestacional.pdf
4. Venous thromboembolism in pregnancy and postpartum: Treatment - UpToDate [Internet]. Disponívelem:https://www.uptodate.com/contents/venous-thromboembolism-in-pregnancy-and-postpartum-treatment
5. Clinical Guides | Thrombosis Canada [Internet]. Disponível em: https://thrombosiscanada.ca/hcp/practice/clinical_guides
6. 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.
7. 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;(7):CD004734.
8. Groom KM, McCowan LM, Mackay LK, Lee AC, Said JM, Kane SC, et al. Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a history: a randomized trial. Am J Obstet Gynecol. março de 2017;216(3):296.e1-296.e14.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo os laudos apresentados (Evento 1 Laudo6 e Laudo7), a paciente em tela possui diagnóstico de trombofilia heterozigótica (MTHFR C677T), além disso, seu pai e irmã também apresentaram eventos trombóticos. A paciente se encontra gestante no momento e teve diagnóstico de pré-eclâmpsia em sua primeira gestação. Nestes termos solicita o provimento de enoxaparina sódica durante toda a gestação.
Em documento de indeferimento do sistema AME (Evento 1, OUT9), é informado que "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 HETEROZIGÓTICA no fator V de Leiden é classificada como trombofilia hereditária de baixo risco (PCDT, pág. 13) e, em conjunto com o histórico familiar de TEV, está preconizada anticoagulação PROFILÁTICA apenas após o parto por até 6 semanas. Na existência de critérios diagnósticos ainda não mencionados, ou mudança nos parâmetros até então declarados neste processo, realizar nova solicitação."
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. De acordo com boletim do Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia (ACOG), estudos recentes de metanálise têm contestado a associação entre mutação no gene MTHFR e o risco de tromboembolismo venoso em mulheres grávidas ou não grávidas. Embora a hiperhomocisteinemia tenha sido relatada anteriormente como um fator de risco modesto para tromboembolismo venoso (TEV), os dados atuais indicam baixo risco para TEV [1,2].
A gravidez e o puerpério (período pós-parto) são fatores de risco bem estabelecidos para eventos tromboembólicos, que ocorrem com prevalência de 1 em 1.600 gestantes. Estima-se que a incidência global de Tromboembolismo Venoso (TEV) esteja 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 [3–5].
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) [3].
A terapia de anticoagulação em gestantes que apresentam trombofilia está contemplada pelo Sistema Único de Saúde (SUS), conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para a Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia [3]. O protocolo prevê anticoagulação profilática e plena, com enoxaparina sódica na dose de 40 mg por via subcutânea (podendo ser ajustada, conforme o peso, para até 80 mg/dia) durante o pré-natal ou por até seis semanas no pós-parto nos casos de gestante com:
a) 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);
b) diagnóstico de SAF comprovado clínico e laboratorialmente; ou

c) trombofilia de alto risco e história de TEV em parente de primeiro grau.
No entanto, há casos em que a anticoagulação está prevista apenas por seis semanas a partir do parto (período pós-parto), como em gestantes que apresentam:
a) trombofilia de alto risco e sem história pessoal ou familiar de TEV;
b) trombofilia de baixo risco e com TEV em parente de primeiro grau (como no caso em tela); ou
c) histórico pessoal de TEV com baixo risco de recorrência (trauma, imobilização, cirurgia de longa duração, sem relação com anticoncepcional hormonal ou gravidez) [3].