Nota Técnica 352050

Data de conclusão: 22/05/2025 15:43:44

Paciente

Idade: 39 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Passo Fundo/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 352050

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 40 mg - uso contínuo. Aplicar 1 ampola subcutânea diariamente até 42 dias após o parto.

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: 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 (8).
Inicialmente cabe destacar que há escassez de dados sobre os diferentes tipos de TH, sendo algumas consideradas mais raras que outras. Tal situação leva os estudos a reunirem amostras de gestantes com a condição principal (TH), mas nem sempre é possível estratificar-las em subgrupos conforme a mutação presente, devido ao pequeno número de participantes que resulta por variantes/segmentação e a consequente impossibilidade de obter-se estimativas estatísticas confiáveis neste cenário.
Uma revisão sistemática (RS) com metanálise conduzida pelo grupo colaborativo Cochrane (9) avaliou se o tratamento anticoagulante melhora a chance de nascimento de bebês vivos em mulheres com história de pelo menos dois eventos gestacionais adversos (abortos espontâneos) com ou sem trombofilia hereditária. Foram incluídos 9 estudos randomizados ou quasi-experimentos que avaliaram o uso de HBPM (enoxaparina ou nadroparina em doses variadas) ou aspirina ou a combinação de ambas. As doses diárias de enoxaparina variaram entre 20mg e 40mg. Na comparação entre pacientes tratadas com HBPM ou nenhum tratamento, a análise sumarizadora dos dados (3 estudos, n=453) não demonstrou diferença significativa no risco relativo de nascimento de bebês vivos (risk ratio (RR) 1,23; IC95% 0,84 a 1,81), no entanto estes achados derivam de estudos de baixa qualidade. Nenhum tratamento afetou a ocorrência de eventos adversos obstétricos como parto prematuro, pré-eclâmpsia, restrição de crescimento intrauterino e malformações congênitas. No entanto, quase 40% das pacientes que receberam injeção de HBPM relataram reações cutâneas locais de dor, coceira e inchaço.
Resultado semelhante foi observado em outra RS com metanálise de ensaios clínicos randomizados, conduzida para avaliar o efeito da HBPM (com ou sem aspirina) comparado ao não uso de HBPM (com ou sem aspirina) em mulheres com TH e perda gestacional tardia (?10 semanas) ou recorrente (<10 semanas) (10). Através da sumarização dos resultados de 8 ensaios (n=483), não foi observado diferença nas taxas de bebês nascidos vivos entre o grupo que recebeu HBPM e o que não recebeu (relative risk (RR) 0,81; IC95% 0,55 a 1,19; P=0,28). O mesmo resultado, ou seja, ausência de diferença entre o grupo tratado com HBPM e o não tratado, se manteve quando a análise comparou tratadas e não tratadas em subgrupo de mulheres com TH e perda gestacional tardia (?10 semanas) (RR, 0,81; IC 95% 0,38 a 1,72; P=0,58) ou TH e perda gestacional recorrente precoce (?2 perdas <10 semanas) (RR, 0,97; IC 95% 0,80 a 1,19; P=0,79). Mesmo quando detectado elevada heterogeneidade, as análises de

sensibilidade calculadas que consideraram apenas estudos multicêntricos não demonstraram significância estatística ou mudança na direção da estimativa. A partir destes resultados, os autores concluíram que não há benefício no uso de HBPM como medida de prevenção para a perda gestacional recorrente em mulheres com TH.

Por fim, considera-se pertinente ao caso observar, detalhadamente, as evidências acerca do risco atribuído ao TEV associado à gravidez (TEVG) em gestantes com deficiência de proteína S. Uma RS com metanálise foi conduzida para apoiar a atualização de diretrizes clínicas sobre a prevenção de TEV associado à gravidez em gestantes com trombofilia sem TEV prévio (11). Ao todo 11 estudos observacionais (3 estudos de coorte e 8 casos-controle) analisaram o risco de TEV na presença de deficiência de proteína S em gestantes com histórico familiar de TEV (em parente de 1º grau) e foram elegíveis para a metanálise. Assim, foi possível observar que o risco absoluto de TEVG no pré-parto foi de 0,9% (ICr95% 0,0% a 3,7%) e no pós-parto de 4,2% (ICr95% 0,7% a 9,4%). Dessa forma, considerando o fato de que as diretrizes sobre prevenção de TEV na gravidez adotam um limiar de risco absoluto entre 1% e 3% para recomendar a profilaxia com HBPM no pré ou pós-parto; e que as estimativas referem-se apenas a gestantes com histórico familiar de TEV (em parente de 1º grau), os autores concluíram que a anticoagulação profilaxia com HBPM em mulheres com deficiência de proteína S e história familiar positiva para TEV deve ocorrer apenas até seis semanas após o parto.

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
Enoxaparina Sódica	40 MG SOL INJ CT 02 SER VD INC PREENC X 0,4 ML	123	R$ 91,48	R$ 11.252,04

* 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 da medicação pleiteada para o período gestacional restante (29 semanas) e até 42 dias após o parto (total 254 aplicações), considerando a idade gestacional na data do laudo médico apresentado, conforme referida data provável do parto (Evento 1, LAUDO12).

Não foram encontrados estudos de custo-efetividade, para a realidade brasileira, sobre o tratamento profilático de eventos tromboembólicos em gestantes com TH por deficiência de proteína S, ausência de histórico de tromboembolismo venoso e ocorrência de 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: não há evidência de benefício da

tecnologia em casos como o da parte autora. Há risco de eventos adversos, principalmente sangramento.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: ENOXAPARINA SÓDICA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Não há evidências científicas de que o tratamento com anticoagulantes para gestantes com trombofilia hereditária de baixo risco, caracterizada pela deficiência de proteína S, sem histórico pessoal ou familiar de TEV (parente de 1º grau), mesmo com a existência de evento gestacional adverso prévio, traga benefícios relevantes ao prognóstico do curso gestacional.
Apesar do histórico familiar de eventos adversos, não é possível afirmar que os mesmos foram ocasionados por evento tromboembólico, uma vez que as demais prováveis causas dos eventos não foram descartadas. O mesmo ocorre em relação aos achados observados na perda gestacional apresentada pela parte. Ainda, a partir das informações disponíveis nos autos, sugere-se que o abortamento prévio da parte tenha ocorrido durante o uso de enoxaparina.
Na hipótese de haver histórico familiar de TEV (parente de 1º grau) comprovado, segundo o PCDT para a Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia no âmbito do SUS (1), a condição da parte autora (deficiência de proteína S) torna-se elegível ao tratamento profilático anticoagulante com enoxaparina, por provimento administrativo, apenas pelo período de seis semanas a partir do parto.
Visto que não há exames laboratoriais compatíveis com a presença de trombofilia hereditária de alto risco ou síndrome antifosfolípide é, portanto, recomendado, a profilaxia não medicamentosa para trombose, como prevista para gestantes de baixo risco, o que não inclui o uso de medicamentos anticoagulantes como a enoxaparina (12).

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

1. 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.

2. 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.

3. Hsu LPR. A importância do metilfolato na prevenção dos defeitos abertos do tubo neural. FEMINA 2020;48(3): 134-8

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. 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.

6. 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/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2021/portal-portaria-conjunta-no-23-_pcdt_trombofilia_gestantes-republicacao_.pdf

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 in: 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;2014(7):CD004734. doi:10.1002/14651858.CD004734.pub4

10. Skeith L, Carrier M, Kaaja R, et al. A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia. Blood. 2016;127(13):1650-1655. doi:10.1182/blood-2015-12-626739

11. Croles FN, Nasserinejad K, Duvekot JJ, Kruip MJ, Meijer K, Leebeek FW. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis. BMJ. 2017;359:j4452. doi:10.1136/bmj.j4452

12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Atenção ao pré-natal de baixo risco. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. 318p. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cadernos_atencao_basica_32_prenatal.pdf

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 30 de agosto de

2024, informando estar em período gestacional sugerido de 11 semanas (data provável do parto 25 de março de 2025) e ser portadora de mutação de metileno-tetra-hidrofolato redutase, corroborado em exame laboratorial realizado em julho de 2021 (Evento 1, LAUDO12, EXMMED8, EXMMED17). Em demais exames de investigação para trombofilia, realizados na mesma época, foi identificado, inicialmente, dosagem de proteína S em níveis normais (92,1%), seguido de níveis discretamente reduzidos (54%) em novo exame realizado 10 dias após o primeiro (Evento 1, EXMMED7, EXMMED18). É descrito uso de enoxaparina em gestação ocorrida em 2022 (Evento 1, OUT20, INIC1) e histórico de um abortamento, na mesma época, por infarto em aproximadamente 10% de placa vilosa, vasculopatia obliterativa e corioamnionite, alterações demonstradas por exame anatomopatológico realizado em 28 de novembro de 2022 (Evento 1, EXMMED16). Além disso, é relatado eventos familiares envolvendo mãe com histórico de 2 abortamentos sem causa aparente e irmã com “o mesmo diagnóstico da parte” e histórico de parto prematuro por oligoidrâmnio (em gestação sem uso de enoxaparina) (Evento 1, ATESTMED11; Evento 15, LAUDO2, OUT3, OUT6). A parte possui negativa administrativa, frente à solicitação de acesso ao tratamento com enoxaparina, justificada pela ausência de critérios suficientes para trombofilia e alto risco para o desenvolvimento de tromboembolismo venoso; e ausência de histórico familiar de tromboembolismo venoso detalhado, preferencialmente, com exame de imagem, para a avaliação do acesso por trombofilia hereditária de baixo risco (este último restrito ao período de 6 semanas após o parto) (Evento1 CERTNEG14; EVENTO 15, CERTNEG4). Nesse contexto, pleiteia-se tratamento com enoxaparina durante toda a gestação e até 42 dias após o parto (Evento 1, RECEIT13).

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 (1). 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 (2). 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 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 (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). Neste 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 (4,5). Não há na literatura protocolos estabelecidos sobre o tratamento de pacientes gestantes com a mutação da MTHFR.

Em relação às trombofilias hereditárias (THs), essas 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 através de exames laboratoriais. A magnitude do risco de 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 (6,7). Apesar da preocupação com eventos

tromboembólicos na interface materno-placentária de baixo fluxo e suas consequentes complicações mediadas pela placenta, como perda da gravidez, morte fetal e pré-eclâmpsia, as evidências científicas disponíveis não demonstram um aumento desses desfechos adversos em gestantes com TH (7).

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 (6). 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 - condição do caso em tela; deficiência da proteína S ou C), informação diagnóstica que determinará se a anticoagulação será preconizada durante todo o ciclo gravídico-puerperal ou apenas durante o puerpério (6).

Além do diagnóstico de trombofilia, são considerados critérios de inclusão, segundo o PCDT da condição, a presença de 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); e a presença de história familiar (parente de 1º grau) de TH de alto risco ou baixo risco com TEV. Cabe observar que a mutação MTHFR não é contemplada no referido documento, uma vez que esta não é mais considerada uma trombofilia (6).