Nota Técnica 352054

Data de conclusão: 22/05/2025 15:47:54

Paciente

Idade: 45 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: A do 2° Núcleo de Justiça 4.0

Tecnologia 352054

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, 1 amp SC 2 x/dia - por 2 meses. Após, 1 amp SC 1 x/dia - até o final da gestação.

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) com atividade 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 (13).
Em consulta às bases de dados científicas, em março de 2025, não foi localizado estudo que tenha avaliado o efeito da tecnologia pleiteada em gestantes com ED e anticorpo aFS em nível não reagente ou indeterminado. Diante deste cenário, foram considerados os estudos que reuniram as características clínicas mais semelhantes ao caso em tela.
Uma revisão sistemática (RS) com metanálise conduzida pelo grupo colaborativo Cochrane (14) avaliou se o tratamento anticoagulante melhora a chance de nascimento de bebês vivos em mulheres com história de pelo menos dois abortos espontâneos inexplicáveis com ou sem trombofilia. 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 20 mg e 40 mg. 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, prurido e edema.
Em ensaio clínico randomizado (ECR) (15), pacientes gestantes com histórico de pelo menos dois abortamentos prévios inexplicados após exames de triagem negativos para trombofilias, foram randomizadas a receber placebo ou enoxaparina 40 mg. Foram incluídas apenas gestantes que não apresentavam e não possuíam parceiro genitor com alterações citogenéticas e anomalias anatômicas, assim como tivessem exames negativos para SAF, mutação do fator V de Leiden, mutação do gene da protrombina G20210A, deficiência de proteínas C e S e de antitrombina III. Eram excluídas pacientes com contraindicação ao uso da enoxaparina. A terapia antitrombótica era instituída precocemente até a 35ª semana gestacional. Das 256 gestantes randomizadas, aproximadamente 30% tinham mais de 35 anos de idade e 70% apresentavam pelo menos três abortamentos prévios. As taxas de nascidos vivos ao final do período de acompanhamento foram de 66,6% no grupo enoxaparina e 72,9% no grupo intervenção, representando uma diferença absoluta de risco de -6% (IC95% -17,1 a 5,1%; P=0,34), indicativa de ausência de benefício para o tratamento com enoxaparina.
Um ECR multicêntrico foi realizado em 14 instituições hospitalares na Alemanha e Áustria (16),

com mulheres com histórico de dois ou mais abortos espontâneos consecutivos e inexplicáveis (idade gestacional [IG]<12 semanas) ou um aborto tardio (IG>12 semanas) sem diagnóstico de trombofilia e gestação confirmada com IG entre 5 a 8 semanas. Ao todo 449 mulheres foram randomizadas sem cegamento em grupo controle (GC) (sem uso de placebo) e intervenção (GI). Ambos os grupos receberam polivitamínicos com ácido fólico, e, adicionalmente, o grupo intervenção recebeu HBPM até a semana gestacional 24. O desfecho primário do estudo foi a continuidade gestacional após a semana 24. Como desfechos secundários foram avaliados a taxa de nascimento e complicações no final da gravidez. Não houve diferença entre os grupos quanto à manutenção da gestação até a semana 24, evidenciado (86,8% no GI vs. 87,9% no GC; redução do risco absoluto -1,1%; IC95% -7,4% a 5,3%). Do mesmo modo, não houve diferença entre os grupos para o desfecho taxa de nascidos vivos (86% no GI e 86,7% no GC; redução de risco absoluto -0,7; IC, -7,3 a 5,9). Foram relatados como eventos adversos: 11 casos de restrição de crescimento intrauterino ou insuficiência placentária (5 no grupo HBPM), 9 casos de pré-eclâmpsia ou hemólise, nível elevado de enzimas hepáticas e síndrome de baixa contagem de plaquetas (HELLP) (3 no grupo HBPM) e 3 óbitos fetais intrauterinos (1 no grupo HBPM).

Por fim, uma RS com metanálise posterior a estes estudos (17), reuniu 7 ECRs e um total de 1849 pacientes. Neste estudo, quando comparado com placebo/observação, o uso de heparina não levou a maior chance de uma gestação bem sucedida (RR 0,69; IC95% 0,34 a 1,39; P=0,29) ou à ocorrência de pré-eclâmpsia (RR 1,1; IC95% 0,53 a 2,31; P=0,79).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
Enoxaparina Sódica	40 MG SOL INJ CT 2 SER VD TRANS PREENCH X 0,4 ML + SIST SEGURANÇA	146	R$ 90,48	R$ 13.210,08

* 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 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 33 semanas (291 doses, sendo 120 com 2 ampolas e 171 com 1 ampola), isto é, até o final da gestação (semana 40), considerando a idade gestacional na data do laudo médico apresentado (Evento 1, INF15).

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 (18). Cabe ressaltar que todas estas análises e estimativas consideraram gestantes com diagnóstico de trombofilia confirmado, conforme os critérios estabelecidos pelo PCDT da condição (1,18), 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 SAF, trombofilia hereditária ou histórico de tromboembolismo venoso, 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 com histórico de abortos inexplicáveis não há benefício na redução no risco de perda gestacional ou aumento na taxa de nascimento de bebês vivos com o uso da tecnologia pleiteada.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: ENOXAPARINA SÓDICA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Não há evidência científica de que o tratamento com anticoagulantes para gestantes sem eventos tromboembólicos prévios, critérios clínicos e laboratoriais suficientes para Síndrome Antifosfolípide ou trombofilias hereditárias, mesmo com histórico de uma perda gestacional inexplicável, incorra em alteração relevante ao prognóstico da gestação. Além disso, não foram localizados estudos que tenham avaliado a eficácia e a segurança do tratamento com anticoagulantes em gestantes com endometriose.
Visto que não há relato de eventos tromboembólicos prévio nos relatórios médicos da parte autora, tampouco alteração de parâmetros laboratoriais, em pelo menos dois exames com intervalo mínimo de 12 semanas, e critérios clínicos compatíveis com a Síndrome Antifosfolípide ou indício de outra trombofilia é, portanto, recomendado, a profilaxia não medicamentosa para trombose, como prevista para gestantes de baixo risco, prática que não inclui o uso de medicamentos anticoagulantes como a enoxaparina (19).

Há evidências científicas? Sim

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

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

2. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. N Engl J Med. 2018;378(21):2010-2021. doi:10.1056/NEJMra1705454

3. 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

4. Gómez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. J Autoimmun. 2014;48-49:20-25. doi:10.1016/j.jaut.2014.01.006

5. Erkan D, Ortel TL. Antiphospholipid syndrome: Diagnosis. UpToDate. 2024. Available in: https://www.uptodate.com/contents/antiphospholipid-syndrome-diagnosis?search=antiphospholipid%20syndrome&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1

6. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost. 2006;4(2):295-306. doi:10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x

7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 879, de 12 de julho de 2016. Aprova Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Endometriose. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt_endometriose_2016-1.pdf

8. Schenken RS. Endometriosis in adults: Pathogenesis, epidemiology, and clinical impact. 2024. Available in: https://www.uptodate.com/contents/endometriosis-in-adults-pathogenesis-epidemiology-and-clinical-impact?topicRef=134970&source=see_link

9. Ottolina J, Bartiromo L, Dolci C, et al. Assessment of Coagulation Parameters in Women Affected by Endometriosis: Validation Study and Systematic Review of the Literature. Diagnostics (Basel). 2020;10(8):567. Published 2020 Aug 7. doi:10.3390/diagnostics10080567

10. Violette CJ, Aberle LS, Anderson ZS, et al. Pregnancy with endometriosis: Assessment of national-level trends, characteristics, and maternal morbidity at delivery. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2024;299:1-11. doi:10.1016/j.ejogrb.2024.05.011

11. Friedman AM, D'Alton ME. Expert review: prevention of obstetrical venous thromboembolism. Am J Obstet Gynecol. 2021;225(3):228-236. doi:10.1016/j.ajog.2021.05.004

12. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. Blood Adv. 2018;2(22):3317-3359. doi:10.1182/bloodadvances.2018024802

13. (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

14. 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

15. Pasquier E, de Saint Martin L, Bohec C, et al. Enoxaparin for prevention of unexplained recurrent miscarriage: a multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial. Blood. 2015;125(14):2200-2205. doi:10.1182/blood-2014-11-610857

16. Schleussner E, Kamin G, Seliger G, et al. Low-molecular-weight heparin for women with unexplained recurrent pregnancy loss: a multicenter trial with a minimization randomization scheme. Ann Intern Med. 2015;162(9):601-609. doi:10.7326/M14-2062

17. Yan X, Wang D, Yan P, Li H. Low molecular weight heparin or LMWH plus aspirin in the treatment of unexplained recurrent miscarriage with negative antiphospholipid antibodies: A meta-analysis of randomized controlled trial. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2022;268:22-30. doi:10.1016/j.ejogrb.2021.10.036

18. 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

19. 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: TelessaudeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudos médicos, a parte autora encontra-se em período gestacional, na época com 7 semanas, e possui os diagnósticos de endometriose profunda com comprometimento de reto alto, evidenciado por exame de ressonância magnética, e Síndrome Antifosfolípide (SAF), com uma dosagem de anticorpo antifosfatidilserina (aFS) nos níveis: IgG 13,0 GPL, IgM 9,2 MPL e IgA 8,4 APL, realizado em outubro de 2024 (Evento 1 LAUDO13, INF15, EXMMED5, EXMMED7, EXMMED9, EXMMED10, EXMMED11). Possui histórico de uma perda gestacional, ocorrida por volta da 7ª semana de gestação (Evento 1 EXMMED6). Não há informações sobre história pessoal ou familiar de tromboembolismo venoso e arterial. Para prevenir a ocorrência de eventos tromboembólicos e complicações, recebeu a indicação de uso diário de enoxaparina durante toda a gestação (Evento 1 RECEIT12). Frente à tentativa de acesso ao tratamento por provimento administrativo, encaminhada à Secretaria da Saúde do Estado do Rio Grande do Sul (SES RS), houve a

necessidade de complementação de documentos médicos e ajuste de dosagem prescrita, conforme previstos no PCDT da condição (1), sendo assim atribuído o status de “incompleto” a esta solicitação (Evento 1, INIC1, Página 1 e INF16). Nesse contexto, é pleiteado provimento jurisdicional do tratamento com enoxaparina sódica.

A Síndrome Antifosfolípide (SAF) é uma doença autoimune em que anticorpos específicos (anticorpos antifosfolípides - aPLs) são responsáveis por gerar alterações celulares que levam à predisposição para ocorrência de eventos tromboembólicos (2). Na SAF tanto vasos arteriais quanto venosos podem ser afetados, sendo a trombose venosa profunda (TVP) de membro inferior, o tromboembolismo pulmonar (TEP), o acidente vascular cerebral (AVC) encefálico, a perda fetal após a 10 semanas de gestação normal, as perdas gestacionais repetidas antes de 10 semanas e o parto prematuro (antes de 34 semanas) por eclâmpsia, as manifestações clínicas que caracterizam a síndrome (2,3). Apesar da gravidez e do puerpério representarem períodos associados ao aumento do risco de trombose, na presença de SAF esse risco é considerado alto (3).

O diagnóstico da SAF é feito a partir de um quadro clínico compatível com a doença, associado à identificação, em exame laboratorial, de algum anticorpo próprio da doença (anticoagulante lúpico, anticardiolipina, antibeta-2-glicoproteina) em títulos moderados a altos (> 40 UI GLP ou U-MPL). A positividade para estes anticorpos deve ser confirmada por 2 dosagens com intervalo mínimo de 12 semanas entre elas (1,4), a fim de descartar positividade ou elevação transitória, como em casos de infecção por exemplo (5). Cabe observar que o anticorpo antifosfatidilserina, apresentado pela parte autora, é considerado um anticorpo não critério para o diagnóstico de SAF, por não ser específico nesse grupo de pacientes, podendo, consequentemente, reduzir a especificidade diagnóstica (6)

O tratamento da SAF consiste no uso profilático ou pleno de anticoagulantes, a depender da presença de trombose vascular e do histórico de TEV, administrado durante o período pré-natal e por até 6 semanas após o parto; e no manejo das complicações vasculares, conforme descreve o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) para a prevenção de tromboembolismo venoso em gestantes com trombofilia, no âmbito do SUS (1). Para gestantes sem história prévia de trombose indica-se o uso da combinação de enoxaparina com ácido acetilsalicílico (AAS), enquanto para aquelas que apresentam SAF ou pelo menos 2 episódios prévios de TEV o tratamento prevê anticoagulação plena (1).

Ainda no referido PCDT (1), é indicado o uso de anticoagulação (enoxaparina sódica) para prevenção de TEV durante o ciclo gravídico-puerperal em gestantes 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); história familiar (parente de 1º grau) de trombofilia hereditária de alto risco ou baixo risco com TEV. Cabe observar que o PCDT, não contempla a presença de mutação da metileno tetrahidrofolato redutase (MTHFR), uma vez que tal mutação não é mais considerada uma trombofilia (1).

A endometriose (ED) é uma doença ginecológica caracterizada pelo desenvolvimento e crescimento benigno de implantes (estroma e glândulas endometriais) fora da cavidade uterina, o que resulta numa reação inflamatória crônica (7,8). É categorizada como ED profunda, quando estende-se até o peritônio, podendo envolver septo retrovaginal, segmentos do intestino grosso e bexiga, entre outras estruturas. ED pode levar a infertilidade (8), assim como estar associada a alterações sutis do sistema de coagulação periférica (9). No entanto, durante a gestação, pode haver regressão das lesões e da dor abdominal. A influência da ED nos resultados obstétricos, relacionados ao parto e morbidade materna ainda não é completamente compreendida, sendo considerada, por vezes, controversa. Achados mais robustos sugerem que a ED pode estar associada a desfechos desfavoráveis como placenta prévia, parto

cesáreo ou prematuro e nascimento de bebê com baixo peso ao nascer (8). Um estudo transversal de base populacional observou que gestantes com ED apresentaram chance aumentada de evento tromboembólico, quando comparado a gestantes sem ED. A inflamação sistêmica presente na ED foi sugerida como mecanismo fisiopatológico de risco para o tromboembolismo (10). Entretanto, as atuais diretrizes sobre tratamento profilático de tromboembolismo na gestação, não incluem recomendações para gestantes unicamente com o diagnóstico de ED (11,12).