Nota Técnica 352502

Data de conclusão: 23/05/2025 13:23:50

Paciente

Idade: 31 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Nova Hartz/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 352502

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 40 mg subcutânea, aplicar 1 vez ao dia durante toda a gestação e até 40 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 (6).
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 (7) avaliou se o tratamento anticoagulante melhora a chance de nascimento de bebês vivos em mulheres com história de pelo menos dois eventos gestacionais adversos (definido como abortos espontâneos inexplicáveis) 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) (8). 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 mutação heterozigótica da protrombina G20210A. 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 (9). Ao todo 15 estudos observacionais (estudos de coorte e 10 casos-controle) analisaram o risco de TEV na presença de mutação heterozigótica da protrombina G20210A, condição do caso em tela, e foram elegíveis para a metanálise. Assim, foi possível observar que o risco absoluto geral de TEVG foi de 0,9% (ICr95% 0,2% a 2,0%), enquanto no pré-parto o risco foi de 0,0% (ICr95% 0,0% a 0,2%) e no pós-parto de 0,9% (ICr95% 0,2% a 2,0%). Quando foi considerado o histórico familiar de TEV (em parente de 1º grau), o risco absoluto de TEVG foi superior aquele observado para gestantes que não possuíam esse histórico (1,0% versus 0,8%, respectivamente). 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 os dados disponíveis para essa mutação apresentaram limitações importantes (pequeno tamanho amostral e ausência de dados) que distorceram outras estimativas calculadas, os autores concluíram que não foi possível chegar a uma recomendação de uso sobre HBPM para gestantes que possuem essa mutação, no entanto, observaram que, em geral, não é necessário realizar a anticoagulação profilática em gestantes que apresentam apenas mutação heterozigótica da protrombina G20210A.

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
Enoxaparina Sódica	40 MG SOL INJ139 CT 02 SER VD INC PREENC X 0,4 ML		R$ 91,48	R$ 12.715,72

* 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 (34 semanas) e até 40 dias após o parto (total 278 aplicações), considerando a idade gestacional na data do laudo médico apresentado (Evento 1, LAUDO13).

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, porém ressalta que a mutação da metileno tetrahidrofolato redutase (MTHFR) não está contemplado neste protocolo, uma vez que não é mais

considerada como trombofilia (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: 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: Não 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 apenas pela mutação G20210A heterozigótica no gene da protrombina, sem histórico pessoal ou familiar de TEV (parente de 1º grau), mesmo com a existência de evento gestacional adverso prévio sem causa aparente, traga benefícios relevantes ao prognóstico do curso gestacional.
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 (mutação heterozigótica no gene da protrombina) 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 (10).

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. 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. 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

6. (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

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

8. 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

9. 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

10. 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: Segundo laudo médico, datado de 20 de maio de 2024, a parte autora encontra-se na 6ª semana gestacional (+4 dias) e possui o diagnóstico de trombofilia hereditária, evidenciado pela mutação G20210A heterozigótica no gene da protrombina. É descrito histórico de abortamento de repetição, sem detalhamento sobre número de eventos, idade gestacional do ocorrido e laudo de exame sobre investigação de causa provável (Evento

1, LAUDO13, EXMMED8, EXMMED10, EXMMED11). Nesse contexto, foi prescrito uso de enoxaparina por toda a gestação e até 40 dias após o parto (Evento 1, LAUDO13, RECEIT15), medicamento pleiteado neste processo. Em negativa administrativa frente à solicitação de acesso ao tratamento, enviada à Secretaria de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul, é informado sobre a ausência de critérios suficientes que identifiquem a trombofilia e o alto risco para o desenvolvimento de tromboembolismo venoso (Evento 1, PROCADM9). Em junho de 2024 foi concedido tutela de urgência ao tratamento pleiteado (Evento 4, DESPADEC1).

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).

A trombofilia hereditária (TH) 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 (1,5). 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, pré-eclâmpsia, comprometimento do crescimento fetal e descolamento prematuro da placenta, as evidências científicas disponíveis não demonstram um aumento desses desfechos adversos em gestantes com TH (5).

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 (1). 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 C ou da proteína S), informação diagnóstica que determinará se a anticoagulação será preconizada durante todo o ciclo gravídico-puerperal ou apenas durante o puerpério.

Além do diagnóstico, são considerados critérios de inclusão, segundo o PCDT da condição (1), 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 da metileno-tetra-hidrofolato redutase (MTHFR) não é contemplada no referido documento, uma vez que tal mutação não é mais considerada uma trombofilia (1).