Nota Técnica 363922

Data de conclusão: 16/06/2025 15:33:16

Paciente

Idade: 43 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Rio Grande/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 363922

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 40mg - aplicação de uma ampola por dia na gestação 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: 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: 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 (9).
Uma revisão sistemática (RS) com metanálise conduzida pelo grupo colaborativo Cochrane (10) 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 (quando o investigador escolhe ativamente e não de maneira aleatória a intervenção a ser ministrada; esse é um delineamento que apresenta um alto potencial para vieses sistemáticos) 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.
Em ensaio clínico randomizado (ECR) (11), pacientes gestantes com histórico de pelo menos 2 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 Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide, 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 3 abortamentos prévios. As taxas de nascidos vivos ao final do período de acompanhamento foi de 66,6% no grupo enoxaparina e 72,9% no grupo intervenção, representando uma diferença de risco não significativa (-6%; IC95% -17,1 a 5,1%; p=0,34), ou seja, ausência de benefício para o tratamento com enoxaparina.
O estudo ALIFE2 (12) é um ensaio clínico controlado, randomizado e aberto com mulheres entre 18 e 42 anos, que tiveram duas ou mais perdas gestacionais e trombofilia hereditária

confirmada. As mulheres foram aleatoriamente designadas (1:1) para usar HBPM em baixa dosagem ou não, após apresentarem um teste de gravidez de urina positivo. A HBPM foi iniciada na 7ª semana de gestação ou antes e continuou até o final da gestação. A principal medida de desfecho foi a taxa de nascidos vivos, avaliada em todas as mulheres com dados disponíveis. A taxa de nascidos vivos foi de 72% (116), no grupo HBPM e de 71% (112), no grupo de tratamento padrão (razão de chances ajustada 1,08, IC de 95% 0,65 a 1,78). Na comparação de ambos os grupos, a HBPM não resultou em maiores taxas de nascidos vivos em mulheres que tiveram duas ou mais perdas gestacionais e trombofilia hereditária confirmada. Sendo assim, os autores do estudo não recomendam o uso de HBPM em mulheres com perdas gestacionais recorrentes e trombofilia hereditária, e, ainda, desaconselham o rastreamento de trombofilia hereditária em mulheres com perdas gestacionais recorrentes (12).

Um ECR multicêntrico foi realizado em 14 instituições hospitalares na Alemanha e Áustria (13), 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 [86,8% no GI versus 87,9% no GC; redução do risco absoluto (diferença absoluta dos riscos de um evento entre a população exposta e não exposta) -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 mulheres do grupo HBPM), 9 casos de pré-eclâmpsia ou hemólise, nível elevado de enzimas hepáticas e síndrome de baixa contagem de plaquetas (HELLP) (3 mulheres do grupo HBPM) e 3 óbitos fetais intrauterinos (1 mulher do grupo HBPM).

Por fim, uma RS com metanálise posterior a estes estudos (14), 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).

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
Enoxaparina	100 MG/ML SOL INJ CX 1 SER VD TRANS X 0,4 ML + SIST SEGURANÇA	142	R$ 46,47	R$ 6.598,74

* 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 maio de 2025, e aos dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo de 142 aplicações do medicamento pleiteado. Destaca-se que o cálculo considerou o número de doses prescritas, a idade gestacional e a data prevista do parto (26/09/25) da parte autora, juntados aos autos (Evento 1, LAUDO12, Página 1; Evento 1, FORM14, Página 4; Evento 1, RECEIT11, Página 1).
Não foram encontrados estudos de custo-efetividade, para a realidade brasileira, sobre o tratamento profilático de eventos tromboembólicos em gestantes com ou sem trombofilia hereditária ou SAF comprovado laboratorialmente, que tiveram 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 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. 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 existem evidências científicas de que o tratamento com anticoagulantes para gestantes com ou sem trombofilia hereditária ou síndrome antifosfolípide, mesmo com histórico de pelo menos dois abortamentos sem causa aparente, incorra em alteração relevante ao prognóstico do curso gestacional.
A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) refere em seu PCDT (1) que a investigação laboratorial (rastreamento) de trombofilias deve ser efetuada apenas em casos de mulheres com história pessoal de TEV, com ou sem fator de risco recorrente e sem teste de trombofilia prévio; mulheres com história familiar de trombofilia hereditária em parentes de primeiro grau (apenas investigar trombofilias hereditárias) ou mulheres com história clínica compatível com Síndrome Antifosfolipídeo. Idealmente, os exames laboratoriais devem ser solicitados em pacientes antes da gravidez, que não estão em uso de anticoagulantes nem de terapia hormonal, devendo ser evitada a investigação de TEV na fase aguda da trombose, principalmente com os exames de proteína C, S e antitrombina III.
Nos autos do processo (Evento 1, INIC1, Página 1), o defensor público federal menciona que foi formulado o pedido de concessão da via administrativa, e apesar do medicamento estar incorporado no âmbito do SUS justamente para a situação clínica da autora, sobreveio o indeferimento. De acordo com a avaliação técnica, referente à solicitação administrativa do medicamento pleiteado, o indeferimento ocorreu, pois não foram anexados documentos que comprovem a condição de trombofilia hereditária ou adquirida. Ademais, foi sugerido seguir o fluxograma do PCDT para diagnóstico e critérios de tratamento (Evento 1, INDEFERIMENTO10, Página 1).
Considerando os documentos dos autos do processo e a classificação de trombofilia

hereditária do fluxograma do PCDT (1), enquadra-se a parte autora em gestante, sem história pessoal de TEV, sem diagnóstico de SAF, com trombofilia de baixo risco (mutação heterozigótica para o gene de protrombina e deficiência de proteína S) e sem TEV em parente de primeiro grau.
O formulário médico de solicitação de enoxaparina para prevenção de tromboembolismo venoso em gestantes com trombofilia do Estado do Rio Grande do Sul (15) é um dos documentos requisitados para solicitação do medicamento pleiteado por via administrativa. No caso de trombofilia hereditária de baixo risco (caso em tela), é preciso também provar a existência de TEV em parente de primeiro grau, por meio de exame de ultrassonografia Doppler colorido de vasos ou tomografia ou RNM do parente de primeiro grau ou laudo detalhado da história clínica do parente de primeiro grau (documentos estes que não foram mencionados e/ou apresentados nos autos do processo).
Sendo assim, de acordo com o fluxograma do PCDT da CONITEC (1), para ter acesso ao medicamento pleiteado, no caso de trombofilia hereditária de baixo risco, sem história pessoal de TEV e sem diagnóstico de síndrome antifosfolípide (caso em tela), é preciso comprovar história familiar com TEV (parente de 1º grau). O fornecimento de enoxaparina, nesse caso, é apenas para anticoagulação profilática no pós-parto.
É importante mencionar que o tratamento completo pleiteado (uso de enoxaparina sódica 40mg na gestação e após o parto) é disponibilizado via SUS para gestantes sem história pessoal de TEV e sem diagnóstico de síndrome antifosfolípide (similar ao caso em tela), apenas se houver trombofilia hereditária de alto risco (mutação homozigótica para o fator V de Leiden; ou mutação homozigótica para o gene da protrombina; ou deficiência da antitrombina III; mutações heterozigóticas para o fator V de Leiden e do gene da protrombina associadas) e comprovação de TEV em parente de primeiro grau. Estes dois últimos critérios não dizem respeito ao caso analisado.
Visto que não há relato de eventos tromboembólicos nos relatórios da paciente, tampouco exames laboratoriais que demonstrem alteração de parâmetros compatíveis com síndrome antifosfolípide ou trombofilia hereditária de alto risco 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 (16). Sendo assim, no contexto do caso em tela, não se inclui o uso de medicamentos anticoagulantes como a enoxaparina, nem no pré-natal sequer no pós-parto. Nessa situação, recomenda-se a vigilância clínica constante, com acompanhamento regular.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 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
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
Clinical Guides. Thrombosis Canada - Thrombose Canada. 2013. Available in: https://thrombosiscanada.ca/clinicalguides/
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

Tulanti T, Al-Fozan HM. Recurrent pregnancy loss: Management. UpToDate. 2023. Available in:https://www.uptodate.com/contents/recurrent-pregnancy-loss-management?search=enoxaparin%20AND%20abortion&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

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

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

CONITEC. Relatório de Recomendação: Enoxaparina para gestantes com trombofilia [Internet]. 2018. [citado em 12 de maio de 2025]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2018/relatorio_enoxaparina_gestantes-com-trombofilia.pdf

(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

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

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

Quenby S, Booth K, Hiller L, et al. Heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia (ALIFE2): an international open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2023;402(10395):54-61.

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

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

ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL. Famácia DigitalRS. Enoxaparina sódica. Formulário Médico para solicitação de Enoxaparina para Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes Com Trombofilia Disponivel em:< https://saude.rs.gov.br/upload/arquivos/202404/09113912-formulario-medico-para-solicitacao-de-enoxaparina-versao-09-04-2024.pdf>

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 é gestante de alto risco (com aproximadamente 21 semanas, na data deste documento) e portadora de trombofilia de baixo risco. Está na terceira gestação (GIII) e apresentou um aborto com 30 semanas de gestação (PI natimorto), além de doença hipertensiva específica da gestação (DHEG), restrição de crescimento intrauterino (RCIU) e síndrome de HELLP. Em exames de avaliação de trombofilia foi detectado Proteína "S" livre e funcional baixas, fator VIII elevado (Evento 1, EXMMED15, Página 23), transaminases hepáticas elevadas (Evento 1, EXMMED15, Página 18), mutação do gene protrombina G20210A heterozigoto (Evento 1, EXMMED15, Página 20) e polimorfismo do PAI – 1 homozigoto 4G/4G (Evento 1, EXMMED15, Página 21). Nessa situação, pleiteia o tratamento com o medicamento enoxaparina sódica 40mg, com a aplicação de uma ampola por dia na gestação e, após o parto, durante mais 40 dias (Evento 1, RECEIT11, Página 1).
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).
Abortamentos espontâneos ocorrem com frequência estimada entre 10% e 15% em gestações antes da 20ª semana gestacional. Após 2 perdas gestacionais a chance de um novo abortamento aumenta para aproximadamente 17% a 31%. Felizmente é 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).
O manejo do abortamento espontâneo recorrente e inexplicável é desafiador e, geralmente, baseado em experiência clínica, uma vez que a literatura científica carece de dados de alta qualidade. 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).