Nota Técnica 385308

Data de conclusão: 05/08/2025 11:31:54

Paciente

Idade: 32 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Três de Maio/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 385308

CID: D68.8 - Outros defeitos especificados da coagulação

Diagnóstico: Outros defeitos especificados da coagulação (D68.8)

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 60mg, 1x ao dia (subcutânea), durante toda a gestação, até 40 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? 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. Além disso, não foi encontrado estudo que contemplasse amostra de gestantes com as condições apresentadas pelo caso em tela, sendo elas: mutação no fator V de Leiden (heterozigoto); mutação no gene da MTHFR (heterozigoto); ausência de histórico de abortos; sem histórico familiar de trombofilia; sem histórico pessoal ou familiar de TEV. Dessa forma, os principais cenários em tela foram avaliados separadamente.
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. O tratamento com HBPM e aspirina aumentou significativamente o risco de sangramento em um estudo.
Considera-se pertinente ao caso observar as evidências acerca do risco atribuído ao TEV associado à gravidez (TEVG) em gestantes com mutação heterozigótica no FVL. Para estimar a relação entre gestantes com trombofilias e os riscos de TEV, perda gestacional precoce, pré-eclâmpsia e restrição do crescimento intrauterino, foi conduzida uma revisão sistemática que incluiu 79 estudos (8). A análise demonstrou que os riscos para TEV entre os diferentes tipos de trombofilias variaram em uma razão de chances (OR) entre 0,74 e 34,40, sendo de 8,32

(IC95% 5,44-12,70) para gestantes heterozigotas para o FVL, como no caso em tela. O maior risco de TEV, no entanto, foi observado em portadores homozigotos FVL que apresentaram um OR de 34,4 (IC95% 9,86–120,05). Os resultados do estudo indicaram que todas as trombofilias hereditárias estão associadas a um risco aumentado para TEV e outras complicações gestacionais. No entanto, considerando que a incidência basal de TEV na gravidez é de aproximadamente 1 em 1.000, os riscos relativos observados correspondem a riscos absolutos que permanecem modestos, sendo de 3,4% para homozigotos FVL e 0,8% para heterozigotos FVL.

Outra revisão sistemática 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 28 estudos observacionais (17 estudos de coorte e 11 casos-controle) analisaram o risco de TEV na presença de heterozigose FVL em gestantes com histórico familiar de TEV (em parente de 1º grau) e foram elegíveis para a metanálise. Assim, observou-se que o risco absoluto geral de TEVG foi de 1,1% (ICr95% 0,3% a 1,9%), o risco absoluto de TEVG no pré-parto foi de 0,4% (ICr95% 0,1% a 0,9%) e no pós-parto de 2,0% (ICr95% 0,9% a 3,7%). 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 heterozigose FVL e história familiar positiva para TEV, diferente do caso em tela, deve ocorrer apenas até seis semanas após o parto.

Por fim, um ensaio clínico randomizado com o nome de ALIFE-2, publicado em 2023, avaliou o uso de HBPM profilática para pacientes com trombofilia e pelo menos dois abortamentos prévios (13). Neste estudo, 326 pacientes foram randomizadas para receber HBPM ou placebo, com tratamento iniciado antes da gestação ou até 7 semanas de idade gestacional e mantido até o parto. O desfecho primário (taxa de nascidos vivos) foi de 72% no grupo HBPM e 71% no grupo placebo (RR 1,08, IC 95%: 0,65–1,78). Não houve diferença significativa nos eventos adversos, incluindo episódios de sangramento, trombocitopenia ou reações cutâneas. O estudo concluiu que a HBPM não aumentou a taxa de nascidos vivos em mulheres com abortos recorrentes e trombofilia hereditária, não apoiando o uso rotineiro de HBPM nesse contexto.

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
Enoxaparina Sódica	60 MG SOL INJ40 CT 6 SER VD TRANS PREENCH X 0,6 ML + SIST SEGURANÇA		R$ 432,18	R$ 17.287,20

* 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 à tabela CMED em julho de 2025 e com os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo do medicamento pleiteada para o período gestacional restante (28 semanas) e até 40 dias após o parto (total 236 aplicações), considerando a idade gestacional no exame de ultrassonografia obstétrica (Evento 1, OUT6).
Não foram encontrados estudos de custo-efetividade, para a realidade brasileira, sobre o tratamento profilático de eventos tromboembólicos em gestantes com TH por heterozigose FVL. 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: Indeterminado no que diz respeito à redução do risco de perda gestacional e TEV em casos como o da parte autora.

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 apenas pela heterozigose FVL, sem histórico pessoal ou familiar de TEV (parente de 1º grau), traga benefícios relevantes ao prognóstico do curso gestacional. Ainda, há evidência de boa qualidade metodológica que demonstra que não há benefício do uso de HBPM mesmo em casos de pacientes com trombofilia e histórico de abortamentos espontâneos.
Visto que não há relato de eventos tromboembólicos nos relatórios da paciente, 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. 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.

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. 26 de outubro de 2017;359: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: A parte autora, com 30 anos de idade, é gestante com aproximadamente 12 semanas (Evento 1, OUT6) e possui diagnóstico de trombofilia hereditária de baixo risco, evidenciado pela mutação no fator V de Leiden (heterozigoto). Também possui mutação no gene da MTHFR, que não é considerada uma trombofilia (C677T e A1298C heterozigoto, Evento 36, EXMMED2). Apresenta ausência de anticoagulante lúpico, não reagente para anticardiolipinas IgG e IgM, níveis de proteína C e S dentro dos valores de referência e anti-beta2glicoproteína 1 IgG de 19 Elia U/mL e IgM de 3,4 Elia U/mL (Evento 36, EXMMED2). Está em sua terceira gestação, sendo que o nascimento da primeira gestação ocorreu com 35+6 por

restrição de crescimento intrauterino (Evento 30, LAUDO2). Não há informações quanto a história familiar de trombofilia. Neste contexto, pleiteia o fornecimento de enoxaparina para toda gestação e até 40 dias após o parto.

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).

As trombofilias hereditárias (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 - condição do caso em tela; mutação heterozigótica para o gene da protrombina; 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).