Nota Técnica 396496

Data de conclusão: 29/08/2025 08:54:26

Paciente

Idade: 42 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: 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 396496

CID: D68.2 - Deficiência hereditária de outros fatores de coagulação

Diagnóstico: deficiência hereditária de outros fatores de coagulação (D68.2)

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: Clexane (enoxaparina sódica) 60 mg, durante a gravidez e no puerpério (seis semanas).

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 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).

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 (9). 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 a 12,70) para gestantes heterozigotas para o fator V de Leiden, como no caso em tela. O maior risco de TEV, no entanto, foi observado em portadores homozigotos fator V de Leiden 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 do fator V de Leiden e 0,8% para heterozigotos do fator V de Leiden.

Outra revisão sistemática com metanálise foi conduzida para apoiar a atualização de diretrizes clínicas sobre a prevenção de TEV associado à gravidez (TEVG), em gestantes com trombofilia sem TEV prévio (10). Ao todo 28 estudos observacionais (17 estudos de coorte e 11 casos-controle) analisaram o risco de TEV na presença de heterozigose do fator V de Leiden 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% (IC95% 0,3% a 1,9%), o risco absoluto de TEVG no pré-parto foi de 0,4% (IC95% 0,1% a 0,9%) e no pós-parto de 2,0% (IC95% 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 do fator V de Leiden e história familiar positiva para TEV deve ocorrer apenas até seis semanas após o parto.

Para avaliar o efeito da heparina de baixo peso molecular (HBPM), com ou sem ácido acetilsalicílico, em mulheres com TH e histórico de perda gestacional tardia (?10 semanas) ou recorrente (<10 semanas), foi realizada uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados (11). A análise incluiu 8 ensaios clínicos, envolvendo um total de 483 participantes. Os resultados não indicaram diferença significativa nas taxas de nascidos vivos

entre os grupos que receberam e os que não receberam HBPM (RR 0,81; IC95% 0,55 a 1,19; P=0,28). Essa ausência de benefício foi mantida nas análises por subgrupo, tanto para mulheres com TH e perda gestacional tardia (RR 0,81; IC95% 0,38 a 1,72; P=0,58) quanto para aquelas com TH e perda gestacional recorrente precoce (?2 perdas <10 semanas) (RR 0,97; IC95% 0,80 a 1,19; P=0,79). Mesmo diante de uma elevada heterogeneidade entre os estudos, análises de sensibilidade considerando apenas estudos multicêntricos não demonstraram significância estatística nem alteração na direção das estimativas. Com base nesses achados, os autores concluíram que o uso de HBPM não oferece benefícios como estratégia de prevenção da perda gestacional recorrente em mulheres com TH.

Em 2020, foi realizada uma revisão sistemática com metanálise para atualizar as evidências sobre a segurança e eficácia da enoxaparina na gestação (12). A análise incluiu 24 estudos, porém apenas dois abordavam especificamente o uso de tromboprofilaxia. Como resultado, concluiu-se que ainda há escassez de estudos avaliando a eficácia da enoxaparina na prevenção do tromboembolismo e na tromboprofilaxia durante a gestação, dificultando uma avaliação definitiva sobre seu benefício nessas condições. No entanto, ao analisar outros desfechos, observou-se que, em pacientes com histórico de perda gestacional recorrente, o uso de enoxaparina foi associado a menores taxas de perda gestacional em comparação com controles não tratados (RR 0,58; IC95% 0,34 a 0,96). Resultados semelhantes foram encontrados ao comparar enoxaparina associada ao ácido acetilsalicílico com ácido acetilsalicílico isoladamente (RR 0,42; IC95% 0,32 a 0,56), e enoxaparina isolada com ácido acetilsalicílico isoladamente (RR 0,39; IC95% 0,15 a 1,01). No entanto, foi observada uma heterogeneidade significativa entre os estudos ($I^2 > 60$), o que limita a interpretação dos resultados. Em relação à segurança, o estudo apontou que eventos hemorrágicos foram relatados com maior frequência no grupo tratado com enoxaparina em comparação com controles não tratados (RR 1,35; IC95% 0,88 a 2,07), embora essa diferença não tenha sido estatisticamente significativa. Por outro lado, os eventos hemorrágicos foram menos frequentes no grupo tratado com enoxaparina em comparação ao grupo que recebeu apenas ácido acetilsalicílico (RR 0,93; IC95% 0,62 a 1,39). Eventos tromboembólicos, trombocitopenia e teratogenicidade foram raramente relatados.

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
ENOXAPARINA SÓDICA	60 MG SOL INJ15 SC/IV CT 10 SER PREENC VD TRANS X 0,6 ML + SIST SEGURANÇA		R$ 692,63	R$ 10.389,45
ENOXAPARINA SÓDICA	60 MG SOL INJ1 SC/IV CT 2 SER PREENC VD TRANS X 0,6 ML + SIST SEGURANÇA		R$ 145,51	R$ 145,51
Total				R$ 10.534,96

* 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 agosto de 2025, e aos dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo da medicação pleiteada para o período gestacional restante (15 semanas e 5 dias) e até 6 semanas após o parto (total aproximado de 152 aplicações), considerando a idade gestacional na data do laudo médico apresentado e conforme referida data provável do parto estimada para 10/12/2025.
A CONITEC, em seu relatório de recomendação, realizou avaliação econômica para o uso de enoxaparina em gestantes e puérperas considerando como desfecho de efetividade o sucesso da gestação, com o nascimento a termo ou pré-termo (7). A análise de custo-efetividade da enoxaparina em comparação com ácido acetilsalicílico e ácido acetilsalicílico+enoxaparina, em mulheres com trombofilia hereditária ou adquirida, com ou sem história de abortos prévios mostrou que o uso da enoxaparina em comparação com ácido acetilsalicílico custaria R$ 3.466,42 a mais para o tratamento de cada gestante com trombofilia, sendo a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R$ 11.074,81 por nascido vivo. A estratégia ácido acetilsalicílico + enoxaparina foi dominada, pois apresentou maior custo e menor efetividade que a enoxaparina isoladamente. A análise de sensibilidade mostrou que a variável que mais altera o resultado final é o custo da enoxaparina. Em relação ao impacto orçamentário, a incorporação da enoxaparina no SUS acarretaria uma despesa adicional estimada entre R$ 7.839.022,67 e R$ 17.739.592,58 no período de cinco anos.
Não foram encontrados estudos de custo-efetividade, para a realidade brasileira, especificamente sobre o tratamento profilático de eventos tromboembólicos na condição em tela. 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) (13,14).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Incerto no que diz respeito à redução do risco de perda gestacional em comparação com a ausência de tratamento.

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 heterozigose do fator V de Leiden (como no caso da parte autora), traga benefícios relevantes ao prognóstico do curso gestacional em questão. Dessa forma, visto que não há relato de eventos tromboembólicos nos relatórios da paciente, recomenda-se, portanto, a profilaxia não medicamentosa para TEV, conforme previsto para gestantes de baixo risco sem histórico de TEV em parente de 1º grau.

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. PORTARIA CONJUNTA No 23, DE 21 DE DEZEMBRO DE 2021. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia, no âmbito do SUS. [Internet]. 2021. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20211230_portal-portaria-conjunta_pcdt_trombofilia_gestantes.pdf
2. Clinical Guides | Thrombosis Canada [Internet]. [citado 6 de setembro de 2024]. Disponível em: https://thrombosiscanada.ca/hcp/practice/clinical_guides
3. Lockwood C, Kenneth B. Inherited thrombophilias in pregnancy - UpToDate. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/inherited-thrombophilias-in-pregnancy?search=thrombophilia&source=search_result#H35472877
4. Forges T, Monnier-Barbarino P, Alberto JM, Gueant-Rodriguez RM, Daval JL, Gueant JL. Impact of folate and homocysteine metabolism on human reproductive health. Hum Reprod Update. 2007;13(3):225–38.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins–Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 197: Inherited Thrombophilias in Pregnancy. Obstet Gynecol. julho de 2018;132(1):e18–34.
6. Den Heijer M, Lewington S, Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. J Thromb Haemost JTH. fevereiro de 2005;3(2):292–9.
7. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Enoxaparina para gestantes com trombofilia [Internet]. 2018 jan. Report No.: 335. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2018/relatorio_enoxaparina_gestantes-com-trombofilia.pdf
8. (Enoxaparin). In: Merative Micromedex® DRUGDEX® (electronic version). Merative Healthcare Solutions/EBSCO Information Services, Greenwood Village, Colorado; Cambridge, Massachusetts, USA. Available at: [Internet]. Disponível em: https://www.dynamed.com
9. 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.
10. 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.
11. Skeith L, Carrier M, Kaaja R, Martinelli I, Petroff D, Schleußner E, et al. A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia. Blood. 31 de março de 2016;127(13):1650–5.
12. Jacobson B, Rambiritch V, Paek D, Sayre T, Naidoo P, Shan J, et al. Safety and Efficacy of Enoxaparin in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Adv Ther. 2020;37(1):27–40.
13. Find Reports | CDA-AMC [Internet]. [citado 26 de fevereiro de 2025]. Disponível em: https://www.cda-amc.ca/find-reports#tab-1526
14. NICE website: The National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. NICE; [citado 26 de fevereiro de 2025]. Published guidance, NICE advice and quality standards | Guidance | NICE. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/published

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme documentos médicos apresentados pela parte (Evento 1, LAUDO3; Evento 15, LAUDO2), trata-se de paciente gestante, com 41 anos, com trombofilia hereditária e adquirida. Em 03/07/2025, encontrava-se com gestação de 13 semanas, com data provável para o parto estimada para 10/12/2025. Foi diagnosticada com trombofilia hereditária de baixo risco devido à heterozigose para o fator V de Leiden, confirmada por exame laboratorial (Evento 15, LAUDO3, Página 12). Também apresenta a variante A1298C em homozigose no gene MTHFR. Está em uso de enoxaparina 60 mg, ou dose maior, uma vez ao dia durante a gestação e puerpério, dependendo da evolução da gestação. Não consta nos relatórios descrição de eventos tromboembólicos. Conforme consta em registro no sistema AME-RS, a solicitação foi indeferida pelo seguinte motivo: "Não tem indicação de 60 mg. Em caso de condições de trombofilia hereditária ou adquirida incluir dados que comprovem diagnóstico conforme PCDT". Nesse contexto, pleiteia o fornecimento de enoxaparina para uso durante toda a gestação e por até seis semanas após o parto.
Trombofilia é a propensão ao desenvolvimento de eventos tromboembólicos, devido a anormalidades do sistema de coagulação, que predispõem à formação de coágulos no sistema circulatório. O Tromboembolismo Venoso (TEV) é a manifestação mais comum da trombofilia. O TEV é uma das principais causas de morbimortalidade materna e pode apresentar como complicações a Trombose Venosa Profunda (TVP) e o Tromboembolismo Pulmonar (TEP) (1).
A gravidez e o puerpério (período pós-parto) são fatores de risco bem estabelecidos para TEV. Em pacientes gestantes com trombofilia, esse risco é ainda maior quando comparado ao risco associado apenas à gravidez. Mesmo que a trombofilia seja prevalente coletivamente em aproximadamente 10% das populações brancas, esses distúrbios parecem ser responsáveis, pelo menos em parte, por até metade dos casos de TEV em gestantes (2,3). Estima-se que a incidência global de TEV varie entre 0,76 e 1,72 casos por 1.000 gravidezes. No Brasil, 8,3% dos óbitos maternos por causas obstétricas indiretas foram decorrentes de doenças do aparelho circulatório no ano de 2019 (1).
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 de Leiden, 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 (1,3). 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 (3).
A metileno-tetra-hidrofolato redutase (MTHFR) é uma enzima envolvida no metabolismo da homocisteína, catalisando a redução de 5,10-metilenotetrahidrofolato em 5-metiltetrahidrofolato (4). A mutação do gene MTHFR já foi considerada uma trombofilia, mas, de acordo com o mais recente consenso do American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), não é mais classificada como tal (5). Em tal 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 fator fraco fator de TEV (5,6). Não há na literatura protocolos estabelecidos sobre o tratamento de pacientes gestantes com a mutação da MTHFR. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o tratamento de trombofilias na

gestação cita que a mutação da MTHFR não é contemplada no referido protocolo. O protocolo da ACOG para a mesma condição também não cita tratamento, apenas refere que algumas terapêuticas foram avaliadas e não mostraram redução de TEV (1,5).

A anticoagulação (com enoxaparina sódica) para prevenção de TEV durante o ciclo gravídico-puerperal está previsto, no âmbito do SUS, pelo Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) para a prevenção de TEV em gestantes com TH ou adquirida comprovada clínico e laboratorialmente. 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 S ou C), informação diagnóstica que determinará se a anticoagulação será preconizada durante todo o ciclo gravídico-puerperal ou apenas durante o puerpério (1).

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 (1).