

Nota Técnica 101059

Data de conclusão: 18/10/2022 13:40:12

Paciente

Idade: 48 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Novo Hamburgo/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Novo Hamburgo

Tecnologia 101059

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: .

Posologia: enoxaparina 40mg/dia até a sexta semana pós 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? Sim

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: Não há

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Vide a tabela 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) obtida pela despolimerização alcalina do éster benzilheparina, derivado da mucosa intestinal suína. Apresenta alta atividade anti-Xa (aproximadamente 100 UI/mg) e baixa atividade anti-IIa ou antitrombina (aproximadamente 28 UI/mg). Em relação a heparina não fracionada, a enoxaparina apresenta boa biodisponibilidade e o uso por via subcutânea promove facilidade de aplicação [\(5\)](#).

Uma primeira questão importante é estimar o risco de TEV em gestantes. Uma revisão sistemática foi conduzida com esse objetivo, com revisão de nove estudos, num total de 2.526 gestações. De acordo com os resultados, o risco de TVP para o fator V de Leiden heterozigoto foi de 9,32 (IC95% 5,44 a 12,70); para a forma homozigota, de 34,40 (IC95% 9,86 a 120,05); para a deficiência de antitrombina, de 4,69 (IC95% 1,30 a 16,96); para a deficiência de proteína C, de 4,76 (IC95% 2,15 a 10,57); para a deficiência de proteína S, de 3,19 (IC95% 1,48 a 6,86); para a mutação da protrombina G20210A forma heterozigota, de 6,80 (IC 95% 2,46 a 19,77), e forma homozigota, de 26,36 (IC 95% 1,24 a 559,29). Nesse estudo, com exceção da homozigose para MTHFR C677T, todas as trombofilias hereditárias associam-se com risco aumentado para TVP [\(6\)](#). Cabe ressaltar que o caso em tela é portadora MTHFR C677T em homozigose em um alelo, entretanto conforme literatura não verifica-se diferença quanto ao risco de TEV entre homozigose e heterozigose para a respectiva mutação em caucasianos e afro-americanos [\(7\)](#).

Outros estudos avaliaram o risco de TEV em gestantes sem trombofilia e com histórico de perdas gestacionais. Dentre eles, uma revisão sistemática do grupo Cochrane avaliou a eficácia e segurança de AAS e heparinas (não fracionável e de baixo peso molecular) em gestantes com histórico de, pelo menos, dois abortos espontâneos sem explicação, com ou sem trombofilia hereditária, utilizando os desenhos de estudos clínicos randomizados e quase-experimentais. Foram incluídos nove estudos e 1.228 mulheres grávidas com o objetivo de avaliar o efeito de qualquer HBPM (enoxaparina ou nadroparina em doses variadas) ou AAS ou uma combinação de ambos, sobre a chance de nascimento vivo em mulheres com aborto recorrente, com ou sem trombofilia hereditária. De acordo com os resultados, não houve diferença entre os grupos de tratamentos (tratados e não tratados) sobre a chance de nascidos vivos, independentemente de qual o anticoagulante foi avaliado (risco relativo [RR] de 0,94 para nascidos vivos em mulheres que receberam aspirina versus placebo; IC95% 0,80 a 1,11; n=256; P=0,46), em mulheres que receberam HBPM vs. aspirina (RR 1,08; IC95% 0,93 a 1,26; n=239; P=0,30), e em mulheres que receberam HBPM e aspirina vs. sem tratamento (RR 1,01; IC95% 0,87 a 1,16; n=322; P=0,94). Complicações obstétricas, como parto prematuro, pré-eclâmpsia, restrição de crescimento intrauterino e malformações congênitas não foram significativamente afetadas entre os grupos que receberam tratamento comparados àqueles não tratados. Nos estudos incluídos na análise, AAS não aumentou o risco de sangramento, mas o tratamento com a combinação de HBPM e AAS aumentou o risco de sangramento significativamente. Reações cutâneas locais (dor, coceira, inchaço) à injeção de HBPM foram relatadas em quase 40% dos pacientes no mesmo estudo. Cabe ressaltar, que os estudos eram heterogêneos em relação ao desenho do estudo e ao regime de tratamento [\(7\)](#).

Um estudo clínico controlado multicêntrico, realizado em 14 instituições hospitalares na Alemanha e Áustria, com 449 mulheres com dois ou mais abortos espontâneos consecutivos 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, foram randomizadas em grupos sem o uso de placebo e sem cegamento. Em ambos os grupos, foi realizada a administração de polivitamínicos com ácido fólico, e no grupo intervenção foi administrada HBPM até 24 semanas de gestação. O desfecho primário do estudo foi a continuidade gestacional após 24 semanas. Os desfechos secundários avaliados foram a taxa de nascimento e complicações no final da gravidez. Não houve diferença quanto à manutenção da gestação até 24 semanas entre os grupos, com 86,8% das tratadas vs. 87,9% das não tratadas apresentando gestações intactas (redução do risco absoluto: -1,1% IC95%: -7,4% a 5,3%). Do mesmo modo, não houve diferença entre os grupos na análise dos desfechos da taxa de nascidos vivos (8). Nessa linha, um segundo ensaio clínico duplo-cego que envolveu 258 mulheres grávidas com histórico inexplicável de perda gestacional (dois ou mais abortos antes de 15 semanas de IG), com avaliação negativa de trombofilia e uso diário de enoxaparina 40 mg, demonstrou que o uso da HPBM não aumentou a chance de nascidos vivos (P=0,34) (9).

Com base na prescrição médica e após consulta a tabela CMED em outubro de 2022, elaboramos a tabela acima com a estimativa do custo total do tratamento pleiteado pela parte. Não encontramos estudos de custo-efetividade para o tratamento de profilaxia de TEV em gestantes sem trombofilia hereditária ou histórico de TEV para a realidade brasileira. Também não foi encontrada avaliação econômica de enoxaparina sódica para a condição em questão de outros países como o Canadá pela Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 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 aborto inexplicável e mutação de MTHFR não são esperados benefícios quanto a redução do risco de perda gestacional ou aumento da taxa de nascimento.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: ENOXAPARINA SÓDICA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Há evidência de boa qualidade metodológica que o uso de enoxaparina sódica na prevenção de complicações da gravidez em pacientes sem o diagnóstico de trombofilia não apresenta benefícios.

Essa tecnologia já foi avaliada pela instância brasileira designada para tomar estas decisões (CONITEC) com recomendação de incorporação para tratamento de gestantes com trombofilia, porém a alteração anti-fosfatidilserina não faz parte dos critérios laboratoriais diagnósticos para SAF não sendo portanto classificada isoladamente como trombofilia adquirida, do mesmo modo, a mutação no gene MTHFR não é mais considerada trombofilia. Naquele momento, foram avaliados aspectos técnicos e também econômicos desta decisão com ampla discussão com a sociedade.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. [PCDT TromboembolismoVenosoGestantesTrombofilia.pdf](#) [Internet]. [citado 29 de janeiro de 2022]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_TromboembolismoVenosoGestantesTrombofilia.pdf

2. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, 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

3. [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.](#)

4. [de J. Enoxaparina 60 mg/0,6 mL injetável para a prevenção de tromboembolismo venoso em gestantes com trombofilia. :65.](#)

5. [Enoxaparin \(including biosimilars available in Canada\): Drug information - UpToDate \[Internet\]. \[citado 7 de janeiro de 2022\]. Disponível em: \[https://www.uptodate.com/contents/enoxaparin-including-biosimilars-available-in-canada-drug-information?search=enoxaparin&source=panel_search_result&selectedTitle=1~118&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1\]\(https://www.uptodate.com/contents/enoxaparin-including-biosimilars-available-in-canada-drug-information?search=enoxaparin&source=panel_search_result&selectedTitle=1~118&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1\)](#)

6. [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.](#)

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. 4 de julho de 2014;\(7\):CD004734.](#)

8. [Schleussner E, Kamin G, Seliger G, Rogenhofer N, Ebner S, Toth B, et al. Low-molecular-weight heparin for women with unexplained recurrent pregnancy loss: a multicenter trial with a minimization randomization scheme. Ann Intern Med. 5 de maio de 2015;162\(9\):601–9.](#)

9. [Pasquier E, de Saint Martin L, Bohec C, Chauleur C, Bretelle F, Marhic G, et al. Enoxaparin for prevention of unexplained recurrent miscarriage: a multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial. Blood. 2 de abril de 2015;125\(14\):2200–5.](#)

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme laudo médico a paciente, então gestante, apresenta diagnóstico de trombofilia adquirida (CID 10 D 68.8) devido à alteração no anticorpo anti-fosfatidilserina. Em laudo complementar a médica assistente refere que a parte autora foi submetida à fertilização in vitro (FIV) no dia 03.11.2021 e devido à duas falhas em FIV prévias realizou exames de trombofilias os quais cita anti-fosfatidilserina 25,8 (“normal < 10”), FAN reagente pontilhado fino 1/80 e pesquisa de mutação da Metiltetra-hidrofolato-redutase (MTHF) em homozigose em 1 alelo. Diante disso, pleiteia o uso de enoxaparina durante a gestação até a sexta semana de puerpério. Ressalta-se que pesquisa de outras trombofilias - Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide, mutação dos genes da Protrombina e do Fator V Leiden e pesquisa de atividade da Proteína S - não foram citados no pleito.

A gravidez e o puerpério (período pós-parto) são fatores de risco bem estabelecidos para tromboembolismo venoso (TEV), que ocorre com prevalência de 1 em 1.600 gestantes. Estima-se que a incidência global de TEV esteja entre 0,76 a 1,72 por 1.000 gravidezes. O TEV é

responsável por 9,3% das mortes maternas nos Estados Unidos. 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 [\(1,2\)](#). No Brasil, de acordo com o Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para a Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes, recomenda-se a enoxaparina sódica para o tratamento de gestantes e puérperas com trombofilia. Observa-se que critérios laboratoriais utilizados para diagnóstico de trombofilia segundo o PCDT não incluem as alterações laboratoriais apresentadas pela parte autora do pleito e ainda cita que a mutação da MTHFR não é mais considerada uma trombofilia e, por isso, não inclui as pacientes com essa alteração genética [\(1\)](#).

Os anticorpos anti-fosfatidilserina (IgG, IgM e IgA) pertencem à classe dos anti-fosfolipídios. Os anticorpos antifosfolipídeos (AAF) são um grupo heterogêneo de anticorpos contra membranas fosfolipídeas ou proteínas ligantes a antifosfolipídeos. A presença de AAF patogênicos, como anticardiolipina (aCL), anticoagulante lúpico (LAC) ou anti- β 2 glicoproteína I (a β 2GPI), é parte dos critérios de diagnóstico da síndrome antifosfolipídica (SAF) e responsável por um maior risco de trombose arterial, venosa e microvascular. O mecanismo da trombose mediada por AAF não está completamente elucidado, porém sabe-se que os anticorpos AAF reagem com o endotélio e monócitos circulantes, induz à expressão de fator tissular, o principal fator desencadeante da coagulação, que pode aumentar a produção de fator X ativado (FXa) e trombina que atua produzindo coágulo de fibrina. [\(2\)](#)

A mutação C677T no gene que codifica a enzima MTHFR promove uma alteração na estrutura de tal enzima, reduzindo a sua atividade e levando a uma hiperhomocisteinemia. A enzima MTHFR participa de processos biológicos importantes, atuando na conversão da homocisteína em metionina. No entanto, a hiperhomocisteinemia também é encontrada em pacientes com deficiência de vitamina B6, vitamina B12, vitamina B9 ou adquirida por maus hábitos de vida. De acordo com boletim do Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia (ACOG), estudos recentes de metanálise contestam a associação entre mutação no gene MTHFR e o risco de tromboembolismo venoso em mulheres grávidas ou não grávidas. Embora a hiperhomocisteinemia tenha sido relatada anteriormente como um fator de risco modesto para tromboembolismo venoso (TEV), os dados atuais indicam risco habitual para TEV [\(3\)](#).