

Nota Técnica 83053

Data de conclusão: 04/07/2022 16:33:22

Paciente

Idade: 39 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Sarandi/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 Carazinho

Tecnologia 83053

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 e laudos de exames laboratoriais

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 40mg, aplicar 1 ampola subcutânea ao dia, até 4 semanas 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: ácido acetilsalicílico (AAS) e heparina não fracionada

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: 353,81

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 (8).

Uma primeira questão importante é estimar o risco de TEV no caso em tela. Uma revisão sistemática foi conduzida com o objetivo de estimar o risco de trombose venosa profunda (TVP) em gestantes, 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 III, 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 (9). Cabe ressaltar que o caso em tela é portadora de mutação heterozigota para MTHFR C677T, 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 (10). Estudos relacionados a mutação heterozigota para MTHFR C677T e risco de TEV são escassos.

Outros estudos que 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 (10).

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 de vs. 87,9% não tratadas de 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 (11). 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) (12). A enoxaparina sódica é comercializada por diferentes laboratórios farmacêuticos no Brasil. Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA realizada em março de 2021, a alternativa mais econômica de uma caixa com 10 seringas preenchidas para a apresentação de enoxaparina sódica 40 mg solução injetável era de um medicamento similar, comercializado sob nome comercial Volare®□, produzido e comercializado pela Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A, cujo preço máximo de venda ao governo (PMVG) era de R\$ 353,81. A posologia prescrita de enoxaparina sódica 40 mg/0,4mL, via subcutânea, uma vez ao dia, durante gestação, até 24 horas antes do parto, e até 4 semanas após o nascimento, de acordo com laudo médico, a data prevista para término do tratamento é 20 de julho de 2022, correspondendo a 110 dias a contar do dia 1 de abril de 2022, representando necessidade de um total de 11 embalagens com 10 seringas preenchidas. Dessa forma, o valor total resultante é R\$ 3.891,91.

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 abortos inexplicáveis e mutação de MTHFR não há benefício quanto a redução do risco perda gestacional e ao aumento da taxa de nascimento com o uso da tecnologia pleiteada.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: ENOXAPARINA SÓDICA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Não há evidência que a alteração genética apresentada pela parte autora aumente o risco de TEV. Além disso, as evidências obtidas em estudos de alta qualidade metodológica demonstram que o uso de enoxaparina em gestantes com MTHFR e aborto inexplicável não traz benefícios na prevenção de complicações da gravidez ou aumento da taxa de nascidos vivos.

Essa tecnologia já foi avaliada pela instância brasileira designada para tomar estas decisões (CONITEC) com recomendação de incorporação para tratamento de gestantes com trombofilia, deixando expresso que 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. Harisha PM, Devi BI, Christopher R, Kruthika-Vinod TP. Impact of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism on neural tube defects. J Neurosurg Pediatr. 2010;6(4):364-7.
2. ACOG. ACOG Practice Bulletin No. 197: Inherited Thrombophilias in Pregnancy. Obstet Gynecol. 2018;132(1):18-34.
3. Deep vein thrombosis in pregnancy: Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis. [Internet]. UpToDate. [citado em 22 de agosto de 2020]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/deep-vein-thrombosis-in-pregnancy-epidemiology-pathogenesis-and-diagnosis?search=tromboembolism%20pregnancy&topicRef=1342&source=see_link
4. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Conjunta No. 4 de 12 de fevereiro de 2020. Aprova Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Prevenção de Tromboembolismo para Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia, no âmbito do SUS. [Internet] Brasília, DF. 2020.[citado em 20 de agosto de 2020]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_TromboembolismoVenosoGestantesTrombofilia.pdf
5. ACOG Practice Bulletin No. 196 Summary: Thromboembolism in Pregnancy. Obstet Gynecol. 2018;132(1):243.
6. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Reduzindo o risco de tromboembolismo venoso em pacientes hospitalares. [citado em 23 de agosto de 2020]. Disponível em: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/venousthromboembolism#path=view%3A/pathwa>

[ys/venous-thromboembolism/reducing-venousthromboembolism-risk-in-hospital-patients.xml&content=view-node%3Anodes-pregnancyand-up-to-6-weeks-post-partum](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4432556/)

7. CONITEC. Relatório de Recomendação: Enoxaparina para gestantes com trombofilia [Internet]. 2018. [citado em 20 de agosto de 2020]. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio Enoxaparina Gestantes Trombofilia.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Enoxaparina_Gestantes_Trombofilia.pdf)
8. Laboratórios Sanofi. Clexane. Bula do Profissional.
9. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. Br J Haematol 2006;132(2):171-96.
10. De Jong, PG, Kaandorp S, Di Nisio M et al. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014; 7: CD004734.
11. Schleussner E, Kamin G, Seliger G, Rogenhofer N, Ebner S, Toth B, Schenk M, Henes M, Bohlmann MK, Fischer T, Brosteanu O, Bauersachs R, Petroff D; ETHIG II group. Low-molecular-weight heparin for women with unexplained recurrent pregnancy loss: a multicenter trial with a minimization randomization scheme. Ann Intern Med. 2015 May 5;162(9):601-9. doi: 10.7326/M14-2062. PMID: 25938990.
12. Pasquier E, de Saint Martin L, Bohec C, Chauleur C, Bretelle F, Marhic G, Le Gal G, Debarge V, Lecomte F, Denoual-Ziad C, Lejeune-Saada V, Douvier S, Heisert M, Mottier D. Enoxaparina for prevention of unexplained recurrent miscarriage: a multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial. Blood. 2015 Apr 2;125(14):2200-5. doi: 10.1182/blood-2014-11-610857. Epub 2015 Jan 30. PMID: 25636341; PMCID: PMC4432556.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico (Evento 1, LAUDO11, Página 1) atestando ser gestante portadora de trombofilia. Em laudo de exame laboratorial consta mutação de MTHFR (Metilenotetrahidrofolato Redutase). O diagnóstico de trombofilia deu-se tanto por homozigose de C677T quanto por morbidade passada obstétrica (01 aborto). Para tratamento, pleiteia acesso à enoxaparina sódica.

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 tem contestado 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 baixo risco para TEV (1,2) .

A gravidez e o puerpério (período pós-parto) são fatores de risco bem estabelecidos para 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 (3,4,5).

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, diferentemente da condição clínica da parte autora, que não se inclui neste protocolo. De fato, o PCDT cita que a mutação da MTHFR não é mais considerada uma trombofilia e, por isso, não inclui as pacientes com essa alteração genética (4). Em países de alta renda, como o Reino Unido, é indicado o uso das heparinas de baixo peso molecular, como a enoxaparina, para a redução de risco de TEV em mulheres grávidas ou puérperas, em âmbito hospitalar, que não tenham indicação para intervenção cirúrgica e que apresentem um ou mais dos fatores de riscos listados a seguir: mobilidade reduzida por mais de três dias; câncer ativo ou em tratamento, idade superior a 35 anos; admissão para cuidados intensivos; desidratação; hemorragias ou transfusão de sangue; diagnóstico de trombofilia; obesidade; comorbidades; história pessoal ou familiar de trombose venosa; varizes com flebite; e gravidez de alto risco. Não foram encontradas recomendações para gestantes em âmbito ambulatorial (6).