

Autos nº: XXXXXXXXXX

Requerente: XXXXXXXXXX

I - Informações sobre a enfermidade ou problema de saúde, por meio de apresentação da linha terapêutica padronizada no Sistema Único de Saúde (SUS) para patologia correspondente à Classificação Internacional de Doença (CID) que acomete o requerente da ação judicial;

Segundo laudo médico, a requerente está gestante, realiza acompanhamento pré-natal de alto risco, com histórico de três abortos anteriores (CID10: D68.2 – Deficiência hereditária de outros fatores de coagulação; O41.0 – Oligohidrânio; Z35.8 – Supervisão de outras gravidezes de alto risco; D69.5 – Trombocitopenia secundária). Solicita o medicamento Enoxaparina 40mg durante gestação até 45 dias após o parto para o seu tratamento.

A **Trombofilia** é definida como tendência à trombose, que pode ocorrer em idade precoce, ser recorrente e/ou migratória. Classicamente, a trombofilia é dividida em adquirida, representada principalmente pela síndrome antifosfolípide (SAF), e hereditária. Níveis plasmáticos moderadamente elevados de homocisteína também podem ser responsáveis por episódios vaso-oclusivos. São indicações para investigação a ocorrência passada ou recente de qualquer evento trombótico, aborto recorrente, óbito fetal, pré-eclâmpsia, eclâmpsia, descolamento prematuro de placenta e restrição de crescimento fetal grave, além de história familiar. A gestação, muitas vezes, é a única oportunidade para a investigação destes fatores. A identificação dos mesmos e seu tratamento podem mudar drasticamente tanto o resultado da gestação quanto a sobrevida e qualidade de vida da mulher em idades mais avançadas.

A SAF caracteriza-se pela presença de um ou mais anticorpos antifosfolípidos (anticorpo anticardiolipina, anticoagulante lúpico, antibeta2 glicoproteína I), positivos em dois exames, com intervalo mínimo de doze semanas entre eles, associados a pelo menos um dos seguintes critérios clínicos: um ou mais episódio de trombose venosa ou arterial (imagem ou evidência histológica); morbidade obstétrica: o três abortamentos precoces inexplicados, o óbito fetal com mais de dez semanas com produto morfológicamente normal, o parto prematuro antes de 34 semanas com pré-eclâmpsia, eclâmpsia ou insuficiência placentária.

Trombose – pode acometer diversos órgãos:

- Membros: trombose venosa profunda, gangrena;
- Pele: livedo reticular, vasculite superficial, úlceras crônicas, tromboflebite superficial;
- Olhos: trombose de vasos da retina;
- Pulmões: embolismo e tromboembolismo pulmonar;
- Fígado: síndrome de Budd-Chiari, infarto;
- Adrenais: hipoadrenalismo, doença de Addison;
- Cérebro: trombose de seio sagital ou cavernoso, acidente vascular cerebral, acidente vascular transitório, embolia cerebral;
- Coração: infarto agudo do miocárdio, endocardite pseudo-infecciosa, miocardiopatia;
- Rins: trombose da artéria renal, microangiopatia trombótica;
- Ossos: infarto, osteonecrose.

Doenças autoimunes e reumáticas – frequente associação principalmente com lúpus. Alterações hematológicas: plaquetopenia, anemia hemolítica, risco de hemorragias. Alterações cardiopulmonares: doença valvular, hipertensão pulmonar.

No ciclo gestacional pode acarretar: aborto de primeiro trimestre ou início do segundo trimestre; óbito fetal; pré-eclâmpsia, eclâmpsia; restrição de crescimento fetal grave; descolamento prematuro de placenta.

Em revisão de dados da literatura, Kitridou & Goodwin referiram que perda fetal ocorria em

cerca de 48% de pacientes com LES e LES-like na presença de anticorpos antifosfolípidos e apenas em 9% das pacientes sem estes anticorpos. Fatores de risco para perda fetal incluem: presença de anticoagulante lúpico, altos títulos de anticorpos anticardiolipina, isoladamente ou em combinação com anticoagulante lúpico e antecedente de perda fetal.

O diagnóstico laboratorial da SAF é dado pela detecção dos anticorpos antifosfolípidos. O anticorpo anticardiolipina é dosado por método imunoenzimático (Elisa), e o resultado é expresso em unidades GPL para o subtipo IgG e MPL para o subtipo IgM. A pesquisa é considerada positiva quando o resultado encontrado estiver entre 40 e 60 unidades (moderadamente positivo) ou acima de 60 unidades (fortemente positivo). A presença do anticorpo anti-beta2 glicoproteína I, também dosado por Elisa, indica maior potencial de manifestações clínicas do anticorpo anticardiolipina. O anticoagulante lúpico pode ser pesquisado por meio dos testes Kaolin Clotting Time (KCT) e dilute Russell Viper Venom Time (dRVVT), sendo este último considerado mais específico para a detecção do anticorpo. No dRVVT, a relação gestante/controle superior a 1,20, mantida após diluição a 50%, indica a presença do anticoagulante lúpico. O diagnóstico laboratorial dá-se caso o resultado seja positivo em dois exames com intervalo entre seis e 12 semanas, tanto para o anticorpo anticardiolipina como para o anticoagulante lúpico.

Trombofilia Hereditária. Decorre da presença de mutações em fatores envolvidos com a coagulação, que levam à tendência de trombose. As manifestações clínicas são similares àquelas da trombofilia adquirida. Os principais fatores de trombofilia hereditária são: deficiência das proteínas C, S e antitrombina, fator V de Leiden, mutação G20210A no gene da protrombina (fator II da coagulação) e mutação C677T no gene da enzima metileno tetrahydrofolato redutase (MTHFR). Os critérios para o diagnóstico dos fatores de trombofilia hereditária são: deficiência da proteína C: atividade inferior a 72%; deficiência da proteína S: atividade inferior a 55%; deficiência da antitrombina: atividade inferior a 85%; Fator V de Leiden, G20210A-FII: heterozigota ou homozigota; C677T-MTHFR: homozigota com elevação da homocisteína sérica. A deficiência das proteínas C, S e antitrombina não deve ser pesquisada durante a gestação, devido à redução fisiológica que ocorre na gravidez. A pesquisa das mutações fator V de Leiden, gene da Protrombina (G20210A-FII) e C677T-MTHFR pode ser feita durante a gestação. **(Gestação de Alto Risco. Manual Técnico. Ministério da Saúde. 5ª edição. Brasília – DF, 2012)**

II - Tratamentos realizados e alternativas de tratamentos possíveis;

As gestantes com síndrome antifosfolípide ou trombofilia hereditária devem receber profilaxia. A profilaxia deve ser iniciada, preferencialmente, na segunda fase do ciclo menstrual de possível concepção, e mantida caso a gestação aconteça. Se a gestação ocorrer na ausência da profilaxia, ela deve ser iniciada o mais precocemente possível. As portadoras de mutação C677T-MTHFR podem ser abordadas pela suplementação de ácido fólico e vitamina B6 antes da gravidez.

O Ácido Acetilsalicílico, utilizado de forma isolada, é reservado para as mulheres portadoras de anticorpo anticardiolipina fracamente positivo, desde que haja antecedente clínico ou obstétrico. A dose preconizada é 80 a 100mg por dia via oral. O uso do Ácido Acetilsalicílico deve ser suspenso, no mínimo, duas semanas antes do parto. Assim, recomenda-se a manutenção da mesma até 34 a 36 semanas de idade gestacional, a depender do prognóstico de parto). Os riscos do seu uso periparto são sangramento no local da punção anestésica, com compressão medular e hematomas pós-parto na mãe, além de discrasias e sangramentos no neonato.

A heparina de baixo peso molecular deverá ser aplicada por via subcutânea e as doses são 40mg por dia para enoxaparina, ou 5.000 UI por dia de dalteparina ou 1.850 UI por dia de nadroparina. Na impossibilidade de uso da heparina de baixo peso molecular, pode ser utilizada a heparina não fracionada, na dose de 2.500 a 5.000 UI de 12 em 12 horas, de forma a não alterar o TTPA. Efeitos colaterais com o uso da heparina não fracionada podem ocorrer, e incluem plaquetopenia, redução do cálcio ósseo com risco de osteoporose e reação cutânea.

Mulheres que utilizam heparina não fracionada deverão realizar dosagem mensal de plaquetas, sendo que a primeira dosagem deve ser feita até cinco dias após o início do uso. No caso de plaquetopenia inferior a 100.000/ml, a medicação deve ser suspensa e deve ser feita discussão

caso a caso com hematologista. Se houver reação cutânea à heparina, caracterizada por grandes placas hiperemiadas e elevadas nos locais de aplicação, a droga deve ser suspensa até a resolução do quadro, podendo ser iniciada a seguir a heparina de baixo peso molecular. Também pode ocorrer osteoporose. O exercício físico e a suplementação de cálcio devem ser estimulados.

A associação de Ácido Acetilsalicílico e Heparina em dose profilática deve ser prescrita para mulheres portadoras do anticorpo anticardiolipina moderada ou fortemente positivo, associado ou não ao antibeta2 glicoproteína I, e para mulheres portadoras do anticoagulante lúpico, da mutação C677T-MTHFR homozigota, das mutações G20210A-FII e fator V de Leiden, assim como para as portadoras da deficiência das proteínas C ou S. Também devem receber esse esquema de profilaxia as mulheres portadoras de fatores de trombofilia associados. A heparina deve ser suspensa 24 horas antes do parto. Se não houver tempo hábil entre a suspensão da heparina e o parto, e caso ocorra sangramento maior do que o esperado durante o procedimento, pode ser utilizado o sulfato de protamina (10mg/ml), na dose de 1mg para cada 1mg de enoxaparina recebida na última dose ou 1mg para cada 100 UI de heparina não fracionada recebida na última dose. As mulheres que receberam heparina na gestação deverão reiniciar o uso de 8 a 12 horas após o parto. A heparina deve ser mantida, na mesma dose, por seis semanas no puerpério.

A anticoagulação plena é indicada para as gestantes com episódio tromboembólico atual ou até 30 dias antes da data da última menstruação na gestação atual. Além disso, mulheres que apresentaram episódio tromboembólico em qualquer fase da vida e apresentam deficiência da antitrombina, isolada ou associada a outros fatores de trombofilia, também são candidatas à anticoagulação plena com heparinoides. O uso de anticoagulantes orais é atualmente desaconselhado durante a gestação, pelo potencial teratogênico e maior risco de sangramento por intoxicação cumarínica. Podem, quando indicado, ser introduzidos no puerpério, pois são compatíveis com o aleitamento.

A avaliação da vitalidade fetal em gestantes com trombofilia adquirida ou hereditária deve incluir o controle diário dos movimentos fetais a partir de 28 semanas de idade gestacional, cardiotocografia semanal a partir de 30 semanas e ultrassonografia mensal com dopplervelocimetria de cordão umbilical a partir de 28 semanas. A frequência sugerida refere-se a exames com resultados normais e sem outras complicações associadas. No caso de resultados alterados, a avaliação cuidadosa caso a caso deve ser realizada, e a frequência dos exames será determinada a partir dos resultados dos mesmos e da avaliação clínica. **(Gestação de Alto Risco. Manual Técnico. Ministério da Saúde. 5ª edição. Brasília – DF, 2012)**

III - Informações sobre o(s) medicamento(s), exame(s) ou procedimento(s) solicitado(s), especialmente sua indicação terapêutica, dosagem, eficácia, se tem caráter experimental, efeitos adversos e imprescindibilidade no tratamento da patologia e se é a única opção;

A **Enoxaparina** (princípio ativo), trata-se de uma heparina de baixo peso molecular com peso médio de 4.500 dáltons. A enoxaparina sódica é um sal de sódio. A enoxaparina sódica é obtida pela despolimerização alcalina do éster benzil heparina derivado da mucosa intestinal suína. Em um sistema purificado in vitro, a enoxaparina sódica apresenta alta atividade anti-Xa (aproximadamente 100 U.I./mg) e baixa atividade anti-IIa ou antitrombina (aproximadamente 28 UI/mg). Estas atividades anticoagulantes são mediadas por antitrombina III (ATIII) resultando em atividade antitrombótica em humanos. Além da sua atividade anti-Xa/IIa, as propriedades antitrombótica e anti-inflamatória da enoxaparina foram identificadas em indivíduos saudáveis e em pacientes, bem como em modelos não clínicos. Estes incluem inibição ATIII-dependente de outros fatores de coagulação, como fator VIIa, indução da liberação do Inibidor da Via do Fator Tecidual endógeno, assim como uma liberação reduzida de fator de von Willebrand do endotélio vascular para a circulação sanguínea. Estes fatores são conhecidos por contribuir para o efeito antitrombótico global da enoxaparina. Indicações: Tratamento da trombose venosa profunda com ou sem embolismo pulmonar; Profilaxia do tromboembolismo venoso, em particular aqueles associados à cirurgia ortopédica ou à cirurgia geral; Profilaxia do tromboembolismo venoso em pacientes acamados, devido a doenças agudas incluindo insuficiência cardíaca, falência respiratória, infecções severas e

doenças reumáticas; Prevenção da coagulação do circuito de circulação extracorpórea durante a hemodiálise; Tratamento da angina instável e infarto do miocárdio sem onda Q, administrado concomitantemente ao ácido acetilsalicílico; Tratamento de infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST, incluindo pacientes a serem tratados clinicamente ou com subsequente intervenção coronariana percutânea. Reações adversas: Distúrbios vasculares: foram relatadas hemorragias de grande porte e alguns casos foram fatais. Em estudos clínicos, hemorragias foram as reações mais comumente reportadas. Assim como com outros anticoagulantes, pode ocorrer hemorragia na presença de fatores de risco associados, tais como: lesões orgânicas suscetíveis a sangramento, procedimentos invasivos ou uso de medicamentos que afetam a hemostasia. Prevenção em pacientes cirúrgicos: - Muito comum: hemorragia. - Rara: hemorragia retroperitoneal (espaço anatômico atrás da cavidade abdominal). Prevenção em pacientes sob tratamento médico: - Comum: hemorragia. Tratamento em pacientes com trombose venosa profunda com ou sem embolismo pulmonar: - Muito comum: hemorragia. - Incomum: hemorragia dentro do crânio, hemorragia retroperitoneal. Tratamento em pacientes com angina instável e infarto do miocárdio sem onda Q: - Comum: hemorragia. - Rara: hemorragia retroperitoneal. Tratamento em pacientes com infarto do miocárdio com elevação do segmento ST: - Comum: hemorragia. - Incomum: hemorragia intracraniana, hemorragia retroperitoneal. Além disso, na experiência pós-comercialização: Rara: foram relatados casos de hematoma espinhal (ou hematoma neuroaxial) com o uso concomitante de enoxaparina sódica e anestesia espinhal/peridural ou punção espinhal. Estas reações resultaram em graus variados de lesão neurológica, incluindo paralisia por tempo prolongado ou permanente. Distúrbios do sangue e sistema linfático. Prevenção em pacientes cirúrgicos: - Muito comum: trombocitose (aumento de plaquetas > 400 g/L). - Comum: trombocitopenia (diminuição no número de plaquetas sanguíneas). Prevenção em pacientes sob tratamento médico. - Incomum: trombocitopenia. Tratamento em pacientes com trombose venosa profunda com ou sem embolismo pulmonar. - Muito comum: trombocitose (aumento de plaquetas > 400 g/L). - Comum: trombocitopenia. Tratamento em pacientes com angina instável e infarto do miocárdio sem onda Q. - Incomum: trombocitopenia. Tratamento em pacientes com infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST. - Comum: trombocitose (aumento de plaquetas > 400 g/L), trombocitopenia. - Muito rara: trombocitopenia imunoalérgica. Adicionalmente, na experiência pós-comercialização: - Rara: casos de trombocitopenia imunoalérgica com trombose; em alguns casos, a trombose foi complicada por infarto orgânico ou isquemia de extremidade (irrigação deficiente de sangue nas extremidades devido à constrição ou obstrução de seus vasos sanguíneos). Outras reações adversas clinicamente relevantes. Estas reações estão apresentadas abaixo, qualquer que sejam as indicações, por sistema órgão classe, frequência e ordem decrescente de gravidade. Distúrbios do sistema imune: - Comum: reação alérgica. - Rara: reação anafilática/anafilatoide (reação de hipersensibilidade, conhecida popularmente como alérgica). Distúrbios hepatobiliares: - Muito comum: aumento das enzimas hepáticas, principalmente transaminases (níveis de transaminases > 3 vezes o limite superior de normalidade). Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: - Comum: urticária, prurido, eritema. - Incomum: dermatite bolhosa. Distúrbios gerais e condições no local da administração: Comum: hematoma no local da injeção, dor no local da injeção, outras reações no local da injeção (como edema, hemorragia, hipersensibilidade, inflamação, tumoração (inchaço), dor ou reação). - Incomum: irritação no local, necrose na pele do local de injeção. Investigação: - Rara: hiperpotassemia (aumento da dosagem do potássio no sangue). Adicionalmente, na experiência pós-comercialização: Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos: - Rara: vasculite cutânea (inflamação da parede de um vaso), necrose cutânea (morte das células da pele) geralmente ocorrendo no local da administração, (estes fenômenos são geralmente precedidos por púrpura (extravasamento de sangue para fora dos capilares da pele ou mucosa formando manchas) ou placas eritematosas, infiltradas e dolorosas), devendo-se interromper o tratamento com enoxaparina sódica. Nódulos no local de injeção (nódulos inflamatórios que não são inclusões císticas de enoxaparina) que desaparecem após alguns dias e não devem ser motivo para interrupção do tratamento.

IV - Tratando-se de medicamento, deverá referir-se também a classe medicamentosa do fármaco e seu registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA);

A Enoxaparina (antibrombótico) possui registro na ANVISA.

V - Se há risco iminente à vida do paciente;

Não há dados clínicos que indiquem risco iminente à vida da paciente.

VI - Se o paciente está sendo atendido pela rede pública de saúde local ou se a procurou anteriormente;

A paciente está sendo atendida por médico particular.

VII - Se o pedido do autor é disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), em qualquer esfera, considerando especialmente, no caso de fármacos, os Programas de Medicamentos do Sistema Único de Saúde (SUS) e seus Protocolos Clínicos e a eficácia dos remédios disponibilizados na rede pública;

A Enoxaparina não está padronizada na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), bem como não consta no rol de medicamentos da Portaria GM/MS nº 2982 de 26/11/2009.

A CONITEC já avaliou esta matéria previamente, no Relatório 335 - Heparina de baixo peso molecular em gestantes com trombofilia, Portaria SCTIE nº 10/2018- Publicada em 25/01/2018.

Os membros da CONITEC presentes na 62ª reunião ordinária, no dia 07 de dezembro de 2017, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação da enoxaparina sódica 40 mg/0,4 mL para o tratamento de gestantes com trombofilia.

VIII - Indicar, quando possível, qual o ente público responsável pelo atendimento do paciente, segundo as normas do Sistema Único de Saúde (SUS);

Estado e município são responsáveis pelo atendimento.

IX - Sugerir medicamentos ou tratamentos similares ao requerido, preferencialmente existentes no Sistema Único de Saúde (SUS) obrigatoriamente registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) de comprovada e equiparada eficiência ao requisitado judicialmente, com a mesma comodidade de uso e comparação de custo orçamentário;

A Enoxaparina não é disponibilizada pelo SUS fora dos hospitais. Porém, a trombofilia tem tratamento disponibilizado pelo SUS, com heparina não fracionada (heparina comum) e ácido acetilsalicílico.

X - Em caso de pedido de medicamento genérico, observar se a prescrição utilizou-se da legislação vigente e se existe possibilidade de substituição;

A Enoxaparina não tem genérico.

- HEPTRON (ASPEN PHARMA) 40 MG X 10 SER. PF: R\$ 359,92, PMC: R\$ 497,57.
- CUTENOX (INSTITUTO BIOCHIMICO) 40 MG X 2 SER. PF: R\$ 83,05, PMC: R\$ 114,81.
- CLEXANE (SANOFI-AVENTIS) 40 MG X 2 SER. PF: R\$ 87,42, PMC: R\$ 120,85.
- VERSA (EUROFARMA) 40 MG X 2 SER. PF: R\$ 82,96, PMC: R\$ 114,69.

XI - Conclusão favorável ou desfavorável ao pedido.

Considerando que a paciente está sendo atendida por médico particular;

Considerando que o Manual de Gestação de Alto Risco do Ministério da Saúde, indica como primeira linha de tratamento para Trombofilia a Enoxaparina;

Considerando a recomendação da CONITEC pela incorporação da enoxaparina sódica 40 mg/0,4 mL para o tratamento de gestantes com trombofilia;

Considerando os critérios de diagnósticos para trombofilia, segundo o Manual de Gestão de Alto Risco do Ministério da Saúde, o histórico de três abortos e o resultado do exame complementar apresentado (mutação do gene da MTHFR positivo);

Em face ao exposto, este Núcleo de Apoio Técnico é **favorável** ao fornecimento de