



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

PARECER TÉCNICO NAT/TJES Nº 2120/2019

Vitória, 16 de dezembro de 2019

Processo nº [REDACTED]
impetrado por [REDACTED]
[REDACTED]

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas do Juizado Especial Fazenda Publica Cachoeiro de Itapemirim por meio do MM. Juiz de Direito Dr. Fábio Pretti – sobre o medicamento: **Enoxaparina 60mg**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com inicial e documentos de origem médica anexados aos autos, a paciente de 29 anos apresenta histórico familiar de aborto (mãe e primas), encaminhada no início da gestação pelo obstetra para investigação de trombofilia. Realizado exames e evidenciado mutação do polimorfismo do PAI-1 e aumento da cardioplipina IGM. Como já estava grávida, foi solicitado início imediato de profilaxia com enoxaparina devido ao risco de aborto. Paciente não fecha critérios para SAF, porém possui mutação genética do polimorfismo do PAI-1, que de acordo com artigos mais recentes vem sendo implicado em episódios de trombose e complicações obstétricas. Mantém a conduta do uso de enoxaparina profilática durante a gestação devido ao risco aumentado de óbito fetal e trombose materna.
2. Consta LME com solicitação de enoxaparina 60 mg para paciente portadora de trombofilia.
3. Consta resultado de ultrassonografia obstétrica com DPP: 30/04/20.
4. Constam resultados de exames laboratoriais: FAN: não reagente; Anticoagulante



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

lúpico: não detectado; Mutação gene protrombina: normal; Polimorfismo do PAI 4G/5G: heterozigoto 4G/5G e homozigoto 5G/5G; Homocisteína: normal; Anti-trombina: normal; Anticorpo anti-cardiolipina IgG: não reagente; Anticorpo anti-cardiolipina IgM: fracamente reagente; Fator V de Leiden: normal.

5. Consta Decisão SESA/CEFT indeferindo a solicita o do medicamento Enoxaparina.

II – ANÁLISE

DA LEGISLA O

1. Considerando o disposto na **Portaria não 3.916/GM, de 30 de outubro de 1998**, que estabelece a Política Nacional de Medicamentos e define as diretrizes, as prioridades e as responsabilidades da Assistência Farmacêutica para os gestores federal, estadual e municipal do Sistema  nico de Saúde (SUS).
2. Com base na diretriz de Reorienta o da Assistência Farmacêutica contida no Pacto pela Saúde, publicado pela **Portaria GM/MS não 399, de 22 de Fevereiro de 2006**, o Bloco da Assistência Farmacêutica foi definido em três componentes: (1) Componente Básico; (2) Componente de Medicamentos Estratégicos; e (3) Componente de Medicamentos de Dispensa o Excepcional. Esse último componente teve a sua denomina o modificada pela Portaria GM/MS não 2981, republicada no DOU em 01 de dezembro de 2009, para Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.
3. A Portaria GM/MS não 2.981, de 26 de novembro de 2009, regulamentou o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica – CEAF, como parte da Política Nacional de Assistência Farmacêutica do Sistema  nico de Saúde, tendo como objetivo a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde, revogando todas as portarias vigentes, exceto as que publicaram os PCDT. J  a **Portaria GM/MS não**



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

1.554, de 30 de julho de 2013, que dispõe sobre as regras de financiamento e execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), é a que regulamenta o elenco atual do CEAF.

4. A dispensação dos medicamentos do CEAF é realizada de acordo com o acompanhamento farmacoterapêutico previsto pelos protocolos de tratamento publicados pelo Ministério da Saúde que são desenvolvidos com base nos critérios da Medicina Baseada em Evidências e têm como objetivo estabelecer claramente os critérios de diagnóstico de cada doença, o tratamento preconizado com os medicamentos disponíveis nas respectivas doses corretas, os mecanismos de controle, o acompanhamento e a verificação de resultados, e a racionalização da prescrição e do fornecimento dos medicamentos.

DA PATOLOGIA

1. 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.** 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 sobrevivência e qualidade de vida da mulher em idades mais avançadas.
2. A **trombofilia hereditária** decorre da presença de mutações em fatores envolvidos com a coagulação, que levam à tendência de trombose. As manifestações clínicas são similares às daquelas 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



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

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.**

3. A associação da AAS e Heparina de baixo peso molecular deve ser prescrita para mulheres portadoras do anticorpo anticardiolipina moderada ou fortemente positivo, associado ou não ao antibeta2 glicoproteína 1, e para mulheres portadoras do anticoagulante lúpico, da mutação C677TMThFR 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.
4. A **trombofilia é adquirida** quando é decorrência de outra condição clínica, como neoplasia, síndrome antifosfolípide (SAF), imobilização, ou do uso de medicamentos, como terapia de reposição hormonal, anticoncepcionais orais e heparina. Níveis plasmáticos moderadamente elevados de homocisteína também podem ser responsáveis por episódios vaso-oclusivos. Importante consideração a ser feita é o território vascular (venoso ou / e arterial) de ocorrência do(s) evento(s) trombótico(s), já que isto implica em mecanismos fisiopatológicos diversos, com investigação laboratorial e tratamento também diferentes.
5. 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



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

histológica).

- morbidade obstétrica: três abortamentos precoces inexplicados; óbito fetal com mais de dez semanas com produto morfológicamente normal; parto prematuro antes de 34 semanas com pré-eclâmpsia, eclâmpsia ou insuficiência placentária.
6. Os defeitos trombofílicos podem também causar várias complicações obstétricas, como dificuldade para engravidar, gestações complicadas, retardo do crescimento fetal, abortamentos e perdas fetais.
 7. Durante a gestação, o risco de **evento tromboembólico** aumenta de cinco a dez vezes, podendo chegar a 20 vezes no puerpério, quando comparado ao de mulheres não gestantes de mesma idade. Após esse período, sua frequência diminui rapidamente, apesar do risco residual que persiste por até 12 semanas pós parto.
 8. A trombose venosa profunda (TVP) de membros inferiores é responsável por 75 a 80% dos episódios de evento tromboembólico na gestação. Aproximadamente dois terços das TVPs ocorrem no período antenatal e distribuem-se igualmente nos três trimestres. Nas gestantes as TVPs predominam ainda mais no membro inferior esquerdo (90% versus 55%) e no segmento íleo-femoral (72% versus 9%), quando comparadas às não gestantes. Esse fato pode ser explicado pela acentuação da compressão da veia ilíaca comum esquerda pela artéria ilíaca comum direita contra a quinta vértebra lombar, causada pelo útero gravídico.

DO TRATAMENTO

1. A profilaxia não farmacológica recomendada durante a gravidez e no puerpério compreende uso de meias de compressão, hidratação adequada, evitar viagens terrestres e aéreas de longas distâncias (mais de 4 horas), imobilização prolongada de membros inferiores.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

2. Em conjunto com as medidas não farmacológicas, o Manual Técnico sobre Gestação de Alto Risco do Ministério da Saúde recomenda que a anticoagula o profilática seja iniciada em gestantes com síndrome antifosfolipide (SAF) ou trombofilia hereditária.
3. O tratamento e a profilaxia do tromboembolismo venoso na gravidez centram-se na utiliza o do ácido acetilsalicílico (AAS), além das heparinas não fracionada e de baixo peso molecular, sendo a primeira heparina recomendada apenas quando não houver a possibilidade de uso daquela de baixo peso molecular.
4. Dentre os medicamentos padronizados na Rela o Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) para tratamento de TEV, apenas o AAS tem uso recomendado para gestantes em âmbito ambulatorial, uma vez que a varfarina   contraindicada nessa condi o. O uso de anticoagulantes orais (varfarina)   atualmente desaconselhado durante a gesta o, pelo potencial teratog nico e maior risco de sangramento por intoxica o cumarinica. Podem, quando indicados, serem introduzidos no puerpério, pois são compatíveis com o aleitamento.
5. Gestantes com trombofilia devem receber profilaxia já na segunda fase do ciclo menstrual de possível concep o e esta deve ser mantida, caso a gesta o aconteça. Se a gesta o ocorrer sem a profilaxia, ela deve ser iniciada o mais precocemente possível (BRASIL, 2012). Além da anticoagula o profilática, a anticoagula o terapêutica deve ser utilizada em gestantes que tiveram episódios tromboembólicos até 30 dias antes da última menstrua o ou a qualquer tempo durante a gesta o.
6. Durante a gravidez são usadas as heparinas porque estas não cruzam a placenta. Há dois tipos de heparina: a heparina não fracionada (obtida do intestino do porco) e a heparina de baixo peso molecular (obtida pela despolimeriza o da heparina não fracionada, tendo um peso molecular específico), como a Enoxaparina.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

DO PLEITO

1. **Enoxaparina sódica:** é um anticoagulante, utilizado para diminuir o risco de desenvolvimento de uma trombose venosa profunda e sua consequência mais grave, a embolia pulmonar. Indicada no Tratamento da trombose venosa profunda já estabelecida com ou sem embolismo pulmonar; Profilaxia do tromboembolismo venoso e recidivas, associados à cirurgia ortopédica ou à cirurgia geral; Profilaxia do tromboembolismo venoso e recidivas em pacientes acamados, devido a doenças agudas incluindo insuficiência cardíaca, insuficiência respiratória, infecções graves 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.

III – DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

1. A **Portaria nº 10, de 24 de janeiro de 2018**, torna pública a decisão de incorporar a **enoxaparina sódica 40 mg/ 0,4 ml** para o tratamento de gestantes com trombofilia no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, sendo o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS em cento e oitenta dias.
2. Apesar da recente incorporação pela CONITEC da Enoxaparina 40 mg, esse medicamento já está padronizado na Relação Estadual de Medicamentos do Componente Especializado (REMEME) **inclusive na apresentação 60 mg**, sendo disponibilizado pela rede estadual de saúde do Espírito Santo, através das Farmácias Cidadãs Estaduais, conforme critérios de utilização predefinidos.
3. Assim, esclarecemos que o medicamento pleiteado está indicado para profilaxia de tromboembolismo venoso em gestantes com **síndrome antifosfolípide (SAF)** ou **trombofilia hereditária**, em conformidade com o **Manual Técnico de Gestão de Alto Risco do Ministério da Saúde**. Atualmente, o Manual Técnico é a principal referência nacional para o manejo dessa população, na qual se inserem as



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

gestantes com trombofilia adquirida ou hereditária.

4. O Manual preconiza que a associação da aspirina 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.**
5. No presente caso, foi juntado aos autos os seguintes exames laboratoriais: FAN - não reagente; Anticoagulante lúpico - não detectado; Mutação gene protrombina - normal; Polimorfismo do PAI 4G/5G - heterozigoto 4G/5G e homozigoto 5G/5G; Homocisteína - normal; Anti-trombina - normal; Anticorpo anti-cardiolipina IgG - não reagente; Anticorpo anti-cardiolipina IgM - fracamente reagente; Fator V de Leiden - normal, **os quais não comprovam que a Requerente seja portadora de síndrome antifosfolipide (SAAF) ou trombofilia hereditária.**
6. Assim, considerando a documentação encaminhada a este Núcleo, ressaltamos que não há comprovação realizada por meio de exames laboratoriais, que indiquem que a mesma seja portadora de síndrome antifosfolipide (SAF) ou trombofilia hereditária.
7. **Pontua-se ainda que o medicamento Enoxaparina não está aprovado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para tratamento da profilaxia de abortamento.**
8. **Frente aos fatos acima expostos, esse Núcleo entende que mediante apenas os documentos remetidos a este Núcleo, não é possível concluir acerca da imprescindibilidade do medicamento ora pleiteado, para atendimento ao caso em tela, neste momento.**



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT



REFERÊNCIAS

U. A. P. et al. Novos anticoagulantes em cuidados intensivos. **Rev. Bras. Ter. Intensiva**. 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103507X2011000100012&script=sci_arttext>. Acesso em: 17 dezembro 2019.

DISTRITO FEDERAL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

Síndrome Anticorpo antifosfolípedes. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira. 2011. Disponível em: https://diretrizes.amb.org.br/BibliotecaAntiga/sindrome_do_anticorpo_antifosfolipideo.pdf. Acesso em: 17 dezembro 2019.

NATS. **Enoxaparina 40mg para profilaxia de abortamento de repetição em gestante**. Disponível em: <http://www.cnj.jus.br/files/conteudo/destaques/arquivo/2015/04/42fc7537434465765dc3ce0910c78d89.pdf>. Acesso em: 17 dezembro 2019.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

Ministério da Saúde. **Gestação de Alto Risco**. Manual Técnico. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/gestacao_alto_risco.pdf. Acesso em: 17 dezembro 2019.

OLIVEIRA, A.L.M.L., et al. **Profilaxia de tromboembolismo venoso na gestação**. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jvb/v15n4/1677-5449-jvb-15-4-293.pdf>. Acesso em: 17 dezembro 2019.

FRANCO, R. F. TROMBOFILIAS HEREDITÁRIAS. Medicina, Simpósio: HEMOSTASIA E TROMBOSE. Capítulo III. Ribeirão Preto, 34: 248-257, jul./dez. 2001. Disponível em: http://www.fmrp.usp.br/revista/2001/vol34n3e4/trombofilias_hereditaria.pdf. Acesso em: 17 dezembro 2019.

MARQUES, M.A. et al. Pesquisa de marcadores de trombofilia em eventos trombóticos arteriais e venosos: registro de 6 anos de investigação. J Vasc Bras 2009, vol. 8, N° 3. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jvb/v8n3/v8n3a07.pdf>. Acesso em: 17 dezembro 2019.