



COMITÊ EXECUTIVO DE GOIÁS

JUSTIÇA FEDERAL

## NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO DO JUDICIÁRIO – NAT JUS GOIÁS

### Nota Técnica

### Enoxaparina

**Assunto:** Indicação do medicamento enoxaparina para o tratamento de trombofilia na gravidez.

#### 1 Considerações iniciais

Trata-se de pedido de esclarecimento a respeito do uso do medicamento Enoxaparina para o tratamento de gestantes com trombofilia.

Com o objetivo de dar respostas às questões formuladas, faz-se necessário esclarecer preliminarmente algumas questões de natureza conceitual, técnica e científica.

#### 2 Da Doença

A trombofilia é definida como tendência à trombose (formação de trombos), que pode ocorrer em idade precoce, ser recorrente e/ou migratória. Classicamente, a trombofilia é dividida em adquirida, representada principalmente pela síndrome do anticorpo anti-fosfolípide (SAAF), e hereditária<sup>1 2</sup>. 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

<sup>1</sup> Lockwood CJ, Bauer KA. Inherited thrombophilias in pregnancy. UpToDate. Literature review current through: Aug 2019. This topic last updated: Feb 19, 2019.

<sup>2</sup> Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. Lancet. 2010 Oct 30;376(9751):1498-509. doi:10.1016/S0140-6736(10)60709-X. Epub 2010 Sep 6. Review. PubMed PMID: 20822807.



COMITÊ EXECUTIVO DE GOIÁS

JUSTIÇA FEDERAL

qualidade de vida da mulher em idades mais avançadas. O diagnóstico é feito por meio de avaliação clínica e realização de exames complementares.

### 3 Do tratamento

O tratamento para as gestantes com síndrome do anticorpo anti-fosfolípide ou trombofilia hereditária consiste em também 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 <sup>3 4</sup>. As portadoras de mutação C677T-MTHFR podem ser abordadas pela suplementação de ácido fólico e vitamina B6 antes da gravidez. A aspirina, utilizada de forma isolada, é reservada para as mulheres portadoras de anticorpo anticardiolipina fracamente positivo, desde que haja antecedente clínico ou obstétrico. A dose preconizada é 80 a 100 mg por dia via oral. O uso da aspirina 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 peri-parto 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 40 mg 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 <sup>5</sup>.

<sup>3</sup> LOCKWOOD, Charles J; LOCKSHIN, Michael D. Antiphospholipid syndrome: Pregnancy implications and management in pregnant women. Literature review current through: Aug 2019. This topic last updated: Apr 04, 2019.

<sup>4</sup> A BAUER, Kenneth. Use of anticoagulants during pregnancy and postpartum. Literature review current through: Aug 2019. | This topic last updated: Aug 08, 2019.

<sup>5</sup> SILVA, Carmem Regina Nery e et al. Gestação de Alto Risco: Manual Técnico. 5. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. 301 p. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_tecnico\\_gestacao\\_alto\\_risco.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_tecnico_gestacao_alto_risco.pdf)>. Acesso em: 16 ago. 2018.



COMITÊ EXECUTIVO DE GOIÁS

JUSTIÇA FEDERAL

#### 4 Do Custo do Tratamento

A Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), regulamentada pelo Decreto nº 4.766 de 26 de Junho de 2003, tem por finalidade a adoção, implementação e coordenação de atividades relativas à regulação econômica do mercado de medicamentos, voltados a promover a assistência farmacêutica à população, por meio de mecanismos que estimulem a oferta de medicamentos e a competitividade do setor.

Consoante as informações obtidas na página eletrônica da CMED-ANVISA, referentes aos produtos registrados na CMED, o medicamento enoxaparina, em 06/09/2019, possui o seguinte preço máximo de venda ao governo (PMVG), sob alíquota de ICMS 17%:

<b>Denominação Comum Brasileira (DCB)</b>	<b>Apresentação farmacêutica</b>	<b>Tipo de produto (status do produto)</b>	<b>Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG)</b>
Enoxaparina sódica.	Solução injetável de 20 mg/0,2 mL, em embalagem contendo 2 seringas pré-enchidas de 0,2 mL mais sistema de segurança.	Biológicos.	R\$ 37,49 (trinta e sete reais e quarenta e nove centavos).
Enoxaparina sódica.	Solução injetável de 40 mg/0,4 mL, em embalagem contendo 2 seringas pré-enchidas de 0,4 mL mais sistema de segurança.	Biológicos.	R\$ 72,82 (setenta e dois reais e oitenta e dois centavos).
Enoxaparina sódica.	Solução injetável de 60 mg/0,6 mL, em embalagem contendo 2 seringas pré-enchidas de 0,6 mL mais sistema de segurança.	Biológicos.	R\$ 111,66 (cento e onze reais e sessenta e seis centavos).
Enoxaparina sódica.	Solução injetável de 80 mg/0,8 mL, em embalagem contendo 2 seringas pré-enchidas de 0,8 mL mais sistema de segurança.	Biológicos.	R\$ 148,74 (cento e quarenta e oito reais e setenta e quatro centavos).

FONTE: MINISTÉRIO DA SAÚDE – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. SECRETARIA EXECUTIVA CMED. LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS. PREÇO DE FÁBRICA E PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO. ATUALIZADA ATÉ 02-09-2019. – BRASÍLIA, DF.



COMITÊ EXECUTIVO DE GOIÁS

JUSTIÇA FEDERAL

## 5 Considerações Finais

O tratamento de trombofilia em gestantes pode ser realizado com: heparina de baixo peso molecular que deverá ser aplicada por via subcutânea, doses de 40 mg por dia para enoxaparina, ou 5.000 UI por dia de dalteparina ou 1.850 UI por dia de nadroparina. Ajustes de dose poderão ser feitos levando-se em consideração as características do quadro clínico de cada paciente.

As diretrizes do Colégio Americano de Médicos Torácicos (ACCP) de 2012 sobre gravidez e TEV (tromboembolismo venoso) e a Declaração da Faculdade Americana de Obstetras e Ginecologistas (ACOG) de 2018 sobre tromboembolismo e gravidez diz que uma vez determinado que a anticoagulação é indicada, deve ser iniciada com heparina de baixo peso molecular subcutânea (HBPM), heparina não fracionada intravenosa (HNF IV) ou HNF subcutânea <sup>6</sup>.

No contexto atual das possibilidades terapêuticas ofertadas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), salienta-se que:

1. Dentre os anticoagulantes padronizados na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME 2018), o medicamento varfarina sódica é a opção terapêutica de escolha para o tratamento subsequente à administração de heparina em embolia pulmonar, trombose venosa profunda e outras doenças tromboembólicas <sup>7</sup>.

Em relação à varfarina, é reconhecido o seu potencial para causar mal formações congênitas. Acrescenta-se que as evidências demonstram que a enoxaparina tem mais benefícios que o ácido acetilsalicílico, atualmente usado no SUS para tratar as pacientes gestantes em âmbito ambulatorial, uma vez que a varfarina é contraindicada nessa condição <sup>8</sup>.

<sup>6</sup> MALHOTRA, Atul; WEINBERGER, Steven E. **Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy: Treatment.** UpToDate. Literature review current through: Sep 2019. This topic last updated: Sep 19, 2019.

<sup>7</sup> BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos e Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário Terapêutico Nacional. Série B, Textos Básicos de Saúde. 2ª edição, Brasília, DF – 2010.

<sup>8</sup> BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS (CONITEC). Enoxaparina para gestantes com trombofilia. Relatório de Recomendação n. 335, janeiro de 2018. Disponível em: <<http://www.conitec.gov.br>>.



COMITÊ EXECUTIVO DE GOIÁS

JUSTIÇA FEDERAL

Por outro lado, as heparinas são usadas na maioria das mulheres grávidas porque não atravessam a placenta e não resultam em anticoagulação fetal. As heparinas fracionadas, também chamadas de baixo peso molecular, como enoxaparina, são eficazes e mais fáceis de administrar do que a heparina **não fracionada**, bem como não requer monitoramento de rotina e produzem mais resposta anticoagulante previsível que a heparina **não fracionada** <sup>9</sup>. Ademais, uma alternativa aceitável e mais barata à heparina fracionada, constitui-se na heparina **não fracionada**, quando é necessário controle rápido da anticoagulação (por exemplo, próximo ao momento do parto, se a cirurgia é necessária) ou em pacientes com insuficiência renal grave <sup>10</sup>.

2. O Ministério da Saúde, por meio da Portaria n. 10, de 24 de janeiro de 2018, tornou pública a decisão de incorporar a enoxaparina sódica 40 mg/0,4mL para o tratamento de gestantes com trombofilia no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. Esta Portaria informa que, conforme o art. 25 do Decreto n. 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de 180 (cento e oitenta) dias, ou seja, já está decidido que o medicamento deverá ser incorporado para o tratamento de gestantes com trombofilia.
3. Por ora, não foram encontrados documentos normativos oficiais que informem a qual ente federativo pertencerá a atribuição de fornecimento do medicamento à população.

As indicações clínicas, aprovadas na ANVISA, para a enoxaparina abarcam <sup>11</sup>:

- 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, insuficiência respiratória, infecções graves e doenças reumáticas;

<sup>9</sup> Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv* 2018; 2:3317.

<sup>10</sup> A BAUER, Kenneth. Use of anticoagulants during pregnancy and postpartum. UpToDate®. This topic last updated: Aug 08, 2019.

<sup>11</sup> BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Bulário Eletrônico. Medicamento clexane (enoxaparina). Empresa Sanofi-Aventis Farmacêutica LTDA, expediente 0500608/19-2. Data de Publicação 05/06/2019. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br>>. Acesso em: 09 setembro 2019.



COMITÊ EXECUTIVO DE GOIÁS

JUSTIÇA FEDERAL

- Prevenção da formação de trombo na circulação extracorpórea durante a hemodiálise;
- Tratamento da angina instável e infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST, 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.

Para o tratamento de gestantes com trombofilia, o uso de enoxaparina é considerado *on label*.

No presente momento, a enoxaparina encontra-se adequadamente registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), não está incorporada na Relação Nacional de Medicamentos (RENAME 2018) e, por conseguinte, não está contemplada em nenhum programa de assistência farmacêutica do SUS<sup>12 13</sup>. Sendo assim, não podemos indicar qual o ente federativo é o responsável pela dispensação do mesmo.

Atualmente, não possui apresentação genérica e/ou similar intercambiável, sua fabricação ocorre por meio de diversos laboratórios farmacêuticos e, dessa forma, é comercializada com diferentes nomes comerciais, como Clexane<sup>®</sup>, Cutenox<sup>®</sup>, Endocris<sup>®</sup>, Enoxalow<sup>®</sup>, Heptron<sup>®</sup>, Versa<sup>®</sup><sup>14</sup>  
<sup>15</sup>.

O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) N° 335/2018 sobre Enoxaparina para gestantes com trombofilia traz evidências

<sup>12</sup> BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Consulta de Produtos Registrados. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br>>. Acesso em: 09 setembro 2019.

<sup>13</sup> BRASIL. Portaria MS/GM nº 3.733, de 22 de novembro de 2018. Estabelece a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – Rename 2018 no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) por meio da atualização do elenco de medicamentos e insumos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - Rename 2017. Diário Oficial da União. nº 225. 23 de novembro de 2018, Seção 1.

<sup>14</sup> BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Lista de Medicamentos Similares Intercambiáveis. Atualizada até 17-06-2019. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br>>. Acesso em: 09 setembro 2019.

<sup>15</sup> BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Lista de Medicamentos Genéricos Registrados. Atualizada até 05-08-2019. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br>>. Acesso em: 09 setembro 2019.



COMITÊ EXECUTIVO DE GOIÁS

JUSTIÇA FEDERAL

científicas demonstrando superioridade da enoxaparina em relação ao AAS para o maior número de nascidos vivos, e, conseqüentemente menor taxa de abortos, entre as gestantes trombofílicas. No que diz respeito aos eventos adversos, sobretudo a ocorrência de hemorragias, não se observa diferença entre as alternativas <sup>16</sup>.

Goiânia, 16 de setembro de 2019.

**NAT JUS GOIÁS**

---

<sup>16</sup> BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS (CONITEC). **Enoxaparina para gestantes com trombofilia**. Relatório de Recomendação n. 335, janeiro de 2018. Disponível em: <<http://www.conitec.gov.br>>.