

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 e demais documentos apresentados, a requerente tem 37 anos (DN: 21/12/1983), reside no município de Campo Grande, está gestante (segunda gestação, um parto, zero abortos – G2 P1 A0), portadora de lúpus eritematoso sistêmico com presença de anticorpo anticardiolipina (IgG + 14), obesidade, hipertensão arterial (CID10: M32.8 – Outras formas de lúpus eritematoso disseminado [sistêmico]; D68.8 – Outros defeitos especificados da coagulação). Foi apresentado resultado de exame laboratorial de Tempo de Protrombina. Solicita o medicamento Enoxaparina Sódica 80mg (Clexane) durante gestação até 6 semanas após o parto para o seu tratamento.

O **Lúpus eritematoso sistêmico (LES)** é uma doença inflamatória crônica, multissistêmica, de causa desconhecida e de natureza autoimune, caracterizada pela presença de diversos auto anticorpos. Evolui com manifestações clínicas polimórficas, com períodos de exacerbações e remissões. De etiologia não totalmente esclarecida, o desenvolvimento da doença está ligado a predisposição genética e fatores ambientais, como luz ultravioleta e alguns medicamentos.

A fertilidade nos lúpus é normal e a gravidez, embora não contraindicada, deve ser planejada. Considerar atividade, gravidade da doença e toxicidade das drogas. A gravidez é desaconselhada quando houver atividade da doença, especialmente na vigência de nefropatia.

Existe o risco da gravidez sobre o LES, principalmente por conta das alterações hormonais nessa fase da vida da mulher, causando reativação da doença, porém os riscos da doença sobre a gravidez são sem dúvida maiores, por acarretar maus resultados perinatais e maior ocorrência de complicações maternas, como a pré-eclâmpsia.

O prognóstico da gestação depende do controle da doença no período pré-concepcional. A mulher em idade reprodutiva com diagnóstico de LES deve ser orientada a como planejar a melhor oportunidade de sua gravidez, com ausência de atividade da doença nos últimos seis meses antes da concepção, adequação de medicamentos e início imediato de pré-natal de alto risco quando diagnosticada a gravidez.

Os fatores de mau prognóstico nessas gestantes são: doença ativa pré-concepcional recente, diagnóstico durante a gestação, reativação da doença na gestação, comprometimento renal, comprometimento cardiopulmonar (principalmente hipertensão pulmonar), altas doses de corticoterapia, ocorrência de pré-eclâmpsia e restrição de crescimento fetal. Os anticorpos antifosfolípide, presentes em 30 a 40% das portadoras de LES, também se associam a piores resultados gestacionais. Resultados perinatais desfavoráveis incluem o abortamento espontâneo, óbito fetal e restrição de crescimento fetal. Complicações neonatais decorrentes da prematuridade podem ocorrer em até 50% das gestações.

As gestantes com LES devem ser acompanhadas em pré-natal especializado. A doença pode exacerbar-se com a gravidez, porém a intervenção precoce pode minimizar as complicações. No pré-natal deve-se vigiar a atividade da doença e tratar a doença ativa. Deve ser dada atenção especial ao crescimento e a vitalidade fetais, a progressão da doença renal e aos distúrbios hipertensivos. A gestação deve terminar de forma eletiva entre 38–40 semanas, caso não ocorram complicações, ou antes, conforme o interesse materno ou fetal.

Gestantes com anticorpos antifosfolípide tem risco maior de pré-eclâmpsia, perdas fetais, prematuridade e retardo no crescimento fetal. A presença do anti-dsDNA e/ou elevação dos seus títulos e consumo do complemento podem auxiliar na diferenciação entre atividade de doença e pré-eclâmpsia.

É importante a pesquisa dos anticorpos antifosfolípide, anti-Ro/SSA e anti-La/SSB em virtude da possibilidade da ocorrência da síndrome antifosfolípide e dos lúpus neonatais, respectivamente.

Na primeira consulta pré-natal deve-se rastrear a presença de hipertensão arterial. Caso não tenha avaliação recente pré-conceitual, aferir a função renal, a hemossedimentação, o perfil imunológico (anticorpos anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, anticardiolipina, anti-DNA e Complemento) e, se possível, repetir os exames a cada trimestre e ao sinal de reativação da doença. O hemograma com contagem de plaquetas deve ser mensal. Na doença com atividade, especial atenção deve ser dada ao surgimento ou agravamento da hipertensão, ao crescimento fetal restrito ou a sinais de oligohidramnia.

O Lúpus neonatal é mais raro e pode ocorrer pela passagem placentária de anticorpos maternos (anti-Ro e anti-La). Se presentes no sangue materno, deve-se vigiar os batimentos cardíacos. Pelo risco de bloqueio atrioventricular, a complicação mais grave dos lúpus neonatais, deve ser realizada ecocardiografia fetal no 2º trimestre, além de pesquisar plaquetopenia e alterações cutâneas. **(Gestação de Alto Risco. Manual Técnico. Ministério da Saúde. 5ª edição. Brasília – DF, 2012)**

Trombofilia é a propensão ao desenvolvimento de eventos tromboembólicos, devido a anormalidades do sistema de coagulação, que predisõem a formação de coágulos no sistema circulatório. O Tromboembolismo Venoso (TEV) é a manifestação mais comum da trombofilia. O TEV é uma das principais causas de morbimortalidade materna e pode apresentar como complicações a Trombose Venosa Profunda (TVP) e o Tromboembolismo Pulmonar (TEP).

As gestantes são 4 a 5 vezes mais propensas a desenvolver TEV do que as mulheres não grávidas. Durante a gravidez normal, há a presença dos três componentes da tríade de Virchow: a) estase venosa pela diminuição do tônus venoso e obstrução do fluxo venoso pelo aumento do útero; b) o estado de hipercoagulabilidade com o aumento da geração de fibrina, a diminuição da atividade fibrinolítica e aumento dos fatores de coagulação II, VII, VIII e X. Além disso, há uma queda progressiva nos níveis de proteína S e resistência adquirida à proteína C ativada e c) lesão endotelial, devido a nidação, remodelamento vascular das artérias uteroespiraladas, com o parto e com a dequitação. O estado de hipercoagulabilidade da gravidez protege a gestante de sangramentos excessivos durante o aborto e o parto. Apesar do risco, a maioria das gestantes não precisa de anticoagulação, pois o risco de evento adverso com a anticoagulação supera o benefício.

Estima-se que a incidência global de TEV esteja entre 0,76 a 1,72 por 1000 gravidezes. O tromboembolismo venoso é responsável por 9,3% das mortes maternas nos Estados Unidos. Estima-se no Brasil que problemas relacionados ao aparelho circulatório complicadas pela gestação, parto e puerpério era de 4,2% entre todas as causas de mortalidade materna em 2010.

O risco de TEV na gravidez é aumentado, devido à presença de trombofilias adquiridas e hereditárias. A trombofilia adquirida, mais importante, responsável pelo aumento de risco de TEV na gravidez é a Síndrome Antifosfolípídica (SAF) que pode cursar com manifestações venosas e arteriais. As trombofilias hereditárias são responsáveis por 50% dos casos de TEV associada a gravidez e tem maior relação com manifestações venosas. As formas de trombofilia hereditária em ordem de importância na gravidez são: mutações genéticas no fator V de Leiden; mutação no gene da protrombina; deficiências de antitrombina, de proteína C e de proteína S.

A mutação da MTHFR não é mais considerada uma trombofilia e não estará contemplada no escopo deste protocolo.

As complicações na gravidez relacionadas à trombose variam desde edema e alterações cutâneas até o desprendimento placentário, pré-eclâmpsia, restrição de crescimento fetal, parto prematuro e aborto espontâneo de repetição.

DIAGNÓSTICO

A investigação laboratorial (rastreamento) de trombofilias para todas as gestantes não está indicada. A avaliação laboratorial deve ser efetuada apenas em casos de gestantes com história

pessoal de TEV, com ou sem fator de risco recorrente e sem teste de trombofilia prévio, e de gestantes com história familiar de trombofilia hereditária de alto risco em parentes de primeiro grau (apenas investigar trombofilias hereditárias).

DIAGNÓSTICO DE TROMBOFILIA HEREDITÁRIA

Nesses casos, o diagnóstico deve ser feito com os seguintes exames: Fator V de Leiden, mutação G20210A no gene da protrombina, dosagem de proteína C funcional e dosagem de proteína S livre ou dosagem de proteína S funcional. Idealmente, esses exames devem ser solicitados em pacientes antes da gravidez, que não estão em uso de anticoagulantes ou de terapia hormonal e deve ser evitada a investigação de TEV na fase aguda da trombose, principalmente proteína C, S e antitrombina III.

As trombofilias hereditárias são divididas em:

Alto risco: mutação homozigótica para o fator V de Leiden; mutação homozigótica para o gene da protrombina; deficiência da antitrombina III; mutações heterozigóticas para o fator V de Leiden e do gene da protrombina associadas, Síndrome Antifosfolípideo (SAF);

Baixo risco: mutação heterozigótica para o fator V de Leiden; mutação heterozigótica para o gene da protrombina; deficiência da proteína C ou da proteína S.

DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDEO – SAF

A Síndrome Antifosfolípideo (SAF) é diagnosticada pela presença de pelo menos um critério clínico associado a pelo menos um critério laboratorial, conforme abaixo:

Critérios clínicos

a) Um ou mais episódios de trombose venosa ou arterial (exame de imagem ou evidência histológica sem sinal de vasculite);

b) histórico de pelo menos três abortamentos precoces (com menos de 10 semanas) sem causa aparente;

c) histórico de óbito fetal com mais de dez semanas com produto morfologicamente normal e sem causa aparente; ou

d) histórico de parto prematuro antes de 34 semanas com pré-eclâmpsia grave, eclâmpsia ou insuficiência placentária.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Devem estar presentes em duas ou mais ocasiões com intervalo mínimo de 12 semanas:

a) Anticoagulante lúpico detectado de acordo com as recomendações da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH), por ser um teste de complexa execução, uma vez que o anticoagulante lúpico é um antifosfolípideo que prolonga os testes de coagulação in vitro (efeito anticoagulante), mas que, in vivo, associa-se a um efeito coagulante; ou

b) anticardiolipinas IgG ou IgM em títulos moderados (>40 unidade de GPL/MPL) a altos (>80 unidade de GPL/MPL) mensurados por teste ELISA padronizado; ou

c) anti-beta2glicoproteína1 IgG ou IgM acima do percentil 99 mensurada por teste ELISA padronizado.

As pacientes portadoras de anticorpos antifosfolípeos sem eventos clínicos (trombóticos ou obstétricos) deverão ser tratadas de forma similar às pacientes com trombofilia hereditária de baixo risco.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Para o uso de enoxaparina sódica, serão incluídas nesse protocolo gestantes e puérperas, com trombofilia e alto risco de desenvolvimento de TEV, conforme descrito abaixo:

Profilação durante o Pré-natal e por seis semanas no Pós-parto

- Gestantes com história pessoal de TEV e moderado a alto risco de recorrência (único episódio não-provocado; TEV relacionado a gravidez ou anticoncepção hormonal contendo estrogênio; ou múltiplos TEV prévios não-provocados);

- Gestantes com diagnóstico de SAF comprovado clínico e laboratorialmente;
- Gestantes com trombofilia de alto risco e história de TEV em parente de primeiro grau.

Profilaxia apenas por seis semanas no Pós-parto

- Gestantes com trombofilia de alto risco e sem história pessoal ou familiar de TEV;
- Gestantes com trombofilia de baixo risco e com TEV em parente de primeiro grau;
- Gestante com histórico pessoal de TEV com baixo risco de recorrência (trauma, imobilização, cirurgia de longa duração, sem relação com anticoncepcional hormonal ou gravidez). **(Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia, Portaria Conjunta SAES/SCTIE nº 4, de 12/02/2020)**

Segundo o estudo **Laboratory Diagnostics in Thrombophilia** (Linnemann B, Hart C. *Hamostaseologie*. 2019 Feb;39(1):49-61): Um distúrbio trombofílico é uma condição hereditária ou adquirida que aumenta o risco de trombose. As trombofilias hereditárias mais comuns que predisõem à trombose venosa na população caucasiana são as formas heterozigóticas do fator V de Leiden e a mutação da protrombina G20210A que são geralmente detectadas pela genotipagem direta do DNA. Ensaio de antígenos imunológicos e ensaios de atividade cromogênica ou de coágulo são usados para identificar deficiências nos inibidores naturais de coagulação antitrombina, proteína C e proteína S. Como erros pré-analíticos e causas adquiridas de baixos níveis de antitrombina, proteína C ou proteína S são consideravelmente mais comum do que deficiências hereditárias, todas as condições potenciais que podem reduzir os níveis de atividade dos inibidores naturais da coagulação (por exemplo, doença hepática concomitante, gravidez, terapia anticoagulante) devem ser consideradas e excluídas antes que o diagnóstico de deficiência do inibidor possa ser feito. Para evitar erros de classificação, o diagnóstico não deve ser feito com base em um único resultado de teste anormal. Assim, o teste repetitivo quando o paciente não está em terapia anticoagulante é obrigatório para confirmar o diagnóstico. O rastreio da síndrome antifosfolípida (APS) inclui testes para anticoagulantes do lúpus (AL) e a presença de anticorpos IgG ou IgM dirigidos contra proteínas fosfolípídicas e de ligação a fosfolípidos, como a β -2-glicoproteína-I. Recomenda-se uma combinação de ensaios baseados em coágulo para demonstrar a atividade do AL, enquanto os imunoenaios de fase sólida permitem a detecção de anticorpos anti-cardiolipina e anti- β -2-glicoproteína-I. O diagnóstico de SAF requer a persistência de anticorpos antifosfolípidos por pelo menos 12 semanas, juntamente com características trombóticas e / ou obstétricas da SAF.

II - Tratamentos realizados e alternativas de tratamentos possíveis;

Terapia medicamentosa na gestação e amamentação da portadora de Lúpus. A prednisona, a hidroxiquina e o ácido acetilsalicílico em baixas doses podem ser utilizados na gravidez. Quando inevitável o uso de imunossupressores, a opção é a azatioprina (risco B na lactação). A ciclofosfamida, o micofenolato mofetila, o metotrexato e a leflunomida não devem ser usados. **Nas pacientes com anticorpos antifosfolípide sem caracterizar a síndrome antifosfolípide utiliza-se ácido acetilsalicílico 100mg/dia.** Na amamentação, doses de glicocorticoides superiores a 20mg/dia de prednisona podem acarretar riscos para a criança, sendo recomendado intervalo de 4 horas entre a tomada da medicação e a amamentação. **(Gestação de Alto Risco. Manual Técnico. Ministério da Saúde. 5ª edição. Brasília – DF, 2012)**

Segundo o estudo **Systemic Lupus Erythematosus and Pregnancy** (Lateef A, Petri M. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017 May;43(2):215-226):

Anticorpos Antifosfolípidos na Gravidez com Lúpus Eritematoso Sistêmico

Os anticorpos antifosfolípide (AAF) estão presentes em um quarto a metade dos pacientes com LES. Alguns desses pacientes são assintomáticos, enquanto outros desenvolvem complicações trombóticas ou obstétricas, denominadas síndrome antifosfolípide (SAF). A presença de AAF aumenta significativamente o risco de resultados adversos da gestação, mesmo em mulheres

assintomáticas.

O manejo das gestações expostas depende do perfil de risco e pode ser categorizado em 3 grupos principais. **Portadores assintomáticos são mulheres com AAF positiva, mas nenhum evento clínico prévio. A dose baixa de ácido acetilsalicílico foi recomendada, mas vários estudos falharam em mostrar o benefício dessa abordagem. No entanto, o uso de ácido acetilsalicílico profilático nesse cenário continua sendo comum.** O segundo grupo inclui mulheres com perdas recorrentes na gravidez, mas sem trombose sistêmica, denominada SAF obstétrica. A terapia combinada de ácido acetilsalicílico e doses profiláticas de heparina reduz significativamente o risco de perda de gestação nesse grupo. O terceiro grupo é composto por pacientes com SAF e trombose sistêmica prévia. Estas mulheres devem receber doses terapêuticas completas de heparina durante a gravidez. A heparina deve ser continuada por 6 semanas após o parto. A heparina de baixo peso molecular (HBPM) pode ser usada no lugar da heparina não fracionada, porque tem eficácia comparável, mas menos efeitos adversos com monitoramento mais fácil.

Os desfechos das gestações expostas AAF melhoraram significativamente com as terapias atuais, e taxas de nascimento ao vivo de mais de 80% podem ser alcançadas. Entretanto, alguns pacientes permanecem refratários e continuam apresentando perdas recorrentes. A administração desse grupo continua desafiadora; esteroides, imunoglobulina e plasmaférese foram tentados com algum benefício, mas os dados são limitados. A terapia deve ser individualizada e o paciente deve ser orientado de acordo.

Profilaxia farmacológica da **trombofilia**

Enoxaparina sódica 40mg/0,4mL solução injetável: A enoxaparina sódica é uma heparina de baixo peso molecular obtida pela despolimerização alcalina do éster benzil heparina 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).

Essas atividades anticoagulantes são mediadas por antitrombina III (ATIII) resultando em atividade antitrombótica em humanos. Além da sua atividade antiXa/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.

Enoxaparina sódica é um fármaco de baixa depuração, com média de clearance plasmático anti-Xa de 0,74 L/h após infusão intravenosa de 1,5 mg/kg em 6 horas. A eliminação parece ser monofásica, com meia-vida de aproximadamente 4 horas após uma dose subcutânea única, e até aproximadamente 7 horas após doses repetidas. O clearance renal dos fragmentos ativos representa aproximadamente 10% da dose administrada e a excreção renal total dos fragmentos ativos e não-ativos é de 40% da dose.

Ácido acetilsalicílico (AAS): O ácido acetilsalicílico inibe a agregação plaquetária bloqueando a síntese do tromboxano A₂ nas plaquetas. Seu mecanismo de ação baseia-se na inibição irreversível da ciclooxigenase (COX-1). Esse efeito inibitório é especialmente acentuado nas plaquetas, porque estas não são capazes de sintetizar novamente essa enzima. Acredita-se que o ácido acetilsalicílico tenha outros efeitos inibitórios sobre as plaquetas. Por essa razão é usado para várias indicações relativas ao sistema vascular.

Após a administração oral, o ácido acetilsalicílico é rápida e completamente absorvido pelo trato gastrointestinal. Durante e após a absorção, o ácido acetilsalicílico é convertido em ácido salicílico, seu principal metabólito ativo. Os níveis plasmáticos máximos de ácido acetilsalicílico são atingidos após 10 a 20 minutos e os de ácido salicílico após 0,3 a 2 horas. Tanto o ácido acetilsalicílico como o ácido salicílico ligam-se amplamente às proteínas plasmáticas e são rapidamente distribuídos a todas as partes do organismo. O ácido salicílico passa para o leite

materno e atravessa a placenta. O ácido salicílico é eliminado principalmente por metabolismo hepático; os metabólitos incluem o ácido salicílico, o glicuronídeo salicílico, o glicuronídeo salicílico, o ácido gentísico e o ácido gentísico. A cinética da eliminação do ácido salicílico é dependente da dose, uma vez que o metabolismo é limitado pela capacidade das enzimas hepáticas. Desse modo, a meia-vida de eliminação varia de 2 a 3 horas após doses baixas até cerca de 15 horas com doses altas. O ácido salicílico e seus metabólitos são excretados principalmente por via renal.

A profilaxia no período pré-natal, quando indicada, deve ser realizada precocemente desde o primeiro trimestre e o medicamento deve ser interrompido na fase latente do trabalho de parto. Deve ser reiniciada 6 a 12 horas após o parto vaginal. Nos casos de cesariana eletiva, o medicamento deve ser interrompido 24 horas antes do parto. Deve ser reiniciada 12 horas após o parto cesáreo. A profilaxia no período pós-parto deve ser interrompida após 6 semanas do parto. **(Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia, Portaria Conjunta SAES/SCTIE nº 4, de 12/02/2020)**

O estudo **Profilaxia de tromboembolismo venoso na gestação** (Oliveira ALML, Marques MA. J Vasc Bras. 2016 Out.-Dez.; 15(4):293-301) traz um resumo das diretrizes das entidades mais relevantes na área de diagnóstico, profilaxia e tratamento do TEV na gestação: American College of Obstetricians and Gynaecologists (ACOG), Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC), Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) e American College of Chest Physicians (ACCP).

Estima-se que de 79 a 89% das gestantes que morrem por EP apresentam ao menos um fator de risco identificável. A cesariana é um fator de risco significativo, porém mulheres submetidas a parto vaginal estão também sob risco. O TEV prévio e a presença de trombofilia previamente diagnosticada são dois fatores de risco de TEV em gestantes que podem ser identificados antes da gravidez durante a anamnese. Estudos relatam que as trombofilias hereditárias são observadas em 20 a 50% dos casos de ocorrência de TEV na gestação. Nas gestantes com TEV prévio, o risco de recorrência é 24,8 vezes maior.

Dose profilática de HNF 5.000 UI SC duas vezes ao dia. Dose intermediária de HNF 10.000 UI SC duas vezes ao dia. Dose profilática de HBPM: Dalteparina 5.000 UI uma vez ao dia, Enoxaparina 40 mg uma vez ao dia. Dose intermediária de HBPM: Dalteparina 5.000 UI duas vezes ao dia ou 10.000 UI uma vez ao dia, Enoxaparina 80 mg uma vez ao dia ou 40 mg duas vezes ao dia.

Episódio único de TEV sem uso de anticoagulação de longa duração e com trombofilia conhecida – Síndrome do anticorpo antifosfolípido (SAF) – Anteparto – ACOG: anticoagulação com heparina por toda a gestação. SOGC: dose intermediária ou terapêutica de HNF ou HBPM (preferencialmente). RCOG: manejo em conjunto com médico especialista em anticoagulação ou trombose na gestação: profilaxia com dose alta de HBPM (50, 75 ou 100% da dose plena ajustada por peso). ACCP: baixo risco de recorrência: observação clínica; Risco de moderado a alto de recorrência sem anticoagulação de longa duração: dose profilática ou intermediária de HBPM. Pós-parto – ACOG: 6 semanas de anticoagulação com heparina. SOGC: dose profilática de HNF ou HBPM (preferencialmente) por 6 semanas. RCOG: dose alta de HBPM (50%, 75% ou 100% da dose plena ajustada por peso) ou até o retorno da anticoagulação oral.

Episódio único de TEV sem uso de anticoagulação de longa duração e com trombofilia conhecida – Deficiência de proteína C ou S – Anteparto – ACOG: dose profilática ou intermediária de HBPM, HNF ou observação clínica. SOGC: dose profilática de HNF ou HBPM (preferencialmente). RCOG: dose profilática de HBPM por toda a gestação. ACCP: baixo risco de recorrência: observação clínica; Risco moderado a alto sem anticoagulação de longa duração: dose profilática ou intermediária de HBPM. Pós-parto – ACOG: anticoagulação com AVK ou dose intermediária de HBPM ou HNF por 4 a 6 semanas. SOGC: dose profilática de HNF ou HBPM (preferencialmente) por 6 semanas. RCOG: dose profilática de HBPM ou anticoagulação com AVK por 6 semanas. ACCP: dose profilática ou intermediária de HBPM por 6 semanas.

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;

O **Clexane/Versa** (nomes comerciais) **Enoxaparina Sódica** (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/anafilactoide (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 Sódica (antitrombótico) está registrada 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 Sódica 40mg está padronizada na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME 2020), sob o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), disponibilizada através do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia, Portaria Conjunta SAES/SCTIE nº 4 de 12/02/2020.

A CONITEC avaliou no Relatório de recomendação – Enoxaparina 60mg/0,6mL injetável para prevenção de tromboembolismo venoso em gestantes com trombofilia (CONITEC, Brasília, abril/2021):

Contexto: O tromboembolismo venoso (TEV) associado à gravidez, incluindo trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP), embora incomum, continua sendo causa importante de morbimortalidade. Por ser uma condição pró-inflamatória com ativação de células endoteliais, as gestantes apresentam um risco maior de TEV quando comparado com mulheres não grávidas. Mulheres com trombofilia e aquelas que se submetem à cesariana representam a maioria das pacientes com TEV pós-parto. Atualmente, o Brasil possui um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Profilaxia do Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia. O PCDT foi publicado por meio da Portaria Conjunta SAES-SCTIE nº 04, de 12 de fevereiro de 2020 e preconiza o uso do medicamento enoxaparina para prevenção e tratamento do tromboembolismo

venoso em gestantes com trombofilia. **Entretanto, a apresentação de 60 mg/0,6 mL de enoxaparina, necessária para uma dose precisa em grávidas ou puérperas com trombofilia com massa corporal acima de 90 kg com indicação de anticoagulação profilática ou em grávidas ou puérperas com trombofilia e indicação de esquema de anticoagulação plena, independentemente do peso corporal, atualmente não está disponível no SUS.**

Evidências clínicas: Foram incluídos 4 estudos descritos em 5 referências, sendo 02 ensaios clínicos randomizados (ECR) e dois estudos observacionais do tipo coorte retrospectiva. Os estudos apontam que não há diferenças significativas para os desfechos de eficácia, efetividade e segurança entre a dose mínima e o ajuste de dose de enoxaparina na Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia. Para o desfecho mais relevante que corresponde ao número de nascidos vivos por gestação, a meta-análise incluiu 165 gestantes recebendo enoxaparina com dose ajustada e 155 gestantes recebendo 40 mg/dia de enoxaparina em dose fixa. O resultado agrupado dos dois ECRs gerou um RR de 0,95 sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos no modelo de efeitos randômicos, (IC95% = 0,86 – 1,04; I² = 0%; p = 0,55). Nos efeitos indesejáveis da tecnologia, ambas as doses de enoxaparina indicam ser seguras e bem toleradas.

Recomendação preliminar da Conitec: O Plenário da Conitec, em sua 96^a Reunião Ordinária, no dia 07 de abril de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação da enoxaparina 60 mg/0,6 mL injetável para a prevenção de tromboembolismo venoso em gestantes com trombofilia no SUS. Os membros da Conitec consideraram que a incorporação desta nova apresentação de enoxaparina é necessária para a prevenção de tromboembolismo venoso em gestantes com sobrepeso ou com indicação de anticoagulação plena. Além disso, considerou-se que essa incorporação potencialmente irá representar economia para o Sistema Único de Saúde.

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

A Enoxaparina Sódica 40mg, conforme Portaria GM/MS nº 1554/2013, faz parte do grupo 1, medicamentos com aquisição centralizada pelo Ministério da Saúde para tratamento das doenças contempladas no CEAR.

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;

O PCDT para Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia, Portaria Conjunta SAES/SCTIE nº 4 de 12/02/2020, define os critérios para fornecimento de Enoxaparina (critérios de inclusão indicados no item I).

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 Sódica não tem genérico. Preços conforme tabela CMED/ANVISA (PF: preço de fábrica, PMC: preço máximo ao consumidor; PMVG: preço máximo de venda ao governo).

- CLEXANE (SANOFI-AVENTIS) 80 MG SOLUÇÃO INJETÁVEL 10 SERINGAS X 0,8 ML + SISTEMA SEGURANÇA. PF: R\$ 1.021,40, PMC: R\$ 1.412,03, PMVG R\$ 801,49.
- CUTENOX (MYLAN LABORATORIOS) 80 MG SOLUÇÃO INJETÁVEL 2 SERINGAS X 0,8 ML+ SISTEMA SEGURANÇA. PF: R\$ 192,40, PMC: R\$ 265,98, PMVG: R\$ 150,98.
- VERSA (EUROFARMA S) 80 MG SOLUÇÃO INJETÁVEL 2 SERINGAS X 0,8 ML. PF: R\$ 193,95, PMC: R\$ 268,12, PMVG: R\$ 152,19.
- ENOXALOW (BLAU) 80 MG SOLUÇÃO INJETÁVEL 10 SERINGAS X 0,8 ML +

SISTEMA SEGURANÇA. PF: R\$ 890,86, PMC: R\$ 1.231,56, PMVG R\$ 699,06.

XI - Conclusão favorável ou desfavorável ao pedido.

Considerando que a paciente está sendo atendida por médico particular.

Considerando que a Enoxaparina Sódica 40mg está padronizada na RENAME 2020, sob o CEAF, disponibilizada através do PCDT para Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia, Portaria Conjunta SAES/SCTIE nº 4 de 12/02/2020, sendo que a paciente está cadastrada, porém seu pedido foi indeferido.

Considerando que as informações apresentadas não atendem os critérios de diagnóstico de trombofilia (não há informações sobre antecedentes obstétricos, antecedentes de TEV pessoal ou familiar, não foram apresentados resultados de exames complementares que comprovem o diagnóstico de trombofilia).

Considerando as evidências científicas indicadas no item II, portadoras de LES com AAF sem antecedentes de TEV ou obstétricos, podem fazer uso de ácido acetilsalicílico 100mg/dia.

Em face ao exposto, este Núcleo de Apoio Técnico é desfavorável ao pedido de Enoxaparina Sódica.