



PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Paciente: **Idade:** 39 anos

Indicação Clínica em Laudo: A paciente apresenta **trombofilia (PAI-1 4G/5G) e histórico de abortos de repetição**. Foi prescrita **Enoxaparina 40 mg**, via subcutânea, uma vez ao dia, durante o período de tentativa de engravidar, mantendo-se ao longo de toda a gestação e até 45 dias após o parto. A ausência do medicamento pode resultar em risco de morte fetal e materna.

Histórico terapêutico: Não realizou, até o momento, tratamento com enoxaparina devido à ausência de fornecimento pelo SUS.

Medicação prescrita: Enoxaparina sódica 40 mg, subcutânea, uma vez ao dia, durante o período de tentativa de engravidar, mantendo-se ao longo da gestação e até 45 dias após o parto.

1. ASSOCIAÇÃO ENTRE O POLIMORFISMO PAI-1 4G/5G E PERDA GESTACIONAL RECORRENTE

Uma meta-análise abrangente publicada em 2024 avaliou 23 estudos de casocontrole, totalizando 4.284 casos de Perda Recorrente de Gravidez (RPL) e 3.549 controles (MAGHSUDLU et al., 2024). Os resultados indicaram uma associação significativa entre o polimorfismo PAI-1 4G/5G e o risco de RPL:

- Genótipo 4G/4G: OR = 2,57; IC 95%: 1,69–3,90
- Genótipo 4G/5G: OR = 2,02; IC 95%: 1,39–2,92
- Genótipos combinados (4G/4G + 4G/5G): OR = 2,31; IC 95%: 1,81–2,93

O polimorfismo PAI-1 4G/5G é uma variante genética comum que influencia a expressão do inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1), um importante regulador da fibrinólise. O alelo 4G está associado a níveis mais elevados de PAI-1, o que pode prejudicar a fibrinólise e favorecer um estado de hipercoagulabilidade, implicado em diversas complicações obstétricas como aborto recorrente, restrição do crescimento intrauterino e insuficiência placentária.



Uma meta-análise conduzida por Chen et al. (2015), reforçou a importância clínica da identificação dessa variante genética. Mais recentemente, Maghsudlu et al. (2024) confirmaram que portadoras do genótipo 4G/4G apresentam um risco 2,57 vezes maior de RPL, enquanto aquelas com genótipo 4G/5G têm risco 2,02 vezes maior. Esses achados consolidam a relevância do PAI-1 4G/5G como fator predisponente para eventos gestacionais adversos. Tais evidências reforçam a necessidade de abordagem preventiva em pacientes portadoras desse polimorfismo, especialmente aquelas com histórico de perdas gestacionais recorrentes, como no caso em análise (CHEN; NIE; LU, 2015; MAGHSUDLU et al., 2024).

2. DIRETRIZES CLÍNICAS RELEVANTES

Embora o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021) limite a dispensação de enoxaparina ao período gestacional comprovado, diretrizes internacionais reconhecem a necessidade de abordagem precoce:

- ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology): Em sua diretriz atualizada em 2022 sobre perdas gestacionais recorrentes, a ESHRE destaca a importância de investigar fatores trombofílicos em casos de RPL e considera o uso de anticoagulantes em situações específicas, embora não haja recomendação universal para todas as pacientes com polimorfismo PAI-1 4G/5G (ESHRE GUIDELINE GROUP ON RPL et al., 2023).
- ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists): Em seu *Practice Bulletin No. 197*, publicado em 2018, o ACOG orienta que as trombofilias hereditárias estão associadas a maior risco de tromboembolismo venoso e desfechos obstétricos adversos, sendo indicado considerar profilaxia com heparina de baixo peso molecular (HBPM) em mulheres com trombofilias hereditárias e histórico de complicações obstétricas, como perdas gestacionais



recorrentes. Embora não mencione especificamente o polimorfismo PAI-1 4G/5G, essa diretriz fornece suporte adicional para a abordagem profilática em casos como o da paciente (ACOG PRACTICE BULLETIN NO. 197, 2018).

3. INDICAÇÕES CLÍNICAS DA ENOXAPARINA NO POLIMORFISMO PAI-1 4G/5G E EFICÁCIA NA PREVENÇÃO DE PERDAS NA GRAVIDEZ

Diante da associação estabelecida entre o polimorfismo PAI-1 4G/5G e complicações gestacionais, a enoxaparina tem sido proposta como intervenção profilática para mitigar tais riscos. A enoxaparina é uma HBPM que atua inibindo o fator Xa, sendo amplamente utilizada para trombopprofilaxia em gestações de alto risco.

Diversos estudos investigaram a eficácia da enoxaparina na prevenção de perdas gestacionais em mulheres com trombofilias. Um ensaio clínico randomizado conduzido por Salim et al. (2016) comparou o uso de enoxaparina em dose fixa com doses ajustadas conforme os níveis de anti-fator Xa em mulheres trombofílicas com histórico de complicações obstétricas. Os resultados demonstraram que a dosagem ajustada resultou em melhores desfechos gestacionais, incluindo uma redução significativa nas perdas de gravidez, indicando o potencial benefício da individualização terapêutica em contextos de hipercoagulabilidade gestacional (SALIM et al., 2016).

Além disso, o ensaio clínico randomizado ALIFE2, realizado por Quenby et al. (2023), constitui uma das maiores investigações sobre o uso profilático de HBPM em mulheres com trombofilias hereditárias e histórico de perdas gestacionais recorrentes. Embora o estudo não tenha demonstrado benefício significativo no desfecho primário (taxa de nascidos vivos), ele evidenciou que a profilaxia com enoxaparina é uma intervenção segura e amplamente utilizada, especialmente em subgrupos de alto risco, como pacientes com trombofilias específicas e complicações obstétricas anteriores (QUENBY et al., 2023b).



Essas evidências, somadas às diretrizes internacionais (ACOG PRACTICE BULLETIN NO. 197, 2018; ESHRE GUIDELINE GROUP ON RPL et al., 2023), que recomendam a avaliação individualizada de risco e consideram o uso de anticoagulação profilática em contextos selecionados, reforçam a indicação da enoxaparina como medida preventiva para pacientes com trombofilias e histórico de perda gestacional recorrente, como no caso em análise.

3.1 Eficácia e Papel da Enoxaparina na Prevenção de Perdas Gestacionais

A enoxaparina atua inibindo o fator Xa, sendo amplamente utilizada para trombopprofilaxia em gestações de alto risco. Em mulheres com trombofilias, incluindo aquelas com o polimorfismo PAI-1 4G/5G, a enoxaparina pode ajudar a reduzir o risco de complicações relacionadas à gravidez, melhorar a circulação placentária e prevenir eventos trombóticos (QUENBY et al., 2023b; SALIM et al., 2016).

Diversos estudos investigaram a eficácia da enoxaparina na prevenção de perdas gestacionais em mulheres com trombofilias. Um ensaio clínico randomizado conduzido por Salim et al. (2016) comparou o uso de enoxaparina em dose fixa com doses ajustadas conforme os níveis de anti-fator Xa em mulheres trombofílicas com histórico de complicações obstétricas. Os resultados demonstraram que a dosagem ajustada resultou em melhores desfechos gestacionais, incluindo uma redução significativa nas perdas de gravidez, indicando o potencial benefício da individualização terapêutica em contextos de hipercoagulabilidade gestacional (SALIM et al., 2016).

Além disso, o ensaio clínico randomizado ALIFE2, realizado por Quenby et al. (2023), constitui uma das maiores investigações sobre o uso profilático de HBPM em mulheres com trombofilias hereditárias e histórico de perdas gestacionais recorrentes. Embora o estudo não tenha demonstrado benefício significativo no desfecho primário (taxa de nascidos vivos), ele evidenciou que a profilaxia com enoxaparina é uma intervenção segura e amplamente utilizada, especialmente em subgrupos de alto risco, como pacientes com trombofilias específicas e complicações obstétricas anteriores (QUENBY et al., 2023a).



Essas evidências, somadas às diretrizes internacionais (ACOG PRACTICE BULLETIN NO. 197, 2018; ESHRE GUIDELINE GROUP ON RPL et al., 2023), que recomendam a avaliação individualizada de risco e consideram o uso de anticoagulação profilática em contextos selecionados, reforçam a indicação da enoxaparina como medida preventiva para pacientes com trombofilias e histórico de perda gestacional recorrente, como no caso em análise.

4. ASPECTOS REGULATÓRIOS

A enoxaparina sódica possui registro ativo na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), classificada na categoria de medicamento:

- Versa®: classe terapêutica — anticoagulantes (ANVISA, 2009)
- Clexane®: classe terapêutica — antitrombótico (ANVISA, 2019).

No âmbito do SUS, a enoxaparina está padronizada para a prevenção de Tromboembolismo Venoso (TEV) em gestantes com trombofilia, conforme consta na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024). Sua disponibilização ocorre por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), especificamente no Grupo 1A, cuja aquisição é de responsabilidade exclusiva da União, enquanto o armazenamento, distribuição e dispensação competem às Secretarias Estaduais de Saúde. O fornecimento deve obedecer aos critérios clínicos e assistenciais estabelecidos nos PCDT do Ministério da Saúde, que orientam a inclusão, exclusão, esquemas terapêuticos, monitoramento e acompanhamento dos pacientes.

5. FUNDAMENTAÇÃO TÉCNICO-CIENTÍFICA E NORMATIVA

A utilização profilática da enoxaparina sódica nesta paciente apresenta-se como uma intervenção clínico-farmacológica essencial, fundamentada em evidências científicas que sustentam sua eficácia na prevenção de eventos trombóticos e perdas gestacionais recorrentes associadas à trombofilia hereditária. A paciente possui diagnóstico laboratorial confirmado de polimorfismo PAI-1 4G/5G, associado a um



histórico obstétrico de abortos de repetição e ao desejo atual de gestar. Essas características configuram uma situação de alto risco obstétrico, que justifica plenamente a indicação de profilaxia com heparina de baixo peso molecular (HBPM). Sua utilização é respaldada por ensaios clínicos randomizados, meta-análises e pelas diretrizes internacionais mais recentes, como as emitidas pela ESHRE e pelo ACOG.

Além da fundamentação técnico-científica, há suporte normativo para a ampliação do acesso ao medicamento. O Decreto nº 7.508/2011, em seu Art. 27, §1º, prevê que os entes federativos podem ampliar o acesso do usuário à assistência farmacêutica sempre que questões de saúde pública o justifiquem (BRASIL, 2011). Assim, eventuais limitações ou ausências de previsão expressa nos protocolos nacionais, como a RENAME ou o PCDT, não configuram impedimento absoluto, desde que haja fundamentação sanitária adequada, como ocorre neste caso.

Adicionalmente, a jurisprudência do Supremo Tribunal Federal (STF), especialmente nos Temas 6 e 1234, reforça a possibilidade de fornecimento judicial de medicamentos não incorporados ao SUS, desde que observados critérios como a avaliação médica individualizada, a comprovação da necessidade terapêutica, a eficácia e segurança baseadas em evidências científicas e a inexistência de substituto terapêutico adequado.

Assim, a disponibilização da enoxaparina à paciente representa uma medida clinicamente indicada, farmacologicamente segura e sanitariamente justificada, sendo indispensável para a proteção da saúde materno-fetal e a prevenção de novos episódios de perda gestacional. A sua não dispensação implica um risco elevado de recorrência de perdas gestacionais, além de contrariar os princípios estruturantes do SUS: universalidade, integralidade e equidade.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS E RECOMENDAÇÕES

Diante da análise técnico-científica realizada, o uso profilático da enoxaparina sódica para a paciente revela-se clinicamente imprescindível e cientificamente respaldado pelas melhores práticas assistenciais. Recomenda-se:



1. Que a Secretaria de Saúde competente providencie o fornecimento da enoxaparina sódica, conforme prescrição médica, garantindo a celeridade e continuidade necessárias à proteção integral da saúde materno-fetal.
2. Que se reconheça a excepcionalidade sanitária do caso, possibilitando, nos termos do Decreto nº 7.508/2011, a ampliação administrativa do acesso à assistência farmacêutica, independentemente de eventuais limitações normativas.
3. Que, em caso de eventual negativa administrativa, sejam consideradas as vias judiciais cabíveis, observando-se os parâmetros estabelecidos pela jurisprudência do STF, notadamente os Temas 6 e 1234, que condicionam o fornecimento excepcional à comprovação da necessidade terapêutica individualizada, à eficácia e segurança baseadas em evidências científicas e à inexistência de substituto terapêutico adequado.
4. Que o acompanhamento clínico especializado seja mantido de forma contínua, assegurando a efetividade e a segurança da terapia anticoagulante profilática, conforme os protocolos assistenciais vigentes.

REFERÊNCIAS

ACOG Practice Bulletin No. 197: Inherited Thrombophilias in Pregnancy. **Obstetrics & Gynecology**, [S. l.], v. 132, n. 1, p. e18, 2018. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002703.

Disponível em:

https://journals.lww.com/greenjournal/abstract/2018/07000/acog_practice_bulletin_no__197__inherited.55.aspx. Acesso em: 21 maio. 2025.

ANVISA. **Detalhes do Produto Versa**. 2009. Disponível

em:

<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/541429?substancia=4152&situacaoRegistro=V>. Acesso em: 21 maio. 2025.

ANVISA. **Detalhe do Produto: CLEXANE**. 2019. Disponível em:



DEFENSORIA PÚBLICA
DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO



COSAU | DEFENSORIA PÚBLICA
DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
Coordenação
de Saúde

<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/1323166?substancia=4152&situacaoRegistro=V>. Acesso em: 22 maio. 2025.

BRASIL. **DECRETO Nº 7.508, DE 28 DE JUNHO DE 2011**. 2011. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/decreto/D7508.htm. Acesso em: 22 maio. 2025.

CHEN, Hui; NIE, Shuping; LU, Ming. Association between plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. **American Journal of Reproductive Immunology (New York, N.Y.: 1989)**, [S. l.], v. 73, n. 4, p. 292–300, 2015. DOI: 10.1111/aji.12321.

ESHRE GUIDELINE GROUP ON RPL et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022. **Human Reproduction Open**, [S. l.], v. 2023, n. 1, p. hoad002, 2023. DOI: 10.1093/hropen/hoad002.

MAGHSUDLU, Mohaddese; NOROOZI, Zahra; ZOKAEI, Elham; MOTEVASELI, Elahe. Systematic review and meta-analysis of association between plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and recurrent pregnancy loss: an update. **Thrombosis Journal**, [S. l.], v. 22, n. 1, p. 44, 2024. DOI: 10.1186/s12959-024-006129. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12959-024-00612-9>. Acesso em: 21 maio. 2025.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia**. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/t/tromboembolismovenoso-em-gestantes-com-trombofilia/view>. Acesso em: 22 maio. 2025.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename)**. 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/ptbr/composicao/sectics/renome/renome>. Acesso em: 14 maio. 2025.



DEFENSORIA PÚBLICA
DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO



COSAU | DEFENSORIA PÚBLICA
DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
Coordenação
de Saúde

QUENBY, Siobhan et al. Heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia (ALIFE2): an international open-label, randomised controlled trial. **The Lancet**, [S. l.], v. 402, n. 10395, p. 54–61, 2023. a. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)006931. Disponível em:

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS01406736\(23\)00693-1/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS01406736(23)00693-1/abstract).

Acesso em: 22 maio. 2025.

QUENBY, Siobhan et al. Heparin for Women With Recurrent Miscarriage and Inherited Thrombophilia (ALIFE2): An International Open-Label, Randomized Controlled Trial. **Obstetrical & Gynecological Survey**, [S. l.], v. 78, n. 10, p. 586, 2023. b. DOI:

10.1097/OGX.0000000000001209. Disponível em:

https://journals.lww.com/obgynsurvey/abstract/2023/10000/heparin_for_women_with_recurrent_miscarriage_and.16.aspx. Acesso em: 22 maio. 2025.

SALIM, Raed; NACHUM, Zohar; GAVISH, Israel; ROMANO, Shabtai; BRAVERMAN, Meirav; GARMÍ, Gali. Adjusting enoxaparin dosage according to antiFXa levels and pregnancy outcome in thrombophilic women - A randomised controlled trial. **Thrombosis and Haemostasis**, [S. l.], p. 687–695, 2016. Disponível em: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1160/TH16-03-0221>.