

Exames diagnósticos para  
trombofilia em gestantes.

Nº 503  
Dezembro/2019



**medicamento**

# RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO

**MINISTÉRIO DA SAÚDE**

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE  
COORDENAÇÃO-GERAL DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Exames diagnósticos  
para trombofilia em  
gestantes.

Brasília – DF  
(2019)



2019 Ministério da Saúde.

*Elaboração, distribuição e informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde  
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde  
Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde  
Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar.

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

*Elaboração*

DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE – DGITIS/SCTIE/MS  
COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS – CMATS/DGITIS/SCTIE/MS  
COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS – CPCDT/DGITIS/SCTIE/MS

*Elaboração de Estudos*

Eduardo Mulinari (CMATS/DGITIS/SCTIE/MS)

Guilherme de Jesús (UERJ)

Gustavo Campello Rodrigues (CPCDT/DGITIS/SCTIE/MS)

Rodolfo Rêgo Deusdará Rodrigues (UNB)

Rodrigo Ramos de Sena (CPCDT/DGITIS/SCTIE/MS)

*Revisão*

COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS NA SAÚDE – CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS  
COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS – CMATS/DGITIS/SCTIE/MS

*Supervisão*

Vânia Cristina Canuto Santos - DIRETORA DO DGITIS/SCTIE/MS



## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da Conitec foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS,



Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo – Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da Conitec, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, está estipulado no Decreto nº 7.646/ 2011 o prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: NÚMERO DE INTERNAÇÕES AO ANO DE MULHERES COM TROMBOFILIA (CID-10 DO PCDT) SEGUNDO O DATASUS.....	15
--	----

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1. PREVALÊNCIA DE TROMBOFILIA E RISCO RELATIVO ESTIMADO PARA VÁRIAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS (3).....	11
TABELA 2: CONSULTA DE PREÇOS DOS EXAMES.....	13
FIGURA 1: NÚMERO DE INTERNAÇÕES AO ANO DE MULHERES COM TROMBOFILIA (CID-10 DO PCDT) SEGUNDO O DATASUS.....	15
TABELA 3: ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO ELEGÍVEL .....	16
TABELA 4: IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INDIVIDUAL DE CADA EXAME .....	16
TABELA 5: CENÁRIO 1- IMPACTO ORÇAMENTÁRIO TOTAL DOS EXAMES .....	17
TABELA 6: CENÁRIO 2- IMPACTO ORÇAMENTÁRIO TOTAL DOS EXAMES COM DIFUSÃO DE MERCADO ...	17



## SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO .....	5
2. RESUMO EXECUTIVO .....	7
3. CONDIÇÃO CLÍNICA .....	9
3.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos .....	9
3.2 Estratégia recomendada .....	11
4. RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS.....	12
5. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	13
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	18
7. RECOMENDAÇÃO FINAL.....	18
8. DECISÃO.....	19
9. REFERÊNCIAS.....	20



## 1. APRESENTAÇÃO

A trombofilia é uma tendência à trombose resultante de alterações hereditárias (deficiência de proteína C, proteína S e antitrombina; mutação do fator V Leiden e mutação do gene da protrombina) ou adquirida (síndrome antifosfolípide - SAF) que levam a um estado de pró-trombose, predispondo as pessoas a apresentarem trombose venosa ou arterial. A gravidez está associada a alterações fisiológicas que afetam a coagulação e o sistema fibrinolítico. A instabilidade neste sistema leva a um estado de hipercoagulabilidade, resultando em risco aumentado de tromboembolismo venoso (TVE) (1).

As trombofilias hereditárias mais comuns que predisõem à trombose venosa na população caucasiana são as formas heterozigotas da mutação do fator V Leiden e da protrombina G20210A que geralmente são detectadas por genotipagem direta de DNA. Ensaio imunológicos de antígenos e ensaios de atividade cromogênica ou baseada em coágulos são usados para identificar deficiências nos inibidores naturais da coagulação antitrombina, proteína C e proteína S (2).

Na elaboração da proposta do PCDT da Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia, demanda por ocasião do medicamento enoxaparina sódica 40mg/0,4mL (3,4), foi detectado pelos especialistas que não estão disponíveis no SUS, atualmente, segundo o SIGTAP, os seguintes exames necessários ao completo diagnóstico da condição:

- 1) Mutação do gene da Protrombina;
- 2) Dosagem de proteína C funcional;
- 3) Dosagem de proteína S funcional,
- 4) Antibeta2glicoproteína I – IgG;
- 5) Antibeta2glicoproteína I – IgM;
- 6) Anticoagulante Lúpico.

Na 83ª CONITEC, durante a apreciação preliminar da proposta de protocolo, os membros do plenário deliberaram pela elaboração de nota técnica com avaliação de impacto



orçamentário para os exames citados, necessários para o diagnóstico de trombofilia em gestantes, como complementação à avaliação da proposta do pcdt em questão.

Dessa forma, esse relatório se refere à avaliação técnica de exames laboratoriais ainda não disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde, mas apontados pela proposta de PCDT da Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia, como necessários para o correto diagnóstico desta condição.



## 2. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologias:** Teste diagnóstico da Mutação do gene da Protrombina (G202110A), Dosagem de Proteína C funcional; Dosagem de Proteína S funcional, Anti-beta2-glicoproteína I – IgG, Anticoagulante Lúpico

**Indicação:** Diagnóstico de trombofilia em gestantes

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde SCTIE.

**Introdução:** A mutação G202110A do gene da protombina acarreta elevação nos níveis plasmáticos desta proteína na ordem de 30%, resultando na formação aumentada de trombina e consequente coagulação exacerbada, com risco aumentado para trombose venosa, cerca de três vezes em comparação à população em geral. A proteína C é uma proteína anticoagulante natural, vitamina K dependente, sintetizada pelo fígado. A deficiência de proteína C pode ser hereditária ou adquirida. A deficiência hereditária de proteína C leva a estado de hipercoagulabilidade, estando presente em 2-4% dos pacientes com primeiro episódio de trombose venosa. A proteína S é uma glicoproteína plasmática vitamina K dependente sintetizada pelo fígado, que atua como cofator da proteína C ativada na degradação proteolítica dos fatores V e VIII ativados. Devido à melhor reprodutibilidade e especificidade clínica quando comparados aos anticorpos anticardiolipina (aCL), os anticorpos anti- $\beta$ 2GPI (a $\beta$ 2GPI) da classe IgG e IgM foram incluídos como um dos critérios laboratoriais da síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF). Vários estudos têm demonstrado associação entre a presença de a $\beta$ 2GPI e trombose. O anticoagulante lúpico é um anticorpo que prolonga a coagulação de fosfolípidos por ligação a um locus de um antígeno determinante na porção fosfolípídica da protrombinase. Prolonga todos os testes de coagulação dependente dos fosfolípidos, prolongando o tempo de tromboplastina parcial ativado e o tempo da protrombina (1,5–7).

**Evidências científicas:** Atualmente, a recomendação para realização de testagem trombofilia inclui todos os testes citados anteriormente, mas apenas nas situações observadas: (a) Gestantes com história pessoal de TEV, com ou sem fator de risco recorrente e sem teste de trombofilia prévio e; (b) Gestantes com história prévia de alto risco de trombofilia hereditária em parentes de primeiro grau. Hereditárias: Fator V de Leiden, Dosagem de Antitrombina III, Mutação do gene da Protrombina, Dosagem das Proteínas C e S funcionais SAF: Anticardiolipina IgG e IgM, Antibeta2glicoproteína I - IgG e IgM, Anticoagulante Lúpico.



**Análise de Impacto Orçamentário:** O Impacto orçamentário total dos exames para trombofilia gestacional, com taxa de difusão no sistema (Cenário 2), foi estimado entre, aproximadamente, R\$ 5,4 milhões a R\$ 12,2 milhões em cinco anos após a incorporação no SUS.

**Considerações finais:** Consideradas as necessidades de testes para o correto diagnóstico de trombofilias em gestantes, ainda não ofertados pelo Sistema Único de Saúde, apontadas no Relatório de Recomendação n. 502/2019 - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilias(6), aprovado pelo Registro de Deliberação nº 493/2019, os membros da Conitec, deliberaram, por recomendar a incorporação exames diagnósticos para trombofilia em gestantes

**Recomendação final:** Os membros da CONITEC presentes na 84ª reunião ordinária, no dia 04 de dezembro de 2019, deliberaram, por unanimidade, por recomendar a incorporação no SUS dos seguintes exames diagnósticos para trombofilia em gestantes, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: a) Mutações do gene de protrombina; b) Dosagem de proteína C funcional; c) Dosagem de proteína S livre; d) Anti-beta 2 – glicoproteína – IgG; e) Anti-beta 2 – glicoproteína – IgM; f) Anticoagulante lúpico. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 494/2019.

**Decisão:** incorporar os exames diagnósticos: i) mutação do gene de protrombina; ii) dosagem de proteína C funcional; iii) dosagem de proteína S livre; iv) anti-beta 2 - glicoproteína - IgG; v) antibeta 2 - glicoproteína - IgM; e vi) anticoagulante lúpico para trombofilia em gestantes, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, conforme a Portaria nº 1, publicada no Diário Oficial da União nº 8, seção 1, página 65, em 13 de janeiro de 2020.



### 3. CONDIÇÃO CLÍNICA

#### 3.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

Trombofilia é a propensão ao desenvolvimento de eventos tromboembólicos, devido a anormalidades do sistema de coagulação, que predispõem 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)(1).

As gestantes são 4 a 5 vezes mais propensas a desenvolver TEV do que as mulheres não grávidas. 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 (6) . 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 Antifosfolipídica (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(7).

A identificação precoce de gestantes com risco aumentado para um evento tromboembólico pela Equipe de Saúde da Família na Atenção Primária à Saúde visa garantir um adequado acompanhamento do quadro, através do encaminhamento oportuno das gestantes nos níveis de complexidade adequados na Rede de Atenção à Saúde, minimizando desfechos negativos relacionados à trombofilia.

O rastreamento laboratorial de trombofilia não está indicado para todas as gestantes. Deve ser efetuado apenas em:

a) Gestantes com história pessoal de TEV, com ou sem fator de risco recorrente e sem teste de trombofilia prévio e;



b) Gestantes com história prévia de alto risco de trombofilia hereditária em parentes de primeiro grau.

As trombofilias são divididas em:

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

Baixo risco: mutação heterocigótica para o fator V de Leiden; mutação heterocigótica para o gene da protrombina; deficiência da proteína C ou da proteína S e presença de anticorpo antifosfolípideo na ausência de eventos clínicos(6).

A Síndrome do Anticorpo 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 morfológicamente normal e sem causa aparente ou;

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

Critérios laboratoriais (presentes em duas ou mais ocasiões com intervalo mínimo de 12 semanas):

a) Lúpus anticoagulante detectado de acordo com as recomendações da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH);

b) Anticardiolipinas IgG ou IgM em títulos moderados (>40) a altos (>80) por teste ELISA padronizado, ou;

c) Anti-beta2glicoproteína1 IgG ou IgM por teste ELISA padronizado acima do percentil 9913.



**TABELA 1. PREVALÊNCIA DE TROMBOFILIA E RISCO RELATIVO ESTIMADO PARA VÁRIAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS (8)**

	Deficiência de Antitrombina	Deficiência de Proteína C	Deficiência de Proteína S	Fator V de Leiden	Mutação do gene da protrombina 20210A
<b>Prevalência na população geral*</b>	0,02%	0,20%	0,03 - 0,13%	3 – 7%	0,7 – 4%
<b>Prevalência em pacientes com TEV recorrente*</b>	1%	3%	2%	20%	5%
<b>Risco relativo para primeiro episódio de TEV</b>	5 – 10	4 – 6,5	1 – 10	3 – 5	2 – 3
<b>Risco relativo de TEV recorrente</b>	1,9 – 2,6	1,4 – 1,8	1,0 – 1,4	1,4	1,4
<b>Risco relativo de trombose arterial</b>	Sem associação	Nenhuma associação consistente	Nenhuma associação consistente	1,3	0,9
<b>Risco relativo de complicações na gravidez</b>	1,3 – 3,6	1,3 – 3,6	1,3 – 3,6	1,0 – 2,6	0,9 – 1,3

As estimativas de prevalência de trombofilia hereditária, bem como os riscos relativos para várias manifestações clínicas levantados pela Sociedade Americana de Hematologia estão apresentadas na Tabela 1 (8), acima.

### **3.2 Estratégia recomendada**

Atualmente, a recomendação para realização de testagem trombofilia inclui todos os testes citados anteriormente, mas apenas nas situações observadas (6):

(a) Gestantes com história pessoal de TEV, com ou sem fator de risco recorrente e sem teste de trombofilia prévio e;

(b) Gestantes com história prévia de alto risco de trombofilia hereditária em parentes de primeiro grau.

Hereditárias: Fator V de Leiden , Dosagem de Antitrombina III, Mutação do gene da Protrombina, Dosagem das Proteínas C e S funcionais



SAF: Anticardiolipina IgG e IgM, Antibeta2glicoproteína I - IgG e IgM, Anticoagulante Lúpico.

#### **4. RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS**

A Sociedade de Trombose e Hemostasia (GTH) enfatiza a importância de um diagnóstico adequado na prevenção do tromboembolismo venoso (TEV), para que o tratamento com heparina de baixo peso molecular seja oportunizado em tempo hábil, já que o gerenciamento do parto, nesta condição, merece especial atenção e depende principalmente do intervalo de tempo entre o diagnóstico e a data prevista do parto (2).

No Canadá, a Sociedade de Obstetras e Ginecologistas (ACOG), em sua diretriz de prática clínica sobre tromboembolismo venoso e terapia antitrombótica na gravidez (9), recomenda o diagnóstico de deficiência de proteína S, proteína C e antitrombina, em pacientes com episódio de TEV durante a gravidez ou com história familiar prévia para TEV.

No Estados Unidos, o diagnóstico e tratamento do tromboembolismo venoso em gestantes é definido pelas Diretrizes da Sociedade Americana de Hematologia 2018 para o tratamento do tromboembolismo venoso no contexto da gravidez (10). No mesmo país, o Colégio Americano de Médicos Pneumologistas (CHEST) afirma que o uso de anticoagulantes durante a gravidez é desafiador devido ao potencial de complicações fetais e maternas. Para isso, recomenda o uso de anticoagulação embasada em diagnósticos clínico e laboratorial de qualidade, com constante monitoramento (11).



## 5. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Com o objetivo de estimar os possíveis gastos públicos com a incorporação dos exames diagnósticos para trombofilia em gestantes, o DGITIS, Secretaria Executiva da Conitec, elaborou um modelo de análise de impacto orçamentário (AIO) na perspectiva do Sistema Único de Saúde. O primeiro ano assumido para a incorporação foi 2020 e o horizonte temporal foi de cinco anos (2020 a 2024).

Para efeitos desta AIO foram avaliados os exames ainda não disponibilizados na rede pública, que são: Mutação do gene da Protrombina; Dosagem de proteína C funcional; Dosagem de proteína S funcional; Antibeta2glicoprote na I – IgG; Antibeta2glicoprote na I – IgM e; Anticoagulante Lúpico.

Para encontrar os preços estimados para os exames foram consultadas duas fontes: o Centro de Hematologia e Hemoterapia da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) e um laboratório privado de medicina diagnóstica. Os preços dos exames estão apresentados na Tabela 2 para as duas cota es.

**TABELA 2: CONSULTA DE PREÇOS DOS EXAMES.**

<b>Exames</b>	<b>Unicamp</b>	<b>Laboratório privado</b>
Muta�o do gene da Protrombina	R\$ 180,00	R\$ 2.005,12
Dosagem de proteína C funcional	R\$ 75,00	R\$ 541,97
Dosagem de proteína S funcional	R\$ 125,00	R\$ 250,00
Antibeta2glicoprote�na I – IgG	R\$ 125,00	R\$ 90,00
Antibeta2glicoprote�na I – IgM	R\$ 125,00	R\$ 90,00
Anticoagulante Lúpico	R\$ 110,00	R\$ 158,31
<b>Total</b>	<b>R\$ 740,00</b>	<b>R\$ 3.135,40</b>

Como o Centro de Hematologia e Hemoterapia da Unicamp   uma institui o pública e não presta o serviço de exames para pacientes de forma particular, optou-se por utilizar a sua cota o na elabora o da AIO. O custo total dos exames para cada paciente foi de R\$ 740,00. O preço praticado pelo laboratório privado foi desconsiderado da análise.

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Trombofilia Gestacional, aprovado pela Conitec na 84  Reunião Ordinária em dezembro de 2019 (7), os critérios de elegibilidade para realiza o dos exames são:



Gestantes com história pessoal de TEV, com ou sem fator de risco recorrente e sem teste de trombofilia prévio;

Gestantes com história prévia de alto risco de trombofilia hereditária em parentes de primeiro grau;

Suspeita de Síndrome do Anticorpo Antifosfolípideo (SAF):

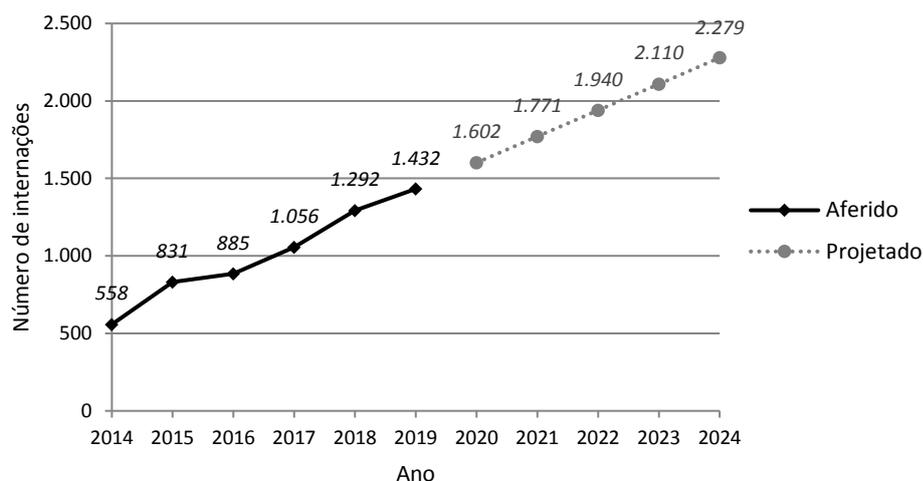
a) Um ou mais episódios de trombose venosa ou arterial (exame de imagem ou evidência histológica sem sinal de vasculite);

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 morfológicamente normal e sem causa aparente ou;

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

Não foi possível obter a estimativa do número de gestantes no Brasil elegíveis aos exames diagnósticos pela aferição em bases de dados e seguindo todos os critérios de elegibilidade do PCDT. A única informação possível de ser coletada no DATASUS foi o número de internações de mulheres com algum dos CID-10 de trombofilia descritos no PCDT (*Flebotrombose profunda na gravidez CID-10 O22.3, Trombose venosa cerebral na gravidez CID-10 O22.5, Outros defeitos especificados da coagulação CID-10 D68.8, Síndrome de Budd-Chiari CID-10 I82.0, Tromboflebite migratória CID-10 I82.1, Embolia e trombose de veia cava CID-10 I82.2, Embolia e trombose de veia renal CID-10 I82.3, Embolia e trombose de outras veias especificadas CID-10 I82.8*). Com o número de internações coletado entre os anos de 2014 a 2019 foi possível projetar, por meio de regressão linear, a estimativa do número de internações de mulheres com algum dos CID-10 em cada um dos cinco anos do horizonte temporal da presente AIO (2020 a 2024) (Figura 1).



**FIGURA 1: NÚMERO DE INTERNAÇÕES AO ANO DE MULHERES COM TROMBOFILIA (CID-10 DO PCDT) SEGUNDO O DATASUS**

Essa abordagem possui grandes limitações, pois engloba todas as mulheres em qualquer faixa etária, podendo superestimar o número de gestantes. Por outro lado, ela não representa o número de mulheres com os critérios de elegibilidade citados anteriormente, sendo que essas mulheres não necessariamente desenvolvem eventos que levam à hospitalização, assim, o número real de indivíduos elegíveis aos exames pode estar subestimado.

Diante das dificuldades para aferir a demanda e à ausência de dados de incidência nacionais, optou-se por utilizar uma estimativa epidemiológica com dados internacionais aplicados à população brasileira.

Primeiramente, utilizou-se o cálculo sugerido pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para estimar o número de gestantes no Brasil a cada ano. Esse cálculo considera a taxa bruta de natalidade anual (9) aplicada a população total do Brasil (8) e com um acréscimo de 10% devido a perdas resultantes de abortos e subnotificação (Equação 1) (10).

**EQUAÇÃO 1: Cálculo do número de gestantes segundo IBGE**

**Número de gestantes = (população total x taxa bruta de natalidade X 0,001) + 10%**

Ao número de gestantes ao ano no país foi aplicada a incidência de 0,76 a 1,72 casos de trombofilia a cada mil gestantes, segundo o estudo de Marik e Plante (2008) (11). A estimativa da população elegível a realizar os exames diagnósticos para trombofilia gestacional estão apresentados na tabela 3.

**TABELA 3: ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO ELEGÍVEL**

Ano	Projeção da população <sup>1</sup>	Taxa de natalidade (%) <sup>2</sup>	Número de gestantes <sup>3</sup>	População elegível <sup>4</sup>	
				0,76/1000	1,72 /1000
<b>2020</b>	211.755.692	13,99	3.258.708	2.477	5.605
<b>2021</b>	213.317.639	13,79	3.235.815	2.459	5.566
<b>2022</b>	214.828.540	13,56	3.204.383	2.435	5.512
<b>2023</b>	216.284.269	13,34	3.173.755	2.412	5.459
<b>2024</b>	217.684.462	13,12	3.141.622	2.388	5.404

Fonte: 1. IBGE - População total, homens e mulheres 2010-2060 (8); 2. IBGE - Taxas Brutas de Natalidade (TBN) e Mortalidade (TBM) 2010-2060 (9); 3. IBGE - Número de gestantes (10); 4. Incidência de trombofilia (11).

Com a população elegível apresentada na Tabela 3 e os custos por paciente para realização dos exames segundo a cotação do Centro de Hematologia e Hemoterapia da Unicamp apresentados Tabela 2, foram calculados, na perspectiva do SUS, os impactos orçamentários de cada um dos exames (Tabela 4) e o Impacto Orçamentário total, denominado Cenário 1 (Tabela 5). Para cada análise foram consideradas as incidências de 0,76 casos de trombofilia a cada mil gestantes (Mínimo) e 1,72 casos de trombofilia a cada mil gestantes (Máximo) (11). Foi assumido que toda a população elegível teve acesso aos exames desde o primeiro ano da análise, sem aplicação de taxa de difusão de mercado.

**TABELA 4: IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INDIVIDUAL DE CADA EXAME**

Ano	Mutações do gene da Protrombina		Dosagem de proteína C funcional		Dosagem de proteína S funcional	
	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo
<b>2020</b>	R\$ 445.791	R\$ 1.008.896	R\$ 185.746	R\$ 420.373	R\$ 309.577	R\$ 700.622
<b>2021</b>	R\$ 442.660	R\$ 1.001.808	R\$ 184.441	R\$ 417.420	R\$ 307.402	R\$ 695.700
<b>2022</b>	R\$ 438.360	R\$ 992.077	R\$ 182.650	R\$ 413.365	R\$ 304.416	R\$ 688.942
<b>2023</b>	R\$ 434.170	R\$ 982.595	R\$ 180.904	R\$ 409.414	R\$ 301.507	R\$ 682.357
<b>2024</b>	R\$ 429.774	R\$ 972.646	R\$ 179.072	R\$ 405.269	R\$ 298.454	R\$ 675.449
<b>Total 5 anos</b>	<b>R\$ 2.190.754</b>	<b>R\$ 4.958.022</b>	<b>R\$ 912.814</b>	<b>R\$ 2.065.843</b>	<b>R\$ 1.521.357</b>	<b>R\$ 3.443.071</b>

Ano	Antibeta2glicoproteína I – IgG		Antibeta2glicoproteína I – IgM		Anticoagulante Lúpico	
	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo
<b>2020</b>	R\$ 309.577	R\$ 700.622	R\$ 309.577	R\$ 700.622	R\$ 272.428	R\$ 616.548
<b>2021</b>	R\$ 307.402	R\$ 695.700	R\$ 307.402	R\$ 695.700	R\$ 270.514	R\$ 612.216
<b>2022</b>	R\$ 304.416	R\$ 688.942	R\$ 304.416	R\$ 688.942	R\$ 267.886	R\$ 606.269
<b>2023</b>	R\$ 301.507	R\$ 682.357	R\$ 301.507	R\$ 682.357	R\$ 265.326	R\$ 600.475
<b>2024</b>	R\$ 298.454	R\$ 675.449	R\$ 298.454	R\$ 675.449	R\$ 262.640	R\$ 594.395
<b>Total 5 anos</b>	<b>R\$ 1.521.357</b>	<b>R\$ 3.443.071</b>	<b>R\$ 1.521.357</b>	<b>R\$ 3.443.071</b>	<b>R\$ 1.338.794</b>	<b>R\$ 3.029.902</b>



**TABELA 5: CENÁRIO 1- IMPACTO ORÇAMENTÁRIO TOTAL DOS EXAMES**

Ano	Impacto orçamentário	
	Mínimo	Máximo
2020	R\$ 1.832.697,57	R\$ 4.147.683,98
2021	R\$ 1.819.822,51	R\$ 4.118.545,67
2022	R\$ 1.802.144,72	R\$ 4.078.538,05
2023	R\$ 1.784.920,02	R\$ 4.039.555,83
2024	R\$ 1.766.848,30	R\$ 3.998.656,68
<b>Total 5 anos</b>	<b>R\$ 9.006.433,11</b>	<b>R\$ 20.382.980,21</b>

O Impacto orçamentário total dos exames para trombofilia gestacional, sem taxa de difusão no sistema (Cenário 1), foi estimado entre, aproximadamente, R\$ 9 milhões a R\$ 20,4 milhões em cinco anos após a incorporação no SUS.

Já no Cenário 2, foi aplicada a mesma taxa de difusão no sistema utilizada no Relatório de Recomendação da Conitec nº 335, que avaliou a incorporação da enoxaparina para gestantes com trombofilia (12). Considerou-se que o acesso aos exames na rede pública será de 20% da população elegível no primeiro ano, com incremento de 20% ao ano, chegando a 100% no quinto ano de incorporação no SUS (Tabela 6).

**TABELA 6: CENÁRIO 2- IMPACTO ORÇAMENTÁRIO TOTAL DOS EXAMES COM DIFUSÃO DE MERCADO**

Ano	Difusão no Sistema	Impacto orçamentário	
		Mínimo	Máximo
2020	20%	R\$ 366.539,51	R\$ 829.536,80
2021	40%	R\$ 727.929,00	R\$ 1.647.418,27
2022	60%	R\$ 1.081.286,83	R\$ 2.447.122,83
2023	80%	R\$ 1.427.936,01	R\$ 3.231.644,66
2024	100%	R\$ 1.766.848,30	R\$ 3.998.656,68
<b>Total 5 anos</b>		<b>R\$ 5.370.539,66</b>	<b>R\$ 12.154.379,23</b>

O Impacto orçamentário total dos exames para trombofilia gestacional, com taxa de difusão no sistema (Cenário 2), foi estimado entre, aproximadamente, R\$ 5,4 milhões a R\$ 12,2 milhões em cinco anos após a incorporação no SUS.

A estimativa de impacto orçamentário entre os dois cenários propostos e utilizando os valores mínimo e máximo de incidência de trombofilia gestacional foi entre, aproximadamente, R\$ 5,4 milhões a R\$ 20,4 milhões em cinco anos após a incorporação no SUS. Essa grande amplitude nas estimativas de impacto orçamentário reflete a incerteza quanto a demanda e difusão das tecnologias no SUS.



## **6. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Consideradas as necessidades de testes para o correto diagnóstico de trombofilias em gestantes, ainda não ofertados pelo Sistema Único de Saúde, apontadas no Relatório de Recomendação n. 502/2019 - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilias(6), aprovado pelo Registro de Deliberação nº 493/2019, os membros da Conitec, deliberaram, por recomendar a incorporação exames diagnósticos para trombofilia em gestantes.

## **7. RECOMENDAÇÃO FINAL**

Os membros da CONITEC presentes na 84ª reunião ordinária, no dia 04 de dezembro de 2019, deliberaram, por unanimidade, por recomendar a incorporação no SUS dos seguintes exames diagnósticos para trombofilia em gestantes, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas:

- a) Mutação do gene de protrombina;
- b) Dosagem de proteína C funcional;
- c) Dosagem de proteína S livre;
- d) Anti-beta 2 – glicoproteína – IgG;
- e) Anti-beta 2 – glicoproteína – IgM;
- f) Anticoagulante lúpico.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 494/2019.



## **8. DECISÃO**

### **PORTARIA Nº 1, DE 10 DE JANEIRO DE 2020**

Torna pública a decisão de incorporar os exames diagnósticos: i) mutação do gene de protrombina; ii) dosagem de proteína C funcional; iii) dosagem de proteína S livre; iv) anti-beta 2 - glicoproteína - IgG; v) antibeta 2 - glicoproteína - IgM; e vi) anticoagulante lúpico para trombofilia em gestantes, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Ref.: 25000.138417/2019-93, 0013064534.

A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE - SUBSTITUTA, DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e, nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar os exames diagnósticos: i) mutação do gene de protrombina; ii) dosagem de proteína C funcional; iii) dosagem de proteína S livre; iv) anti-beta 2 - glicoproteína - IgG; v) antibeta 2 - glicoproteína - IgM; e vi) anticoagulante lúpico para trombofilia em gestantes, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º Conforme determina o art. 25, do Decreto nº 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único em Saúde (CONITEC) sobre essas tecnologias estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação

**VANIA CRISTINA CANUTO SANTOS**



## 9. REFERÊNCIAS

1. Nascimento CMDDB, Machado AMN, Guerra JC de C, Zlotnik E, Campêlo DHC, Kauffman P, et al. Consensus on the investigation of thrombophilia in women and clinical management. *Einstein (São Paulo)* [Internet]. 13 de agosto de 2019;17(3):1–5. Available at: <https://journal.einstein.br/article/consensus-on-the-investigation-of-thrombophilia-in-women-and-clinical-management/>
2. Linnemann B, Scholz U, Rott H, Halimeh S, Zotz R, Gerhardt A, et al. Treatment of pregnancy-associated venous thromboembolism - position paper from the Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH). *Vasa* [Internet]. abril de 2016;45(2):103–18. Available at: <https://econtent.hogrefe.com/doi/10.1024/0301-1526/a000504>
3. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de Recomendação n.º 335 - Enoxaparina para gestantes com trombofilia. Ministério da Saúde [Internet]. 2018;43. Available at: <http://conitec.gov.br>
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Ciência T e IE. Portaria SCTIE n.º 10, de 24 de janeiro de 2018. 2018;2. Available at: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2018/PortariasSCTIE-3a10\\_2018.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2018/PortariasSCTIE-3a10_2018.pdf)
5. Laboratório Hermes Pardini. Manual de Exames [Internet]. 2016. 380 p. Available at: [https://www3.hermespardini.com.br/repositorio/media/site/profissionais\\_da\\_saude/manual\\_exames.pdf](https://www3.hermespardini.com.br/repositorio/media/site/profissionais_da_saude/manual_exames.pdf)
6. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de Recomendação n.º 502 - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Prevenção do Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia. 2019;
7. D'Amico EA. Trombofilia: quando suspeitar e como investigar? *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 2003;49(1):7–8. Available at: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-42302003000100012](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302003000100012)
8. Middeldorp S. Inherited thrombophilia: a double-edged sword. *Hematology* [Internet]. 2 de dezembro de 2016;2016(1):1–9. Available at: <https://ashpublications.org/hematology/article/2016/1/1/21120/Inherited-thrombophilia-a-doubleedged-sword>
9. Chan WS, Rey E, Kent NE, Corbett T, David M, Douglas MJ, et al. Venous Thromboembolism and Antithrombotic Therapy in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2014;36(6):527–53.
10. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, McLintock C, Rodger MA, James AH, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv*. 2018;2(22):3317–59.
11. Bates SM, Greer A, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy - Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* [Internet]. 2012;141(2 SUPPL.):e691S-e736S. Available at: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2300>