

Nota Técnica 59312

Data de conclusão: 21/12/2021 23:05:33

Paciente

Idade: 14 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Uruguaiana/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Uruguaiana

Tecnologia 59312

CID: C91.0 - Leucemia linfoblástica aguda

Diagnóstico: Leucemia linfoblástica aguda e Embolia e trombose de outras veias especificadas

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: ENOXAPARINA SÓDICA

Via de administração: SC

Posologia: enoxaparina sódica 40mg para aplicar 25mg de 12/12 horas por 6 meses

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: 6 mês(es)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: ENOXAPARINA SÓDICA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Varfarina

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: ENOXAPARINA SÓDICA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 150,17

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: ENOXAPARINA SÓDICA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: ENOXAPARINA SÓDICA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A enoxaparina sódica é uma heparina de baixo peso molecular (HBPM) obtida pela despolimerização alcalina do éster benzil heparina derivado da mucosa intestinal suína. Apresenta alta atividade anti-Xa - fator X ativado (aproximadamente 100 UI/mg) e baixa atividade anti-IIa ou antitrombina (aproximadamente 28 UI/mg). Além disso, apresenta maior biodisponibilidade por via subcutânea e facilidade de aplicação.

Para a presente nota técnica, realizou-se uma busca na base de dados Pubmed, em 06 de abril de 2021, com as palavras-chave "enoxaparin" AND "superior vena cava syndrome". Não foram encontrados estudos clínicos. Por esse motivo, expandiu-se a busca para a utilização de enoxaparina na prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes, tanto adultos quanto crianças, com diagnóstico de câncer.

Ensaio clínico randomizado, denominado CLOT, comparou tratamento convencional (HBPM para episódio agudo seguida de varfarina) com HBPM em pacientes com câncer e história prévia de evento tromboembólico (15). Nesse caso, a HBPM utilizada foi a dalteparina, não a enoxaparina. Randomizou-se 672 pacientes para receber seis meses de tratamento com varfarina ou com dalteparina. A idade média dos pacientes incluídos foi de 62 anos e foram excluídos pacientes com menos de 40 kg. Dalteparina reduziu a taxa de recorrência de eventos tromboembólicos em seis meses (9% versus 17%; hazard ratio 0,48; P=0,002), sem um aumento na taxa de sangramento (6% versus 4%). Contudo, não foi verificada diferença de mortalidade geral (39 versus 41%; P=0,53). Acerca especificamente da enoxaparina, encontrou-se um ensaio clínico randomizado comparando a enoxaparina com a varfarina em 138 (1:1) adultos com diagnóstico de câncer e história prévia de evento tromboembólico (16). Dos 71 pacientes tratados com varfarina, 15 (21,1%) apresentaram um evento tromboembólico em comparação com 7 (10,5%) dos 67 pacientes tratados com enoxaparina (intervalo de confiança de 95% de 4,3% a -20,3%; P=0,09). No grupo em uso de varfarina, 17 pacientes (22,7%) morreram em comparação com 8 (11,3%) no grupo utilizando a enoxaparina (IC95% 5,0% a -21,0%; P=0,07).

Meta-análise do grupo Cochrane, publicada em 2018, comparou a eficácia e a segurança de medicamentos para anticoagulação de longo prazo em pacientes com câncer e história prévia de evento tromboembólico (17). Foram incluídos 16 ensaios clínicos randomizados acerca de HBPM, de anticoagulantes orais diretos ou de antagonistas da vitamina K (como a varfarina, disponível pelo SUS), totalizando 5.167 participantes. HBPM foi associada a menores taxas de recorrência de eventos tromboembólicos em comparação com varfarina (razão de risco de 0,58, IC95% 0,43 a 0,77), sem acarretar em risco adicional de sangramento (RR 1,09, IC95% 0,55 a 2,12). Em contrapartida, não se verificou redução de mortalidade em 12 meses (RR 1,00, IC95% 0,88 a 1,13) e a qualidade da evidência foi considerada baixa a moderada.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Menor taxa de recorrência de eventos tromboembólicos e, especificamente no caso em questão, menor interação medicamentosa entre as drogas do protocolo quimioterápico que o paciente está utilizando

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: ENOXAPARINA SÓDICA

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Trata-se de um caso especialmente complexo em função da raridade da condição clínica. Embora conste em bula que "a segurança e eficácia da enoxaparina sódica em crianças ainda não foram estabelecidas", há evidências (obtidas por estudos observacionais) indicando sua eficácia e segurança na infância (21–24). Em paralelo, a varfarina também possui ressalva em bula acerca do uso exclusivo em adultos e há múltiplos questionamentos com relação à dificuldade em se atingir níveis terapêuticos de varfarina em crianças (25–27). De fato, há evidências sugerindo que menos da metade das crianças em uso de varfarina atinjam doses terapêuticas (28,29). O caso em tela possui um agravante: as interações medicamentosas da quimioterapia com a varfarina. Tais interações tendem a dificultar que se alcance a dose terapêutica.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. [Geierman L. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: A Review. 2019;](#)
2. [Ries LAG. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER program, 1975-1995. National Cancer Institute; 1999.](#)
3. [Quiroz E, Aldoss I, Pullarkat V, Rego E, Marcucci G, Douer D. The emerging story of acute lymphoblastic leukemia among the Latin American population—biological and clinical implications. Blood Rev. 2019;33:98–105.](#)
4. [Hunger SP, Lu X, Devidas M, Camitta BM, Gaynon PS, Winick NJ, et al. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. J Clin Oncol. 2012;30\(14\):1663.](#)
5. [Bhojwani D, Pui C-H. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. Lancet Oncol. 2013;14\(6\):e205–17.](#)
6. [Schrappe M, Hunger SP, Pui C-H, Saha V, Gaynon PS, Baruchel A, et al. Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2012;366\(15\):1371–81.](#)
7. [Larson RA. Treatment of relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia in adults. 2018;](#)
8. [Acute Lymphoblastic Leukemia - NCCN. Acute Lymphoblastic Leukemia - NCCN \[Internet\]. 2020. Disponível em: \[https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all_blocks.pdf\]\(https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all_blocks.pdf\)](#)
9. [Reed E Drews, Dmitry J Rabkin. Malignancy-related superior vena cava syndrome. \[Internet\]. 2021. Disponível em: \[https://www.uptodate.com/contents/malignancy-related-superior-vena-cava-syndrome?search=Superior%20Vena%20Cava%20Syndrome&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1\]\(https://www.uptodate.com/contents/malignancy-related-superior-vena-cava-syndrome?search=Superior%20Vena%20Cava%20Syndrome&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1\)](#)
10. [Nossair F, Schoettler P, Starr J, Chan AK, Kirov I, Paes B, et al. Pediatric superior vena cava syndrome: An evidence-based systematic review of the literature. Pediatr Blood Cancer. 2018;65\(9\):e27225.](#)
11. [Tzifa A, Marshall AC, McElhinney DB, Lock JE, Geggel RL. Endovascular treatment for superior vena cava occlusion or obstruction in a pediatric and young adult population: a 22-year experience. J Am Coll Cardiol. 2007;49\(9\):1003–9.](#)
12. [Tilak T, Raina V, Kumar L, Sharma A, Sharma M, Vishnubhatla S, et al. Superior vena cava](#)

[syndrome and poor performance status at presentation affect survival in mediastinal T-lymphoblastic lymphoma—a single institute experience from India. *Ann Hematol*. 2013;92\(7\):917–23.](#)

[13. Ozcan A, Unal E, Karakukcu M, Coskun A, Ozdemir MA, Patiroglu T. Vena cava superior syndrome in the children with mediastinal tumors: Single-center experience. *North Clin Istanbul*. 2020;7\(3\):255.](#)

[14. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS \(CONITEC\). Ficha técnica sobre medicamentos: enoxaparina para trombose venosa profunda. \[Internet\]. 2016. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/Enoxaparina TVP 27mai2016.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/Enoxaparina_TVP_27mai2016.pdf\)](#)

[15. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2003;349\(2\):146–53.](#)

[16. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med*. 2002;162\(15\):1729–35.](#)

[17. Kahale LA, Hakoum MB, Tsolakian IG, Alturki F, Matar CF, Terrenato I, et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;\(6\).](#)

[18. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health \(CADTH\). Low-Molecular Weight Heparins versus Warfarin for the Long-term Prevention or Treatment of Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism: a review of the clinical and cost-effectiveness. 2013.](#)

[19. Connell NT, Abel GA, Connors JM. Low-molecular weight heparin versus vitamin K antagonists for the treatment of cancer-associated thrombosis: a cost-effectiveness analysis. *Thromb Res*. 2017;150:53–8.](#)

[20. Aujesky D, Smith KJ, Cornuz J, Roberts MS. Cost-effectiveness of low-molecular-weight heparin for secondary prophylaxis of cancer-related venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2005;93\(03\):592–9.](#)

[21. Diab YA, Ramakrishnan K, Ferrell B, Chounoune R, Alfares FA, Endicott KM, et al. IV versus subcutaneous enoxaparin in critically ill infants and children: comparison of dosing, anticoagulation quality, efficacy, and safety outcomes. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18\(5\):e207–14.](#)

[22. Khoshfetrat M, Khorram M, Keykha A, Ansari H. Comparison of Intravenous Enoxaparin with Subcutaneous Enoxaparin in Preventing Venous Thromboembolism in Patients Admitted to Intensive Care Unit. *Arch Anesthesiol Crit Care*. 2020;6\(2\):60–4.](#)

[23. Newall F, Branchford B, Male C. Anticoagulant prophylaxis and therapy in children: current challenges and emerging issues. *J Thromb Haemost*. 2018;16\(2\):196–208.](#)

[24. Crary SE, Van Orden H, Journeycake JM. Experience with intravenous enoxaparin in critically ill infants and children. *Pediatr Crit Care Med Soc Crit Care Med*. 2008;9\(6\):647–9.](#)

[25. Hawcutt DB, Ghani A, Sutton L, Jorgensen A, Zhang E, Murray M, et al. Pharmacogenetics of warfarin in a paediatric population: time in therapeutic range, initial and stable dosing and adverse effects. *Pharmacogenomics J*. 2014;14\(6\):542–8.](#)

[26. Zhang J, Tian L, Huang J, Huang S, Chai T, Shen J. Cytochrome P450 2C9 gene polymorphism and warfarin maintenance dosage in pediatric patients: A systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ther*. 2017;35\(1\):26–32.](#)

[27. Zhang J, Tian L, Zhang Y, Shen J. The influence of VKORC1 gene polymorphism on warfarin maintenance dosage in pediatric patients: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2015;136\(5\):955–61.](#)

[28. Baker AL, Vanderpluym C, Gauvreau KA, Fulton DR, De Ferranti SD, Friedman KG, et al.](#)

[Safety and efficacy of warfarin therapy in Kawasaki disease. J Pediatr. 2017;189:61–5.](#)
[29. Mahle WT, Simpson SA, Fye P, McConnell ME. Management of warfarin in children with heart disease. Pediatr Cardiol. 2011;32\(8\):1115–9.](#)

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudos médicos (Evento 1, ATESTMED10, Página 3 e Evento 1, ATESTMED13, Página 1), o caso em tela, com 11 anos de idade, possui diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda (LLA) realizado em dezembro de 2020. Em paralelo, apresentou síndrome da veia cava superior (SVCS) com trombo originário da veia jugular esquerda. Houve derrame pleural bilateral com necessidade de dreno de tórax, associado a trombose de veias subclávia esquerda, braquiocefálica esquerda, jugular esquerda e jugular direita. Com a finalidade de profilaxia de trombose foi prescrito o fármaco, pleiteado em processo, enoxaparina. Tal medicamento está disponível no SUS para uso hospitalar, não ambulatorial, como pleiteado. Ainda, indica-se em processo que o autor apresenta contraindicação ao uso de varfarina, alternativa disponível pelo SUS, por interação medicamentosa com a quimioterapia. Mais precisamente, interação com os fármacos mercaptopurina, metotrexato e dexametasona/ prednisona.

A leucemia aguda está relacionada ao processo de formação celular na medula óssea, órgão no qual as células hematopoiéticas diferenciam-se em duas linhagens principais: mielocítica e linfocítica (1). Por sua vez, as células linfocíticas imaturas, chamadas de linfoblastos, transformam-se em linfócitos B e T. Na LLA ocorre proliferação de linfoblastos que, disfuncionais, acumulam-se causando insuficiência da medula óssea (anemia, neutropenia, trombocitopenia) e infiltração de órgãos (dor óssea, esplenomegalia, hepatomegalia).

A LLA é a neoplasia maligna mais comum entre crianças: representa 25% dos cânceres antes dos 15 anos de idade (2). Ainda assim, trata-se de uma doença rara que acomete 18 a cada milhão de latinos (3). A taxa de sobrevivência em cinco anos é de 90% (4). Contudo, diversas variáveis interferem significativamente no prognóstico, em especial, a idade do paciente ao diagnóstico e a falha na resposta ao tratamento inicial são determinantes para um pior prognóstico (5). A falha em alcançar remissão da doença com a primeira linha de quimioterapia ocorre em 2,4% dos pacientes (6). Entre eles, a taxa de sobrevida global, após cerca de dez anos de seguimento, é de 33% (6).

Em linhas gerais, o tratamento organiza-se em três etapas básicas: indução, consolidação e manutenção. Na primeira etapa, chamada indução, busca-se a remissão completa da doença - ou seja, presença de menos de 5% de células imaturas (blastos) na medula óssea do paciente (1). A indução dura entre quatro e seis semanas e consiste no uso de quimioterápicos, como a vincristina, antraciclina (doxorrubicina), asparaginase e corticosteróides. A seguir, realiza-se a consolidação e a manutenção nos pacientes que atingiram a remissão completa. Atualmente, segundo protocolos internacionais, o objetivo principal da quimioterapia em pacientes com LLA é atingir remissão completa da doença permitindo ao paciente realizar transplante de medula óssea alogênico, se necessário (7,8).

Possível complicação da LLA, a parte autora apresentou a síndrome da veia cava superior (9). De fato, a SVCS associa-se a qualquer condição que leve à obstrução do fluxo sanguíneo da veia cava superior. A obstrução pode ser causada por invasão direta do tumor, por compressão externa da veia ou por um processo patológico adjacente envolvendo o pulmão direito, linfonodos e outras estruturas mediastinais que ocasionam estagnação do fluxo sanguíneo e,

consequentemente, a trombose. Em acréscimo, dispositivos venosos de demora (por exemplo, cateter venoso central), comumente utilizados em pacientes oncológicos, aumentam o risco de eventos tromboembólicos nesses locais.

Na SVCS, à medida que o fluxo sanguíneo da veia cava superior reduz-se, formam-se vias alternativas para a passagem de sangue, chamadas de veias colaterais [\(9,10\)](#). Ao longo do tempo, tem-se dilatação das veias colaterais. Tendo em vista que a veia cava superior é responsável pela drenagem de sangue venoso da cabeça e do pescoço ao coração e que na SVCS tem-se aumento da pressão venosa central, as manifestações clínicas da SVCS são características: inchaço e vermelhidão do pescoço e da face, associada à dificuldade respiratória.

Trata-se de uma condição raríssima em crianças [\(10\)](#). Por esse motivo, dados acerca de sua prevalência e prognóstico são escassos [\(11,12\)](#). Revisão sistemática acerca de SVCS em crianças, realizada em 2018, encontrou apenas 148 estudos [\(10\)](#): nenhum ensaio clínico, revisão sistemática ou protocolo de tratamento baseado em evidências foi encontrado.

Após manejo agudo do quadro de SVCS, que pode envolver suporte respiratório aos casos mais graves, indica-se terapia antitrombótica [\(9\)](#). Para pacientes cuja SVCS deve-se a um estado de hipercoagulação relacionado a neoplasia maligna, recomenda-se heparina de baixo peso molecular (como a enoxaparina) ou um anticoagulante oral direto (como a apixabana). Em crianças, faz-se uso de heparina não fracionada (enoxaparina), de varfarina ou de heparina baixo peso molecular [\(10,13\)](#).

Especificamente para o caso em tela, a avaliação das interações medicamentosas das drogas do protocolo quimioterápico com a varfarina apontou categoria C, associação não formalmente contra indicada, porém é necessário monitorar a terapia (há interação definida com a mercaptopurina).