

# Nota Técnica 59315

Data de conclusão: 21/12/2021 23:50:36

## Paciente

---

**Idade:** 20 anos

**Sexo:** Feminino

**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 59315

---

**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 e resultado de ultrassonografia vascular.

## 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 60mg uso contínuo. Aplicar 60mg 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:** 184,73

**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, acerca da 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 seguido 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 os fármacos 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:** Embora conste em bula que a enoxaparina é um produto para uso adulto, há evidências (obtidas por estudos observacionais) indicando sua eficácia e segurança em população com idade inferior à 20 anos (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 e adolescentes (25–27). 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, Tsoiakian 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.

**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 a parte autora, com 17 anos de idade, possui diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda (LLA) desde 2017, ao qual apresentou recidiva em janeiro de 2021, quando também foi diagnosticada trombose aguda das veias subclávia, axilar e braquial esquerdas. Com a finalidade de tratamento da trombose e redução de risco de tromboembolismo pulmonar, foi prescrito o fármaco, pleiteado em processo, enoxaparina. Ainda, indica-se em processo que a autora apresenta contraindicação ao uso de varfarina, alternativa disponível pelo SUS, por interação medicamentosa com a quimioterapia.

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 (doxorubicina), 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).

Especificamente considerando as interações medicamentosas entre os protocolos quimioterápicos comuns ao tratamento da LLA, como a mercaptopurina, metotrexato e dexametasona/ prednisona, com a varfarina (alternativa anticoagulante disponível no sistema público), tem-se que a categoria de risco é a C, associação não formalmente contra indicada, porém é necessário monitorar a terapia (há interação definida com a mercaptopurina).