

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: Vara Única

COMARCA: Alvinópolis

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2025.0007154

IDADE: 02 anos

Sexo: feminino

DOENÇA(S) INFORMADA(S): M30.3, I25.4

PEDIDO DA AÇÃO: Enoxaparina 40 mg (dose de 1 mg/Kg/dia), sulfato ferroso 125 mg/mL, AAS 100 mg, clopidogrel 75 mg, vitamina D 200 UI, algodão (01 pacote).

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Como alternativa terapêutica específica, para prevenção e tratamento de trombose em pacientes com aneurisma(s) da(s) artéria(s) coronária(s), secundário(s) à Doença de Kawasaki (DK).

II – PERGUNTAS DO JUÍZO: prestar esclarecimento quanto:

a) ao quadro clínico que acomete a autora; **R.: A Doença de Kawasaki (DK) é uma das vasculites primárias mais comuns da infância. A DK é uma vasculite sistêmica, aguda e autolimitada, com predomínio de vasos de médio calibre, caracterizada por febre alta prolongada ao início e pelo risco de anormalidades coronarianas em cerca de 25% dos pacientes não tratados e em 4% daqueles tratados.**

O prognóstico depende principalmente das alterações coronarianas e seu calibre. As anormalidades da artéria coronária durante a doença aguda variam de dilatação apenas, a aneurismas de vários números, tamanhos e características, com o envolvimento ocorrendo primeiro em segmentos proximais e depois se estendendo distalmente.

As manifestações e complicações cardiovasculares representam os principais contribuintes para a morbidade e mortalidade relacionadas à DK, tanto durante a doença aguda, quanto a longo prazo. Aneurismas da artéria coronária por DK são responsáveis por 5% das síndromes coronárias agudas em adultos < 40 anos de idade.

b) se o quadro apresentado pela parte autora subsidia a indicação médica efetuada; R.: Sim.

A anticoagulação é frequentemente indicada quando complicações trombóticas ocorrem, ou quando há presença de aneurismas coronários grandes ou múltiplos, ou outras anomalias cardíacas resultantes da vasculite de Kawasaki. O acompanhamento de longo prazo é essencial para ajustar a terapia anticoagulante conforme necessário e monitorar complicações.

c) se há outros tratamentos disponibilizados pelo SUS para o tratamento devido; R.: Sim.

O SUS disponibiliza a varfarina (anticoagulante oral) que exige a realização de monitoramento através da razão normalizada internacional (RNI), e a heparina de baixo peso molecular (HBPM), usada ocasionalmente em crianças mais velhas nas quais a RNI não pode ser adequadamente controlada.

O uso da varfarina exige o monitoramento do RNI diariamente no início da anticoagulação, até atingir a faixa-alvo, depois disso, teste mínimo mensal; e na vigência de outras doenças, uso de outros medicamentos ou mudanças na dieta.

No entanto, considerando o fato de ter sido prescrita terapia combinada (AAS + clopidogrel + enoxaparina) o risco de sangramento é maior, e o fato da criança residir em zona rural, dificulta o manejo / acompanhamento / monitoramento com o uso contínuo da varfarina por tempo indeterminado. Nesse contexto, a enoxaparina, se torna mais viável para a terapia combinada a longo prazo.

Até o momento, nenhum ensaio clínico randomizado avaliou a segurança e eficácia de regimes antitrombóticos para profilaxia de trombose coronária em DK, em parte porque o poder para tais ensaios é limitado por pequenos números de pacientes e poucos eventos trombóticos. Por esse motivo, as recomendações para o uso de agentes antitrombóticos têm se baseado no raciocínio de primeiros princípios, estudos

retrospectivos, práticas em doença arterial coronária aterosclerótica (DAC) e consenso de especialistas.³

d) se os medicamentos prescritos possuem indicação em bula para o caso clínico em tela/se são disponibilizados pelo SUS para o caso da parte autora;

R.: Sim. Os medicamentos foram prescritos para as finalidades terapêuticas previstas em bula (AAS e clopidogrel) antiagregantes plaquetários, e enoxaparina (anticoagulante). Embora o uso da enoxaparina para a anticoagulação na vigência das complicações da vasculite de Kawasaki não estar previsto e regularmente disponível no SUS, o uso da terapia combinada prescrita está em conformidade com as diretrizes técnicas.

e) qual o ente responsável pela disponibilização de cada medicamento prescrito;

R.: O ácido acetil salicílico (AAS) e o sulfato ferroso estão disponíveis na rede pública através do componente básico de assistência farmacêutica, cujo responsável pela disponibilização é o ente municipal. O bissulfato de clopidogrel e a enoxaparina estão disponíveis na rede pública através do componente especializado de assistência farmacêutica, cujo responsável pela disponibilização é o ente estadual.

A vitamina D 200 UI (colecalfiferol) na apresentação isolada requerida, não está disponível na rede pública, vide RENAME 2024.

f) agradeço qualquer informação complementar a critério desse nobre órgão, no intuito de subsidiar a decisão. **R.: Gentileza reportar-se às demais considerações abaixo.**

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada trata-se de criança residente em zona rural, atendida na rede pública – SUS (Hospital Infantil João Paulo II - FHEMIG), devido a complicações da doença de Kawasaki (vasculite). A criança apresentou quadro grave, com extensa vasculite sistêmica, trombose e necrose em membro superior esquerdo, sendo necessária a realização de amputação do referido membro em seu terço distal, além de seqüela cardiológica (dilatação gigante - aneurisma de coronária).

Foi prescrita terapia antiplaquetária e anticoagulante, através da combinação do uso contínuo e por tempo indeterminado de AAS, clopidogrel e enoxaparina (1 mg/Kg/dia), para profilaxia de eventos trombóticos, principalmente do aneurisma de coronária. Há informação que foi prescrito o uso contínuo de enoxaparina, em virtude da ausência de anticoagulante oral de uso previsto / autorizado para crianças de 02 anos de idade.

O uso de medicamentos anticoagulantes orais diretos não foi estudado em crianças ou em pacientes com DK, embora sejam promissores.³

A **doença de Kawasaki** é uma das vasculites primárias mais comuns da infância. Representa a principal causa de cardiopatia adquirida em crianças nos países desenvolvidos e cerca de 5% das síndromes coronarianas em adultos. Aproximadamente 85% dos casos ocorrem em crianças menores de 5 anos, com pico entre 9 e 12 meses de idade, discreto predomínio no sexo masculino, sendo rara em escolares e adolescentes.²

Apesar de décadas de investigação, a causa da KD permanece desconhecida. A doença de Kawasaki é uma vasculite sistêmica, aguda e autolimitada, com predomínio de vasos de médio calibre, caracterizada por febre alta prolongada ao início e pelo risco de anormalidades coronarianas em cerca de 25% dos pacientes não tratados e em 4% daqueles tratados.²

Embora a inflamação das artérias coronárias resulte nos resultados clínicos mais importantes, a DK é caracterizada por inflamação sistêmica em todas as artérias de médio calibre e em múltiplos órgãos e tecidos durante a fase febril aguda, levando a achados clínicos associados: fígado (hepatite), pulmão (pneumonite intersticial), trato gastrointestinal (dor abdominal, vômito, diarreia, hidropisia da vesícula biliar), meninges (meningite asséptica, irritabilidade), coração (miocardite, pericardite, valvulite), trato urinário (piúria), pâncreas (pancreatite) e linfonodos (linfadenopatia). Infelizmente, a patologia dos linfonodos é inespecífica e não diagnóstica. Corpos de inclusão intracitoplasmáticos são comumente observados em células epiteliais brônquicas ciliadas em casos autopsiados.³

Embora sequelas importantes de longo prazo sejam confinadas à árvore

arterial (em particular, as artérias coronárias), vários outros órgãos e tecidos são inflamados durante a doença aguda e causam sintomas clínicos. Achados neurológicos comuns incluem irritabilidade extrema excedendo aquela observada em outras doenças febris e meningite asséptica em crianças que passam por punção lombar. Paralisia transitória unilateral, e raramente bilateral, do nervo facial periférico foi observada em relatos de casos raros. Perda auditiva neurossensorial profunda é uma complicação rara, mas séria. Achados gastrointestinais comuns incluem hepatite, diarreia, vômito, dor abdominal e hidropsia da vesícula biliar; pancreatite e icterícia são menos comuns. Achados geniturinários incluem uretrite, que é comum, e hidrocele e fimose, que são menos comuns. Os achados musculoesqueléticos incluem artralgia e artrite, envolvendo múltiplas pequenas articulações interfalângicas e grandes articulações de sustentação de peso durante a primeira semana da doença e predominantemente grandes articulações de sustentação de peso, especialmente joelhos e tornozelos, na segunda a terceira semana da doença. Os achados respiratórios incluem infiltrados peribrônquicos e intersticiais na radiografia de tórax; infiltrados nodulares ocorrem raramente. Eritema e endurecimento no local de uma vacinação anterior com bacilo Calmette-Guérin são comuns em crianças com KD nascidas em países onde é amplamente utilizado. A síndrome de ativação de macrófagos ocorre raramente e é frequentemente associada à resistência à IGIV.³

O tratamento de longo prazo começa no final da doença aguda, geralmente de 4 a 6 semanas após o início da febre, quando os sintomas e sinais foram resolvidos e o envolvimento da artéria coronária atingiu sua extensão máxima e dimensões lúminais. Os objetivos do tratamento de longo prazo são prevenir trombose e isquemia miocárdica, mantendo a saúde cardiovascular ideal. Não há tratamentos específicos que visem os processos patológicos de vasculite subaguda/crônica em andamento e LMP em pacientes com aneurismas da artéria coronária, embora possa haver um papel potencial para as estatinas neste cenário. Trombo profilaxia e vigilância cuidadosa para estenoses/obstruções da artéria coronária e isquemia miocárdica são os

pilares do tratamento. Pacientes selecionados com isquemia miocárdica podem ser candidatos à revascularização com intervenções de cateter ou cirurgia de revascularização da artéria coronária ou, raramente, transplante cardíaco. A sobrevivência com resultados funcionais, psicossociais e reprodutivos ideais até a idade adulta exigirá o desenvolvimento de programas eficazes e colaborativos entre provedores de cardiologia pediátrica e adulta para facilitar o processo de transição para sistemas de cuidados orientados para adultos.³

O ácido acetilsalicílico (AAS) tem sido usado há muitos anos no tratamento da DK aguda e de longo prazo. Embora o AAS tenha importante atividade anti-inflamatória (em altas doses) e atividade antiplaquetária (em baixas doses), ele não parece diminuir a frequência de desenvolvimento de anormalidades coronárias. Em pacientes com aneurismas coronários ou com risco aumentado de trombose, doses baixas de AAS são mantidas por tempo indefinido nos casos de anormalidades coronarianas.

Os agentes antiplaquetários são considerados o padrão de tratamento no arsenal terapêutico para pacientes com aneurismas da artéria coronária. Para pacientes com aneurismas de artéria coronária pequenos, a monoterapia com terapia de AAS em baixa dose é suficiente para profilaxia de trombose. Em pacientes com aneurismas moderados, mas não grandes ou gigantes, a terapia com AAS pode ser combinada com uma tienopiridina (por exemplo, clopidogrel) para antagonizar a ativação plaquetária mediada por ADP, uma prática apoiada pela eficácia superior de tal regime, em comparação com AAS sozinho, entre adultos com doença arterial coronária ou cerebrovascular.³

Pacientes com aneurismas grandes ou gigantes, ou seja, com um escore Z de diâmetro luminal interno ≥ 10 ou dimensão absoluta ≥ 8 mm, apresentam risco particularmente alto de trombose da artéria coronária. Em segmentos arteriais afetados, a trombose da artéria coronária é promovida por condições de fluxo marcadamente anormais, com baixa tensão de cisalhamento da parede e estase, junto a ativação de plaquetas, fatores de coagulação e endotélio. Com o tempo, estenoses frequentemente se desenvolvem,

causando ativação de plaquetas e disfunção endotelial por turbulência de fluxo quando localizadas proximalmente e ocluindo o fluxo e piorando a estase quando localizadas distalmente a um aneurisma. De fato, a maioria dos aneurismas gigantes vistos no exame *post-mortem* são revestidos por trombo crônico. Como tanto as plaquetas quanto os fatores de coagulação humoral promovem a formação de trombos em aneurismas gigantes, os pacientes são tratados com uma combinação de terapia antiplaquetária e anticoagulante, mais comumente AAS em baixas doses junto com varfarina, mantendo uma razão normalizada internacional de 2,0 a 3,0, ou heparina de baixo peso molecular (HBPM).³

Clopidogrel: Usado para trombo profilaxia combinado ao AAS e anticoagulação (terapia tripla), para pacientes selecionados com aneurismas de artéria coronária muito graves/complexos com alto risco de trombose ou com evidência de trombose prévia. Usado para trombo profilaxia combinado ao AAS (terapia antiplaquetária dupla) para pacientes com aneurismas de artéria coronária moderados ou aneurismas grandes ou gigantes, que reduziram para tamanho moderado. Pode ser usado no lugar do AAS para pacientes que são resistentes ao AAS ou alérgicos ao AAS.

O uso da **varfarina** em crianças aponta muitas peculiaridades. Durante o crescimento das crianças ocorrem diversas mudanças no sistema hemostático, tornando a dose e o manejo dependente da idade. Nessa população há, com mais frequência, intercorrências clínicas, alterações na dieta, uso de medicamentos que possuem interações com a varfarina relatadas na literatura e necessidade de derivação farmacêutica por meio de comprimidos, dada a indisponibilidade de forma farmacêutica e doses adequadas à faixa etária. Todos esses fatores dificultam o manejo da anticoagulação e implicam a necessidade de mais monitoramento. O teste mais comum usado para o monitoramento da terapia com a varfarina é o tempo de protrombina (TP), reportado por intermédio da Razão Normalizada Internacional (International Normalized Ratio – RNI).

A varfarina é considerada um medicamento potencialmente perigoso

pele Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos (ISMP). Entre as suas características, estão a ampla variabilidade dose-resposta, a janela terapêutica estreita e o alto risco de eventos adversos como sangramento. Por conta da escassez de dados e da ausência de estudos clínicos e recomendações sobre o uso de varfarina em crianças, há extrapolação de dados provenientes de ensaios clínicos realizados em adultos, ainda que existam diferenças hemostáticas entre a população adulta e a pediátrica.⁴

Efeitos colaterais da varfarina: sangramento, calcificação traqueal, perda de cabelo, diminuição da densidade mineral óssea, além das muitas interações com alimentos, medicamentos e doenças.

Quando a varfarina é escolhida, o tempo de protrombina (RNI) deve ser monitorado regularmente para garantir que a criança esteja dentro da faixa terapêutica adequada. Se heparina de baixo peso molecular for utilizada, deve-se monitorar o tempo de tromboplastina parcial ativada (PTTa).

O status de longo prazo é considerado quando o paciente está estável após a doença aguda e as dimensões lúminais da artéria coronária não estão aumentando, geralmente de 4 a 6 semanas após o início da febre.³

A avaliação quantitativa das dimensões lúminais deve ser realizada e normalizada como escores Z ajustados para a área da superfície corporal. Isso contrasta com as diretrizes anteriores, que usavam dimensões absolutas. Os escores Z são classificados da seguinte forma:

- Sem envolvimento: Sempre <2
- Apenas dilatação: 2 a $\leq 2,5$; ou se inicialmente <2 , uma diminuição no escore Z durante o acompanhamento ≥ 1
- Aneurisma pequeno: $\geq 2,5$ a <5
- Aneurisma médio: ≥ 5 a <10 , e dimensão absoluta <8 mm
- Aneurisma grande ou gigante: ≥ 10 , ou dimensão absoluta ≥ 8 mm.⁵

A experiência clínica com DK nos ensinou que é razoável estratificar os pacientes de acordo com seu risco relativo de isquemia miocárdica, seja relacionada à trombose da artéria coronária ou estenoses/oclusões. Essa estratificação permite que o tratamento de longo prazo do paciente seja

individualizado em relação à frequência de acompanhamento clínico e testes diagnósticos, avaliação e tratamento de fatores de risco cardiovascular, terapia médica, trombo profilaxia, atividade física e aconselhamento reprodutivo. Com acompanhamento clínico cuidadoso de 10 a 20 anos após o início da DK, os pacientes sem alterações luminais da artéria coronária em qualquer estágio da doença parecem demonstrar um risco de eventos cardíacos clínicos semelhante ao da população sem DK. Para prognóstico e tratamento de longo prazo, a gravidade das anormalidades luminais da artéria coronária define a categoria de risco. A extensão do envolvimento máximo, juntamente com sua evolução ao longo do tempo, determina o risco de isquemia miocárdica relacionada à trombose e estenose. O algoritmo de gerenciamento de longo prazo é aplicado após o gerenciamento agudo ser concluído e, geralmente, quando os escores *Z luminais da artéria coronária estão estáveis e não estão mais aumentando*. Se os escores *Z* do paciente ainda estiverem aumentando após o fim da fase de convalescença, então as recomendações para avaliação e acompanhamento para envolvimento da artéria coronária em evolução devem ser seguidas, conforme descrito no final da seção Diagnóstico.³

Para aneurismas médios (*Z Score* ≥ 5 a < 10 , com uma dimensão luminal absoluta < 8 mm). Aneurismas médios atuais ou persistentes. As diretrizes para trombo profilaxia são: ³

1. Os pacientes devem ser tratados com AAS em baixas doses (*Classe I; Nível de evidência C*).
2. O uso de um agente antiplaquetário alternativo (por exemplo, uma tienopiridina como o clopidogrel) em vez do AAS é razoável se o paciente for intolerante ou resistente ao AAS (*Classe IIa; Nível de evidência C*).
3. Características adicionais do paciente e da artéria coronária (Tabela 9) podem ser consideradas na tomada de decisão sobre a intensificação da trombo profilaxia (*Classe IIb; Nível de evidência C*).
4. A terapia antiplaquetária dupla com um agente antiplaquetário adicional (por exemplo, uma tienopiridina como o clopidogrel) pode ser considerada (*Classe IIb; Nível de evidência C*).

5. O uso de anticoagulantes (varfarina, HBPM) não é indicado (*Classe III; Nível de evidência C*).³

Para aneurismas grandes e gigantes atuais ou persistentes, as diretrizes para trombo profilaxia são:³

1. Os pacientes devem ser tratados com AAS em baixas doses (*Classe I; Nível de evidência C*).

2. O uso de um agente antiplaquetário alternativo (por exemplo, uma tienopiridina como o clopidogrel) em vez do AAS é razoável se o paciente for intolerante ou resistente ao AAS (*Classe IIa; Nível de evidência C*).

3. O uso de varfarina para atingir uma razão normalizada internacional de 2 para 3 é razoável (*Classe IIa; Nível de evidência B*).

4. O uso de HBPM para atingir níveis-alvo de anti-fator Xa de 0,5 a 1,0 U/mL é razoável como uma alternativa à varfarina (*Classe IIa; Nível de evidência C*).

5. O uso de um agente antiplaquetário adicional (por exemplo, uma tienopiridina como o clopidogrel) pode ser considerado junto com AAS e varfarina/HBPM (terapia tripla) para trombo profilaxia no contexto de aneurismas de artéria coronária muito extensos ou distais, ou se houver histórico de trombose de artéria coronária (*Classe IIb; Nível de evidência C*).

6. Características adicionais do paciente e da artéria coronária (*Tabela 9*) podem ser consideradas na tomada de decisão sobre ajustes na estratégia de trombo profilaxia (*Classe IIb; Nível de evidência C*).³

Pacientes com aneurismas coronários importantes permanecem em risco crônico de trombose. Trombo organizado não oclusivo e trombo oclusivo recanalizado contribuem para alterações patológicas crônicas na parede arterial e podem ser sobrepostos à inflamação crônica e proliferação miofibroblástica luminal. Essas alterações podem contribuir não apenas para uma redução ou normalização das dimensões luminais, mas também para o desenvolvimento de estenoses. O risco crônico de trombose é maior naqueles com aneurismas gigantes e é atribuível à redução do estresse de cisalhamento e distúrbios de fluxo (estagnação), conforme observado em estudos reológicos e simulações de fluxo. Outras características do paciente

e do aneurisma também podem aumentar o risco de trombose (Tabela 9). O grau em que a disfunção endotelial local e sistêmica e a inflamação contribuem para o risco de trombose não é completamente conhecido. Albisetti et al mostraram que pacientes com aneurismas tiveram uma resposta fibrinolítica diminuída à oclusão venosa como um marcador de disfunção endotelial sistêmica.³

A prevenção da trombose é, portanto, um componente importante do tratamento a longo prazo. Considerando que se acredita que os trombos arteriais iniciam com a ativação plaquetária, a terapia antiplaquetária é o pilar da terapia inicial. No entanto, para pacientes com aneurismas grandes ou gigantes, nos quais a estase do fluxo é uma característica proeminente, a ativação do sistema de coagulação pode ser um fator de iniciação e, portanto, a anticoagulação é adicionada. Para alguns pacientes com aneurismas médios ou aneurismas gigantes que reduziram em tamanho, a terapia antiplaquetária dupla pode ser considerada uma alternativa à adição de um anticoagulante. O risco é amplamente impulsionado pelo tamanho do aneurisma e é maior naqueles com aneurismas gigantes. Além disso, a estase do fluxo pode aumentar em aneurismas mais distais, particularmente aqueles distais a grandes aneurismas proximais. A relação com a dimensão luminal na fase crônica é amplamente impulsionada pelo grau atual de envolvimento, embora a presença de trombose anterior também aumente o risco. Portanto, uma abordagem para trombo profilaxia deve levar em consideração as dimensões luminais máximas e atuais, bem como outros fatores que podem aumentar o risco de trombose.³

O gerenciamento de longo prazo de sequelas de KD requer uma abordagem de vigilância calibrada para a presença e gravidade do envolvimento passado e atual da artéria coronária. A vigilância visa definir mudanças no envolvimento da artéria coronária que aumentam ou diminuem o risco de trombose, estenoses/obstruções e isquemia miocárdica, particularmente aquelas que exigem mudanças na vigilância ou terapia. A vigilância também visa detectar e definir mudanças na função valvar e

anormalidades miocárdicas, particularmente função, perfusão e cicatriz/fibrose.³

IV – REFERÊNCIAS:

1) RENAME 2024.

2) Doença de Kawasaki. Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento Científico de Reumatologia (2019-2021) N° 06, Novembro de 2019.

https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/_22196c-DocCient_-_Doenca_de_Kawasaki.pdf

3) Diagnóstico, tratamento e gerenciamento de longo prazo da doença de Kawasaki: uma declaração científica para profissionais de saúde da American Heart Association. Originally Published 29 March 2017.

<https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000484>

<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/cir.0000000000000484>

4) uso de varfarina em pediatria: Características clínicas e farmacológicas. Bruna Bergmann Santosa, Isabela Heineck, Giovanna Webster Negretto.

<http://dx.doi.org/10.1590/1984-0462/2017;35;4;00008>

<https://www.scielo.br/j/rpp/a/YNX5SMqZQPcC36BgKKrgyth/?format=pdf&lang=pt>

5) Diagnóstico, tratamento e gerenciamento de longo prazo da doença de Kawasaki: uma declaração científica para profissionais de saúde da American Heart Association. Abril/2017.

<https://www.acc.org/latest-in-cardiology/ten-points-to-remember/2017/04/21/11/45/diagnosis-treatment-and-long-term-management-of-kawasaki-disease>

V – DATA:

30/01/2025

NATJUS – TJMG