

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: 2ª Vara de Feitos da Fazenda Pública Municipal

COMARCA: Belo Horizonte

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2023.0003720

IDADE: 58 anos

Sexo: feminino

DOENÇA(S) INFORMADA(S): C49

PEDIDO DA AÇÃO: Clexane® (enoxaparina 60 mg)

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Como opção farmacológica específica para anticoagulação profilático terapêutica ambulatorial por tempo indeterminado

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Não se aplica.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada trata-se de paciente com diagnóstico de neoplasia maligna do tecido conjuntivo e outros tecidos moles, evoluiu com progressão de trombose em veia renal e aparecimento de trombose em veia porta, apesar da anticoagulação oral com o uso de Xarelto® (rivaroxabana 20 mg/dia). Foi prescrito o uso contínuo por tempo indeterminado de enoxaparina 60 mg/dia, em substituição ao Xarelto®.

Não foi informada a função renal e hepática da paciente.

A doença neoplásica associa-se a um aumento da incidência de eventos tromboembólicos, e a trombose representa a segunda principal causa de morte entre os pacientes oncológicos. Os fatores associados a esses fenômenos englobam não apenas o estado pró-trombótico associado à neoplasia, mas também a outros fatores de risco ligados aos efeitos colaterais de alguns medicamentos antineoplásicos (ex. tamoxifeno, imunomoduladores, cisplatina, L-asparaginase, 5-fluoracil, bevacizumabe, gemtuzumabe ozogamicina e eritropoetina recombinante); a realização de intervenções cirúrgicas; hemotransfusão; condição de imobilidade prolongada presente em algumas situações, entre outros fatores.

A individualização na indicação de anticoagulação para o paciente oncológico, é ainda mais importante / necessária que em outras situações clínicas, e requer contínua reavaliação em cada momento clínico do paciente. Apesar de que o cancer e muitas de suas características de risco trombótico não estejam incorporados no cálculo do score CHA2DS2-VASc. Os escores CHAD2DS2-VASc e HAS-BLED, devem ser considerados na avaliação de risco, quando a terapia anticoagulante em longo prazo é considerada. Pacientes oncológicos que já apresentaram um evento trombótico, têm um risco de recorrência de cerca de 2 a 9 vezes maior que a população geral.

Outros fatores que também impactam diretamente nessa indicação / prescrição, são: Fatores inerentes ao paciente, como idade, presença de comorbidades, histórico de trombose venosa profunda ou de trombofilias, características próprias do tumor que o paciente apresenta (tipo e o grau histológico do tumor), o estágio em que se encontra, o tratamento que está sendo aplicado (quimioterapias, cateteres venosos centrais, terapias antiangiogênicas, cirurgias, radioterapias, transfusões sanguíneas, imobilidade e hospitalização), a avaliação de biomarcadores como: (hematológicos, D-Dímero, proteína C-reativa, P-selectina, atividade de fator tecidual e protrombina fragmento).

Entre as alternativas farmacológicas para a realização de anticoagulação profilático terapêutica parenteral ambulatorial a longo prazo, são consideradas as heparinas de baixo peso molecular (HBPM) e as heparinas não fracionadas (HNF). Entre as vantagens das HBPM na terapia dos pacientes com câncer, podem ser citados os efeitos anti-inflamatório e anti-trombótico expressivos, e a possibilidade de uso ambulatorial. Entre as desvantagens, possibilidade de indução de trombocitopenia, necessidade de injeções diárias, maior custo.

As heparinas de baixo peso molecular (HBPM) são derivadas da heparina não fracionada através de processo de despolimerização química ou enzimática, resultando em fragmentos com peso molecular entre 3000 a 6500 daltons. Todas HBPM possuem atividade mais pronunciada sobre o

fator Xa que sobre a trombina e são preferencialmente excretadas por via renal. Os principais representantes das heparinas de baixo peso molecular são a enoxaparina, dalteparina, certoparina, nadroparina e tinzaparina.

A enoxaparina - heparina de baixo peso molecular (HBPM), é um derivado sintético da HNF com peso molecular entre 2000 e 9000 daltons (média de 4000 a 5000 daltons) e inativa principalmente o fator Xa, com menor efeito sobre a trombina (relação 4:1). Deve-se ter precaução com o uso em pacientes com doença hepática severa e insuficiência renal.

“O uso de HBPM é preferencial sobre a heparina não fracionada (HNF) para os cinco a dez primeiros dias de anticoagulação, para o paciente com câncer que foi recentemente diagnosticado com TEV, que não tem distúrbio renal grave (clearance < 30ml/min)”.(3)

O objetivo das novas diretrizes da *American Society of Hematology* (ASH) de fevereiro de 2021, é fornecer recomendações graduadas baseadas em evidências sobre a prevenção e o tratamento de TEV para pacientes com câncer. As recomendações levam em consideração a força das evidências, os riscos de mortalidade, TEV e sangramento, bem como a qualidade de vida, aceitabilidade e considerações de custo.(1)

A anticoagulação de longo prazo para profilaxia de TEV secundário deve ser considerada para pacientes com câncer ativo. Na ausência de contra-indicações à anticoagulação, como sangramento maior, o painel concluiu que os benefícios da anticoagulação de longo prazo superam os danos.(1)

De acordo com essas novas diretrizes ASH/2021, as recomendações de forte evidência incluem não usar trombotoprofilaxia em pacientes ambulatoriais recebendo quimioterapia para câncer com baixo risco de TEV e usar heparina de baixo peso molecular (HBPM) para tratamento inicial de TEV em pacientes com câncer. As recomendações condicionais incluem o uso de trombotoprofilaxia em pacientes médicos hospitalizados com câncer, HBPM ou fondaparinux para pacientes cirúrgicos com câncer, HBPM ou anticoagulantes orais diretos (DOAC) em pacientes ambulatoriais com câncer

recebendo terapia sistêmica com alto risco de TEV, e HBPM ou DOAC para tratamento inicial de TEV, DOAC para tratamento de curto prazo de TEV, e HBPM ou DOAC para tratamento de longo prazo de TEV em pacientes com câncer.(1)

As recomendações das novas diretrizes para a pergunta: *Os DOACs versus HBPM devem ser usados para anticoagulação de longo prazo (> 6 meses) para pacientes com câncer ativo e TEVs?* Estão abaixo transcritas: Recomendações 32, 33 e 34.

- Para pacientes com câncer ativo e TEVs, o painel de diretrizes da ASH *sugere* anticoagulação de longo prazo para profilaxia secundária (>6 meses) em vez de tratamento de curto prazo sozinho (3-6 meses) (recomendação condicional, baixa certeza na evidência de efeitos).
- Para pacientes com câncer ativo e TEV recebendo anticoagulação de longo prazo para profilaxia secundária, o painel de diretrizes da ASH *sugere* continuar a anticoagulação por tempo indeterminado em vez de interromper após a conclusão de um período definitivo de anticoagulação (recomendação condicional, certeza muito baixa na evidência de efeitos).
- Para pacientes com câncer ativo e TEV que requerem anticoagulação de longo prazo (>6 meses), o painel de diretrizes da ASH *sugere* o uso de DOACs ou HBPM (recomendação condicional, certeza muito baixa na evidência de efeitos).

O painel das novas diretrizes da ASH/2021, para pacientes ambulatoriais com câncer recebendo terapia sistêmica, não recomenda tromboprofilaxia em vez de tromboprofilaxia oral com antagonistas da vitamina K (AVKs - varfarina anticoagulante oral disponível na rede pública). Recomendação forte, certeza muito baixa na evidência de benefícios, mas alta certeza sobre os danos. Para anticoagulação de longo prazo, HBPM, edoxabana ou rivaroxabana por ≥ 6 meses é preferida devido à maior eficácia em relação aos AVKs.(1)

A anticoagulação de longo prazo pode ser descontinuada quando os

pacientes não estiverem mais sob alto risco de TEV recorrentes ou se os pacientes estiverem entrando nas últimas semanas de vida. A decisão de usar anticoagulação a longo prazo dependerá do tipo e estágio do câncer (por exemplo, metastático ou não), prognóstico geral, reavaliações periódicas do risco de TEV recorrente e sangramento, comorbidades, custos e preferências dos pacientes. A escolha do anticoagulante também deve ser baseada no cenário clínico específico para minimizar o risco, após consideração cuidadosa do risco de sangramento, interações medicamentosas, preferência do paciente e disponibilidade de opções de tratamento, incluindo considerações de custo.(1)

O painel concordou que dados adicionais de custo-efetividade podem ser necessários em diferentes ambientes de assistência à saúde e para diferentes grupos de risco, particularmente pacientes de alto risco, para abordar o custo-efetividade dessa intervenção.(1)

Os novos anticoagulantes orais estão associados à menor incidência de recorrência de tromboembolismo venoso quando comparados ao grupo das heparinas - HBPM, conforme o estudo multicêntrico randomizado SELECT-D, que incluiu pacientes com câncer ativo e tromboembolismo venoso(4). As heparinas (HBPM) são alternativas também eficazes para a anticoagulação de pacientes oncológicos, diagnosticados com trombose relacionada à neoplasia. Apesar dos avanços frente a toda complexidade do paciente oncológico, algumas lacunas e desafios ainda se fazem presentes.

Considerando que apesar do uso prévio de anticoagulante oral (DOAC - rivaroxabana 20 mg/dia) a paciente evoluiu com progressão da trombose em veia renal e surgimento de trombose em veia porta, a substituição pelo uso da heparina HBPM (enoxaparina 60 mg/dia), é alternativa viável em conformidade com as diretrizes técnicas atuais, para a finalidade profilático terapêutica pretendida.

IV – REFERÊNCIAS:

1) Diretrizes da Sociedade Americana de Hematologia para o manejo do tromboembolismo venoso: prevenção e tratamento em pacientes com câncer.

Fevereiro de 2021. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003442>

<https://ashpublications.org/bloodadvances/article/5/4/927/475194>

2) Tratamento do Tromboembolismo Venoso em Pacientes com Câncer: Atualização quanto ao Papel dos Anticoagulantes Orais Diretos nesse Cenário. Revista Brasileira de Cancerologia 2019; 65(3): e-04387. doi: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2019v65n3.387>

3) Anticoagulação no paciente oncológico. Rev. Soc. Cardiol. do Estado de São Paulo 2017;27(4):278-81.

https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/08/879459/03_revistasocesp_v27_04.pdf

4) Análise da qualidade de vida de pacientes oncológicos em uso de DOAC. Brazilian Journal of Health Review, Curitiba, v.5, n.1, p. 1735-1739 jan./feb. 2022. DOI:10.34119/bjhrv5n1-148

5) Novidades em Anticoagulação no Paciente Oncológico. Rev. Cient. HSI 2022;Dez(6):185-188. www.revistacientifica.hospitalsantaizabel.org.br

6) Rastreamento, Diagnóstico e Manejo da Fibrilação Atrial em Pacientes com Câncer: Evidências Atuais e Perspectivas Futuras. Arq Bras Cardiol. 2022; 119(2):328-341.

<https://www.scielo.br/j/abc/a/xJK5pNQGfPxQwT7JYq3QhKn/?format=pdf&lang=pt>

7) Hemorragia potencialmente fatal. Avaliação do Risco Hemorrágico e reversão da anticoagulação. Ricardo Jorge Teixeira Pinto Assistente Hospitalar de Imuno-Hemoterapia Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, E.P.E. Second GESCAT Symposium.

https://gescat.pt/wp-content/uploads/2019/10/5_Ricardo-Pinto.pdf

V – DATA:

25/07/2023

NATJUS – TJMG