

## **NOTA TÉCNICA Nº 7561/2024 - NAT-JUS/SP**

### **1. Identificação do solicitante**

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº: 5004403-47.2024.4.03.6310
- 1.3. Data da Solicitação: 12/11/2024
- 1.4. Data da Resposta: 22/11/2024

### **2. Paciente**

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 14/12/1993 - 31 anos
- 2.2. Sexo: Feminino
- 2.3. Cidade/UF: Campinas/SP
- 2.4. Histórico da doença: Anemia falciforme, hipertensão de artéria pulmonar, pneumopatia crônica, necrose asséptica de cabeça de fêmur bilateral – CID10 D57, J44.8

### **3. Descrição da Tecnologia**

- 3.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO  
**ENOXAPARINA 60MG**
- 3.2. Princípio Ativo: ENOXAPARINA SÓDICA
- 3.3. Registro na ANVISA: 1029805080248
- 3.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: Somente para o tratamento de gestantes com trombofilia
- 3.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: varfarina
- 3.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: Sim
- 3.7. Recomendações da CONITEC: Não avaliado para a presente indicação

### **4. Discussão e Conclusão**

#### **4.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:**

Doença falciforme é um grupo de alterações hereditárias caracterizadas pela presença da hemoglobina S (HbS), resultante da substituição do ácido glutâmico pela valina na posição seis da cadeia b da globina. É, em geral, a hemoglobinopatia que apresenta maior gravidade clínica e hematológica. Essa modificação, portanto, resulta na síntese da HbS, uma variável estrutural, ao invés da hemoglobina normal denominada HbA. A presença da HbS altera as propriedades físico-químicas dos eritrócitos. No estado oxigenado, a molécula de HbS está "relaxada", e nesta conformação estrutural as globinas beta S estão mais separadas. No estado desoxigenado (desoxi-Hb), a molécula de HbS torna-se tensa e as globinas beta S ficam mais próximas. Essa mudança de conformação favorece o contato entre as regiões da desoxiHb, o que não é possível no estado oxigenado. Por meio da união de vários

tetrâmeros de HbS, forma-se um número considerável de moléculas agregadas, que geram longos polímeros, os quais se precipitam no citoplasma, alterando a morfologia do eritrócito para o formato de foice. Nesta etapa há mudança do estado líquido e solúvel para o estado sólido e insolúvel, alterando-se a viscosidade da solução e formando-se cristais de HbS. Essa alteração da solubilidade é a diferença estrutural mais marcante do ponto de vista patológico da presença da HbS. A polimerização da HbS é dependente de vários fatores, como: tensão de oxigênio, concentração intracelular da HbS, temperatura e associação com outras hemoglobinas e talassemias. A polimerização da HbS aumenta a viscosidade e promove eventos vaso-oclusivos e hemolíticos nos pacientes com doença falciforme, os quais podem desencadear complicações trombóticas futuras. Quase todos os componentes da hemostasia, incluindo função plaquetária, mecanismos procoagulantes, anticoagulantes e sistema fibrinolítico, estão alterados na doença falciforme. Em numerosos estudos, os pacientes têm mostrado elevados níveis de trombina, aumento na ativação da fibrinólise, diminuição dos níveis de proteínas anticoagulantes, ativação de plaquetas, fator tecidual (FT) e de outros elementos celulares. Essas constatações levaram à ideia de que a doença falciforme é caracterizada por um estado de "hipercoagulabilidade", mesmo em pacientes clinicamente estáveis. Pacientes com diversas síndromes talassêmicas também mostraram semelhante ativação da coagulação. Outro fator que pode contribuir para o estado de "hipercoagulabilidade" nos pacientes com essa doença genética é a interação que ocorre entre os eritrócitos irreversivelmente falcizados e o endotélio vascular ou subendotélio. Essas disfunções no sistema hemostático frequentemente provocam complicações trombóticas, incluindo embolia pulmonar, trombose pulmonar e infarto. Inúmeras evidências demonstram que ocorre uma ativação hemostática nos pacientes com doença falciforme. A ativação da cascata da coagulação neste grupo de doentes parece ser consequência da externalização FS na superfície da membrana do eritrócito, de eventos de isquemia reperusão e, possivelmente, do aumento do sequestro do NO no endotélio vascular. Não se sabe ao certo se a ativação plaquetária e da cascata da coagulação observada nos doentes falciformes contribuem para a fisiopatologia da doença ou se são simplesmente eventos secundários a ela. Assim, para elucidar o mecanismo do estado "hipercoagulável", tornam-se necessários mais estudos envolvendo modelos de animais transgênicos e estudos clínicos com agentes antiplaquetários, melhor definindo a contribuição de "hipercoagulabilidade" para a fisiopatologia da doença e falciforme e suas complicações e, apesar de inúmeras evidências laboratoriais da hipercoagulabilidade observada nos pacientes com doença falciforme, estudos clínicos utilizando agentes anticoagulantes e antiplaquetários não têm mostrado nenhum benefício convincente na prevenção ou tratamento de complicações vaso-oclusivas. Até o presente momento, as investigações clínicas com esses agentes têm sido limitadas (Stypulkowsk, 2009).

Um estudo retrospectivo de coorte de uma única instituição de pacientes com doença falciforme complicada pelo primeiro TEV de janeiro de 2009 a julho de 2017 (Patel, 2019) coletou dados sobre o anticoagulante utilizado, recorrência de TEV e incidência de sangramento. Nesse estudo, foram identificados 109 pacientes com TEV, evento após o qual 32 pacientes receberam um antagonista da vitamina K (AVK), 34 receberam heparina de baixo peso molecular (HBPM) e 43 receberam anticoagulantes orais diretos (DOACs). 16 pacientes (15%) apresentaram um evento hemorrágico clinicamente significativo, incluindo 9 em uso de AVK, 5 em HBPM e 2 em DOACs. Em um acompanhamento médio de 11,8 (variação de 3,4 a 60) meses, 33 pacientes tiveram TEV recorrente, incluindo 10 em uso de AVK, 10 em HBPM e 13 em DOACs ( $p = 0,833$ ). A incidência de sangramento foi menor com os DOACs, que foram associados a menos eventos hemorrágicos (OR 0,22), e maior com AVK (OR 1,55) ( $p < 0,05$ ). Os pesquisadores assim concluíram que não houve diferença entre a recorrência de TEV e a escolha da anticoagulação em pacientes com doença falciforme e TEV. Os eventos hemorrágicos foram menores para DOACs em comparação com AVK ou HBPM.

Outro estudo retrospectivo que comparou DOACs com varfarina (Roberts, 2020), concluiu que, no geral, a incidência de recorrência de TEV e eventos hemorrágicos foi semelhante entre os grupos, mas ocorreu em taxas mais altas do que aquelas encontradas nos principais ensaios clínicos de agentes anticoagulantes. Os prescritores devem continuar a individualizar a tomada de decisão terapêutica em relação à terapia anticoagulante oral para tratamento de TEV para indivíduos com doença falciforme com base em fatores específicos do paciente e na capacidade prevista de aderir ao regime medicamentoso ou ao monitoramento necessário.

#### **4.2. Benefício/feito/resultado esperado da tecnologia:**

Redução de complicações

#### **4.3. Parecer: Indeterminado, sugere-se avaliação pericial.**

( ) Favorável

( x ) Desfavorável

#### **4.4. Conclusão Justificada:**

A paciente necessita de tratamento anticoagulante de longa duração (possivelmente por toda a vida, tendo apenas 31 anos no momento). O SUS disponibiliza varfarina, com especial atenção aos aspectos de interação medicamentosa e ajuste de dose conforme exames laboratoriais, que podem dificultar o tratamento pleno. Especificamente na população com anemia falciforme, não foram vistas diferenças significativas em recorrência de evento e complicações, quando comparado varfarina com heparinas de

baixo peso molecular, e um perfil de segurança melhor para uso de anticoagulantes orais de ação direta.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

( ) SIM, com potencial risco de vida

( ) SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

(x) NÃO

#### **4.5. Referências bibliográficas:**

Patel A, Williams H, Baer MR, Zimrin AB, Law JY. Decreased Bleeding Incidence with Direct Oral Anticoagulants Compared to Vitamin K Antagonist and Low-Molecular-Weight Heparin in Patients with Sickle Cell Disease and Venous Thromboembolism. *Acta Haematol.* 2019;142(4):233-238

Roberts MZ, Gaskill GE, Kanter-Washko J, Kyle TR 3rd, Jones BC, Bohm NM. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in patients with sickle cell disease and venous thromboembolism: a retrospective cohort study. *J Thromb Thrombolysis.* 2018 May;45(4):512-515.

Stypulkowski JB, Manfredini V. Alterações hemostáticas em pacientes com doença falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2009

#### **4.6. Outras Informações – conceitos:**

**ANS** - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

**ANVISA** - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

**CONITEC** – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.

A CONITEC é um órgão colegiado de caráter permanente do Ministério da Saúde, que tem como função essencial assessorar na definição das tecnologias do SUS. É responsável pela

avaliação de evidências científicas sobre a avaliação econômica, custo-efetividade, eficácia, a acurácia, e a segurança do medicamento, produto ou procedimento, e avaliação econômica: custo-efetividade.

**RENAME** - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

O RENAME é um importante instrumento orientador do uso de medicamentos e insumos no SUS. É uma lista de medicamentos que reflete as necessidades prioritárias da população brasileira, contemplando o tratamento da maioria das patologias recorrentes do país.

<https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>

**REMUME** - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais

A REMUME é uma lista padronizada de medicamentos adquiridos pelo município, norteadas pela RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) que atende às necessidades de saúde prioritárias da população, sendo um importante instrumento orientador do uso de medicamentos no município.

**ANS** - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

**ANVISA** - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

**PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT)** - regramentos do Ministério da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. São baseados em evidência científica e consideram critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.

**FINANCIAMENTO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA** é de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, conforme estabelecido na Portaria GM/MS n. 204/2007, os recursos

federais são repassados na forma de blocos de financiamento, entre os quais o Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, que é constituído por três componentes:

» **Componente Básico da Assistência Farmacêutica:** destina-se à aquisição de medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em saúde e àqueles relacionados a agravos e programas de saúde específicos, inseridos na rede de cuidados deste nível de atenção. O Componente Básico da Assistência Farmacêutica (Cbaf) inclui os medicamentos que tratam os principais problemas e condições de saúde da população brasileira na Atenção Primária à Saúde. O financiamento desse Componente é responsabilidade dos três entes federados. A responsabilidade pela aquisição e pelo fornecimento dos itens à população fica a cargo do ente municipal, ressalvadas as variações de organização pactuadas por estados e regiões de saúde.

» **Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica:** financiamento para o custeio dos medicamentos destinados ao tratamento de patologias que, por sua natureza, possuem abordagem terapêutica estabelecida. Este componente é financiado pelo Ministério da Saúde, que adquire e distribui os insumos a ele relacionados. O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf) destina-se ao acesso dos medicamentos e insumos destinados aos agravos com potencial de impacto endêmico e às condições de saúde caracterizadas como doenças negligenciadas, que estão correlacionadas com a precariedade das condições socioeconômicas de um nicho específico da sociedade. Os medicamentos do elenco do Cesaf são financiados, adquiridos e distribuídos de forma centralizada, pelo Ministério da Saúde, cabendo aos demais entes da federação o recebimento, o armazenamento e a distribuição dos medicamentos e insumos dos programas considerados estratégicos para atendimento do SUS.

» **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica:** este componente tem como principal característica a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, de agravos cujas abordagens terapêuticas estão estabelecidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Estes PCDT estabelecem quais são os medicamentos disponibilizados para o tratamento das patologias contempladas e a instância gestora responsável pelo seu financiamento. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) é uma estratégia de acesso a medicamentos, no âmbito do SUS, para doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras, e é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos de financiamento, com características, responsabilidades e formas de organização distintas.

**Considerações NAT-Jus/SP:** A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

**Equipe NAT-Jus/SP**