

Data: 21/07/2016

NT – 33/2016

Solicitante: Juiz Sérgio Castro da Cunha Peixoto

JUIZADO ESPECIAL CÍVEL DA COMARCA DE BELO HORIZONTE

Número do processo: 9021336.36.2016.813.0024

Autor: M.A.C.G.

Réu: UNIMED Governador Valadares

Medicamento	
Material	
Procedimento	
Exame	x

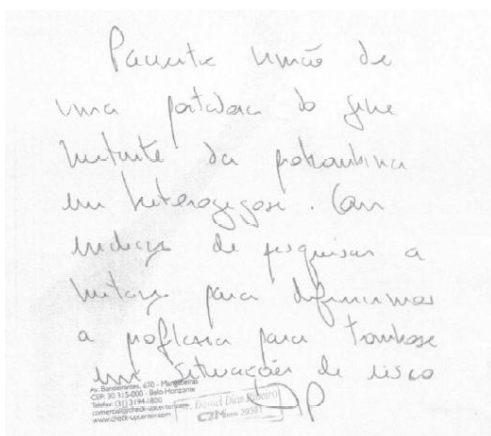
TEMA: Mutação do Gene da Metilenotetrahidrofolato *Redutase* e a Mutação do Gene da Protrombina

Sumário

1.Demanda	2
2.Contexto	2
3.Pergunta estruturada	3
4. Descrição da tecnologia solicitada ¹	3
5. Revisão da literatura	4
6. Disponibilidade na ANS/SUS ⁷	5
7. Recomendação	6
Referências	6

1.Demanda

Relatório Médico



2.Contexto

SOBRE A DOENÇA¹

A trombose é uma doença de caráter multifatorial, atingindo em média 1/1000 indivíduos adultos por ano. Essa incidência varia de acordo com a idade, sendo dez vezes menor em indivíduos abaixo 40 anos em comparação a faixas etárias mais avançadas. Trata-se de uma doença relacionada à ativação inadequada dos mecanismos hemostáticos. Sua ocorrência está intimamente relacionada à presença de fatores genéticos e adquiridos. Os fatores de risco para trombose incluem a hipertensão arterial, o tabagismo, dislipidemias e o diabetes.

Entre os fatores adquiridos que contribuem para a trombose podemos citar a idade, o uso de certos medicamentos como os anticoncepcionais orais e a terapia de reposição hormonal, gravidez e puerpério, imobilização de membros ou de parte do corpo, traumas locais, câncer, presença de anticorpos antifosfolípidos, cirurgias de grande porte, infecções e síndrome nefrótica.

Trombofilias hereditárias são condições genéticas que aumentam o risco de doença tromboembólica. Os fatores genéticos envolvidos na coagulação consistem em mutações em diferentes genes que codificam fatores hemostáticos, podendo ocorrer isolados ou combinados entre si. As principais desordens genéticas incluem: resistência à ação da proteína C ativada (Fator V de Leiden), mutação do gene do Fator II (Protrombina), mutação na enzima Metilenotetrahidrofolato Redutase (MTHFR), e outras.

3. Pergunta estruturada

Paciente: paciente do sexo masculino, 45 anos, com história familiar de mutação genética relacionada à coagulação

Intervenção: pesquisa de Mutação do Gene da Metilenotetrahidrofolato *Redutase* e a Mutação do Gene da Protrombina

Comparação: nenhum exame

Desfecho: aumento da sobrevida, melhor qualidade de vida, menos eventos trombóticos.

4. Descrição da tecnologia solicitada¹

O Fator II (Protrombina) é sintetizado no fígado e é precursor da trombina, que no final da cascata de coagulação induz a formação da fibrina. O gene do fator II está localizado no cromossomo 11. Em 1996 foi descrita a mutação protrombina G20210A. Essa mutação se associa a aumento da estabilidade do seu RNAm e concentração plasmática da protrombina, o que parece predispor à ocorrência de trombose.

A Metilenotetrahidrofolato Redutase (MTHFR) é uma enzima envolvida na remetilação de homocisteína em metionina. Uma deficiência na enzima MTHFR acarreta aumento da concentração plasmática de homocisteína, que além de favorecer a instalação de placas de ateroma nas artérias elásticas e musculares, também pode acometer vasos de todos os calibres com trombooses tanto arteriais quanto venosas.

5. Revisão da literatura

Base de dados	Estratégia de busca	Artigos encontrados	Artigos selecionados
<i>uptodate</i>	Metilenotetrahidrofolato Redutase	2	1
Dynamed	inherited thrombophilia;diagnostic testing	1	1
PubMed	"thrombophilia"[All Fields] AND "methylene-tetrahydrofolate reductase"[All Fields]	80	4
<i>National Institute for Health and Care Excellence do Reino Unido (NICE)</i>	inherited thrombophilia;diagnostic testing	0	0
<i>Conitec</i>		0	0

Pacientes com história familiar de trombose têm risco aumentado de ter uma mutação. Porém, apenas a história familiar não justifica a indicação da pesquisa destas mutações porque:²

- há baixa frequência das mutações na população geral
- há baixa penetrância das mutações mais comuns
- há ausência de profilaxia segura, custo-efetiva, e em longo prazo se alguma anormalidade for encontrada.

Num estudo que incluiu 101 pacientes que tiveram um evento tromboembólico durante o uso de contraceptivos, a história familiar de trombose em parentes de primeiro grau teve um valor preditivo positivo de apenas 14% para o fator de Leiden.³

- Uma coorte retrospectiva de 2479 parentes de pacientes com trombose e defeito trombofílico mostrou risco acumulado em 10 anos de 11 % para mutações da protrombina.⁴

Como o padrão genético para trombofilias hereditárias é autossômico dominante, portanto metade dos parentes de cada paciente com trombose e trombofilia hereditária vão apresentar o mesmo defeito. Porém, não foi vantagem nesta encontrada nenhuma pesquisa. O *grupo Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP)* recomenda contra testes rotineiros de mutações em membros assintomáticos de famílias com trombofilias hereditárias porque não existem evidências de benefício na pesquisa.⁵ Se a trombofilia hereditária for diagnosticada no parente assintomático, o risco de anticoagular permanentemente ou em situações de risco não é justificado por nenhuma pesquisa científica.

Na mutação da protrombina, a incidência anual de tromboembolismo observada em parentes heterozigotos foi de 0,37 % naqueles com mutação e 0,12 % nos que não tinham mutação.⁶

As mulheres pertencentes a famílias com mutação genética para fatores de coagulação devem ser orientadas quanto ao risco de usar contraceptivos e reposição hormonal na menopausa.²

6. Disponibilidade na ANS/SUS⁷

O Rol da ANS não contempla pesquisa de mutação MTFRS.

A pesquisa de mutação de protrombina é obrigatória nas seguintes situações:

PROTROMBINA, PESQUISA DE MUTAÇÃO

1. Cobertura obrigatória quando preenchido pelo menos um dos seguintes critérios:

- a. pacientes com trombose venosa recorrente;
- b. pacientes com trombose venosa em veia cerebral, mesentérica ou hepática;
- c. pacientes gestantes ou usuárias de contraceptivos orais com trombose venosa;
- d. pacientes do sexo feminino e idade inferior a 50 anos com Infarto Agudo do Miocárdio (IAM);
- e. pacientes com idade inferior a 50 anos, com qualquer forma de trombose venosa;
- f. familiares de pacientes com trombose venosa em idade inferior a 50 anos.

Não há parecer da CONITEC sobre trombofilia hereditária.

7. Recomendação

Não há benefício clínico na realização de pesquisa de mutação do gene da protrombina e do gene metileno-tetraidrofolato redutase em adulto saudável pertencente a família com trombofilia hereditária, uma vez que, encontrada a mutação, não há indicação de nenhuma medida preventiva.

Referências

1. Bonfim A S., Favoreto NMS., Silva R. M. M., Brum C.A., Valadão FA. Investigação de mutação nos genes do fator v, da protrombina e da metileno-tetraidrofolato redutase (mthfr) em pacientes com história de trombose. *Farmácia & Ciência*. 2011;2:23-38. http://www.unilestemg.br/farmaciaciencia/volume2/ARTIGO_3_VOL_2_F_C.pdf. Accessed July 21, 2016.
2. Bauer KA. Screening for inherited thrombophilia in asymptomatic individuals. *UpToDate*. 2016. https://www.uptodate.com/contents/screening-for-inherited-thrombophilia-in-asymptomatic-individuals?source=search_result&search=Role+of+polymorphisms+in+factor+V+%28FV+Leiden%29%2C+prothrombin%2C+plasminogen+activator+inhibitor+type-1+%28PAI-1%29%2C+methy.
3. Schambeck CM, Schwender S, Haubitz I, Geisen UE, Grossmann RE, Keller F. Selective screening for the Factor V Leiden mutation: is it advisable prior to the prescription of oral contraceptives? *Thromb Haemost*. 1997;78(6):1480-1483. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9423798>.
4. Lijfering WM, Brouwer J-LP, Veeger NJGM, et al. Selective testing for thrombophilia in patients with first venous thrombosis: results from a retrospective family cohort study on absolute thrombotic risk for currently known thrombophilic defects in 2479 relatives. *Blood*. 2009;113(21):5314-5322. doi:10.1182/blood-2008-10-184879.
5. Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group. Recommendations from the EGAPP Working Group: routine testing for Factor V Leiden (R506Q) and prothrombin (20210G>A) mutations in adults with a history of idiopathic venous thromboembolism and their adult family members. *Genet Med*. 2011;13(1):67-76. doi:10.1097/GIM.0b013e3181f8e46f.
6. Coppens M, van de Poel MH, Bank I, et al. A prospective cohort study on the absolute incidence of venous thromboembolism and arterial cardiovascular disease in asymptomatic

carriers of the prothrombin 20210A mutation. *Blood*. 2006;108(8):2604-2607.
doi:10.1182/blood-2006-04-016527.

7. ANS. Rol de procedimentos e eventos em saúde 2016.
http://www.ans.gov.br/images/stories/Materiais_para_pesquisa/Materiais_por_assunto/rol_de_procedimentos_e_eventos_em_saude_2016.pdf. Published 2015. Accessed July 1, 2016.

Anexo 1 – Pirâmide das evidências



Pirâmide da evidência. Fonte: adaptado de Chiappelli et al