

## NOTA TÉCNICA

### IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

**SOLICITANTE:** MM. Juiz de Direito Dr Vinícius Pereira de Paula

**PROCESSO Nº.:** 50031399120218130003

**CÂMARA/VARA:** 1ª Vara Cível, Criminal e da Infância e Juventude

**COMARCA:** Abre Campo

### **I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:**

**REQUERENTE:** E. F. R.

**IDADE:** 52 anos

**PEDIDO DA AÇÃO:** Medicamento Hidroxiuréia 500 mg

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** CID 10 D75.2

**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** Segundo a petição inicial, trata-se de droga imprescindível, não podendo ser substituída, sendo que a ausência do fármaco para tratamento da doença que acomete o autor – Trombocitose essencial (doença mieloproliferativa) – poderá ocasionar risco de morte

**REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRMMG 52.716 e 57.360

**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2022.0002879

### **II – PERGUNTAS DO JUÍZO:**

Solicita informações técnicas acerca dos medicamentos/procedimentos postulados, bem como de sua pertinência em relação à patologia existente, tratamento prescrito e competência administrativa para a sua disponibilização, além da (in)existência de alternativas terapêuticas oferecidas pelo SUS viáveis diante do quadro clínico apresentado

### **III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:**

Conforme relatório de médico, datado de 18/10/2021 e 26/10/2021 , trata-se de EFR, **52 anos, com diagnóstico de trombocitose essencial, comprovada**, doença mieloproliferativa com elevação das plaquetas aumentando o risco de fenômenos trombóticos. **Necessita do uso de hidroxiureia 500mg 2 comprimidos ao dia por tempo indeterminado, conforme prescrição de hematologista, para evitar trombos. Vale ressaltar que não há citação da mutação existente.**

A trombocitemia essencial (TE) é uma doença rara, não hereditária, sem uma causa conhecida. Normalmente acomete adultos acima dos 40 anos, principalmente mulheres, predominando em pessoas com mais de 60 anos. **Pertencente ao grupo das doenças mieloproliferativas**, nessa doença ocorre um descontrole da medula óssea devido ao mau funcionamento das células-tronco, que sofrem uma mutação e passam a se proliferar sem controle, dando origem a um aumento na concentração de plaquetas no sangue, que passam a ser produzidas em excesso.

**Mais da metade dos pacientes apresentam uma mutação V617F no gene JAK2**, da família de enzimas tirosina quinase que participa da transdução de sinal para a eritropoietina, a trombopoietina e o fator estimulante de colônias de granulócitos. Esse é um **dado importante para o momento do diagnóstico e que poderá indicar qual o melhor tratamento**. Outros pacientes têm mutação no éxon 9 do gene da calreticulina (CALR) e alguns têm mutações adquiridas no gene dos receptores da trombopoietina somática (MPL).

Normalmente o paciente com TE não apresenta sintomas da doença, sendo a doença descoberta após a realização de um hemograma de rotina. Quando sintomática os principais sintomas **incluem** distúrbios visuais, cefaleia, tonteira, fraqueza, esplenomegalia, eritromelalgia e a **trombose que é sem sombra de dúvidas, um dos maiores perigos desta doença**. As oclusões microvasculares costumam comprometer os pequenos vasos distais dos membros causando eritromelalgia, do olho levando à migrânea ocular ou do SNC no ataque isquêmico transitório (AIT). **A trombose envolvendo grandes vasos, pode ocasionar sinais e sintomas no local comprometido**, como AVE, AID; edema ou dor ou trombose nos membros inferiores, dor torácica e dispneia na embolia pulmonar. **Raramente pode ocorrer sangramento** leve na forma de epistaxe, hematomas fáceis ou sangramento gastrointestinal. O

sangramento grave é eventual.

Segundo a **OMS seu diagnóstico é de exclusão**, sendo **necessário** o encontro de **contagem de plaquetas  $\geq 450.000/\mu\text{l}$** ; **presença de uma das três mutações no driver JAK2V617F, CALR e MPL**, ou, **na sua ausência, exclusão de outras causas de trombocitose**; **avaliação morfológica da medula óssea** que revele aumento do número de megacariócitos maduros, diferenciandoa ET da mielofibrose primária pré-fibrótica e policitemia vera; **normalidade do hematócrito, do MCV e do metabolismo do ferro**.

**Tem expectativa de vida próxima do normal**, porém menor que da população controle ajustada por sexo e idade, com **estimativas medianas de 20 anos**. Ainda que os sintomas sejam comuns, **o curso da doença é, muitas vezes, benigno**. **Complicações trombóticas venosas e arteriais sérias são raras, mas podem colocar a vida em risco**. Ocorre **transformação leucêmica em < 2% dos casos, percentual que pode aumentar após a exposição à terapia citotóxica**. **Alguns pacientes evoluem com mielofibrose secundária**, particularmente **homens com mutações JAK2V617F ou CALR tipo 1**. As taxas de **progressão fibrótica são estimadas em 4 a 11%** e a **expectativa de vida é levemente comprometida, mas a sobrevida mediana em pacientes com menos de 60 anos de idade, chegando aos 33 anos**. Além da idade, a história de leucocitose e trombose influenciam também na sobrevida.

Até o momento, **a terapia específica não demonstrou afetar a sobrevida e nem foi capaz de modificar a história natural da TE; evitar a progressão leucêmica ou fibrótica e prolongar a sobrevida**. **A principal indicação de tratamento é a prevenção de trombose, principalmente em pacientes de alto risco e neste sentindo nenhum dos medicamentos mais recentes mostrou ser superior aos medicamentos mais antigos testados pelo tempo**. Assim deve-se evitar expor os pacientes a novos medicamentos que não demonstram modificar a doença e cujas consequências a longo prazo são suspeitas. **Não há opção única de tratamento que seja apropriada ou eficaz para todos os pacientes**.

Alguns podem ser **assintomáticos** e **não requerem tratamento**, outros **podem exigir vários tratamentos** baseado nos sintomas e nos resultados do monitoramento de rotina por um médico. **As mutações do driver parecem influenciar o risco trombótico e o prognóstico**, enquanto o **papel das mutações do sub-driver ainda permanece incerto**. O **tratamento deve incluir drogas que diminuem o risco de trombose e de hemorragias, associado a vida saudável, sem tabagismo**, para evitar a hipertensão, a obesidade e a diabetes fatores risco de trombozes. A **decisão de usar agentes redutores de plaquetas para prevenir o risco de trombose depende de fatores de risco, como idade avançada, histórico de trombose, presença de mutações JAK2/MPL, que permitem agrupar os pacientes em grupos de risco. São 4 grupos: risco muito baixo**, ausência dos três fatores de risco; **baixo risco**, jovens com mutações no JAK2/MPL; **risco intermediário**, presença de idade avançada sem mutações; **alto risco**, histórico de trombose ou de mutações no JAK2/MPL e idade avançada. **É aconselhável também considerar risco vascular, bem como a gravidade dos sintomas e tolerância aos medicamentos na momento de se indicar uma terapia**. Geralmente, a **contagem de plaquetas não influencia a decisão de tratar**, exceto que seja extremamente elevada (> 1,5 milhão) ou claramente associada a sintomas. **A terapia antiplaquetária é recomendada em todos os pacientes com idade  $\geq$  60 anos e naqueles com história positiva de trombose ou com fatores de risco cardiovascular, enquanto a terapia citorrredutora é reservada para pacientes de alto risco**. Paciente de muito baixo risco devem ser apenas observados. Já para os demais as **drogas mais utilizadas são: ácido acetilsalicílico (AAS), fármacos que diminuem as plaquetas, raramente o uso de plaquetaférese, agentes citotóxicos, interferon ou o transplante de células-tronco**. O AAS uma vez/dia, deve ser **usado nos casos de sinais e sintomas vasomotores leves, como cefaleia, discreta isquemia digital e eritromelalgia e para diminuir o risco de trombose nos pacientes de baixo risco**. Em

**pacientes TE de baixo risco** (isto é, jovens JAK2 / MPL -mutados sem histórico de trombose), **estudos revelam um risco residual de trombose apesar do tratamento, de acordo com as diretrizes tradicionais de tratamento.** Portanto, **é razoável considerar uma otimização adicional da terapia com AAS** nesses pacientes, **seguindo o esquema duas vezes ao dia em vez de uma vez ao dia, especialmente na presença de fatores de risco cardiovascular.** Consensos recomendam o uso de drogas que **diminuem a contagem de plaquetas nos paciente com idade > 60 anos; casos de trombose anterior ou ataque isquêmico transitório, sangramento importante, necessidade de procedimento cirúrgico em pacientes com trombocitose extrema e baixa atividade do cofator ristocetina e em alguns casos de migrânea grave.** No entanto, **não há dados que comprovem que a diminuição da contagem plaquetária por meio da terapia citotóxica reduza o risco de trombose ou melhore a sobrevida.** Também **não ha dados que confirme a necessidade obrigatória de desse tratamento nos paciente de risco intermediário.** Os **fármacos usados para reduzir a contagem plaquetária são citorredutores como a hidoxiureia e o interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), busulfan, anagrelida e pipobroman.** As drogas **hidoxiureia, IFN- $\alpha$  são aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e distribuídas pelo SUS.**

**A hidoxiureia é um agente antineoplásico usado em monoterapia ou em combinação com outros quimioterápicos e radioterapia no tratamento de leucemias resistentes e carcinomas de cabeça e pescoço.** Também **é usado para aumentar a concentração de hemoglobina fetal, reduzindo assim a frequência de crises graves e reduzindo a necessidade de transfusões de sangue em pacientes com anemia falciforme.** Além disso, **é usada de forma off-label no tratamento de policitemia vera, trombocitemia essencial, psoríase, leucemia mieloide aguda, meningioma, melanoma e câncer de ovário.** Disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) por meio do Componente Especializado

de Assistência Farmacêutica (CEAF) para anemia falciforme. É considerada o fármaco de escolha para uso em curto prazo na TE, e só deve ser prescrita por especialistas familiarizados com seu uso e monitoramento, já que não existe uma meta específica para a contagem plaquetária. Esta preferência recai sobre este medicamento porque ele é eficaz na redução da contagem de plaquetas e risco trombótico em TE, e geralmente é bem tolerado, amplamente disponível e relativamente barato. Sua eficácia no tratamento da TE já foi demonstrada em diversos estudos. Ensaio clínico randomizado envolvendo 114 pacientes, o uso de hidroxiureia em comparação com nenhuma terapia mielossupressora reduziu o risco de trombose recorrente em pacientes de alto risco para este evento, após um acompanhamento de 27 meses: 3,6% vs. 24% (diferença de 20,4%; IC95% 8,5 a 32%; P=0,003). Ambos os grupos usaram aspirina. Este benefício foi mantido após um acompanhamento médio de 73 meses. Outros estudos observacionais demonstraram uma maior taxa de resposta ao tratamento, avaliada pela contagem de plaquetas. **O objetivo** do seu uso é uma **contagem de plaquetas que restabeleça a atividade do cofator ristocetina** se o sangramento for um problema, **ou que alivie os sintomas**. Assim deve ser prescrita **na dose inicial de dose de 500 mg a 1 g VO uma vez/dia** e o hemograma monitorizado semanalmente. **Se a contagem de leucócitos cair para < 4.000 células/μL, a droga é interrompida e reiniciada com 50% da dose quando os valores se normalizarem**. Quando um estado estável é alcançado, o intervalo entre os hemogramas é aumentado para 2 semanas e, então, para 4 semanas. **A hidroxiureia, combinada à terapia com aspirina uma vez ao dia, continua sendo o padrão de atendimento para pacientes de alto risco**. Atualmente, existem quatro drogas a serem consideradas como terapia de segunda linha na ET: IFN-α, busulfan, anagrelida e pipobroman. Entre estes, a escolha atual para terapia de segunda linha é o IFN-α, que tem se mostrado relativamente seguro e eficaz. **Não é descrita associação entre transformação leucêmica e uso de hidroxiureia, IFN-α ou bussulfano, o**



mesmo não ocorrendo com o pipobroman.

Outras terapias disponíveis no controle da TE são a **remoção de plaquetas ou plaquetaférese** já foi usada em raros casos com hemorragia grave ou trombose recorrente, ou antes de uma cirurgia de emergência para a redução imediata da contagem de plaquetas. No entanto, a plaquetaférese é raramente necessária e **seus efeitos são transitórios**. O transplante alogênico de células-tronco **raramente é feito na TE**, mas **pode ser eficaz para os pacientes mais jovens se outros tratamentos não forem bem-sucedidos e houver um doador adequado disponível**.

**Conclusão:** trata-se de paciente **52 anos, com diagnóstico de trombocitose essencial, comprovada**, que aumenta o risco de fenômenos trombóticos. **Necessita do uso de hidroxiureia 500mg 2 comprimidos/dia por tempo indeterminado, conforme prescrição de hematologista, para evitar trombos. Vale ressaltar que não há citação da mutação existente.**

**A TE é uma doença mieloproliferativa rara, não hereditária, sem uma causa conhecida. Caracterizada pela trombocitemia decorrente da produção excessiva de plaquetas pelas células-tronco da medula. Apresenta expectativa de vida com medianas de 20 anos. Ainda que os sintomas sejam comuns, o curso da doença é, muitas vezes, benigno, sendo a trombose sua principal complicação.**

No momento, **não há demonstração que a terapia medicamentosa modifica a história natural, evite a progressão leucêmica ou fibrótica e prolongue a sobrevida. A principal indicação de tratamento é a prevenção de trombose. O tratamento deve incluir drogas que diminuam o risco de trombose e de hemorragias, associado a vida saudável, sem tabagismo, para evitar a hipertensão, a obesidade e a diabetes** fatores risco de trombozes. **Não existe opção única de tratamento** apropriada ou eficaz **para todos os pacientes, outros podem exigir vários tratamentos** baseado nos sintomas e nos resultados do monitoramento de rotina por um médico. **As mutações do driver parecem influenciar o risco trombótico e o prognóstico, enquanto o papel das**

mutações do sub-driver ainda permanece incerto. A decisão de usar agentes redutores de plaquetas para prevenir o risco de trombose depende de fatores de risco, como idade avançada, histórico de trombose, presença de mutações JAK2/MPL, que permitem agrupar os pacientes em grupos de risco. A terapia antiplaquetária é recomendada em todos os pacientes com idade  $\geq 60$  anos e naqueles com história positiva de trombose ou com fatores de risco cardiovascular, enquanto a terapia citorrredutora é reservada para pacientes de alto risco. Os assintomáticos, grupo de muito baixo risco, não requerem tratamento. As drogas mais utilizadas são: AAS, fármacos que diminuem as plaquetas, raramente o uso de plaquetaférese, agentes citotóxicos, interferon ou o transplante de células-tronco. O AAS uma vez/dia, deve ser usado nos casos de sinais e sintomas vasomotores leves e para diminuir o risco de trombose nos pacientes de baixo risco. Consensos recomendam as drogas que diminuem a contagem de plaquetas nos casos de trombose anterior ou AIT; maiores de 60 anos; com sangramento importante; com necessidade de procedimento cirúrgico e com trombocitose extrema e baixa atividade do cofator ristocetina e em alguns casos de migrânea grave. Os fármacos citorrredutores usados são hidoxiureia, interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), busulfan, anagrelida e pipobroman. IFN- $\alpha$  e Hidoxiureia são aprovadas pela Anvisa e distribuídas pelo SUS por meio do CEAF, em protocolos de doenças específicas. A hidoxiureia, combinada à terapia com aspirina uma vez ao dia, continua sendo o padrão de atendimento para pacientes de alto risco e só deve ser prescrita por especialistas familiarizados com seu uso e monitoramento. Atualmente, existem quatro drogas a serem consideradas como terapia de segunda linha na ET: IFN- $\alpha$ , busulfan, anagrelida e pipobroman. Entre estes, a escolha atual para terapia de segunda linha é o IFN- $\alpha$ . No SUS não há PCDT que trata deste tema.

#### **IV – REFERÊNCIAS:**

- 1) Ministério da Saúde Departamento de Gestão e Incorporação de



Tecnologias em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos – DGITS/SCTIE Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório nº 57. Hidroxiureia para crianças com doença falciforme. Disponível em:

<http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Hidroxiureia-final.pdf>.

2) Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Essential thrombocythemia treatment algorithm 2018. **Blood Cancer Journal**. 2018;8(2):1-6. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41408-017-0041-8.pdf>.

3) Leite AB, Silva HF, Nogueira OL. Trombocitemia Essencial. **Rev bras hematol hemoter**. 2001;23(1):49-51. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v23n1/13289.pdf>.

4) Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, Vestri O, Galli M, Rodeghiero F, Barbui T. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. **N Engl J Med**. 1995;332(17):1132-6. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199504273321704?articleTools=true>.

5) Palandri F, Catani L, Testoni N, Ottaviani E, Polverelli N, Fiacchini M, De Vivo A, Salmi F, Lucchesi A, Baccarani M, Vianelli N. Long-term follow-up of 386 consecutive patients with essential thrombocythemia: safety of cytoreductive therapy. **Am J Hematol**. 2009;84(4):215-20. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ajh.21360>.

6) Accurso V, Santoro M, Mancuso S, Napolitano M, Carlisi M, Mattana M, Russo C, Di Stefano A, Sirocchi D, Siragusa S. The Essential Thrombocythemia in 2020: What We Know and Where We Still Have to Dig Deep. **Clin Med Insights Blood Disord**. 2020;28(13):1-8. Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7780200/pdf/10.1177\\_2634853520978210.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7780200/pdf/10.1177_2634853520978210.pdf).

#### **V – DATA:**

21/06/2022 NATJUS - TJMG