

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Dr. Vitor Luis de Almeida

PROCESSO Nº.: 50105009620228130433

CÂMARA/VARA: 2ª UJ - 3º JD

COMARCA: Montes Claros

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: F. S. F.

IDADE: 24 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Procedimento/exame complementar Transplante de medula óssea de qualquer dos doadores compatíveis

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID 10 C92.0

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Como opção terapêutica substituta à alternativa terapêutica disponível na rede pública - SUS

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 55.370

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2022.0002910

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Solicita informações técnicas prévias acerca do procedimento postulado, bem como de sua pertinência à patologia apontada, tratamento prescrito e possibilidade de sucesso do transplante sugerido, nas condições dos doadores (irmãos).

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme relatório médico datado de 06/05/2022, trata-se de FSF, **23 anos, em tratamento hospitalar no serviço de hematologia do hospital Dilson Godinho. Diagnóstico de leucemia mielóide aguda desde agosto 2021. No momento na segunda recidiva da doença e iniciado a 3ª linha de quimioterapia com MEC. Cadastrado no sistema de cadastro nacional de receptores de medula óssea (REMERE) em 26/01/2022, sem doador compatível no REDOME. Possui 3 irmãos biológicos dispostos a realizar o transplante alogênico HAPLO, cadastrados no REDOME, mas não se realiza transplante HAPLO de doadores do REDOME sendo**

apenas realizado aparentado. Como o paciente é adotivo, possui divergências na documentação da filiação dos irmãos, o que tem impossibilitado prosseguir a autorização dos exames de HLA (AB, DR, DQ) dos possíveis doadores. Necessita da realização urgente dos exames de HLA (AB, DR, DQ) dos candidatos a doação para tentativa de um HAPLO transplante, única opção de cura da doença, tendo em vista a rápida evolução da doença. Alto risco de óbito senão prosseguir com o transplante.

A leucemia é uma doença **malígna grave, invariavelmente fatal se não tratada. Resulta da transformação neoplásica das células tronco hematopoiéticas primitivas (stem cell) da medula óssea, seguida de uma proliferação clonal e consequente acúmulo dessas células malignas.** O evento inicial que determina a proliferação neoplásica nas leucemias é desconhecido, mas é **resultante de uma ou mais alterações cromossômicas e ou mutações genéticas que ocorrem na célula-tronco com sequencial comprometimento de toda a maturação celular.** No caso da leucemia mieloide aguda (LMA) este comprometimento determina uma **parada da maturação celular da série mielóide na fase de blastos ou promielócitos, levando à redução da formação dos elementos normais no sangue periférico.**

Segundo a Organização Mundial da Saúde, a LMA é classificada de acordo com as anormalidades citogenéticas e moleculares existentes que permite a categorizar os pacientes em grupos de risco, com relação ao risco de recaída, sobrevida livre de doença e sobrevida global.. O **Ministério da Saúde (MS) adaptou esta classificação em 6 grupos:** LMA com anormalidades genéticas recorrentes LMA com displasia de multilinhagens, LMA e síndrome mielodisplásica (**SMD**) e associada a terapia, LMA não classificáveis nos grupos acima, Sarcoma mieloide, Leucemias agudas de linhagem ambígua, **que reúnem subformas distintas.**

A LMA é a leucemia aguda mais comum da população adulta,

sendo primariamente uma doença de pacientes idosos com mediana da idade ao diagnóstico de 68 anos. Seu prognóstico é muito heterogêneo e depende de múltiplos fatores relacionados a doença (quantidade de leucócitos e porcentagem de blastos ao diagnóstico, grau de anemia, presença de alterações moleculares de mau prognóstico e de citogenética com características desfavoráveis como a mutações na posição R172, ser classificado como leucemia mieloide aguda secundária, entre outros) e fatores relacionados ao paciente (idade avançada ≥ 60 anos, performance status ruim, comorbidade graves, insuficiência renal, fatores psicológicos e sociais, elegibilidade a quimioterapia intensa e/ou transplante). Um ou mais desses fatores resultam em diferentes chances de se atingir a remissão completa e diferentes taxas de sobrevida global de acordo com a terapia escolhida. Porém, para os pacientes inelegíveis ao tratamento intenso, os resultados são desanimadores. Pacientes abaixo de 60 anos tem em torno de 30-40% de chance de estarem vivos em 5 anos a depender das alterações genéticas, enquanto que os com idade superior a 60 anos, as chances são reduzidas para 5%-10% de sobrevida em 5 anos.

Os principais sintomas da LMA são pouco específicos e se caracterizam por febre, dor óssea, fadiga, hemorragia ou infecções recorrentes. Decorrem do acúmulo de células neoplásicas na medula óssea, sangue e tecidos que não são capazes de exercerem a função das células normais, e a falência da produção das células maduras e funcionais do sangue. Assim estes pacientes são propensos a desenvolverem infecções, de curso rápido e fatal. A fadiga, dificuldade em respirar e sangramentos leves (petéquias, hematomas, gengivorragia) ou moderados a graves (sistema nervoso central e pulmão) é secundária a redução de eritrócitos e plaquetas. Assim o diagnóstico é suspeitado diante destes achados clínicos e confirmado com os seguintes exames hemograma completo, provas de coagulação incluindo fibrinogênio, de

fibrinólise (D-dímeros ou produtos de degradação da fibrina), **exame do líquido**, **mielograma com citoquímicas** (PAS, peroxidase, Sudan Black, alfa-naftil, esterase), **imunofenotipagem para marcadores mieloides** (CD33, CD13, CD14, CD34, HLA-DR, CD61, CD11c, CD41, CD42a, CD56, CD117, Glicoforina/Gero, NG2, CD64), **linfóides da Linhagem B e T**, **citogenética** (convencional, de banda ou FISH) e **biologia molecular**, **exames de imagem como tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética e pesquisa de antígenos de superfície específicos.**

Ao longo dos anos, **o tratamento da LMA permitiram melhorias na morbidade e mortalidade da doença.** O contínuo progresso na **compreensão da biologia da doença, na identificação de fatores prognósticos associados com sua evolução e a alocação dos pacientes em esquemas de tratamento de intensidade apropriada.** Os medicamentos usados no tratamento da LMA tiveram aperfeiçoado sua administração com notáveis avanços na terapia de suporte que permitiram a otimização da administração da terapia intensiva, com melhores resultados. Assim atualmente **o tratamento apresenta duas fases distintas: a indução e a consolidação, que pode incluir o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH).** O objetivo da indução é **alcançar a remissão completa (RC)**, definida como **menos de 5% de blastos na medula óssea normocelular, ausência de leucemia extramedular, contagem de neutrófilos acima de 1.000/mm³, e de plaquetas acima de 100.000/mm³.** A consolidação visa a **eliminar as células leucêmicas residuais que persistem após a indução.** A consolidação é realizada em **pacientes que atingiram remissão clínica e hematológica.** Sabe-se que a **consolidação é necessária para duração prolongada da remissão hematológica.** Porém raramente os pacientes alcançam esta fase de tratamento com os quimioterápicos disponíveis. **Dentre as possibilidades para a consolidação estão também o TCTH, alogênico (alo-TCTH) ou autólogo (auto-TCTH),** este mais conhecido como quimioterapia de alta

dose com resgate autólogo de células-tronco hematopoéticas.

No Sistema Único de Saúde (SUS) as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do tratamento da LMA no adulto preconiza: quimioterapia inicial de indução de remissão (três dias de antraciclina ou daunorrubicina ou idarrubina ou mitoxantrona e 7 dias de citarabina com um segundo curso de quimioterapia com outros antineoplásicos e doses mais intensas no caso de células leucêmicas residuais no exame da medula óssea), seguida por quimioterapia de consolidação (ciclos repetitivos, pelo menos 3, de citarabina em altas doses) para prevenir a recidiva. A terapia de manutenção não deve ser administrada rotineiramente no adulto com LMA, exceto nos casos de leucemia promielocítica aguda. A cura da LMA ocorre ainda numa minoria de pacientes adultos que se submetem aos diversos protocolos de quimioterapia e, nos casos de prognóstico intermediário ou desfavorável, apesar do elevado potencial de morbidade, os resultados do alo-TCTH ou auto-TCTH são melhores do que os obtidos com a quimioterapia padrão, sendo que o auto-TCTH é reservado para o paciente que atingiu resposta molecular após recaída da leucemia do subtipo promielocítica aguda.

O TCTH é indicado para aqueles pacientes que não entram em remissão apenas com a quimioterapia, quando a doença apresenta alto risco de recaída, baseado nos exames realizados ao diagnóstico ou quando se deseja reduzir o número de ciclos de quimioterapia de consolidação. Pode ser autogênico, auto-TCTH, quando a medula vem do próprio paciente. No alo-TCTH a medula vem de um doador e é o tipo de transplante mais comum para tratar a LMA. O HAPLO transplante é um tipo de transplante de medula no qual é possível utilizar as células de doador 50% HLA compatível, de pessoa da família, preferencialmente pai, mãe, irmãos, filhos, em raras ocasiões, primos. Pode também ser feito a partir de células precursoras de medula óssea, obtidas do sangue

circulante de um doador ou do sangue de cordão umbilical. **As indicações de TCTH devem observar os critérios do Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. O alo-TCTH, depende das características da doença, do quadro clínico do paciente, de sua idade, da presença de doador compatível e dos riscos. O alo-TCTH possibilita um incremento nas taxas de resposta e possibilidade de cura de pacientes de risco intermediário e elevado. Este tipo de transplante, se comparado a outros tratamentos, é associado com efeitos colaterais consideráveis, inclusive risco de mortalidade relacionado ao transplante, por isso a decisão para a sua realização também dependerá da idade do paciente e do entendimento deste sobre seus riscos/benefícios. O papel do alo-TCTH na LMA recidivada/refratária está bem estabelecido e foi recentemente confirmado como mandatório para a cura.**

Conforme as normas do Registro Nacional de Doadores Voluntários de Medula Óssea (REDOME) para se tornar um doador de medula óssea e ser cadastrado no sistema, é necessário ter entre 18 e 35 anos de idade, estar em bom estado geral de saúde, sem doenças infecciosas ou incapacitantes, doenças hematológicas, oncológicas ou do sistema imune. O processo de doação tem início com testes específicos de compatibilidade, onde são analisadas amostras do sangue do receptor e do doador, buscando a melhor compatibilidade possível a fim de evitar processos de rejeição da medula pelo receptor, bem como outras complicações como a agressão de células do doador contra órgãos do receptor. A partir disto, o doador é submetido a um procedimento feito em centro cirúrgico, sob anestesia, para aspiração da medula. A doação de medula óssea pode ser aparentada ou não aparentada. No primeiro caso, o doador é uma pessoa da própria família, em geral um irmão ou um dos pais. Há cerca de 25% de chances de encontrar um doador compatível na família. Havendo um irmão totalmente compatível (100%) este será a primeira escolha para ser um

doador. Caso contrário, inicia-se a busca de alternativas para a realizar o do transplante sendo o HAPLO uma delas. As informações dos pacientes que necessitam de transplante sem um irmão compatível são incluídas no REREME e os dados deste registro cruzados com os do REDOME para verificar a compatibilidade entre pacientes e doadores. Essa busca é automática e iniciada assim que o paciente é cadastrado pelo seu médico no REREME, na tentativa de se achar um doador. A partir daí a busca se faz de forma automática todos os dias afim de achar doadores compatíveis, sendo enviado ao médico assistente uma lista dos possíveis doadores compatíveis. O médico assistente, junto com a equipe especializada do REDOME, analisa (dentre estes possíveis doadores) qual tem chance de ser mais compatível com o paciente. Na sequência, são feitos contatos com os voluntários e solicitados os exames complementares o primeiro passo será fazer testes de sangue laboratoriais específicos, chamados de exame de histocompatibilidade (ou HLA) nos possíveis doadores. Após os resultados, será escolhido aquele que reúna compatibilidade HLA aceitável, além de outras características, como presença de anticorpos adquiridos do receptor contra o doador, concordância de sorologia viral e toxoplasma.

No Sistema Único de Saúde o alo-TCTH é realizado em centros de referência credenciados, dotados de equipe multiprofissional capacitada e habilitada para manejo adequado do paciente.

Conclusão: trata-se de paciente de 23 anos, em tratamento hospitalar no serviço de hematologia. Diagnóstico de LMA desde agosto 2021. No momento na segunda recidiva da doença e iniciado a 3ª linha de quimioterapia com MEC. Cadastrado no REMERE em 26/01/2022, sem doador compatível no REDOME. Possui 3 irmãos biológicos dispostos a realizar o transplante alogênico HAPLO, cadastrados no REDOME, mas não se realiza transplante HAPLO de doadores do REDOME sendo

apenas realizado aparentado. Como o paciente é adotivo, possui divergências na documentação da filiação dos irmãos, o que tem impossibilitado prosseguir a autorização dos exames de HLA (AB, DR, DQ) dos possíveis doadores. Necessita da realização urgente dos exames de HLA dos candidatos a doação para tentativa de um HAPLO transplante, única opção de cura da doença, tendo em vista a rápida evolução da doença com alto risco de óbito sem o transplante.

A leucemia é uma doença mieloproliferativa maligna grave, invariavelmente fatal se não tratada. Na LMA, é mais comum da população adulta, com mediana da idade ao diagnóstico de 68 anos. Caracteriza-se pela parada da maturação celular da série mielóide na fase de blastos ou promielócitos, levando à redução da formação dos elementos normais no sangue periférico. Seu prognóstico é muito heterogêneo e depende de múltiplos fatores relacionados a doença (quantidade de leucócitos e porcentagem de blastos ao diagnóstico, grau de anemia, presença de alterações moleculares de mau prognóstico e de citogenética com características desfavoráveis como a mutações na posição R172, ser classificado como leucemia mieloide aguda secundária, entre outros) e fatores relacionados ao paciente (idade avançada ≥ 60 anos, performance status ruim, comorbidade graves, insuficiência renal, fatores psicológicos e sociais, elegibilidade a quimioterapia intensa e/ou transplante). Os pacientes > 60 anos, as chances de sobrevida em 5 anos são de 5%-10%.

Ao longo dos anos, o tratamento da LMA permitiram melhorias na morbidade e mortalidade da doença. Assim atualmente o tratamento apresenta duas fases distintas: a indução e a consolidação, que pode incluir o TCTH. Dentre as possibilidades para a consolidação estão também o TCTH, alo-TCTH ou auto-TCTH.

No SUS as DDT do tratamento da LMA no adulto preconiza

quimioterapia inicial de indução de remissão, seguida por quimioterapia de consolidação para prevenir a recidiva. A terapia de manutenção não deve ser administrada rotineiramente no adulto com LMA, exceto nos casos de leucemia promielocítica aguda. A cura da LMA ocorre ainda numa minoria de pacientes adultos que se submetem aos diversos protocolos de quimioterapia e, nos casos de prognóstico intermediário ou desfavorável, apesar do elevado potencial de morbidade, os resultados do alo-TCTH ou auto-TCTH são melhores do que os obtidos com a quimioterapia padrão.

O TCTH é indicado para aqueles pacientes que não entram em remissão apenas com a quimioterapia, quando a doença apresenta alto risco de recaída, baseado nos exames realizados ao diagnóstico ou quando se deseja reduzir o número de ciclos de quimioterapia de consolidação. O HAPLO transplante é um tipo de transplante de medula no qual é possível utilizar as células de doador 50% HLA compatível, de pessoa da família, preferencialmente pai, mãe, irmãos, filhos, em raras ocasiões, primos. As indicações de TCTH devem observar os critérios do Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. O alo-TCTH, depende das características da doença, do quadro clínico do paciente, de sua idade, da presença de doador compatível e dos riscos. O alo-TCTH possibilita um incremento nas taxas de resposta e possibilidade de cura de pacientes de risco intermediário e elevado. Este tipo de transplante, se comparado a outros tratamentos, é associado com efeitos colaterais consideráveis, inclusive risco de mortalidade relacionado ao transplante, por isso a decisão para a sua realização também dependerá da idade do paciente e do entendimento deste sobre seus riscos/benefícios. O papel do alo-TCTH na LMA recidivada/refratária está bem estabelecido e foi recentemente confirmado como mandatório para a cura.

Conforme as normas do REDOME para se tornar um doador de

medula medula óssea e ser cadastrado no sistema, é necessário ter entre 18 e 35 anos de idade, estar em bom estado geral de saúde, sem doenças infecciosa ou incapacitante, doenças hematológicas, oncológicas ou do sistema imune. A doação de medula óssea pode ser aparentada ou não aparentada. No primeiro caso, o doador é uma pessoa da própria família, em geral um irmão ou um dos pais. Há cerca de 25% de chances de encontrar um doador compatível na família. Havendo um irmão totalmente compatível (100%) este será a primeira escolha para ser um doador. Caso contrário, inicia-se a busca de alternativas para a realizar o do transplante sendo o HAPLO uma delas. As informações dos pacientes que necessitam de transplante sem um irmão compatível são incluídas no REREME e os dados deste registro cruzados com os do REDOME para verificar a compatibilidade entre pacientes e doadores. Essa busca é automática e iniciada assim que o paciente é cadastrado pelo seu médico no REREME, na tentativa de se achar um doador. A partir daí a busca se faz de forma automática todos os dias afim de achar doadores compatíveis, sendo enviado ao médico assistente uma lista dos possíveis doadores compatíveis. O médico assistente, junto com a equipe especializada do REDOME, analisa (dentre estes possíveis doadores) qual tem chance de ser mais compatível com o paciente. Na sequência, são feitos contatos com os voluntários e solicitados os exames complementares o primeiro passo será fazer testes de sangue laboratoriais específicos, chamados de exame de histocompatibilidade (ou HLA) nos possíveis doadores. Após os resultados, será escolhido aquele que reúna compatibilidade HLA aceitável, além de outras características, como presença de anticorpos adquiridos do receptor contra o doador, concordância de sorologia viral e toxoplasma.

No Sistema Único de Saúde o alo-TCTH é realizado em centros de referência credenciados, dotados de equipe multiprofissional

capacitada e habilitada para manejo adequado do paciente.

Vale destacar que o paciente em tela cumpriu todos os pré-requisitos para que haja a viabilidade de ter doadores compatíveis no REDOME, uma vez que seus irmãos já se cadastraram não existindo impeditivos médicos para que os mesmos sejam submetidos aos testes necessários para a doação de medula e um HAPLO transplante

IV - REFERÊNCIAS:

1 Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 834, de 05 de Setembro de 2014. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas da Leucemia Mieloide Aguda do Adulto. Brasília, 2014. 13p. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2014/leucemia-mieloide-aguda-do-adulto-diretrizes-diagnostics-e-terapeuticas.pdf>.

2. Instituto Nacional do Cancer José Alencar Gomes da Silva - INCA. Registro Nacional de Doadores Voluntários de Medula Óssea - REDOME. Disponível em: <http://redome.inca.gov.br/paciente/como-e-feita-a-busca-por-um-doador/>.

3. Bittencourt R, Bortolheiro TC, Chauffaille MLLF, Fagundes EM, Pagnano KBB, Rego EM, Bernardo WM. Guidelines on the treatment of acute myeloid leukemia: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular. Project guidelines: Associação Médica Brasileira - 2015. **Rev Bras Hematol Hemoter.** 2016 Jan 1;38(1):58– 74. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v38n1/1516-8484-rbhh-38-01-0058.pdf>.

4. Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Mauri SB, Craddock C, Janssen J, Wierzbowska A, Buske C on behalf of the ESMO Guidelines Committee Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Disponível em: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)36079-8/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)36079-8/pdf).

5. Sekeres MA, Guyatt G, Abel G, Alibhai S, Altman JK, Buckstein R, Choe H, Desai P, Erba H, Hourigan CS, LeBlanc TW, Litzow M, MacEachern J, Michaelis LC, Mukherjee S, O'Dwyer K, Rosko A, Stone R, Agarwal A,

Colunga-Lozano LE, Chang Y, Hao Q, Brignardello-Petersen R. American Society of Hematology 2020. Guidelines for treating newly diagnosed acute myeloid leukemia in older adults. **Blood Adv.** 2020;4(15):3528-49. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001920>

V - DATA:

14/07/2020 NATJUS - TJMG