

## NOTA TÉCNICA

### IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

**CÂMARA/VARA:** 11 Câmara Cível

**COMARCA:** Belo Horizonte

### I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2022.0003334

**IDADE:** 59 anos

**Sexo:** Feminino

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** CID 10 C91.0

**PEDIDO DA AÇÃO:**

**FINALIDADE / INDICAÇÃO:**

**REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRBIO 57.476, 76.273-D;

CRBN 9.111, 11.979-D e CRMMG 5.050, 61.939

### II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

01 – O tratamento é eficaz, coberto pelo plano de saúde e recomendado para o paciente em questão? 02 – O tratamento é considerado de urgência? 2.1 – O tratamento é emergencial? 2.2 – O tratamento é eletivo? 03 – A demora na realização do procedimento poderá ocasionar sequelas e/ou lesões irreversíveis ou piora do quadro de saúde da paciente? 04 – Existem outros tratamentos ou alternativas consideradas eficazes para a paciente?

### III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada trata-se de paciente com diagnóstico

### III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada datada de 03/11/2020, 11/11/2020, 23/08/2022, 20/09/2022, 21/09/2022 trata-se de TCABM, **59 anos, com diagnóstico** leucemia linfoblástica aguda Pró-B com t(4;11) **LLA B-I** da classificação EGIL, **desde 2020**, conforme imunofenotipagem. Submetida a **quimioterapia alcançando resposta morfológica completa** e doença residual mínima (DRM) **negativa. Em 2022, evoluiu com aumento progressivo da DRM**, significando recidiva da doença, imunofenotipagem mostrando medula infiltrada por 83% de Bastos. **Optado**

por iniciar terapia com blinatumumabe seguida de transplante alogênico de medula, (melhor doador é filha). Atualmente a paciente está no terceiro ciclo de blinatumumabe, com DRM negativa e aguarda transplante de medula óssea alogênico, já que se encontra no melhor momento para tal. **Necessita** autorização dos **procedimentos** vinculados ao transplante em relação a doadora e receptora, ambas beneficiárias do plano de saúde. **Retardá-lo** pode significar perder o controle da doença, reduzir as chances de cura e, conseqüentemente, aumentar as chances de óbito. **Negativa** do plano de Saúde Bradesco Saúde sob argumentação de apólice não adaptada a lei 9.656/98, sem cobertura para despesas com doador de transplante.

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é uma neoplasia maligna das células precursoras linfoides, com DNA mutante, que proliferam de forma anormal na medula óssea e se acumulam na medula óssea, fazendo com que células normais e saudáveis do sangue não possam se desenvolver. Pode ter origem na linhagem precursora das células B ou, embora menos frequentemente, na linhagem precursora das células T e o seu diagnóstico é estabelecido pela presença de 20% ou mais de linfoblastos malignos na medula óssea. **O risco de desenvolver LLA é maior em crianças de até 5 anos.** Após essa idade, o risco declina lentamente até a faixa dos 20 anos, **começando a aumentar lentamente após os 50 anos.** A maioria dos casos de LLA ocorre em crianças, mas a maioria das mortes pela doença ocorre em adultos. Isso acontece devido às diferenças da própria doença nas distintas faixas etárias, assim como o tipo de tratamento: o organismo das crianças pode lidar melhor do que o dos adultos com um tratamento mais agressivo ou combinações terapêuticas diferentes resultando em uma **taxa de cura que ultrapassa os 90%**, a LLA em adultos representa uma doença mais devastadora, com uma taxa de sobrevivência entre 30 a 55%.

A LLA B derivada é uma variação biológica da LLA, na qual as células com material genético mutante que se multiplicam são as que

**possuem linhagem B.** As leucemias de linhagem B são divididas de acordo com seu estágio de desenvolvimento e são classificadas em imaturas, intermediárias ou maduras, sendo a **forma mais comum é a LLA B derivada de células imaturas LLA B-I, diagnóstico do presente caso.**

Os fatores genéticos apresentam uma relevância cada vez maior na etiologia da LLA devido à relação da doença com as translocações cromossômicas e à maior frequência de parentes acometidos pela LLA. Entre os determinantes ambientais, é importante destacar a exposição à radiação ionizante e a diversos produtos químicos, como o benzeno. A utilização da quimioterapia no tratamento de tumores distintos também possui efeitos leucemógenos. Além disso, a ação de vírus na etiologia da LLA tem ganhado importância nos últimos anos, uma vez que a maioria dos casos dessa moléstia ocorrem durante um período em que o sistema imune se encontra comprometido e, portanto, mais suscetível aos efeitos oncogênicos de determinadas espécies virais.

**As manifestações clínicas são consequência da proliferação e substituição do tecido medular normal por células blásticas linfóides (linfoblastos) na medula óssea e da extensão extramedular. Os sintomas mais comuns são plaquetopenia, se manifestando por petéquias, equimoses e sangramentos; neutropenia, tendo como sintoma relacionado, a febre; manifestações ósseas e musculares, como dores e artralgias; esplenomegalia ou hepatoesplenomegalia e linfadenopatia, anemia com palidez da pele e mucosas, fadiga e astenia.** Ao exame laboratorial, também percebe-se, na maioria dos casos, circulação de linfoblastos na corrente sanguínea.

**A LLA representa desafios clínicos distintos em crianças e adultos. Em adultos, a LLA é uma rara doença com mau prognóstico. Para pacientes com idade abaixo de 60 anos, a sobrevivência em 5 anos é de 30 a 40%, e para os acima dessa idade, 15%. Mais de 80% dos pacientes adultos com LLA recém-diagnosticada atingirão uma remissão completa com quimioterapia de indução. Após terapia de**

consolidação adicional e quimioterapia de manutenção, menos da metade terá sobrevida livre de leucemia a longo prazo; a maioria dos adultos com LLA acabará por recidivar. Além disso, até 20% terão doenças resistentes primárias. Apesar de ocorrer sobretudo na infância, os adultos constituem um grupo de risco, apresentando uma taxa de sobrevivência entre 30 e 55%, que contrasta com o valor de 90% para a taxa de cura da doença em crianças.

O diagnóstico de LLA é realizado por estudos medulares como mielograma, imunofenotipagem, cariótipo, testes moleculares (genéticos), biópsia de crista ilíaca ou imunohistoquímica, que evidenciam linfoblastos em níveis > 20% da celularidade medular.

Atualmente, a terapia convencional do tratamento da LLA consiste em quimioterapia e transplante de medula. A monitorização da resposta ao tratamento da LLA, é realizada pela detecção da DRM. A maioria dos autores estabelece a presença de apenas 0,01% de células neoplásicas para ser considerada positiva a presença da DRM, recorrendo a técnicas de imunofenotipagem por citometria de fluxo e à PCR para proceder a esta avaliação. Apesar de, na análise microscópica convencional do sangue ou da medula óssea poderem não ser identificadas células neoplásicas, estas amostras poderão conter níveis mensuráveis das mesmas, o que constitui a presença da DRM. A avaliação da DRM constitui um fator de prognóstico, com significado clínico importante na estratificação do risco na LLA infantil e adulta. Esta análise é também relevante, não só na monitorização, mas na escolha da abordagem terapêutica a seguir. Perante valores negativos durante a quimioterapia, a terapêutica poderá ser reduzida. Por outro lado, na presença de DRM persistente, pondera-se a intensificação do tratamento, ou, mesmo, o TCTH, o que torna a DRM um critério utilizado na seleção de candidatos ao transplante. Também existem evidências que, quando a DRM é avaliada durante a fase terapêutica de indução da remissão, o risco de recaída é geralmente proporcional ao nível de DRM detetado.

**A quimioterapia é considerada a primeira linha no tratamento contra a LLA, a partir de drogas quimioterápicas com ação tóxica ao ciclo celular, inibindo a síntese de DNA, em sequências específicas de dose e duração. Assim, divide-se em várias fases, nomeadamente, indução, consolidação e manutenção a longo prazo. A quimioterapia objetiva erradicar a doença com a redução do número de células neoplásicas no organismo, restaurar a hematopoiese e impedir o desenvolvimento de células neoplásicas resistentes, que poderão levar à recaída. Todavia, apesar de ser o método terapêutico de escolha, é considerada inespecífica, já que, além de agir sobre células tumorais, os quimioterápicos também atingem tecidos normais com alto índice de renovação por divisão mitótica como medula óssea, folículos pilosos, mucosa do sistema digestivo e células germinativas. O resultado disso são reações adversas e até possíveis sequelas permanentes. Mal-estar, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal e queda de cabelo, assim como efeitos de natureza tardia, como infertilidade e sequelas no sistema nervoso central são situações comuns aos pacientes submetidos a essa opção de tratamento. A realização do tratamento com quimioterápicos, ao causar a diminuição de função e hipoplasia de medula óssea, pode gerar um quadro de debilidade imunológica, tornando o paciente suscetível a infecções oportunistas. Por provocarem alterações na sequência de DNA, podem levar ao desenvolvimento de uma neoplasia secundária.**

**O transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas (TCTH) é realizado em pacientes que alcançam remissão completa após tratamento quimioterápico, sendo em primeira linha ou segunda linha na doença recidivada/refratária) e para doentes de elevado risco, uma vez que a utilização desta alternativa terapêutica, nestes doentes, tem mostrado benefício relativamente à quimioterapia convencional. Quando a remissão completa da doença é atingida na primeira linha de tratamento, somente pacientes com fatores adversos receberão tal terapia. Os critérios utilizados na avaliação do risco da neoplasia podem**

variar, mas, de uma forma geral, incluem a presença de LLA dos ETP, do cromossoma Philadelphia, hiperleucocitose, invasão neoplásica do SNC e outras mutações genéticas de elevado risco, como a hipodiploidia. **Estes doentes, após atingirem a remissão, recebem o transplante, em vez de passarem à fase terapêutica da consolidação. Já após segunda linha de tratamento todos prosseguirão para o TCTH após nova remissão completa.** Assim pode ser usado em grupos de pacientes com fatores prognósticos adversos, contribuindo de forma positiva para a taxa de cura. Sua utilização em doentes idosos, os resultados são fracos, especialmente em doentes acima dos 60 anos, dadas as comorbilidades presentes, que contribuem para a mortalidade associada ao transplante, pelo que esta opção terapêutica não é considerada nestes doentes.

**O TCTH consiste na realização de quimioterapia em altas doses para intensa destruição medular e posterior infusão de células tronco autólogas ou alogênicas, objetivando o repovoamento celular da medula óssea. O TCTH autólogo não consiste como tratamento de rotina para LLA, sendo usado apenas em casos específicos. O transplante alogênico ainda constitui o tratamento padrão para os casos de doença refratária. Em pacientes com DRM positivo, TCTH foi associado a uma melhor sobrevida livre de recidiva. O transplante alogênico é aquele no qual as células precursoras da medula provêm de outro indivíduo (doador), de acordo com o nível de compatibilidade do material sanguíneo, sendo necessário um doador compatível para a realização desta tipologia de transplante. Somente 30% dos pacientes terão um doador aparentado compatível, gerando grande dificuldade nesta abordagem terapêutica, tornando necessária a busca por outros doadores em bancos de medula óssea, o que pode dificultar e lentificar o processo terapêutico, ou a realização de TCTH haploidêntico, aquele com compatibilização de apenas um haplótipo entre paciente e doador (pai, mãe ou irmão). Transplantes realizados com incompatibilidades estão associados a maiores taxas de complicações, principalmente à**

doença do enxerto versus hospedeiro. Além da seleção de um doador compatível, **para que a doação ocorra com sucesso, é necessário seguir uma série de etapas com os seguintes procedimentos:**

- **coleta de células progenitoras da medula óssea por punção medular aspirava direta ou por processadora automática;**
- **preparo e filtração do aspirado de medula óssea**
- **preparo para congelamento de células progenitoras da medula óssea**
- **estocagem por congelamento de células progenitoras da medula óssea**
- **descongelamento e processamento das células progenitoras da medula óssea.**

**Estes procedimentos tem cobertura prevista tanto pelo Sistema Único de Saúde (SUS) quanto pelo rol de procedimentos e eventos em saúde da Agência Nacional de Saude Suplementar (ANS).**

**Quando há refratariedade ou recidiva de doença, o prognóstico sombrio de 5% de taxa de cura resultante desta terapia convencional, evidencia uma necessidade de intensificação da busca por novas opções terapêuticas. Os novos avanços tecnológicos têm permitido melhorar o tratamento das neoplasias hematológicas ao longo dos últimos anos. Tais avanços resultaram no desenvolvimento específico de protocolos terapêuticos, bem como de protocolos terapêuticos de suporte, igualmente importantes, não só para o controle da doença, como também para o sucesso do tratamento. Tratamentos inovadores, com maior especificidade para o alvo terapêutico e menor grau de toxicidade para o organismo, têm vindo a substituir a quimioterapia convencional. É o caso da imunoterapia, que utiliza anticorpos monoclonais contra os marcadores de superfície expressos pelas células neoplásicas, como CD20, CD19 e CD22, conjugados, ou não, com fármacos citotóxicos como o blinatumumabe, usado pela paciente. O blinatumumabe é uma droga de segunda linha com anticorpo biespecífico anti-receptor de células T-C19, usada no tratamento da LLA recidivante ou refratária com**

**cromossomo Filadélfia negativo que atua ativando o sistema imunológico para atacar e destruir as células cancerígenas anormais. Outras terapêuticas emergentes incluem os inibidores do proteossoma e os inibidores de tirosina-cinase e o transplante T CAR constitui uma alternativa promissora e tem vindo a ser autorizado em alguns países europeus.**

**Conclusão: o caso em tela, trata-se de paciente de 59 anos, com diagnóstico LLA B-I da classificação EGIL, desde 2020, conforme exames de imunofenotipagem. Submetida a quimioterapia alcançando resposta morfológica completa e DRM negativa. Em 2022, evoluiu com aumento progressivo da DRM, imunofenotipagem mostrando medula infiltrada por 83% de Bastos. Optado por iniciar terapia com blinatumumabe seguida de transplante alogênico de medula, (melhor doador é filha). Atualmente a paciente está no terceiro ciclo de blinatumumabe, com DRM negativa e aguarda transplante de medula óssea alogênico, já que se encontra no melhor momento para tal. Necessita autorização dos procedimentos vinculados ao transplante em relação a doadora e receptora, ambas beneficiárias do plano de saúde. Retardá-lo pode significar perder o controle da doença, reduzir as chances de cura e, conseqüentemente, aumentar as chances de óbito. Negativa do plano de Saúde Bradesco Saúde sob argumentação de apólice não adaptada a lei 9.656/98, sem cobertura para despesas com doador de transplante.**

**A LLA constitui uma neoplasia hematológica, caracterizada pela proliferação desmedida de células imaturas, os blastos, que, para além de se acumularem na medula óssea, acabam por atingir a corrente sanguínea e extravasar para locais extramedulares. A LLA B derivada é uma variação biológica da LLA, na qual as células com material genético mutante que se multiplicam são as que possuem linhagem B. As leucemias de linhagem B são divididas de acordo com seu estágio de desenvolvimento e são classificadas em imaturas, intermediárias ou maduras, sendo a forma mais comum é a LLA B derivada de células**



imaturas LLA B-I, diagnóstico do presente caso. Em adultos, esta doença é uma rara doença com mau prognóstico e mais devastadora. Nos pacientes com idade abaixo de 60 anos, a sobrevida em 5 anos é de 30 a 40%, e para os acima dessa idade, 15%. Tais características, aliadas à rápida progressão da doença, justificam a necessidade de intervenção terapêutica sem caracter emergencial, eletiva, mas de urgência, que não pode ser postergada. A demora do tratamento acarreta não só a piora do quadro clínico, mas a progressão da doença, associada aos seus sintomas, agravamento e óbito.

No tratamento da LLA, apesar de estarem a surgir novas abordagens, com estratégias terapêuticas cada vez mais direcionadas e individualizadas, atualmente, a terapia convencional do tratamento da LLA é a quimioterapia e transplante de medula. A quimioterapia é considerada a primeira linha de tratamento, podendo atingir um percentual de cura em 90% em crianças; que decai expressivamente em adultos. O TCTH pode ser usado em grupos de pacientes com fatores prognósticos adversos, contribuindo de forma positiva para a taxa de cura. O transplante alogênico ainda constitui o tratamento padrão para os casos de doença refratária ou recidivante. Em pacientes com DRM positivo, TCTH foi associado a uma melhor sobrevida livre de recidiva. O transplante alogênico é aquele no qual as células precursoras da medula provêm de outro indivíduo (doador), de acordo com o nível de compatibilidade do material sanguíneo, sendo necessário um doador compatível para a realização desta tipologia de transplante. Somente 30% dos pacientes terão um doador aparentado compatível, fator de grande dificuldade nesta abordagem terapêutica, tornando necessária a busca por outros doadores em bancos de medula óssea, o que pode dificultar e lentificar o processo terapêutico, ou a realização de TCTH haploidêntico, aquele com compatibilização de apenas um haplótipo entre paciente e doador (pai, mãe ou irmão). Além desta seleção de um doador compatível, para que a doação ocorra com sucesso é necessário

seguir uma série de etapas com os seguintes procedimentos:

- coleta de células progenitoras da medula óssea por punção medular aspirava direta ou por processadora automática;
- preparo e filtração do aspirado de medula óssea
- preparo para congelamento de células progenitoras da medula óssea
- estocagem por congelamento de células progenitoras da medula óssea
- descongelamento e processamento das células progenitoras da medula óssea.

Estes procedimentos tem cobertura prevista tanto pelo Sistema Único de Saúde (SUS) quanto pelo rol de procedimentos e eventos em saúde da Agência Nacional de Saude Suplementar (ANS).

Em circunstâncias especiais, quando há refratariedade ou recidiva de doença, o prognóstico sombrio de 5% de taxa de cura resultante desta terapia convencional, evidencia uma necessidade de intensificação da busca por novas opções terapêuticas. Os novos avanços tecnológicos têm permitido melhorar o tratamento das neoplasias hematológicas por meio de tratamentos inovadores, com maior especificidade para o alvo terapêutico e menor grau de toxicidade para o organismo, que têm vindo a substituir a quimioterapia convencional. É o caso da imunoterapia, que utiliza anticorpos monoclonais contra os marcadores de superfície expressos pelas células neoplásicas, como CD20, CD19 e CD22, conjugados, ou não, com fármacos citotóxicos como o blinatumumabe, usado pela paciente. Outras terapêuticas emergentes incluem os inibidores do proteossoma e os inibidores de tirosina-cinase e o transplante T CAR que constituem alternativas promissoras e têm vindo a ser autorizados em alguns países europeus.

#### **IV – REFERÊNCIAS:**

1. Morando J, Mauad MA, Fortier SC, Piazero FZ, Souza MP, Oliveira C, et al. Transplante de células-tronco hematopoéticas em crianças e adolescentes com leucemia aguda: experiência de duas instituições

- Brasileiras. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010;32(5):350-7.
2. Lamego RM, Clementino NCD, Costa ALB, Oliveira MJM, Bittencourt H. Transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas em leucemias agudas: a experiência de dez anos do Hospital das Clínicas da UFMG. **Rev Bras Hematol Hemoter.** 2010;32(2):108-15.
3. Almeida SA, Melo ALM, Carvalho LS, Carvalho MM, Assunção MAA. Imunoterapia com células CAR-T como nova perspectiva de tratamento da leucemia linfoblástica aguda recidivada/refratária. **Rev Med Minas Gerais** 2021; 31: e-31209. Disponível em: <https://rmmg.org/artigo/detalhes/3839>.
4. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde (RN 465/2021, vigente a partir de 01/04/2021, e suas alterações). Disponível em: [https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/assuntos/consumidor/o-que-seu-plano-deve-cobrir/copy2\\_of\\_Anexo\\_I\\_Rol\\_2021RN\\_465.2021\\_RN473\\_RN478\\_RN480\\_RN513\\_RN536\\_RN537.pdf](https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/assuntos/consumidor/o-que-seu-plano-deve-cobrir/copy2_of_Anexo_I_Rol_2021RN_465.2021_RN473_RN478_RN480_RN513_RN536_RN537.pdf)
5. Pidala J, Djulbegovic B, Anasetti C, Kharfan-Dabaja M, Kumar A. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) in first complete remission. **Cochrane Database of Systematic Reviews** 2011, Issue 10. Art. No.: CD008818. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008818.pub2/epdf/abstract>
6. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. **Blood Cancer J.** 2017 Jun 30;7(6):e577. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5520400/>
7. DeAngelo DJ, Jabbour E, Advani A. Recent advances in managing acute lymphoblastic leukemia. **Am Soc Clin Oncol Educ Book.** 2020:40, 330-42. Disponível em: [https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/EDBK\\_280175](https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/EDBK_280175)
8. Cornelissen JJ, van der Holt B, Verhoef GEG, van 't Veer MB, van Oers MHJ, Schouten HC, Ossenkuppele G, Sonneveld P, Maertens J, Kooy MM, Schaafsma MR, Wijermans PW, Biesma DH, Wittebol S, Voogt PJ, Baars

JW, Zachée P, Verdonck LF, Löwenberg B, Dekker AW. Myeloablative allogeneic versus autologous stem cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first remission: a prospective sibling donor versus no-donor comparison. **Blood**. 2009;113(6): 1375-82. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120377624>

**V – DATA:**

06/11/2023

NATJUS – TJMG