

**I - Informações sobre a enfermidade ou problema de saúde, por meio de apresentação da linha terapêutica padronizada no Sistema Único de Saúde (SUS) para patologia correspondente à Classificação Internacional de Doença (CID) que acomete o requerente da ação judicial;**

Segundo laudo médico, a requerente tem 60 anos de idade (DN:28/02/1960), reside no Município de Antônio João/MS, é portadora de Trombocitose essencial (CID10: D75.2 – Trombocitose essencial). Foram apresentados resultados de exames complementares. Solicita o medicamento Hidroxiureia 500mg (Hydrea) dois comprimidos ao dia para o seu tratamento.

A **trombocitose essencial** (TE) faz parte do grupo de síndromes mieloproliferativas (SMP) cromossomo Philadelphia (Ph) negativas. Caracteriza-se pela hiperproliferação megacariocítica com conseqüente trombocitose periférica, favorecendo fenômenos trombo-hemorrágicos. Esta entidade estava esquecida até meados de 2005, quando as recentes publicações sobre as alterações moleculares na atividade da enzima tirosina quinase, JAK2, desencadeou um novo interesse sobre a patogenia, aspectos clínicos e terapêuticos da TE. A identificação das mutações de JAK2 e do gene MPL W515K, W515L e S505N impulsionou a nova proposta da Organização Mundial de Saúde (OMS) para reformular os critérios diagnósticos, reduzindo o número de plaquetas para  $450 \times 10^9 /L$ . O alicerce do tratamento são agentes redutores das contagens plaquetárias: hidroxiureia, anagrelide ou interferon associados à prevenção das complicações trombo-hemorrágicas. Não há um tratamento curativo para a TE, mas despontam perspectivas de que terapias alvo, bloqueadoras da mutação JAK2, possam incrementar o desfecho da doença. Inibidores de JAK2, específicos e inespecíficos, estão sendo estudados em fase I e II e parecem promissores num futuro próximo. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010;32:162-170. <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v32n2/aop39010>.

A estratificação de risco trombótico no TE considera o status de mutação do driver, além da idade e histórico prévio de trombose. No geral, quatro categorias de risco são reconhecidas no modelo revisado de IPSET-trombose, risco muito baixo, compreendendo pacientes até 60 anos de

idade sem histórico de trombose e tipo selvagem para JAK2, baixo risco, incluindo aqueles  $\leq 60$

anos e sem histórico de trombose, mas com JAK2 V617F, risco intermediário, composto por indivíduos acima de 60 anos com JAK2 do tipo selvagem e sem histórico de trombose e alto risco, definido por histórico de trombose (qualquer idade) ou idade  $> 60$  anos com pacientes JAK2 V617F, com mutação da CALR com ET tendem a ser mais jovens e a ter contagens plaquetárias mais altas, risco trombótico muito menor e níveis mais baixos de hemoglobina e contagem de leucócitos do que seus colegas com mutação na JAK2, e o status da mutação na CALR não modifica a trombose acima modelo de estratificação de risco para ET. Alguns dados sugerem que pacientes com ET e mutações CALR tipo 1 / tipo 1 podem ter um risco maior de progressão para MF pós-ET. Devido ao seu risco muito baixo de trombose, os jovens pacientes com ET com mutação na CALR e sem histórico prévio de trombose ou fatores de risco cardiovascular podem renunciar à aspirina: em um estudo, o risco de sangramento devido à aspirina superou quaisquer benefícios em termos de prevenção de trombose. A aspirina duas vezes ao dia foi sugerida como alternativa à terapia citorrredutora em pacientes de risco intermediário, bem como em pacientes de baixo risco com fatores de risco cardiovascular, mas isso é baseado apenas em dados pré-clínicos. Assim como na PV, a leucocitose, mas não a trombocitose, tem sido implicada como um fator de risco para trombose no TE. Em uma análise de 776 pacientes anotados com JAK2 do estudo PT-1, constatou-

se que a contagem anormal de plaquetas durante o acompanhamento (mas não no diagnóstico) estava significativamente associada a um risco imediato de hemorragia maior, mas não trombose, enquanto a contagem elevada de leucócitos o tempo correlacionou-se significativamente com a trombose e o sangramento maior. Em outro estudo de 891 pacientes com TE definido pela OMS, seguiu por uma mediana de 6,2 anos, leucocitose ( $> 11 \times 10^9 / l$ ), juntamente com idade superior a 60 anos, história de trombose, presença de fatores de risco cardiovascular e JAK2 V617F previstos para trombose arterial, enquanto contagem de plaquetas  $> 1000 \times 10^9 / l$  foi associada a menor risco de trombose arterial; no entanto, a leucocitose perdeu importância quando a análise foi restrita a pacientes com mutação no JAK2. As diretrizes da NCCN endossam a consideração da terapia citorrredutora em pacientes de risco muito baixo, baixo e intermediário com TE que apresentam leucocitose progressiva, nova trombose e adquiriram a doença de von Willebrand. (aVWD), sangramento grave relacionado à doença, esplenomegalia sintomática ou progressiva, sintomas progressivos relacionados à doença, trombocitose sintomática ou distúrbios vasomotores / microvasculares que não respondem à aspirina. *Hematology Ther Adv Hematol.* 2019; 10: 2040620719870052. Published online 2019 Aug 30. doi: 10.1177/2040620719870052

## **II – Tratamentos possíveis e tratamentos realizados.**

A hidroxiureia é um dos principais tratamentos utilizados para controle do número de plaquetas na trombocitemia essencial. Ela age na síntese do DNA inibindo a ribonucleotídeo sintetase. Sua ação não é específica para plaquetas, podendo causar mielossupressão generalizada. Outros efeitos colaterais são desprezíveis. Desta forma, seu uso deve ser acompanhado de monitorização hematológica contínua, uma vez que esse efeito é dose dependente. Cerca de 80% dos pacientes que utilizam esta medicação reduzem significativamente a contagem de plaquetas em período aproximado de 8 semanas. O uso de hidroxiureia para manter o controle do número de plaquetas em valores abaixo de 600.000/mm<sup>3</sup> em pacientes com alto risco de trombose mostrou-se efetivo em estudo randomizado com 114 pacientes nos quais um braço recebia a medicação e outro não.

Em função de não ser um agente alquilante, a hidroxiuréia não é considerada um agente leucemogênico importante. No entanto, o Grupo de Estudo em Policitemia Vera encontrou uma tendência (não significativa) para transformação em leucemia aguda entre pacientes policitemicos tratados com hidroxiuréia. De qualquer forma, a decisão de se manter pacientes jovens sem maiores fatores de risco em uso deste medicamento deve considerar que foram descritas alterações citogenéticas e moleculares de deleção no cromossoma 17p associado a disgranulopoiese e alterações displásicas em neutrófilos além da mutação p53 em pacientes com trombocitemia essencial em uso de hidroxiureia. Alguns desses pacientes tiveram transformação leucêmica.

O Interferon alfa recombinante parece exercer uma ação direta antiproliferativa em nível de megacariócitos. Em geral, não apresenta efeitos mutante ou leucemogênico, no entanto possui efeitos colaterais expressivos. Os principais são febre, sintomas gripais, dores pelo corpo (mialgias), cansaço, tremores, alopecia, depressão e doenças auto-imunes. A dose utilizada é de 3 milhões de unidades por dia. O controle do número de plaquetas é dependente da droga. A dose pode ser diminuída na manutenção, mas a suspensão da mesma faz com que os níveis plaquetários retornem aos valores iniciais. Hoje, com as formulações peguilladas, é possível controlar um paciente com doses semanais e com uma diminuição importante dos efeitos colaterais.

Angrelide é uma medicação de uso oral, com base em uma quinazolina, não leucemogênica e sem potencial mutante que propicia uma diminuição seletiva nos níveis plaquetários por interferir na maturação dos megacariócitos. A dose inicial é de 2 gramas por dia, porém à medida que os níveis plaquetários diminuem pode haver uma adaptação para cada paciente. No entanto, da mesma forma como descrito para as outras medidas terapêuticas, a descontinuação do uso leva ao retorno dos níveis plaquetários iniciais. Cerca de 10 a 20% dos pacientes necessitam descontinuar a droga em função de efeitos colaterais. Os principais são retenção de água, insuficiência cardíaca, hipotensão postural, cefaléia, tontura, náusea e diarreia. Os efeitos adversos cardíacos obrigam um uso cuidadoso em pacientes idosos.

Aspirina e outros antiagregantes são especialmente indicados em pacientes com trombocitemia essenciais portadores de doença cerebrovascular isquêmica, insuficiência vascular periférica ou isquemia microvascular. Seu uso deve ser cuidadoso em pacientes assintomáticos e contraindicado em pacientes com episódios hemorrágicos anteriores, particularmente digestivos. Devemos também lembrar que seu uso em pacientes com grandes plaquetoses é controverso, uma vez que estes pacientes tendem a manifestações de ordem hemorrágica.

Não há informações de tratamentos anteriores realizados pela paciente.

**III - Informações sobre o(s) medicamento(s), exame(s) ou procedimento(s) solicitado(s), especialmente sua indicação terapêutica, dosagem, eficácia, se tem caráter experimental, efeitos adversos e imprescindibilidade no tratamento da patologia e se é a única opção;**

O mecanismo de ação pelo qual a **Hidroxiureia** (princípio ativo) - O mecanismo de ação exato pelo qual a hidroxiureia produz seus efeitos antineoplásicos não é conhecido. Vários estudos em culturas de tecidos, ratos e humanos embasam a hipótese de que a hidroxiureia provoca uma inibição imediata da síntese do ácido desoxirribonucleico (DNA), agindo como um inibidor da ribonucleotídeo redutase, sem interferir na síntese do ácido ribonucleico ou da proteína. O medicamento é contraindicado para pacientes que demonstraram hipersensibilidade prévia à hidroxiureia ou a qualquer outro componente da formulação. Reações adversas: a ocorrência de reações adversas tais como sintomas gastrintestinais (estomatite, perda de apetite, náusea, vômito, diarreia e constipação) e reações cutâneas (erupção maculopapular e vermelhidão da face) deverá ser relatada ao médico responsável. O tratamento com este medicamento deverá sempre ser feito sob cuidadosa supervisão médica e exames de sangue periódicos deverão ser realizados para se detectar precocemente qualquer alteração hematológica, como anemia, queda do número de glóbulos brancos ou de plaquetas. A hidroxiureia é indicada para o tratamento de leucemia mielocítica crônica resistente e melanoma. A hidroxiureia, em combinação com radioterapia, é também indicada para o tratamento de carcinoma de células escamosas primárias (epidermóides) de cabeça e pescoço (excluindo os lábios) e carcinoma de colo uterino.

**IV - Tratando-se de medicamento, deverá referir-se também a classe medicamentosa do fármaco e seu registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA);**

A Hidroxiureia (outros antineoplásicos) está registrada na ANVISA.

**V - Se há risco iminente à vida do paciente;**

Não há dados clínicos que indiquem risco iminente à vida da paciente.

**VI - Se o paciente está sendo atendido pela rede pública de saúde local ou se a procurou anteriormente;**

A paciente está sendo atendida pela rede pública de saúde.

**VII - Se o pedido do autor é disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), em qualquer esfera, considerando especialmente, no caso de fármacos, os Programas de Medicamentos do Sistema Único de Saúde (SUS) e seus Protocolos Clínicos e a eficácia dos remédios disponibilizados na rede pública;**

A Hidroxiureia está padronizada na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), sob o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), oferecida através do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Doença Falciforme, Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 05, de 19/02/2018, para os códigos CID10: D56.1, D56.8, D57.0, D57.1, D57.2.

**VIII - Indicar, quando possível, qual o ente público responsável pelo atendimento do paciente, segundo as normas do Sistema Único de Saúde (SUS);**

O Estado é o responsável pelo atendimento dos medicamentos dos Protocolos Clínicos e o município pelos medicamentos da Atenção Básica.

Conforme a Portaria GM/MS nº 1554, a Hidroxiureia faz parte do grupo 1B, medicamentos financiados com transferência de recursos financeiros pelo Ministério da Saúde para tratamento das doenças contempladas no CEAF.

**IX - Sugerir medicamentos ou tratamentos similares ao requerido, preferencialmente existentes no Sistema Único de Saúde (SUS) obrigatoriamente registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) de comprovada e equiparada eficiência ao requisitado judicialmente, com a mesma comodidade de uso e comparação de custo orçamentário;**

A RENAME tem padronizado no Componente Básico de Assistência Farmacêutica (CBAF) o medicamento Ácido Acetilsalicílico (AAS).

**X - Em caso de pedido de medicamento genérico, observar se a prescrição utilizou-se da legislação vigente e se existe possibilidade de substituição;**

A Hidroxiureia tem genérico. Preços conforme tabela CMED/ANVISA (PF: preço de fábrica, PMC: preço máximo ao consumidor; PMVG: preço máximo de venda ao governo).

- HIDROXIUREIA (EMS S/A) 500 MG CÁPSULAS X 100. PF: R\$ 131,84, PMC: R\$ 182,26, PMVG: R\$87,45.

**XI - Conclusão favorável ou desfavorável ao pedido.**

Considerando que a paciente está sendo atendida pelo SUS;

Considerando que Hidroxiureia está padronizada na RENAME, sob o CEAF, oferecida através do PCDT da Doença Falciforme (Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 05 de 19/02/2018), sendo que a paciente não está cadastrada, doença diferente da informada no laudo médico;

Considerando as evidências científicas indicadas no item II, sobre uso de Hidroxiureia para tratamento de trombocitemia essencial e resultado de exame complementar página 20;

Em face ao exposto, este Núcleo de Apoio Técnico é favorável ao pedido de Hidroxiureia.