



NOTA TÉCNICA NÚMERO 37

Solicitante:

ANA CRISTINA DE PONTES LIMA ESMERALDO
Juíza de Direito

Medicamento	x
Material	
Procedimento	x
Cobertura	

Número do processo: 014966878.2015.8.06.0001

Data: 24 de agosto de 2017.

NOTA TÉCNICA

Tendo em vista a divergência quanto ao tratamento mais indicado entre os atestados médicos em anexo, qual é o tratamento mais indicado para a paciente?

A paciente em questão é portadora de amiloidose primária (CID10 D47.7) e insuficiência renal crônica (CID10: N18.0) em tratamento dialítico.

A amiloidose primária é uma doença rara (afeta 1 em 100.000 pessoas-ano nos países ocidentais) em que proteínas anormais se acumulam nos tecidos e órgãos. Os aglomerados de proteínas anormais são chamados de depósitos amilóides.

A causa ainda não é bem entendida, mas alterações genéticas podem ter um fator importante.

A amiloidose primária (AL) é o tipo mais comum, onde a proteína amiloide é um fragmento da cadeia leve de proteínas que fazem parte do sistema imunológico e são produzidas em excesso pelas células imunológicas.

A condição clínica leva a um acúmulo anormal e excessivo de proteína nos órgãos e pode causar: lesão do músculo cardíaco (cardiomiopatia) levando à insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal, problemas neurológicos, má-absorção intestinal, alterações hepáticas, entre outras alterações.

Não existe cura para a amiloidose; trata-se de uma doença potencialmente grave e o comprometimento sistêmico pode levar a morte dentro de dois anos.

O tratamento mais efetivo atualmente consiste em abolir ou reduzir substancialmente a síntese do precursor amiloide. Na amiloidose primária (AL) a redução ou eliminação do clone amiloidogênico através da quimioterapia quase sempre leva a uma melhora da função dos órgãos afetados.

O tratamento envolve quimioterapia, transplante de células tronco e de órgãos.



A paciente em questão já realizou tratamentos (quimioterapia), segundo dados médicos do processo com ciclofosfamida, talidomida e dexametasona (protocolo CTD) e também bortezomib e dexametasona (protocolo VD) sem resposta satisfatória evoluindo com agravamento da doença.

Na avaliação do Ambulatório de Hematologia do HUWC Walter Cantídio-UFC a paciente apresenta ascite (refratária) e aumento do pro-BNP (>500) o que sugere insuficiência cardíaca além do comprometimento renal grave necessitando tratamento dialítico.

Segundo ainda a avaliação do hematologista do serviço a paciente apresenta contraindicação clínica ao uso do melfalano e transplante autólogo em sua análise risco-benefício.

O médico especialista (hematologista) deve determinar se o paciente é candidato a doses altas de QT seguida de TCTH autólogo.

Essa determinação embora não haja critérios precisos bem estabelecidos validados prospectivamente, existem recomendações baseadas em diretrizes nacionais e internacionais.

No Manual de Oncologia Clínica do Brasil, de modo geral, os indivíduos considerados elegíveis para TCTH autólogo devem apresentar:

- Idade < 70 anos
- Creatinina sérica < 2,0 mg/dL
- Troponina T < 0,06 ng/ml
- NT-proBNP < 500 ng/L
- Desempenho ECOG ≤ 2
- Função cardíaca pela *New York Heart Association* I ou II
- Ausência de derrame pleural extenso
- Independência de oxigênio suplementar
- Menos de três órgãos afetados pela amiloidose.

De acordo com Diretrizes Britânicas o tratamento da amiloidose é baseado em terapia anti-mieloma; embora não exista tratamento “padrão” ele deve ser adequado ao paciente em termos de sua idade, comorbidades, extensão do envolvimento de órgãos da doença e suas preferências individuais.

O melfalano em altas doses (*HDM*) e o transplante autólogo de medula óssea (*ASCT*) (*HDM-ASCT*) é o tratamento de primeira linha preferido para pacientes selecionados de até 65–70



anos de idade, **com taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) >50 ml/min, baixos marcadores cardíacos**, baixo nível de infiltração de células plasmáticas na medula no momento do transplante e **ausência de contraindicações mencionadas a seguir**:

- Melfalano em altas doses e o transplante autólogo de medula óssea **não** são geralmente recomendados como primeira linha para pacientes com qualquer dos achados seguintes:
 - Amiloidose cardíaca com *N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NTproBNP) >590 pmol/l* e/ou troponina-T > 0,06 ng/ml.
 - Neuropatia autonômica grave
 - Sangramento gastrointestinal significativo devido à amiloidose
 - **Doença renal avançada**
 - Idade acima de 70 anos
 - Derrame pleural recorrente sintomático relacionado à amiloidose
 - **Baixa condição clínica ou status de desempenho > 2 na escala Eastern Cooperative Oncology Group.**

A paciente em questão apresenta alterações na função renal (IRC em suporte dialítico), nos marcadores cardíacos (proBNP), na função cardíaca e comprometimento multissistêmico em pelo menos três órgãos afetados pela amiloidose (rins, coração, fígado) embora não dispomos de maiores dados nos relatórios médicos fornecidos. Tais alterações são fatores desfavoráveis ao tratamento com melfalano e ao transplante autólogo de células-tronco da medula óssea.

A mortalidade associada ao transplante varia entre 10 e 40%, sendo que um menor número de fatores de risco está associado em estudos retrospectivos a melhor sobrevida após o TCTH autólogo.

Os pacientes com dois ou mais fatores de risco adversos têm um prognóstico muito ruim a despeito do tratamento.

Os critérios de elegibilidade para o melfalano em altas doses (*HDM*) e o transplante autólogo de medula óssea devem ser baseados primariamente no grau de comprometimento cardíaco segundo recomendação da Diretriz no Manejo Clínico da Amiloidose (AL) da Austrália. Pacientes com biomarcadores cardíacos elevados ($cTnT > 0.06 \text{ mcg/L}$, $cTnI > 0.1 \text{ mcg/L}$, ou $BNP > 300 \text{ ng/L}$) devem ser excluídos.

Segundo Diretriz Belga de 2015 o paciente é considerado de alto risco para o transplante autólogo de células-tronco da medula óssea se apresenta **envolvimento de três órgãos ou envolvimento cardíaco avançado.**



Alguns pacientes, segundo ainda a diretriz, podem não se beneficiar do tratamento com transplante de células tronco hematopoiéticas e talvez sejam mais apropriadamente indicados aos cuidados paliativos.

O Hospital Universitário Walter Cantídeo (HUWC) em Fortaleza é um centro de referência nacional e habilitado pelo Ministério da Saúde para a realização do transplante de medula assim como o Instituto Nacional do Câncer (INCA/MS) no Rio. Ambos seguem as mesmas diretrizes de lista de indicações de transplante de medula do Ministério da Saúde e no caso em questão, não parece haver recusa por parte do HUWC para realizar o tratamento.

A contraindicação ao transplante autólogo e o uso do melfalano pelo hematologista do serviço do Hospital Walter Cantídio encontra respaldo na literatura científica visto que a paciente em questão apresenta **alto risco** com insuficiência renal terminal, lesão cardíaca e ascite refratária levando a um risco benefício desfavorável.

Referências:

1. British Journal of Haematology, 2015, 168, 186–206
2. Eastern Cooperative Oncology Group. Performance Status
Am. J. Clin. Oncol.: Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. AmJ Clin Oncol 5:649655, 1982.
3. Molecular Mechanisms of Amyloidosis
Giampaolo Merlini, M.D., and Vittorio Bellotti, M.D., Ph.D.
N Engl J Med 2003;349:583-96.
4. Kyle RA, Linos A, Beard CM, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. Blood 1992;79:1817-22.
5. Diagnosis and treatment of AL Amyloidosis in 2015:
Consensus guidelines of the Belgian Hematological Society
K. Beel, MD, PhD, M-C. Vekemans, MD, G. Bries, MD, J. Caers, MD, PhD, B. De Pryck, MD, K. Fostier, MD, A. Kentos, MD, N. Meuleman, MD, PhD, P. Mineur, MD, I. Van de Broek, MD, PhD, K-L. Wu, MD, PhD, C. Doyen, MD, M. Delforge, MD, PhD. *Belg J Hematol* 2015;6(5):187-94
6. Br J Haematol 101:766, 1998
7. Blood 91:3662, 1998
8. Cancer 118:6105, 2012



9. Leuk Lymphoma 49:36, 2008.
10. Leukemia 26:191, 2012
11. Amiloidose sistêmica primária, Tratamento inicial em Manual de Oncologia do Brasil. <https://mocbrasil.com/amiloidose-sistemica-primaria/>
12. Clinical Practice Guideline. Management of Systemic AL Amyloidosis. Coordinated on behalf of the MSAG. Dr Nicholas Weber and Associate Professor Peter Mollee. MEDICAL SCIENTIFIC ADVISORY GROUP (MSAG) TO THE MYELOMA FOUNDATION OF AUSTRALIA (MFA) Version 1 April 2015 - Update due April 2017.