



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

##ATO PORTARIA Nº 115, DE 10 DE FEVEREIRO DE 2012

##TEX O Secretário de Atenção à Saúde, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se estabelecer parâmetros sobre a leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando as sugestões dadas à Consulta Pública SAS/MS nº 2, de 25 de novembro de 2011;

Considerando o Registro de Deliberação nº 20/2011 da Comissão de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde; e

Considerando a avaliação do Departamento de Atenção Especializada - DAE/SAS, resolve:

Art. 1º Aprovar, na forma do Anexo desta Portaria, as DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS - TRATAMENTO DA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA CROMOSSOMA PHILADELPHIA POSITIVO DE CRIANÇA E ADOLESCENTE COM MESILATO DE IMATINIBE.

§ 1º - As Diretrizes, objeto deste Artigo, que contêm o conceito geral de leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, são de caráter nacional e devem ser utilizadas pelas Secretarias de Saúde dos Estados e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

§ 2º - É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados para o tratamento da leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo.

§ 3º - Os gestores estaduais e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 2º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

##ASS HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

##CAR SECRETÁRIO



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

ANEXO

DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS

TRATAMENTO DA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA CROMOSSOMA PHILADELPHIA POSITIVO DE CRIANÇA E ADOLESCENTE
COM MESILATO DE IMATINIBE

1- METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Para a análise de eficácia do tratamento específico com o Mesilato de Imatinibe (inibidor da tirosinoquinase) para os doentes de leucemia linfoblástica aguda com translocação t(9;22), também conhecida como cromossoma Philadelphia (Ph), foram realizadas buscas nas bases descritas a seguir. O período considerado inclui desde o ano de 1998 até fevereiro de 2011.

Na base Medline/Pubmed: *“Imatinibe, Tyrosine kinase inhibitor”* [Substance Name] AND *“Acute Lymphoblastic Leukemia Philadelphia chromosome positive”* [Mesh] limitadas a *“children, meta-analysis, randomized controlled trial, review, journal article”*.

Na base Scielo: *“Imatinibe, Inibidor da Tirosinoquinase”* e *“Leucemia Linfoide Aguda com cromossoma Philadelphia positivo, em crianças”*, limitadas a artigos originais.

2- INTRODUÇÃO

A Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) é o câncer mais freqüente na faixa etária pediátrica. Cerca de 2% a 3% de todas as crianças e adolescentes com LLA apresentam a translocação t(9;22), também conhecida como cromossoma Philadelphia (Ph+). Altas taxas de falha indutória são relacionadas com esta mutação, configurando-se como fator de risco para o insucesso terapêutico (1,2,3). Em vários estudos internacionais com doentes de LLA e maus respondedores à terapia de indução, a translocação Ph+ estava presente em cerca de 20% dos casos (1,2,3). Possivelmente, os pacientes com leucemia linfoblástica aguda Ph+ necessitam de quimioterapia mais intensiva. Em muitos protocolos de pacientes adultos com LLA Ph+, uma estratégia utilizada tem sido a combinação do Mesilato de Imatinibe à terapia de indução,



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

levando a taxas de remissão completa sem precedentes, acima de 90% (4-7). Em recente estudo do Children's Oncology Group (COG) envolvendo crianças e adolescentes com LLA Ph+ (COG AALL0031), foram alcançadas elevadas taxas de Sobrevida Livre de Eventos (SLE) em 1 ano da ordem de $95,8\% \pm 4,3\%$ para aqueles pacientes tratados exclusivamente com quimioterapia acrescida do uso prolongado de Imatinibe, comparativamente a $96,7\% \pm 3,5\%$ para aqueles que foram intensivamente tratados com quimioterapia mais Imatinibe e que adicionalmente, receberam o transplante de medula óssea (8). Estudos anteriores do COG para este grupo de pacientes tratados com quimioterapia intensiva sem Imatinibe registraram taxas de SLE em 1 ano de $65,7 \pm 6,4\%$ ($p=0,006$) e em 3 anos, de $35\% \pm 4\%$, comparativamente a taxas de SLE em 3 anos de $80\% \pm 11\%$ com o uso do Imatinibe associado à quimioterapia intensiva ($p < 0,0001$) (8). A SLE em 3 anos no estudo COG AALL0031, com o uso contínuo do Imatinibe à quimioterapia intensiva foi de $88\% \pm 11\%$, comparativamente a $57\% \pm 22\%$ para os pacientes com transplante de medula óssea de doador aparentado. Não houve toxicidade significativa associada à adição do Imatinibe na dose de $340\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$ (8). O uso contínuo do Imatinibe por 280 dias antes da terapia de manutenção, proporcionou neste estudo americano, os melhores resultados (8). Todos os pacientes incluídos neste estudo tomaram o Imatinibe durante toda a terapia de manutenção.

Pesquisadores do Grupo BFM relataram os resultados do tratamento em pacientes pediátricos com LLA Ph+ e demonstraram que aqueles pacientes que responderam adequadamente à pré-fase com prednisona, sobreviveram sem transplante. A SLE em 4 anos num tempo de análise ajustado ao transplante foi de $33\% \pm 9\%$. A análise da probabilidade de sobrevida em 4 anos revelou que o transplante alogeneico de doador compatível trouxe o melhor benefício aos pacientes LLA Ph+, com sobrevida de $85\% \pm 10\%$, sendo para os doentes tratados somente com quimioterapia de $46\% \pm 8\%$. Os pacientes transplantados com medula de doador não relacionado ou de doador relacionado parcialmente compatível tiveram uma sobrevida em 4 anos de somente $19\% \pm 15\%$. Estes resultados estão de acordo com as publicações de meta-análise do *Intergroup* LLA Ph+2.

Grandes grupos internacionais pediátricos de estudo da LLA em crianças decidiram em 2001 introduzir o Mesilato de Imatinibe acrescido a um esquema comum de pós-indução, baseado nos elementos dos estudos atuais BFM e AIEOP (10). O consenso europeu decidiu que os pacientes bons respondedores à prednisona no dia 8 ou medula M1/M2 no dia 15, ou



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

medula M1 no dia 21, e remissão completa após indução seriam randomizados para receber ou não o Imatinibe em adição à terapia pós-indução. O Imatinibe, na dose de 300mg/m², inicia-se no Dia 8, sendo preconizado durante todo o tratamento da leucemia, sem interrupção. Em contraste, todos pacientes maus respondedores receberiam o Imatinibe. Este estudo teve definida a recente interrupção do sorteio para o braço sem Imatinibe, em virtude do maior número de eventos desfavoráveis. A Sobrevida Livre de Doença (SLD – sobrevida sem evidência da leucemia) em 3 anos no grupo que recebeu o Imatinibe foi de 75,2% ± 7,0%, comparativamente a 56,4% ± 9,1% no grupo sem este medicamento (11).

Resultados semelhantes foram registrados nos diferentes grupos internacionais de tratamento da leucemia pediátrica LLA Ph+, no período de 1995 a 2005, sem o uso do inibidor da tirosinoquinase, nos quais as taxas da SLE em 7 anos foram de 34,2% ± 3,7% para os pacientes com quimioterapia e de 43,5% ± 2,9% para os que adicionalmente foram transplantados de medula óssea (12). Na era do Imatinibe, o tratamento da leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo (Ph+) em pediatria continua a evoluir, sendo consenso, entre 32 centros pediátricos dos Estados Unidos e Canadá, a recomendação do uso do inibidor da tirosinoquinase nesta doença (13). A utilização do Imatinibe, embora recomendada por seis meses após o transplante de medula óssea, não mostrou benefício até o momento (14).

Potenciais implicações clínicas de várias anormalidades citogenéticas secundárias encontradas em 61% dos pacientes com LLA Ph+ podem ter impacto prognóstico (10). As mais freqüentes alterações não randômicas encontradas foram as deleções do cromossoma 7 (em particular 7p) e 9p, como também, um cromossoma Ph+ adicional e hiperdiploidia. Os pacientes com perdas do cromossoma 7, 7p ou 9p tiveram pior SLE comparativamente àqueles com outras anormalidades, como ganhos de um cromossoma Ph+, hiperdiploidia com mais de 50 cromossomas ou nenhuma aberração secundária (p = 0,003).

3- CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- C91.0 Leucemia Linfoblástica Aguda

4- DIAGNÓSTICO



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

Classificação da Organização Mundial da Saúde da Leucemia Linfoblástica Aguda

Para todos os pacientes com leucemia linfoblástica aguda é indispensável a realização dos exames citomorfológicos, das citoquímicas e imunofenotipagem. O exame citológico do aspirado de medula óssea com microscopia de luz, usando técnicas padronizadas de coloração, é da mais alta importância. A adição da citometria de fluxo melhorará a acurácia diagnóstica, especialmente dos subtipos menos comuns de LLA e LMA (por exemplo LMA M0) e distinção da LLA B ou T-derivada (15).

Revisão da Organização Mundial da Saúde (OMS), publicada em 2008 (16), definiu duas alterações no diagnóstico e classificação dos neoplasmas de células precursoras B e T: 1. A nomenclatura mudou de “leucemia linfoblástica B/linfoma” e “leucemia linfoblástica de precursor T/linfoma” para “Leucemia linfoblástica B/linfoma” e “Leucemia linfoblástica T/linfoma”; 2. A Leucemia linfoblástica B/linfoma foi subdividida em sete entidades distintas, definidas principalmente por anormalidades cromossômicas recorrentes e específicas; casos de LLA-B com falta destas anormalidades serão considerados como “não especificadas”. A seguir, descrevem-se os critérios diagnósticos para a Leucemia linfoblástica B/linfoma, Leucemia linfoblástica T/linfoma e leucemias agudas de linhagem ambígua (16). A LLA-B não deverá ser usada para a Leucemia/linfoma de Burkitt, por ser este uma neoplasia maligna de células maduras.

Como raramente a LLA se apresenta com baixa contagem dos blastos, o diagnóstico de LLA deverá ser rejeitado caso haja menos de 20% de blastos na medula óssea, até que haja evidência definitiva que confirme o diagnóstico. Entretanto, no caso incomum de que o paciente se apresente com menos de 20% de linfoblastos na medula óssea e sem nenhuma evidência de massa extramedular, mas demonstra uma das conhecidas anormalidades citogenéticas recorrentes associadas com LLA (ver abaixo), ele poderá ser considerado como tendo leucemia linfoblástica. Entretanto, o achado de menos de 20% de linfoblastos inequívocos na medula óssea deve prontamente indicar a pesquisa do linfoma linfoblástico em localização extramedular (16). No caso da leucemia linfoblástica B/linfoma numerosos relatos demonstraram que anormalidades genéticas estão associadas com achados clínicos, de imunofenotipagem ou prognóstico único, de forma que eles podem ser considerados como entidades distintas. De acordo com a OMS são elas:



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA B/LINFOMA COM ANORMALIDADES GENÉTICAS RECORRENTES

- Leucemia linfoblástica B/linfoma com t(9;22) (q34;q11.2); *BCR-ABL-1*;
- Leucemia linfoblástica B/linfoma com t(v;11q23); rearranjo *MLL*;
- Leucemia linfoblástica B/linfoma com t(12;21) (p13;q22); *TEL-AML1 (ETV6-RUNX 1)*;
- Leucemia linfoblástica B/linfoma com hiperdiploidia;
- Leucemia linfoblástica B/linfoma com hipodiploidia;
- Leucemia linfoblástica B/linfoma com t(5;14) (q31;q32); *IL3-IGH*;
- Leucemia linfoblástica B/linfoma com t(1;19) (q23;p13.3); *TCF3-PBX1*;
- Leucemia linfoblástica B/linfoma, sem outras especificações.

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA T/LINFOMA

Com relação a leucemia linfoblástica T/linfoma, 50% a 70% dos pacientes apresentam cariótipos normais. As anormalidades recorrentes mais comuns são as translocações que envolvem o locus do receptor de células T alfa ou delta no ponto 14q11.2, o locus beta no 7q35 ou o locus gama no 7p14-15 e que envolve uma lista crescente de genes parceiros. Embora de significado patogênico, estas anormalidades não estão claramente associadas com achados biológicos únicos como visto com algumas anormalidades genéticas associadas à leucemia linfoblástica B/linfoma, e assim as neoplasias de célula T-precursora não são subdivididas de acordo com seus defeitos genéticos (16).

Leucemias agudas de linhagem ambígua

Mudanças recentemente publicadas pela OMS (16) no diagnóstico e classificação da leucemia de linhagem ambígua foram as seguintes: 1. A leucemia anteriormente designada como “leucemia aguda bilineal” e “leucemia aguda bifenotípica” serão agora coletivamente consideradas como “leucemia aguda de fenótipo misto” (MPAL - *Mixed Phenotype Acute Leukemia*); 2. Os critérios que definem os componentes mieloide, T-linfoide e B-linfoide das leucemias agudas de fenótipo misto foram significativamente alterados (veja abaixo); 3. Casos de leucemias agudas com positividade *BCR-ABL1* ou *MLL* podem preencher o critério para MPAL; no caso da doença *BCR-ABL1* positivo, deve-se excluir Leucemia Mieloide Crônica (LMC) em crise blástica; leucemia de blastos das células *natural killer*/linfoma não é facilmente definida e é considerada como entidade provisional nesta categoria; a maioria dos casos



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

previamente designados como tal, são agora reconhecidos como neoplasmas de blastos plasmocitoides de células dendríticas. As MPAL se classificam em :

- Leucemia aguda indiferenciada
- Leucemia aguda de fenótipo misto com $t(9;22)(q34;q11.2)$; *BCR-ABL1*
- Leucemia aguda de fenótipo misto com $t(v;11q23)$; rearranjo *MLL*
- Leucemia aguda de fenótipo misto, B-mieloide, sem outras especificações
- Leucemia aguda de fenótipo misto, T-mieloide, sem outras especificações
- Entidade provisional: leucemia linfoblástica/linfoma de células *natural killer* (NK)

As leucemias agudas de linhagem ambígua não mostram uma clara evidência de diferenciação ao longo de uma única linhagem. Em alguns casos, nenhum antígeno linhagem-específico está presente, enquanto que em outros os blastos expressam antígenos de mais de uma linhagem em tal grau que não é possível definir a leucemia em uma categoria específica linhagem-relacionada. Numa tentativa de clarificar a definição deste grupo de doenças e para simplificar seu diagnóstico, a 4ª edição da Classificação da OMS não somente coloca as leucemias agudas de linhagem ambígua num capítulo distinto daqueles da LMA e LLA, mas significativamente altera os critérios para definir o maior subgrupo destes casos - aqueles que expressam antígenos de mais de uma linhagem. No caso específico de leucemia aguda com o cromossoma Ph+ ou a fusão *BCR-ABL1*, se as exigências para se definir a população de blasto para mais de uma linhagem forem preenchidas, o diagnóstico de MPAL com $t(9;22)(q34;q11.2)$ poderá ser feito, desde que se exclua a fase blástica da LMC (16).

São necessários para o diagnóstico da leucemia aguda a realização dos exames citomorfológicos do sangue periférico, da medula óssea e do líquido, das citoquímicas e de imunofenotipagem. A adição da citometria de fluxo melhorará a acurácia diagnóstica, para a distinção da LLA B ou T-derivada^{15e}, na identificação dos subtipos menos comuns de LLA e LMA (por exemplo LMA M(0)). De acordo com a nova Classificação da OMS, a citogenética torna-se obrigatória para a definição dos subgrupos específicos, com ênfase na presença do cromossoma Philadelphia positivo (Ph+) e do gene *MLL*. O diagnóstico citogenético é feito pelo cariótipo convencional, ou pela técnica de Hibridização in situ (FISH) ou por biologia molecular.

5- CRITÉRIOS DE INCLUSÃO



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

Serão incluídos no protocolo de tratamento os pacientes que preencherem todos os critérios abaixo:

- idade inferior a 19 anos;
- diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda com a presença da $t(9;22)(q34;q11.2)$ ou cromossoma Ph+ ou rearranjo *BCL-ABL1* ou diagnóstico de recidiva de leucemia linfoblástica aguda com a presença do cromossoma Ph+;
- possibilidade de comparecimento às consultas e de realização de exames laboratoriais periódicos; e
- comprometimento de adolescentes em idade reprodutiva em usar método anticoncepcional com eficácia confirmada durante a terapia antineoplásica.

6- CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Paciente que não apresentar a presença do cromossoma Ph+ devidamente comprovada por exame genético ou molecular; ou
- paciente com teste de gravidez positivo e decidida a prosseguir com a gestação, a despeito de saber que tem uma doença grave e letal, se não tratada.

7- CENTRO DE REFERÊNCIA

Recomenda-se que os doentes sejam atendidos em hospitais habilitados em oncologia com serviço de hematologia ou de oncologia pediátrica e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o seu monitoramento laboratorial.

8- TRATAMENTO

8.1. FÁRMACO

O Imatinibe é um derivado da fenilaminopirimidina e um inibidor seletivo da atividade da tirosinoquinase do gene de fusão *BCR-ABL* (oncoproteína), o produto do cromossoma Philadelphia. O Mesilato de Imatinibe também possui alta atividade de bloqueio da atividade da tirosinoquinase do c-kit (receptor do fator *stem-cell* - SCF) e do receptor do Fator de Crescimento Derivado das Plaquetas (PDGF). A capacidade do Imatinibe de inibir a atividade da tirosinoquinase do *BCR-ABL* está relacionada com sua ocupação no local da quinase na proteína, que bloqueia o acesso ao ATP e previne a fosforilação do substrato, inibindo a



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

proliferação celular dependente de Bcr-Abl. O Imatinibe causa a apoptose ou parada de crescimento em células hematopoéticas que expressam *BCR-ABL* e é bem absorvido após a administração oral; níveis séricos máximos são alcançados com 2 a 4 horas após a administração. A vida-média de eliminação do Imatinibe e seu maior metabólito ativo, derivados N-dimetil, é aproximadamente de 18 e 40 horas, respectivamente. Cerca de 95% do Imatinibe são ligados a proteína, principalmente a albumina e glicoproteína alfa-1-ácida. A maior enzima responsável por seu metabolismo é o CYP3A4. Papéis menores no metabolismo são desempenhados pelos CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9 e CYP2C19. Medicamentos metabolizados por estas mesmas enzimas devem ser evitados ou usados com cautela, objetivando-se evitar indesejáveis interações medicamentosas. A eliminação é predominantemente nas fezes, a maioria como metabólitos.

O Mesilato de Imatinibe deve ser integrar a quimioterapia, com toxicidade aceitável, exceto com o Methotrexate em altas doses (8,17,18), situação em que terá postergado o seu uso. A dose do Imatinibe é de 340mg/m² (dose máxima diária de 600mg), dose esta que tem atividade biológica e mínimos efeitos colaterais na faixa etária pediátrica. Concomitantemente, deverá ser aplicado um esquema de quimioterapia intensiva de Indução, Consolidação, Reindução e Consolidação Tardia, seguida da terapia de Manutenção prevista pela conduta ou protocolo adotados no hospital. O tempo de exposição ao Imatinibe deverá ser prolongado durante todo o tratamento, com intervalos periódicos de 2 semanas sem este medicamento, após obtenção da remissão citogenética ou molecular.

Recomenda-se a utilização do Imatinibe por mais 6 meses, no caso dos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea (8,14).

8.2. ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO E DOSE

O Imatinibe deve ser introduzido desde o início da terapia de Indução nos pacientes com leucemia linfoblástica aguda com presença do cromossoma Philadelphia positivo, associado ao esquema de quimioterapia intensivo. A dose do Imatinibe é de 340mg/m²/dia, administrada por via oral. Os comprimidos de 100mg ou de 400mg podem ser fracionados e diluídos com água. A proporção de água é de 50ml para cada 100mg. A mistura diluída deverá ser administrada imediatamente após a dissolução completa do medicamento. Recomenda-se a ingestão ao redor de 2h antes de a criança dormir à noite, Administrar em dose única (dose máxima diária de 600mg). Para o cálculo da dose, utiliza-se o peso real ou o ideal, aquele que



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

for menor. Durante todas as fases previstas na quimioterapia da leucemia linfoblástica aguda, o Imatinibe deverá ser associado, exceto quando houver a concomitância do uso do Methotrexate em altas doses. A contagem das plaquetas deverá ser mantida acima de 20.000/mm³.

8.3. EFEITOS ADVERSOS (4,8,19,20)

COMUNS (21%-100%): náusea/diarreia, retenção hídrica, edema periférico, edema periorbitário, mielossupressão (neutrófilos/plaquetas), fadiga, *rash*, câimbras musculares, artralgia. Retardo do crescimento, principalmente em pacientes impúberes.

OCASIONAIS (5%-20%): febre, tremores e calafrios, síndrome tipo resfriado, dor abdominal, cefaleia, dor no peito, dispepsia/queimação, flatulência, vômitos, zumbidos, insônia, constipação, sudorese noturna, ganho de peso, disgeusia, anemia, anorexia, mialgia, hemorragia, disfagia, esofagite, odinofagia, mucosite/estomatite, tosse, epistaxe, prurido, ascite, neuropatia (motora ou sensorial) e, mais tardiamente despigmentação (vitiligo) e alopecia. Diminuição da densidade óssea e aumento do volume da trabécula óssea.

RAROS (<5%): angioedema, aumento da pressão intracraniana, edema cerebral, desidratação, elevação das transferases/transaminases, fosfatase alcalina e bilirrubina, derrame pleural, edema pulmonar, pneumonite, dispneia, edema pericárdico, dermatite exfoliativa, hemorragia/sangramento sem trombocitopenia de grau 3 ou 4 - incluindo o SNC, olho, pulmão e trato gastrointestinal, conjuntivite, borramento da visão, olho seco, hipocalcemia, hiponatremia, hipofosfatemia, ansiedade, alteração do humor, infecções. De aparecimento mais tardio, a hepatotoxicidade, toxicidade renal, insuficiência renal, rotura esplênica, artrite, osteonecrose, fraqueza muscular (descrita como temporária e nas extremidades inferiores), disfunção do ventrículo esquerdo (secundária a dano nos miócitos), trombose/tromboembolismo.

Todos os eventos adversos relacionados ao uso do Imatinibe devem ser valorizados e registrados, pois podem contribuir para uma subutilização deste medicamento. O emprego do Imatinibe pode ser mantido na vigência de leve efeito adverso, desde que haja acompanhamento regular com o hematologista/oncologista pediátrico, porém a ocorrência de efeito adverso moderado ou grave exige a suspensão do uso, passível de reintrodução na dependência do dano causado e da vontade do responsável pelo paciente.

8.4 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

O tratamento da leucemia linfoblástica aguda deve ter duração de 2 anos a 3 anos, conforme a conduta ou protocolo terapêuticos adotados no hospital. Todos os critérios de interrupção do tratamento são descritos para cada protocolo. A reintrodução do Imatinibe a cada etapa do tratamento deve ser após a recuperação das contagens hematológicas, dentro de 2 semanas após a última dose do curso anterior. O tempo total de uso do Imatinibe, associado ao esquema de quimioterapia, deve ser 616 (280 pré-manutenção mais 336 na manutenção) dias. Naqueles pacientes submetidos a transplante de medula óssea, preconiza-se a utilização do Imatinibe por 6 meses após o transplante (8).

8.5. BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Aumento das taxas de Remissão Clínica Completa (RCC);
- Aumento das taxas de Remissão Medular Citológica;
- Aumento das taxas de Remissão Citogenética;
- Aumento das taxas de Remissão Molecular;
- Diminuição das taxas da Doença Residual Mínima (DRM) em todas as fases da terapia;
- Diminuição da indicação do transplante alogeneico;
- Aumento da Sobrevida Livre de Eventos (SLE) - tempo definido no momento da entrada no estudo/protocolo até a ocorrência do primeiro evento ou último contato (são eventos: recidiva, óbito por qualquer natureza, abandono do tratamento e violação major) e da Sobrevida Livre de Doença (SLD) - ausência de blastos leucêmicos detectados por citologia ao mielograma (estado leucêmico M1) e no exame do líquido, e, adicionalmente, a negatividade da DRM;
- Aumento da Sobrevida Global (SG) - tempo decorrido entre o diagnóstico e a última avaliação do paciente, transplantado ou não, quer tenha recidivado ou não.

9- MONITORIZAÇÃO

Devem ser realizados os seguintes exames basais (antes do início do tratamento):

- Hemograma com contagem das plaquetas;
- sorologias para hepatites B e C e para HIV;
- dosagem sérica das transferases/transaminases (AST/TGO, ALT/TGP), Fosfatase alcalina e LDH;
- dosagem de uréia e creatinina;



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

- dosagem dos íons sódio, potássio, fósforo, cálcio e magnésio;
- dosagem do ácido úrico;
- estudo da coagulação sanguínea;
- exame protoparasitológico e de urina;
- eletrocardiograma ou ecocardiograma; e
- radiografia simples de tórax em PA e perfil.

Para a monitorização laboratorial, devem ser realizados os exames previstos na conduta ou protocolo utilizados no hospital, incluindo as avaliações do mielograma, dos achados citogenéticos e determinação quantitativa da doença residual mínima (DRM) na medula óssea. Controles periódicos do líquido serão realizados por ocasião das injeções intratecais.

O uso concomitante do Imatinibe com outros medicamentos, principalmente com os que também podem produzir depressão da medula óssea, hepato e nefrotoxicidade, deve ser cuidadosa e rigorosamente monitorizado. Deve-se buscar exaustivamente possíveis interações de quaisquer medicamentos a serem administrados concomitantemente ao Imatinibe. Não se recomenda a prescrição concomitante de medicamentos que utilizam as enzimas CYP para seu metabolismo (por ex. acetaminofeno ou paracetamol, warfarina, derivados azólicos, etc.).

10- REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Doentes com menos de 19 anos e diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia com serviço de hematologia ou de oncologia pediátrica e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar seu monitoramento laboratorial.

Além da familiaridade que esses hospitais guardam com o tratamento, o manejo das doses e o controle dos efeitos adversos, eles têm toda a estrutura ambulatorial, de internação, de terapia intensiva, de hemoterapia, de suporte multiprofissional e de laboratórios necessária para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados.

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e garantia do atendimento dos doentes, e muito facilita as ações de controle e avaliação. Estas incluem, entre outras: a manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES); a autorização prévia dos procedimentos; o monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada *versus* autorizada,



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

valores apresentados *versus* autorizados *versus* ressarcidos); a verificação dos percentuais das frequências dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem descendente - primeira maior do que segunda maior do que terceira – sinaliza a efetividade terapêutica). Ações de auditoria devem verificar *in loco*, por exemplo, a existência e a observância da conduta ou protocolo adotados no hospital; regulação do acesso assistencial; qualidade da autorização; a conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses); compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico e capacidade funcional (escala de Zubrod); a compatibilidade da cobrança com os serviços executados; a abrangência e a integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos doentes.

NOTA 1 - Exceto pelo Mesilato de Imatinibe, o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento. Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

NOTA 2 - O Mesilato de Imatinibe é comprado pelo Ministério da Saúde e dispensado aos hospitais habilitados em oncologia no SUS pela Assistência Farmacêutica das secretarias estaduais de saúde.

NOTA 3 – Em caso de Leucemia Linfoblástica Aguda, o uso do Mesilato de Imatinibe é associado aos outros antineoplásicos do esquema terapêutico e, assim, o seu fornecimento pode ser concomitante à autorização de APAC para os seguintes procedimentos da tabela do SUS para a quimioterapia de tumores de criança e adolescente, inclusive a Leucemia Linfoblástica Aguda:

03.04.07.001-7 – Quimioterapia de Câncer na Infância e Adolescência – 1ª linha

03.04.07.002-5 – Quimioterapia de Câncer na Infância e Adolescência – 2ª linha (primeira recidiva)



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

03.04.07.004-1– Quimioterapia de Câncer na Infância e Adolescência – 3ª linha (segunda recidiva)

03.04.07.003-3 – Quimioterapia de Câncer na Infância e Adolescência – 4ª linha (terceira recidiva).

11- TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento Mesilato de Imatinibe preconizado nestas Diretrizes.

12- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schrappe M, Aricó M, Harbott J, et al. Philadelphia chromosome positive childhood acute lymphoblastic leukemia: Good initial steroid response allows early prediction of a favorable treatment outcome. *Blood* 1998; 92:2730-2741.

2. Aricó M, Valsecchi MG, Camitta B, et al. Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2000; 342: 998-1006.

3. Oudot C, Auclerc MF, Levy V, et al. Prognostic factors for leukemic induction failure in children with acute lymphoblastic leukemia and outcome after salvage therapy: the FRALLE 93 study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1496-1503.

4. Champagne MA, Capdeville R, Krailo M, et al. Imatinib mesylate (STI571) for treatment of children with Philadelphia chromosome-positive leukemia: results from a Children's Group phase 1 study. *Blood* 2004; 104: 2655-2511.

5. Towatari M, Yanada M, Usui N, Takeuchi J, et al. Combination of intensive chemotherapy and imatinib can rapidly induce high-quality complete remission for a majority of patients with newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2004; 104(12): 3507-12.

6. elannoy A, Delabesse E, Lhéritier V, Castaigne M, et al. Imatinibe and methyl prednisolone alternated with chemotherapy improve the outcome of elderly patients with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAALL.AFR09 study. *Leukemia* 2006; 20(9): 1526-32.



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

7. De Labarthe A, Rousselot P, Huguet-Rigal F, et al. Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAAPH-2003 study. *Blood* 2007; 109: 1408-1413.

8. Schultz KR, Bowman P, Slayton W, et al. Improved early event free survival with Imatinibe in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group Study. *J ClinOncol* 2009; 27: 5175-5181.

9. Manabe A, Gardner HA, Haas AO, Masera M, et al. "Ponte diLegno" Working-Group-Report on the Fifth International Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Workshop: Viena, Austria, 29 April – May 1st, 2002. *Leukemia* 2003; 17: 793-803.

10. Gardner H, Haas AO, Masera G, Pui C-H and Schrappe M. "Ponte diLegno"WorkingGroup – ReportontheFifthInternationalChildhoodAcuteLymphoblasticLeukemia Workshop: Viena, Austria, 29 April – May 1st, 2002. *Leukemia* 2003; 17: 798-803.

11. Biondi A. EsPh ALL experience BFM oriented chemotherapy backbone eand Imatinibe. International BFM 21stAnnual Meeting. October 2-4, 2010. Antalya (Belek), Turkey, 2010.

12. Aricó M, Schrappe M, Hunger SP, et al. Clinical out come of children with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated between 1995 and 2005. *J ClinOncol* 2010 Nov; 28(31):4755-61.

13. Burke MJ, Willer J, Desai S and Kadota R. The treatment of pediatric Philadelphia positive (Ph+) leukemia in the Imatinibe Era. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53: 992-995.

14. Schultz K. A Children's Oncology Group pilot study for thetreatment of very high risk acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents (STI-571 (Gleevec) NSC#716051/IND#61135). Study Committee Progress Report AALL0031. Dallas, TX, 2009.

15. Hunger SP, Sung L and Howard SC. Treatment strategies and regimens of graduated intensity for childhood acute lymphoblastic leukemia in low-income countries: a proposal. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 559-565.

16. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rational and importante changes. *Blood* 2009;114: 937-951.



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

17. Roy A, Bradburn M, Moorman AV, et al. Medical Research Council Childhood Leukemia Working Party. Early response to induction is predictive of survival in childhood Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the Medical Research Council ALL 97 trial. *Br J Haematol* 2005;129(1): 35-44.

18. Wassmann B, Pfeifer H, Goekbuget N, et al. Alternating versus concurrent schedules of imatinib and chemotherapy as front-line for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). *Blood* 2006;108(5): 1469-77.

19. Mariani S, Giona F, Basciani S et al. Low bone density and decreased inhibin-B/FSH ratio in a boy treated with imatinib during puberty. *The Lancet* 2008; 372: 111-112.

20. Fitter S, Dewar AL, Kostakis P, et al. Long-term imatinib therapy promotes bone formation in CML patients. *Blood* 2008; 111(5): 2538-2546.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Mesilato de Imatinibe

Eu, _____(nome do(a) paciente ou de seu responsável legal), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de mesilato de imatinibe, indicado para o tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda com presença do cromossoma Philadelphia.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a tomar/fornecer ao meu(minha) filho(a) pode contribuir para trazer as seguintes melhoras:

- recuperação das contagens celulares,
- destruição das células malignas e
- diminuição do tamanho do fígado, do baço e outros locais, decorrentes da destruição dessas células.



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso do medicamento:

- risco de uso no imatinibe na gravidez; portanto, caso o(a) doente engravide, devo avisar imediatamente o médico;

- interação do imatinibe com outros medicamentos, por exemplo anticonvulsivantes, antidepressivos, alguns antitérmicos, remédios contra fungos e outros, o que exige a leitura detalhada das recomendações descritas pelo fabricante;

- efeitos adversos mais comumente relatados: diminuição da produção dos glóbulos brancos do sangue, glóbulos vermelhos e plaquetas, problemas no fígado e ossos, dores articulares e musculares, náusea, vômitos, alteração do metabolismo ósseo, certa diminuição da velocidade do crescimento, problemas respiratórios e cardíacos;

- contraindicado em casos de hipersensibilidade (alergia) ao remédio; e

- risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem;

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim/meu(minha) filho(a), comprometendo-me a devolvê-lo ao hospital para que este o devolva à Assistência Farmacêutica da secretaria estadual de saúde, caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que eu/meu(minha) filho(a) continuarei/continuará a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as secretárias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao tratamento do(a) meu(minha) filho(a), desde que assegurado o anonimato. ()

Sim () Não

Local:	Data:
Nome do paciente:	
Cartão Nacional de Saúde:	
Nome do responsável legal:	
Documento de identificação do responsável legal:	
Assinatura do responsável legal ou do paciente	



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

Médico responsável:	CRM:	UF:
Assinatura e carimbo do médico		
Data: _____		

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento do Mesilato de Imatinibe e deverá ser preenchido em duas vias, ficando uma arquivada na farmácia e a outra entregue ao usuário ou seu responsável legal.