



INSTITUTO WALFREDO GUEDES PEREIRA

Protocolo Institucional e DIRETRIZES TERAPÊUTICAS EM ONCOLOGIA - PARTE I.

Serviço de Controle de Infecção Hospitalar - SCIH
Comissão de Controle de Infecção Hospitalar - CCIH

2019



INSTITUTO WALFREDO GUEDES PEREIRA

Hospital São Vicente de Paulo
SERVIÇO DE CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR
Comissão de Controle de Infecção Hospitalar

Protocolo Institucional e
DIRETRIZES TERAPÊUTICAS EM ONCOLOGIA - PARTE I.

Atualizada 24/09/2019

GEORGE GUEDES PEREIRA

Superintendente IWGP

CARMEN LÚCIA ALVES PINTO

Divisão Assistencial

WANESKA LUCENA N. DE CARVALHO

Médica CCIH

FLAVIA DE LOURDES MARQUES

Assessora da Divisão Assistencial/CCIH

RICARDO MENDONÇA NEVES

Médico Oncologista

GIULIANNA CARLA M. LOURENÇO

Gerente. de Enfermagem

ANDREA MARIA DA SILVA

Enfermeira do setor de quimioterapia

ANDREIA SOUZA MARQUES DE LUCENA

Enfermeira do setor de Triagem Oncologica

João Pessoa, PB - 2019



LEUCEMIA MIELÓDE CRÔNICA NO ADULTO

Portaria SAS/MS nº 1.219, de 4 de novembro de 2013.

INTRODUÇÃO

A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma doença mieloproliferativa caracterizada pelo acúmulo excessivo de células mieloides de aparência normal. Ela ocorre com uma incidência anual de 1,0 a 1,5/100.000 habitantes, afetando principalmente adultos, entre 50 e 55 anos. No Brasil, em 2012, foram registrados 81.001 procedimentos de quimioterapia de LMC do adulto, no Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS - SIA-SUS, apontando para uma prevalência anual de cerca de 10.125 casos desta doença. E casuísticas brasileiras indicam que a mediana de idade na apresentação da doença é, no mínimo, dez anos mais baixa que a encontrada na literatura internacional, com mediana de idade ao diagnóstico entre 40 e 46 anos (1-3).

Embora os sintomas iniciais possam incluir letargia, perda de peso, sangramento anormal, suores, anemia ou esplenomegalia, em países mais desenvolvidos, 50% dos pacientes são assintomáticos e são diagnosticados como consequência de exames de sangue realizados por motivos não relacionados(2).

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos. A LMC é caracterizada pela presença do cromossoma Philadelphia (Ph+) e do oncogene que o codifica, presentes na grande maioria das células mieloides e em alguns linfócitos. O cromossoma Ph+ resulta de uma translocação recíproca (9; 22)(q34; q11) que justapõe o oncogene 1 c-abl (ABL1) no cromossoma 9, com o gene da região *breakpoint cluster* (BCR) no cromossoma 22, gerando o gene fusionado BCR-ABL1, que apresenta atividade citoplasmática aumentada de tirosinoquinase ABL1(4).

A história natural da LMC é classicamente compreendida em três fases(2,5): Seguindo-se a uma fase crônica inicial e progressiva, com uma duração média de 4 a 5 anos, instala-se uma fase de transformação (acelerada) de duração variável, que antecede a fase terminal, denominada fase blástica (aguda).



A fase crônica é caracterizada por marcada hiperplasia medular e manutenção da capacidade de maturação das células mieloides, cujas manifestações no sangue periférico podem ser temporariamente controladas por quimioterapia com, por exemplo, bussulfano, hidroxiureia ou alfa-interferona, mas sem alterar a evolução natural da doença na maioria dos doentes(6-8). Sendo uma das poucas neoplasias malignas desencadeadas por um oncogene único (BCR-ABL), a introdução na última década dos medicamentos inibidores de tirosinoquinases (ITQ), como os mesilato de imatinibe, dasatinibe e nilotinibe, permitiu melhor resultado terapêutico, com retardo duradouro na progressão da doença(2, 9,10).

A fase de transformação da LMC tem por característica a presença de uma das seguintes condições(2,11):

- » Neutrofilia persistente ou em elevação;
- » Esplenomegalia persistente ou crescente, em vigência de tratamento;
- » Trombocitose persistente (acima de $1.000.000/\text{mm}^3$) em vigência de tratamento;
- » Trombocitopenia persistente (abaixo de $100.000/\text{mm}^3$) e não relacionada ao tratamento;
- » Evolução citogenética clonal em comparação ao cariótipo inicial, traduzida por aparecimento de novas

anomalias cromossômiais (além da translocação cromossômica 9;22) ao exame de citogenética;

- » Basofilia igual ou superior a 20% no sangue periférico; ou
- » Contagem de blastos entre 10% e 19% no sangue periférico ou na medula óssea.

A fase blástica caracteriza-se pela verificação de pelo menos uma das seguintes características(2,11):

- » Presença de 20% ou mais de blastos no sangue periférico ou na medula óssea; ou
- » Proliferação extramedular de células blásticas, podendo haver formação tumoral (cloroma).

A taxa atuarial de progressão para fase de transformação e crise blástica entre doentes com LMC em fase crônica tardia, tratados com mesilato de imatinibe após falha ao uso de interferona e citarabina, foi de 39% e 24% em seis anos, respectivamente. No entanto, em doentes com LMC na fase crônica que receberam mesilato de imatinibe como tratamento inicial, a taxa de progressão para fase de transformação ou fase blástica em 6 anos foi de apenas 7%, sendo observada taxa anual de progressão de 1,5%, 2,8%, 1,6%, 0,9%, 0,5% e 0%, entre os anos 1 a 6, respectivamente(12,13).



A única alternativa terapêutica com possibilidade de cura para a LMC é o transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico (TCTH-AL), mas a morbidade e mortalidade associadas a este procedimento, assim como a eficácia e tolerância aos ITQ, resultaram em que a indicação preferencial do TCTH-AL passou a reservar-se para a falha ao tratamento medicamentoso da LMC em fase crônica ou de transformação, ou na reversão da fase blástica para uma destas.

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

» C92.1 Leucemia mieloide crônica.

DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO

O diagnóstico de LMC requer a demonstração da presença de pelo menos um dos seguintes: cromossoma Philadelphia em exame citogenético; translocação t(9;22)(q34;q11) em leucócitos do sangue periférico ou da medula óssea – convencional ou por método molecular de hibridização *in situ* - ou produto do rearranjo BCR-ABL no sangue periférico, por reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR) (2,14). No entanto, nem sempre há associação entre achados da citogenética e expressão molecular do gene fusionado BCR-ABL1(15), pelo que a presença de umas das alterações citadas pode ser tomada como evidência de LMC, na presença de quadro clínico-laboratorial compatível, que pode incluir as seguintes características, com ou sem sintomas constitucionais:

- » Leucocitose neutrofílica, com ou sem desvio à esquerda;
- » Trombocitose;
- » Medula óssea hiper celular, com hiperplasia granulocítica;
- » Esplenomegalia.

A classificação da LMC adotada neste Protocolo é feita como proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS) segundo características clínicas e laboratoriais em três fases(2):

a) Fase Crônica:

- » Proporção de blastos inferior a 10% na medula óssea ou no sangue periférico;
- » Ausência de características de fase de transformação ou blástica.



b) Fase de transformação (uma das seguintes características):

- » Leucocitose persistente ou em elevação ou esplenomegalia persistente ou crescente, na vigência do tratamento;
- » Trombocitose persistente (acima de 1 milhão/mm³) e não controlada pelo tratamento;
- » Trombocitopenia persistente (abaixo de 100 mil/mm³) e não relacionada ao tratamento;
- » Basofilia no sangue periférico igual ou superior a 20%;
- » Evolução clonal comparativamente ao cariótipo do diagnóstico; ou
- » Presença de 10%–19% de blastos na medula óssea ou no sangue periférico.

c) Fase Blástica (uma das seguintes características):

- » Presença de blastos representando 20% ou mais das células nucleadas da medula óssea ou dos leucócitos do sangue periférico; ou
- » Proliferação extramedular de blastos.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- » Idade acima de 19 ou mais anos; e
- » Diagnóstico inequívoco de LMC.

NOTA: Doentes de LMC com menos de 19 anos devem ser incluídos no protocolo específico estabelecido pelo Ministério da Saúde.

CENTRO DE REFERÊNCIA

Doentes adultos com diagnóstico de LMC devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia com serviço de hematologia ou hospitais habilitados como exclusivos em hematologia, com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o seu monitoramento laboratorial.

TRATAMENTO

A LMC pode ser tratada com hidroxiureia, alfa-interferona isolada ou em combinação com citarabina, inibidores de tirosinoquinase (imatinibe, dasatinibe ou nilotinibe) e TCTH-AL.

O medicamento de eleição para o tratamento da LMC é o mesilato de imatinibe, ITQ que



produz respostas citogenética e molecular mais expressivas e é mais bem tolerado do que a alfa-interferona(16-21), tendo sido incorporado no SUS em 2001. Outros medicamentos inibidores de tirosinoquinase, como o dasatinibe e o nilotinibe, são alternativas atuais à falha terapêutica ou intolerância ao imatinibe(22-25). Tais medicamentos apresentam indicações e perfis próprios de toxicidade e que pode ser superada pela redução de dose com preservação da eficácia do tratamento(26-28).

Estudos retrospectivos, ensaios clínicos de fase II e dados preliminares de estudos comparativos entre o imatinibe e o dasatinibe ou o nilotinibe no tratamento inicial da LMC, com tempo mediano de seguimento de dois anos, mostram que estes medicamentos, se comparados ao imatinibe, produzem mais rapidamente resposta molecular, citogenética e hematológica(24,29-36); uma comparação indireta sugeriu a mesma vantagem para o uso inicial do nilotinibe frente ao dasatinibe(37). No entanto, a heterogeneidade na definição dos desfechos clínicos relevantes nesses estudos limita a validade externa e a comparabilidade entre os parâmetros de eficácia neles obtidos(38-40), não havendo demonstração de que o uso inicial de dasatinibe ou de nilotinibe resulte em menor taxa de progressão para fase blástica ou maior sobrevida global do que se empregados após uma falha terapêutica ao tratamento inicial com imatinibe – conduta utilizada na prática médica e preconizada neste Protocolo, mas não adotada como controle nos estudos com o dasatinibe ou o nilotinibe(31,35); e o tempo de seguimento dos sujeitos da pesquisa é curto para avaliar se o uso inicial de dasatinibe ou nilotinibe pode promover menor risco de morte por LMC do que o uso do imatinibe.

O tratamento curativo da LMC é o transplante de células-tronco hematopoéticas alogênicas (TCTH-AL), não sendo recomendado o transplante de células-tronco hematopoéticas autólogas(41-44). Recomenda-se realizar tipagem HLA dos pacientes para a busca de seus potenciais doadores, conforme os critérios vigentes do Sistema Nacional de Transplantes(44). Na fase crônica, a taxa de sobrevida em 5 anos após TCTH-AL varia entre 25% e 70%, comparável à observada com uso de imatinibe (88% em 6 anos)(45-47).

A experiência de serviços de referência nacionais com o TCTH-AL para LMC entre 1983-2003 mostrou que a sobrevida global, sobrevida livre de doença, mortalidade relacionada ao transplante e incidência de recaída foram 49%, 50%, 45% e 25%, respectivamente, e que a idade e o intervalo entre o diagnóstico e o transplante não influenciaram a eficácia do procedimento(48). A indicação de TCTH-AL pode ser reservada para os casos de LMC em fase crônica com perda da resposta citogenética/molecular durante tratamento com alfa-interferona, imatinibe ou outro ITQ, ou em fase de



transformação(43,49-51), mesmo que esta seja por reversão da fase blástica.

LINHAS TERAPÊUTICAS

O tratamento medicamentoso da LMC deve ser feito observando-se a fase da doença, finalidade do tratamento e critérios objetivos de segurança e eficácia, consistindo em:

- » Hidroxiureia, para citorredução temporária, em todas as fases da LMC;
- » Alfa-Interferona, para controle da doença na fase crônica, em doentes que permanecem em remissão com o uso deste fármaco, ou quando houver contra-indicação para uso de ITQ, como na gravidez, na falha terapêutica ao uso de ITQ e na impossibilidade ou contra-indicação de TCTH-AL;
- » Imatinibe, para controle da doença nas fases crônica, de transformação e blástica, em doentes sem tratamento prévio com inibidor de tirosinoquinases;
- » Dasatinibe, para controle da doença nas fases crônica, de transformação e blástica, em doentes que apresentaram falha terapêutica ou intolerância ao uso do imatinibe ou do nilotinibe e não houver possibilidade ou indicação de TCTH-AL;
- » Nilotinibe, para controle da doença nas fases crônica e de transformação, em doentes que apresentaram falha terapêutica ou intolerância ao uso do imatinibe ou do dasatinibe e não houver condições clínicas para TCTH-AL;
- » Quimioterapia com outros antileucêmicos, quando houver falha terapêutica ou intolerância ao uso de inibidores de tirosinoquinases e não houver possibilidade ou indicação de TCTH-AL.

O uso alternativo de um inibidor de tirosinoquinase após falha terapêutica anterior a dois fármacos desta mesma classe terapêutica pode induzir respostas de curta duração em alguns pacientes (108), cujo significado clínico não se encontra definido na literatura médica, não podendo, assim, ser protocolado como terapia de 3ª linha.

Hidroxiureia

O uso de hidroxiureia substituiu largamente o uso do bussulfano na obtenção de respostas clínicas e hematológicas transitórias. Como não resulta em respostas citogenética ou molecular, hoje em dia pode ser empregada no tratamento da LMC com intuito de citorredução inicial ou de palição(52):

Doses:

- » LMC em todas as fases, para controle sangüíneo: Iniciar com 2g/dia por via interna (oral) e manter 1- 2g/dia.

Doses iniciais de 3 a 4g/dia podem ser usadas por períodos curtos, nos casos de doentes com leucometria muito elevada. A dose de manutenção é ajustada conforme a leucometria, devendo ser interrompida se o número de leucócitos estiver abaixo de $2.500/\text{mm}^3$ e o de plaquetas, de $100.000/\text{mm}^3$, voltando-se à dose de manutenção quando as contagens tenderem aos valores normais.

Toxicidade:

Além de mielossupressão, os eventos adversos associados ao uso de hidroxiureia incluem sintomas gastrintestinais (estomatite, náusea, vômito, diarreia e constipação) e dermatológicos (hiperpigmentação, erupção maculopapular, eritema periférico e facial, úlceras cutâneas, atrofia da pele e unhas, descamação cutânea e lesões similares à dermatomiosite).

ALFA INTERFERONA

O tratamento com alfa-interferona é reservado para LMC em fase crônica, associada ou não à citarabina, quando o uso de ITQ for contraindicado ou não houver evidência de resposta hematológica em até seis meses de uso. A alfa-interferona isolada ou em combinação com citarabina ou hidroxiureia pode resultar em resposta clínica e hematológica em 70%-80% dos casos, resposta citogenética completa em 5%-15% e taxa de sobrevida em 5 anos de 57%, com relatos de resposta completa molecular em 5%-10% duradouras, mesmo anos após a suspensão do tratamento(53-66). Respostas citogenéticas são esperadas com 12 meses de tratamento e a este ponto a conduta deve ser modificada se não houver

evidência de resposta citogenética.

O tratamento permite redução ou estabilidade da mielofibrose associada à LMC, fator limitante para indicação ulterior de TCTH-AL(67,68).

Doses:

- » LMC em fase crônica: 5.000.000 UI/m²/dia (dose máxima de 9.000.000 UI/dia), via subcutânea, contínuo, podendo, ou não, ser associada à citarabina, 20 mg/m²/dia por via subcutânea durante 10 dias a cada mês(69). Doses menores de alfa-interferona (2.500.000 UI/m²/dia ou 3.000.000 UI/m² durante 5 dias semanais) podem ser usadas, com maior tolerância e sem prejuízo para a eficácia do tratamento(70,71). Este esquema visa a reduzir a granulocitopoese, e busca-se manter uma leucometria próxima a 2.500/ mm³. No dia 1 de cada ciclo de citarabina, a leucometria deve ser superior a 2.000/mm³, a contagem de neutrófilos, maior que 1.500/mm³ e a plaquetometria, maior que 100.000/mm³. O uso de alfa-interferona peguilada não é recomendado, pois, apesar de ativo no tratamento da LMC, não resulta em eficácia (tempo para progressão ou sobrevida global) superior a alfa-interferona convencional(72,73).
- » A dose máxima diária preconizada de alfa-interferona pode ser alcançada pela administração escalonada de doses crescentes, de acordo com o grau de tolerância apresentado pelo doente.

Toxicidade:

Neutropenia ou úlceras orais persistentes devem motivar redução de dose.

NOTA: O efeito antitumoral da alfa-interferona sobre células-tronco da LMC não ocorre com os inibidores de tirosinoquinase, imatinibe, dasatinibe e nilotinibe(74). Estes, a despeito de resultarem em maiores taxas de resposta citogenética e molecular, devem ser usados continuamente, e a doença invariavelmente recai com a suspensão do medicamento(75); não se conhece caso de LMC curado pelo uso de inibidores de tirosinoquinase.

MESILATO DE IMATINIBE (1ª LINHA)

Como já dito, o tratamento da LMC com Mesilato de Imatinibe é o de eleição, por resultar respostas citogenética e molecular mais expressivas e ser mais bem tolerado do que a alfa-interferona(16-21), sendo utilizado nas seguintes situações:

- » Doentes recém-diagnosticados, sem tratamento prévio, inclusive candidatos a TCTH-AL enquanto aguardam a realização do transplante;
- » Doentes em tratamento com outros medicamentos (alfa-interferona isolada ou em associação com citarabina) que não atingiram resposta citogenética/molecular completa ou que não toleraram o tratamento com interferona (toxicidade clínica em grau 3 ou 4 e que perdure por mais de duas semanas);
- » Doentes sem resposta hematológica ou com progressão hematológica durante o tratamento com alfa- interferona;
- » Doentes que apresentam recidiva citogenética/molecular ou hematológica após TCTH-AL, quando a infusão de linfócitos do doador for inapropriada, impossível ou ineficaz; ou
- » Doentes que evoluam para fase de transformação ou blástica durante o tratamento com alfa-interferona ou após TCTH-AL.

O mesilato de imatinibe deve ser iniciado o mais precocemente possível, na dose preconizada, após o diagnóstico de LMC ou após falha ao tratamento com interferona, havendo vantagem com o escalonamento de dose no caso de resposta terapêutica inicial inadequada (76-78). A adesão ao tratamento e manutenção da intensidade de dose maior que 300 mg/dia são condições diretamente associadas à maior probabilidade de resposta citogenética/molecular e sobrevida livre de doença com imatinibe(79).

Doses:

- » LMC em fase crônica: 400 mg/dia ao dia por via oral, em dose única, com água, independentemente do escore de risco, durante a maior refeição do dia(80,81); escalonar para 600 mg/dia (em duas tomadas, uma pela manhã e a outra à noite), após três meses se houver uma resposta inadequada, perda da resposta anterior ou progressão da doença(76,77).



- » LMC em fase de transformação ou em fase blástica: 600 mg/dia por via oral (em duas tomadas, uma pela manhã e a outra à noite), com água; escalonar para 800 mg/dia (em duas tomadas, uma pela manhã e a outra à noite) após quatro semanas, se houver boa tolerância, mas uma resposta inadequada(82); interromper após três meses se não houver resposta.

Interação medicamentosa:

Apesar de que o uso do imatinibe associado a outros medicamentos em um estudo clínico não tenha resultado em variabilidade farmacocinética clinicamente relevante(83), o uso concomitante de indutores fortes de CYP3A4 (como a dexametasona, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital e rifamicinas) pode reduzir os níveis séricos de nilotinibe e deve ser evitado. O imatinibe é um inibidor de CYP3A4 e seu uso aumenta o nível sérico de substratos desta enzima, requerendo cautela no uso associado com alprazolam, bloqueadores dos canais de cálcio do tipo diidropiridina, ciclosporina, ergotamina, estatinas, fentanila, quinidina, sirolimo, tacrolimo e varfarina. Doentes que necessitem de anticoagulação devem receber heparina ao invés de varfarina(84).

Toxicidade:

Os eventos adversos mais comumente associados ao imatinibe incluem edema periorbital ou de membros inferiores, náusea, vômito, mialgia, diarreia, erupção cutânea e hepatotoxicidade (elevação de enzimas hepáticas e insuficiência hepática).

Em caso de toxicidade não hematológica do imatinibe, a dose diária pode ser reduzida ao mínimo de 300mg/ dia, pois doses abaixo desta não apresentam efeito terapêutico. Se o grau de toxicidade impõe a suspensão temporária do medicamento, pode-se, superado o efeito tóxico, reiniciá-lo com a dose diária mínima (300mg/dia) e, progressivamente, aumentá-la até a dose diária que o doente tolere, no limite da respectiva dose diária preconizada.

DASATINIBE (2ª LINHA)

O dasatinibe pode ser empregado na falha terapêutica (após escalonamento de dose) ou intolerância ao mesilato de imatinibe, sendo usado exclusivamente com o nilotinibe como medicamentos de 2ª linha terapêutica.

Ficam, assim, as seguintes indicações do dasatinibe, como alternativa ao nilotinibe:



a) Doentes em fase crônica que apresentaram resistência ao mesilato de imatinibe, demonstrável por uma das seguintes condições:

- » Ausência de resposta hematológica completa após três meses de tratamento com mesilato de imatinibe;
- » Ausência de qualquer resposta citogenética após 06 meses de tratamento com mesilato de imatinibe;
- » Ausência de resposta citogenética parcial após 12 meses de tratamento com mesilato de imatinibe;
- » Ausência de resposta citogenética completa após 18 meses de tratamento com mesilato de imatinibe;
- » Perda de resposta hematológica ou citogenética com mesilato de imatinibe;
- » Perda de resposta molecular; ou
- » Progressão para fase de transformação ou fase blástica durante tratamento com mesilato de imatinibe.

b) Doentes em fase de transformação ou blástica que apresentaram resistência ao mesilato de imatinibe, demonstrável por uma das seguintes condições:

- » Ausência de resposta hematológica completa ou citogenética completa/molecular completa com mesilato de imatinibe;
- » Perda de resposta hematológica ou citogenética/molecular com mesilato de imatinibe; ou
- » Progressão para fase blástica durante tratamento com mesilato de imatinibe.

c) Doentes que apresentaram intolerância ao mesilato de imatinibe, evidenciada por uma das seguintes condições:

- » Toxicidade não hematológica maior do que ou igual ao grau 3, que não responde ao tratamento sintomático
ou redução temporária da dose; ou
- » Toxicidade hematológica grau 4, com uma duração superior a 7 dias.

Doses:

- » LMC em fase crônica: 100 mg/dia por via oral, em dose única, pela manhã ou à noite, durante ou não uma



das refeições(85,86). Escalonar para 140 mg/dia após três meses, se houver uma resposta inadequada, perda da resposta anterior ou progressão da doença.

» LMC em fase de transformação ou na fase blástica: 140 mg/dia por via oral, em dose única, pela manhã ou

à noite, durante ou não uma das refeições(87,88). Escalonar para 180 mg ao dia após quatro semanas, se houver uma resposta inadequada; interromper após três meses se não houver resposta.

Interação medicamentosa:

O uso concomitante de indutores fortes de CYP3A4 pode reduzir os níveis séricos de dasatinibe e deve ser evitado (ex: dexametasona, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital e rifamicinas); inibidores CYP3A4 (ex: cetoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir e voriconazol) podem aumentar os níveis séricos do dasatinibe e devem ser evitados.

Toxicidade:

Os eventos adversos observados em 20% ou mais dos doentes tratados com dasatinibe por resistência ou intolerância ao mesilato de imatinibe incluem: dor musculoesquelética, cefaleia, infecção, diarreia, fadiga, erupção cutânea, dispneia, artralgia, hemorragia, edema superficial, derrame pleural, dor abdominal e náusea. Segundo informação recente (Neil P.Shah, apresentação oral, abstract 6506, ASCO 2012), não publicada, os eventos adversos graves e a incidência observada nos estudos clínicos foram: neutropenia (36,4%), plaquetopenia (23,6%), anemia (12,7%), hipofosfatemia (9,9%), infecção (6,1%), derrame pleural (5,3%), diarreia (4,3%), fadiga (4,3%), hemorragia (3,0%), dor musculoesquelética (3,0%), dor abdominal (2,5%) e dispneia (2,4%).

Histórico de asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca, hipertensão arterial, doenças autoimunes, sangramento gastrointestinal, uso de aspirina ou anticoagulantes implica em maior risco com uso do dasatinibe, medicamento associado à ocorrência de derrame pleural e pericárdico, sangramento e infecções(89-92).

NILOTINIBE (2ª LINHA)

O nilotinibe pode ser empregado na falha terapêutica ou intolerância ao mesilato de imatinibe, após escalonamento de dose(93), sendo usado exclusivamente com o dasatinibe como medicamentos de 2ª linha terapêutica.

O uso do nilotinibe para doentes com LMC em fase blástica, resistentes ou intolerantes ao mesilato de imatinibe, conta com estudo de fase II(94) e não pode ser recomendado até corroboração independente dos resultados de eficácia.

Ficam, assim, as seguintes indicações do nilotinibe, como alternativa ao dasatinibe:

a) Doentes em fase crônica que apresentaram resistência ao mesilato de imatinibe, demonstrável por uma das seguintes condições:

- » Ausência de resposta hematológica completa após três meses de tratamento com mesilato de imatinibe;
- » Ausência de qualquer resposta citogenética após 06 meses de tratamento com mesilato de imatinibe;
- » Ausência de resposta citogenética parcial após 12 meses de tratamento com mesilato de imatinibe;
- » Ausência de resposta citogenética completa após 18 meses de tratamento com mesilato de imatinibe;
- » Perda de resposta hematológica ou citogenética com mesilato de imatinibe;
- » Perda de resposta molecular; ou
- » Progressão para fase de transformação durante o tratamento com mesilato de imatinibe.

b) Doentes em fase de transformação que apresentaram resistência ao mesilato de imatinibe, demonstrável por uma das seguintes condições:

- » Ausência de resposta hematológica completa ou citogenética completa/molecular completa com mesilato de imatinibe; ou
- » Perda de resposta hematológica ou citogenética/molecular com mesilato de imatinibe.

c) Doentes em fase crônica ou de transformação que apresentaram intolerância ao mesilato de imatinibe, demonstrável por uma das seguintes condições:

- » Toxicidade não hematológica maior do que ou igual ao grau 3, que não responde ao tratamento sintomático

ou redução temporária da dose; ou

- » Toxicidade hematológica grau 4, com uma duração superior a 7 dias.

Doses:

- » LMC em fase crônica: 400 mg, duas vezes ao dia, com intervalo de 12 horas entre as doses, por via oral, no mínimo de duas horas após a ingestão de algum alimento e aguardar pelo menos uma hora para se alimentar novamente; as cápsulas devem ser engolidas inteiras, com água.
- » LMC em fase de transformação: O mesmo que para a fase crônica

Interação medicamentosa:

O uso concomitante de indutores fortes de CYP3A4 pode reduzir os níveis séricos de nilotinibe e deve ser evitado (ex: dexametasona, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital e rifamicinas); inibidores CYP3A4 (ex: cetoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir e voriconazole) podem aumentar os níveis séricos do nilotinibe e devem ser evitados.

O nilotinibe prolonga o intervalo QT, pode produzir arritmias ventriculares e foi associado à ocorrência de morte súbita. Deve ser evitado em doentes com hipocalemia, hipomagnesemia ou síndrome do QT longo.

Antes do início do tratamento e periodicamente devem ser monitorizados os níveis séricos de potássio e magnésio. Deve-se obter um eletrocardiograma basal, sete dias após o início do tratamento com nilotinibe após três meses iniciais e sempre que ocorrer modificação da dose ou quando clinicamente indicado durante o tratamento. Se ocorrer prolongamento do intervalo QT durante o tratamento (QTc maior que 0,48 segundos), as seguintes medidas precisam ser adotadas: 1) suspender o nilotinibe e avaliar níveis séricos de potássio e magnésio, corrigindo se forem subnormais; 2) avaliar se há uso concomitante de medicamentos inibidores CYP3A4; 3) reintroduzir o nilotinibe após duas semanas, na dose original, se o intervalo QTc for menor que 0,45 segundos, ou com dose reduzida para 400 mg/dia, se o intervalo QTc estiver entre 0,45 e 0,48 segundos; 4) caso o intervalo QTc esteja prolongado (maior que 0,48 segundos) mesmo com redução da dose, o nilotinibe deve ser permanentemente suspenso(95).



Toxicidade:

Os eventos adversos observados em 10% ou mais dos doentes tratados com nilotinibe incluem erupção cutânea, prurido, náusea, vômito, fadiga, cefaleia, constipação, diarreia e mialgia. Os eventos adversos graves mais comuns são relacionados à mielossupressão: anemia, neutropenia e trombocitopenia.

Antecedente de diabetes mellitus e pancreatite são contra-indicações relativas para o uso do nilotinibe, uma vez que este medicamento pode acarretar elevação dos níveis séricos de lípase, bilirrubinas e glicose.

OUTROS QUIMIOTERÁPICOS

Os esquemas quimioterápicos de doentes com LMC intolerantes ou com doença resistente aos inibidores de tirosinoquinase devem ser selecionados segundo indicação ou não de TCTH-AL, capacidade funcional, condições clínicas e decisão do doente.



LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA DO ADULTO - RESUMO DO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO					
FASE	LINHA	MEDICAMENTO	DOSE		OBSERVAÇÃO
Todas	NA	Hidroxiureia	Inicial	Manutenção	Para citorredução.
			2g/dia	1-2g/dia	Dose inicial de 3-4g/dia se necessário, mas por curto tempo.
Crônica	1a	Imatinibe	400mg/dia	NA	Dose diária mínima de 300mg/dia e máxima de 600mg/dia.
		Interferona	5 milhõesUI/m ² /dia	NA	Alternativa ao Imatinibe. Máximo de 9 milhões UI/dia.
	2a	Dasatinibe	100mg/dia	NA	Alternativa ao Nilotinibe. Dose máxima de 140mg/dia.
		Nilotinibe	800mg/dia	NA	Alternativa ao Dasatinibe. Dose máxima de 800mg/dia.
	3a	Qualquer	NA	NA	Conduta da responsabilidade do hospital.
Transformação (acelerada)	1a	Imatinibe	600mg/dia	NA	Dose diária mínima de 300mg/dia e máxima de 800mg/dia.
	2a	Dasatinibe	140mg/dia	NA	Alternativa ao Nilotinibe. Dose máxima de 140mg/dia.
		Nilotinibe	800mg/dia	NA	Alternativa ao Dasatinibe. Dose máxima de 800mg/dia.
	3a	Qualquer	NA	NA	Conduta da responsabilidade do hospital.
Blástica (aguda)	1a	Imatinibe	600mg/dia	NA	Dose diária mínima de 300mg/dia e máxima de 800mg/dia.
	2a	Dasatinibe	140mg/dia	NA	Dose máxima de 140mg/dia.
	3a	Qualquer	NA	NA	Conduta da responsabilidade do hospital.

NA = não se aplica

MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

• AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA

A compreensão da fisiopatologia da LMC e o aperfeiçoamento dos meios diagnósticos introduziram novos conceitos no monitoramento dos doentes tratados de LMC - resposta clínica, hematológica, resposta citogenética e resposta molecular – assim definidos:

Resposta Hematológica:

- » Normalização das contagens celulares com leucócitos abaixo de 10.000/mm³;
- » Basofilia inferior a 5% no sangue periférico;
- » Plaquetometria abaixo de 450.000/mm³;
- » Ausência de células imaturas (a partir de mielócitos) no sangue periférico.

Resposta Citogenética (em um mínimo de 20 metáfases):

- » Completa: Ausência do cromossoma Philadelphia;
- » Parcial: 1%-35% de metáfases com cromossoma Philadelphia;
- » Menor: 36%-65% de metáfases com cromossoma Philadelphia;
- » Mínima: 66%-95% de metáfases com cromossoma Philadelphia;
- » Ausente: mais de 95% de metáfases com cromossoma Philadelphia.

Resposta Molecular (PCR quantitativo em sangue periférico):

- » Completa: transcrito BCR-ABL indetectável;
- » Maior: redução da quantificação dos transcritos igual ou superior a 3 log, conforme Escala Internacional de mRNA do BCR-ABL (BCR-ABL/ABL menor ou igual a 0,1%);
- » Incompleta: relação BCR-ABL/ABL superior a 0,1%.

Os resultados terapêuticos devem ser avaliados pelos critérios de resposta hematológica e resposta citogenética/ molecular(96,97). O tratamento visa à obtenção de resposta ótima, caracterizada:

- a) Resposta hematológica completa, em três meses;
- b) Resposta citogenética menor (até 65% de metáfases com cromossoma Philadelphia), em 03 meses;
- c) Resposta citogenética parcial (até 35% de metáfases com cromossoma Philadelphia), em 06 meses;
- d) Resposta citogenética completa (ausência de metáfases com cromossoma Philadelphia), em 12 meses;
- e) Resposta molecular maior (relação BCR-ABL/ABL menor ou igual a 0,1%), em 18 meses.

São critérios de falha terapêutica:

- a) Ausência de resposta hematológica completa, em três meses;
- b) Ausência de resposta citogenética (acima de 95% de metáfases com cromossoma Philadelphia), em 06 meses;
- c) Ausência de resposta citogenética parcial (acima de 35% de metáfases com cromossoma Philadelphia), em 12 meses;
- d) Ausência de resposta citogenética completa (presença de metáfases com cromossoma Philadelphia), em 18 meses; ou
- e) Quando houver perda da resposta hematológica completa ou de resposta citogenética completa/molecular completa obtida anteriormente.



Os seguintes exames devem ser realizados para monitoramento:

- a) Exame clínico do baço, linfonodos e manifestações sugestivas de cloroma: ao diagnóstico e a cada retorno ao médico.
- b) Hemograma: ao diagnóstico e a cada 15 dias até obtenção e confirmação de resposta clínica e hematológica completa. A partir deste ponto, a cada três meses ou em intervalos menores, a critério médico.
- c) Função hepática (ALT/TGP, AST/TGO, bilirrubinas totais e frações): ao diagnóstico, a cada 15 dias no primeiro mês e uma vez nos segundo e terceiro meses de tratamento. Após o terceiro mês de tratamento, trimestralmente ou em intervalos menores, se necessário.
- d) Mielograma e exame de citogenética: ao diagnóstico, aos três meses e aos seis meses de tratamento, e a cada seis meses até a resposta citogenética completa ser obtida e confirmada. Daí então a cada 12 meses, principalmente nos casos em que a monitoração molecular não for possível. Sempre deve ser realizada nos casos de alterações inesperadas nos índices hematimétricos e nas suspeitas clínicas de falha ao tratamento. Até a obtenção e a confirmação de resposta citogenética completa, deve ser feita por meio de exame de citogenética clássica em amostras de medula óssea. Após obtenção de resposta citogenética completa, pode ser feita, preferencialmente, por citogenética clássica em amostras de medula óssea ou, nos casos em que uma amostra de medula óssea não for possível, por técnica de hibridização fluorescente in situ em amostras de sangue periférico.
- e) Exame molecular (quantificação dos transcritos BCR-ABL1 por RT-PCR): a cada três meses após resposta citogenética completa obtida e confirmada. Após a obtenção e a confirmação de resposta molecular maior, pode ser realizado a cada seis meses. Realizar em amostras de sangue periférico.

As técnicas de hibridização fluorescente in situ podem ser usadas para monitorar resposta clínica e hematológica (resposta completa: até 10% células marcadas) ou resposta citogenética (resposta completa: até 1% de células marcadas), mas a sensibilidade do método não permite avaliar se houve resposta molecular maior(98).

Mutações no domínio quinase do BCR-ABL podem ser identificadas em 50% a 90% dos doentes com LMC resistente ao imatinibe(99), mas também em doentes que se encontram em resposta citogenética completa ao tratamento(100). Ensaios in vitro sugerem menor sensibilidade ao nilotinibe para as mutações E255K/V, Y253H ou F359C/V e menor sensibilidade ao dasatinibe com as mutações F317L ou V299L; a mutação T315I está presente em 4% a 15% dos casos de LMC resistentes ao imatinibe e pode conferir resistência ao dasatinibe e ao nilotinibe(14). No entanto, a presença de mutação não é condição suficiente ou necessária para a ocorrência de resistência clínica aos inibidores de tirosinoquinase(101-104), havendo



mecanismos fisiopatológicos ainda não totalmente elucidados, envolvidos na falha terapêutica ao imatinibe(105,106). Assim, a despeito da opinião provisória de especialistas(4,107), até que estudos clínicos prospectivos demonstrem a utilidade prática do sequenciamento genético no planejamento terapêutico de doentes com LMC, não se recomenda a pesquisa de mutação BCR-ABL para uso rotineiro no acompanhamento ou seleção do tratamento desses doentes.

CRITÉRIOS DE MUDANÇA OU INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO

a) Resposta sub-ótima:

Quando na avaliação da resposta terapêutica não for caracterizada resposta ótima, mas não houver critério para falha terapêutica, considera-se resposta sub-ótima ao tratamento. Nestes casos, não há necessidade absoluta de modificação imediata da linha terapêutica, podendo haver escalonamento de dose nos doentes em uso de imatinibe.

b) Falha terapêutica:

O tratamento medicamentoso deve ser modificado sempre que constatada falha terapêutica(97), ela ocorrência de um dos critérios descritos anteriormente, observando-se as seguintes etapas:

- » Nos doentes com LMC em fase crônica recebendo alfa-interferona, interromper e iniciar mesilato de imatinibe;
- » Nos doentes com LMC em qualquer fase recebendo mesilato de imatinibe, escalonar a dose deste medicamento;
- » Nos doentes com LMC em fase crônica ou de transformação recebendo mesilato de imatinibe em dose escalonada, interromper e iniciar dasatinibe ou nilotinibe, na dose recomendada;
- » Nos doentes com LMC em fase crônica ou de transformação recebendo dasatinibe ou nilotinibe, interromper e iniciar terapia de terceira linha conforme conduta hospitalar;
- » Nos doentes com LMC em fase blástica recebendo mesilato de imatinibe em dose escalonada, interromper e iniciar dasatinibe, na dose recomendada;
- » Nos doentes com LMC em fase blástica recebendo dasatinibe, interromper e iniciar terapia de terceira linha conforme conduta hospitalar.

Embora estudos retrospectivos de series de casos mostrem que o dasatinibe ou o nilotinibe possam ter aplicação clínica após falha terapêutica ao tratamento com imatinibe e a um destes outros dois medicamentos (88,108), não há evidência científica suficiente (estudos de fase II, estudo de fase III ou meta-análise de estudos de eficácia) para

recomendar o uso do nilotinibe ou do dasatinibe para doentes que apresentem falha terapêutica ao uso de um destes fármacos.

c) Toxicidade:

» Neutropenia grau 3-4 pelos parâmetros do National Cancer Institute - NCI, de uso internacional (neutrófilos abaixo de $1.000/\text{mm}^3$):

» Mesilato de imatinibe: interromper até contagem de neutrófilos maior que $1.500/\text{mm}^3$ e reiniciar com dose de 400 mg. Se houver recorrência da neutropenia grau 3-4, interromper e reiniciar com dose de 300 mg.

» Dasatinibe: interromper até contagem de neutrófilos maior que $1.000/\text{mm}^3$. Na LMC em fase crônica, se a recuperação ocorrer em uma semana, reintroduzir na dose de 100 mg/dia; se ocorrer em mais de uma semana, reintroduzir na dose de 80 mg/dia. Na LMC em fase de transformação ou na fase blástica, se ocorrer nas seis primeiras semanas e houver celularidade na medula óssea menor que 10% e menos que 5% de blastos, reintroduzir na dose de 140 mg/dia para o primeiro episódio, 100 mg/dia para o segundo episódio e 80 mg/dia para o terceiro episódio; se ocorrer após as seis primeiras semanas e houver celularidade na medula óssea maior que 10% e com mais que 5% de blastos, interromper permanentemente o dasatinibe.

» Nilotinibe: interromper até contagem de neutrófilos maior que $1.000/\text{mm}^3$; se a recuperação ocorrer em duas semanas, reintroduzir na dose recomendada; se ocorrer em mais de duas semanas, reintroduzir com dose de 400 mg/dia.

» Trombocitopenia grau 3-4 pelos parâmetros do National Cancer Institute - NCI, de uso internacional (plaquetas abaixo de $50.000/\text{uL}$):

» Mesilato de imatinibe: interromper até plaquetometria maior que $75.000/\text{mm}^3$ e reiniciar com dose de 400 mg. Se houver recorrência da trombocitopenia grau 3-4, interromper e reiniciar com dose de 300 mg.

» Dasatinibe: interromper até plaquetometria maior que $50.000/\text{mm}^3$. Se o primeiro episódio ocorrer nos primeiros dois meses de tratamento, reintroduzir na dose de 100 mg/dia; se ocorrer após o segundo mês ou se tratar do segundo episódio de trombocitopenia grau 3-4, reintroduzir na dose de 80 mg/dia. Em doentes com LMC em fase de transformação ou em fase blástica, interromper até plaquetometria maior que $20.000/\text{mm}^3$; se ocorrer nas seis primeiras semanas e houver celularidade na medula óssea menor que 10% e menos que 5% de blastos, reintroduzir na dose de 140 mg/dia



para o primeiro episódio, 100 mg/dia para o segundo episódio e 80 mg/dia para o terceiro episódio; se ocorrer após as seis primeiras semanas e houver celularidade na medula óssea maior que 10% e com mais que 5% de blastos, interromper permanentemente o dasatinibe.

- » Nilotinibe: interromper até plaquetometria maior que $50.000/\text{mm}^3$; se a recuperação ocorrer em duas semanas, reintroduzir na dose recomendada; se ocorrer em mais de duas semanas, reintroduzir com dose de 400 mg/dia.

Havendo novo episódio de trombocitopenia após redução de dose, ou sangramento, a continuidade do tratamento com o medicamento fica a critério médico.

Toxicidade não hematológica:

- » Hepatotoxicidade (bilirrubinas 3 vezes acima do limite superior normal (LSN) ou AST ou ALT 5 vezes acima do LSN): suspender o medicamento até bilirrubinas 1,5 vez abaixo do LSN e AST e ALT 2,5 abaixo do LSN e reintroduzir com redução de dose (mesilato de imatinibe: 300 mg/dia, LMC fase crônica e 400 mg/dia, LMC fase de transformação ou blástica; nilotinibe: LMC em qualquer fase, 400 mg/dia). Não há orientação segura para uso do dasatinibe ou do nilotinibe na vigência de disfunção hepática.
- » Elevação de lipase ou amilase acima de 2 vezes o LSN: suspender o nilotinibe e reintroduzi-lo com dose reduzida (LMC em fase crônica: 300 mg/dia; LMC em fase de transformação: 400 mg/dia), quando os níveis de lipase e amilase forem iguais ou menores que 1,5 LSN.
- » Outra toxicidade não hematológica grau 3 ou 4 pelos parâmetros do National Cancer Institute - NCI, de uso internacional: interrupção definitiva do tratamento em curso e mudança do esquema terapêutico.
- » Redução da capacidade funcional do doente para os níveis 3 ou 4 da escala de Zubrod (OMS), evidência de má adesão ao tratamento ou agravamento de comorbidade devem motivar avaliação multiprofissional do doente e decisão compartilhada sobre a continuidade ou interrupção do tratamento.



ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

O tratamento da LMC é contínuo e não é recomendada a tentativa de suspensão definitiva do tratamento com ITQ, mesmo obtida resposta citogenética completa/molecular completa de longa duração.

Orientações sobre cuidados pós-tratamento aplicam-se aos pacientes em remissão completa da doença, após TCTH-AL(45,109,110). A natureza dos cuidados vai depender de fatores individuais, devendo ser indicada uma rotina de retorno ao hospital para consultas ambulatoriais frequentes nas semanas e meses seguintes ao término do tratamento.

A equipe médica fornecerá instruções específicas ao acompanhamento diário do doente, incluindo:

- » necessidade de uso de medicamentos para controle sintomático;
- » informações sobre o reconhecimento e a prevenção de infecções;
- » manifestações de anemia, que pode requerer tratamento medicamentoso ou transfusões de hemácias;
- » efeitos adversos de longo prazo dos esquemas de condicionamento para TCTH-AL, como catarata, infertilidade e câncer secundário; manifestações da doença crônica do enxerto versus hospedeiro, que pode afetar o fígado, pele ou o trato digestivo; e efeitos adversos de longo prazo de medicamentos utilizados para o tratamento de complicações do transplante;
- » manifestações de síndrome metabólica, condição clínica cujo risco está aumentado entre sobreviventes de LMC.

REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Doentes com 19 ou mais anos e diagnóstico de leucemia mieloide crônica devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia com serviço de hematologia e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o seu monitoramento laboratorial/acompanhamento.

Além da familiaridade que esses hospitais guardam com o estadiamento, 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, valores apresentados versus autorizados versus ressarcidos); a verificação dos percentuais das frequências dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem decrescente - primeira linha maior do que segunda maior do que terceira – sinaliza a efetividade terapêutica), entre outras. 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 - O mesilato de imatinibe (para uso em 1ª linha), padronizado neste Protocolo, é, hoje, adquirido pelo Ministério e fornecido pelas Secretarias de Saúde para os hospitais e, por estes, 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. Assim, os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de outros medicamentos contra a leucemia mieloide crônica, observando o presente Protocolo, que eles, livremente, padronizem, adquiram e forneçam, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento, inclusive aqueles de 1ª linha terapêutica, compatíveis com o mesilato de imatinibe, seja o hospital público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

NOTA 2 - Os seguintes procedimentos se encontram na tabela do SUS e são autorizados por APAC para a quimioterapia da leucemia mieloide crônica do adulto:



CÓDIGO	DESCRIÇÃO
03.04.03.007-4	Quimioterapia da Leucemia Mieloide Crônica - Qualquer Fase - Controle Sangüíneo
03.04.03.011-2	Quimioterapia da Leucemia Mieloide Crônica em Fase Crônica – 1ª Linha
03.04.03.022-8	Quimioterapia da Leucemia Mieloide Crônica em Fase Crônica – 2ª Linha
03.04.03.012-0	Quimioterapia da Leucemia Mieloide Crônica em Fase Crônica – 3ª Linha
03.04.03.015-5	Quimioterapia da Leucemia Mieloide Crônica em Fase de Transformação – 1ª Linha
03.04.03.014-7	Quimioterapia da Leucemia Mieloide Crônica em Fase de Transformação – 2ª Linha
03.04.03.013-9	Quimioterapia da Leucemia Mieloide Crônica em Fase de Transformação – 3ª Linha
03.04.03.009-0	Quimioterapia da Leucemia Mieloide Crônica em Fase Blástica – 1ª linha
03.04.03.008-2	Quimioterapia da Leucemia Mieloide Crônica em Fase Blástica – 2ª linha
03.04.03.010-4	Quimioterapia da Leucemia Mieloide Crônica em Fase Blástica – 3ª Linha

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 neste Protocolo.



INSTITUTO WALFREDO GUEDES PEREIRA

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE HIDROXIUREIA

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de HIDROXIUREIA para o tratamento da Leucemia Mieloide Crônica. Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras:

» diminuição temporária das contagens de glóbulos brancos no sangue;

» melhora temporária da qualidade de vida.

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

» não se sabe ainda ao certo os riscos do uso de hidroxiureia na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;

» homens e mulheres com vida sexual ativa devem usar meios de contracepção adequados durante a terapia com hidroxiureia;

» a hidroxiureia é excretada no leite humano. Pelo o potencial de causar reações adversas sérias em lactentes, deve-se decidir entre suspender a amamentação ou o tratamento, levando-se em conta a importância do medicamento para a sobrevivência da mãe;

» efeitos adversos da hidroxiureia - depressão da medula óssea (leucopenia, anemia e trombocitopenia); estomatite, anorexia, náusea, vômitos, diarreia e constipação; erupções maculopapulares, eritema facial e periférico, ulceração da pele, hiperpigmentação, eritema, atrofia da pele e unhas, descamação, pápulas violáceas e alopecia em alguns pacientes após vários anos de terapia de manutenção diária (longa duração) com a hidroxiureia; câncer de pele tem sido raramente observado; letargia, raros casos de cefaleia, tontura, desorientação, alucinações e convulsões; elevação dos níveis séricos de ácido úrico, ureia e creatinina; Febre, calafrios, mal-estar, astenia e elevação de enzimas hepáticas; raramente pode ocorrer reações pulmonares agudas (infiltrados pulmonares difusos, fibrose e dispneia).

» contraindicado em casos de alergia (hipersensibilidade) aos componentes do medicamento;

» risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem e com o uso concomitante de outros medicamentos.

» Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

() Sim () Não

Local: _____ Data: _____

Nome do paciente: _____

Cartão Nacional de Saúde: _____

Nome de responsável legal: _____

Documento de identificação do responsável legal: _____

Assinatura do responsável legal ou do paciente

Médico responsável: _____

CRM: _____

UF: _____

Assinatura e carimbo do médico

Data: _____



INSTITUTO WALFREDO GUEDES PEREIRA

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE ALFA INTERFERONA

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de Interferona Alfa para o tratamento da Leucemia Mieloide Crônica. Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras:

- » diminuição das contagens de glóbulos brancos no sangue;
- » chance de controle da doença por longo prazo.

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

- » não se sabe ainda ao certo os riscos do uso de interferona alfa na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico. No entanto, o interferona alfa pode ser a opção mais segura de tratamento caso ocorra gravidez, em comparação com os medicamentos antineoplásicos alternativos.
- » homens e mulheres com vida sexual ativa devem usar meios de contracepção adequados durante a terapia com interferona alfa;
- » não existem dados sobre a excreção do interferona alfa no leite humano. Como muitos medicamentos são excretados no leite humano e pelo potencial de causar reações adversas sérias em lactentes, deve-se decidir entre descontinuar a amamentação ou o tratamento, levando-se em conta a importância do medicamento para a sobrevivência da mãe;
- » efeitos adversos do interferona alfa - Sintomas gerais: a maioria dos pacientes apresenta sintomas semelhantes aos de gripe, tais como: fadiga, febre, calafrios, anorexia, mialgia, cefaleia, artralgias e sudorese. Estes sintomas são geralmente reduzidos ou eliminados pelo uso do paracetamol e tendem a diminuir com a continuação do tratamento, embora esta possa levar à letargia, fraqueza e fadiga. Trato gastrointestinal: anorexia, náuseas, vômitos, alterações do paladar, boca seca, perda de peso, diarreia e dor abdominal leve a moderada, constipação, flatulência; foram relatados casos isolados de reativação de úlcera péptica e sangramento gastrointestinal sem risco de vida para o paciente; alterações das funções hepáticas, caracterizadas por elevação de transaminases, fosfatase alcalina, desidrogenase láctica e bilirrubina. Sistema nervoso: parestesia, tontura, vertigem, distúrbios visuais, diminuição da capacidade mental, esquecimento, depressão, sonolência, confusão, distúrbios de comportamento, como ansiedade e nervosismo, e distúrbios do sono; complicações raras incluem comportamento suicida, sonolência profunda, convulsões, coma, reações adversas cerebrovasculares, impotência transitória e retinopatia isquêmica. Sistemas cardiovascular e pulmonar: episódios de hipotensão e hipertensivos passageiros, edema, cianose, arritmias, palpitações e dor no peito; tosse e dispnéia de caráter moderado raramente foram observadas. Pele, mucosas e anexos: reações cutâneas no local da administração, reagravamento de herpes labial, exantema, prurido, ressecamento cutâneo e das mucosas, rinorreia, epistaxe e alopecia. Raramente observou-se diminuição da função renal, elevações dos níveis séricos de ureia, creatinina e ácido úrico. Pode ocorrer leucopenia transitória, trombocitopenia e anemia.
- » contraindicado em casos de alergia (hipersensibilidade) aos componentes do medicamento;
- » risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem e com o uso concomitante de outros medicamentos.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

() Sim () Não



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

Assinatura do responsável legal ou do paciente					
Médico responsável:		CRM:		UF:	

Assinatura e carimbo do médico					
Data: _____					

Observação: Este Termo é obrigatório ao início do tratamento e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada no prontuário, e a outra entregue ao usuário ou ao seu responsável legal.



TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE IMATINIBE

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de MESILATO DE IMATINIBE para o tratamento da leucemia mieloide crônica (LMC). Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras:

- » diminuição das contagens de glóbulos brancos no sangue;
- » chance de controle da doença por longo prazo;
- » melhora da qualidade de vida.

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

- » o mesilato de imatinibe é utilizado para o tratamento da LMC em fases crônica, de transformação e blástica;
- » o mesilato de imatinibe não pode ser usado durante a gravidez pelo risco de má-formação do feto;
- » homens e mulheres com vida sexual ativa devem usar meios de contracepção adequados durante a terapia com mesilato de imatinibe;
- » o mesilato de imatinibe é excretado no leite humano. Devido à incerteza sobre a segurança do medicamento em lactentes, deve-se decidir entre descontinuar a amamentação ou o tratamento, levando-se em conta a importância do medicamento para a sobrevivência da mãe.
- » efeitos adversos: astenia, cefaleia, tontura, alterações no paladar, parestesia, insônia, náuseas, vômitos, diarreia, mialgia, câibras musculares, artralgia, erupção cutânea, edemas superficiais periorbitários ou dos membros inferiores, alopecia, conjuntivite, hiperlacrimação, dispneia, epistaxe, neutropenia, trombocitopenia e anemia são frequentes. Raramente ocorrem derrame pleural, ascite, edema pulmonar e aumento rápido de peso com ou sem edema superficial, desidratação, hiperuricemia, hipocalcemia, gota, hipofosfatemia, hipercalcemia, hiponatremia, depressão, ansiedade, diminuição da libido, confusão mental, hemorragia cerebral, síncope, neuropatia periférica, hipoestesia, sonolência, enxaqueca, comprometimento da memória, edema macular, papiledema, hemorragia retiniana, hemorragia vítrea, glaucoma, vertigem, zumbido, insuficiência cardíaca, edema pulmonar, taquicardia, pericardite, tamponamento cardíaco, hematoma, hipertensão, hipotensão, rubor, extremidades frias, tromboembolismo, fibrose pulmonar, pneumonite intersticial, hemorragia gastrointestinal, melena, ascite, úlcera gástrica, gastrite, eructação, boca seca, colite, diverticulite, obstrução intestinal, pancreatite, icterícia, hepatite, hiperbilirrubinemia, insuficiência hepática, petéquias, sufusão, aumento da sudorese, urticária, onicoclase, reações de fotossensibilidade, púrpura, hipotricose, queilite, hiperpigmentação da pele, hipopigmentação da pele, psoríase, dermatite esfoliativa, erupções bolhosas, angioedema, erupção cutânea vesicular, síndrome de Stevens-Johnson, dermatose neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet), dor ciática, rigidez articular e muscular, necrose avascular, osteonecrose de quadril, insuficiência renal, dor renal, polaciúria, hematúria, ginecomastia, edema escrotal, menorragia, dor no mamilo e disfunção sexual.
- » contraindicado em casos de alergia (hipersensibilidade) aos componentes do medicamento;
- » risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem e com o uso concomitante de outros medicamentos.

Devo informar ao meu médico qualquer uso de medicamentos, suplementos nutricionais ou produtos naturais durante o uso do mesilato de imatinibe.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

() Sim () Não



INSTITUTO WALFREDO GUEDES PEREIRA

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

Assinatura do responsável legal ou do paciente					
Médico responsável:		CRM:		UF:	

Assinatura e carimbo do médico					
Data: _____					

Observação: Este Termo é obrigatório ao início do tratamento e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada no prontuário, e a outra entregue ao usuário ou ao seu responsável legal.



TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE DASATINIBE

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de DASATINIBE para o tratamento da leucemia mieloide crônica (LMC). Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras:

- » diminuição das contagens de glóbulos brancos no sangue;
- » chance de controle da doença por longo prazo;
- » melhora da qualidade de vida.

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

- » o dasatinibe é utilizado para o tratamento da LMC em fases crônica, de transformação e blástica;
- » o dasatinibe não pode ser usado durante a gravidez pelo risco de má-formação do feto;
- » homens e mulheres com vida sexual ativa devem usar meios de contracepção adequados durante a terapia com dasatinibe;
- » o dasatinibe pode ser excretado no leite humano. Devido à incerteza sobre a segurança do medicamento em lactentes, deve-se decidir entre descontinuar a amamentação ou o tratamento, levando-se em conta a importância do medicamento para a sobrevivência da mãe.
- » as seguintes situações podem ser sinais de efeitos secundários graves e devem ser imediatamente comunicadas ao seu médico: dor no peito, dificuldade em respirar, tosse e desmaio; hemorragias inesperadas ou formação de manchas arroxeadas na pele sem ter tido uma lesão; presença de sangue no vômito, nas fezes ou na urina; fezes enegrecidas; sinais de infecção, como febre ou calafrios.
- » efeitos adversos muito frequentes (afetam mais de 1 doente em cada 10): Infecções, incluindo infecção bacteriana, viral e fúngica; Coração e pulmões: falta de ar, tosse; Problemas digestivos: diarreia, náuseas e vômitos; Pele, cabelo, olhos e sintomas gerais: erupção na pele, febre, inchaço em volta das mãos e dos pés, dores de cabeça, sensação de cansaço ou fraqueza, hemorragia; Dor: dores musculares, dor abdominal (barriga); Os exames podem mostrar: baixo número de plaquetas, baixo número de glóbulos brancos (neutropenia), anemia, líquido em volta dos pulmões.
- » efeitos adversos frequentes (afetam 1 a 10 doentes em cada 100): Infecções: pneumonia, infecção viral por herpes, infecção das vias respiratórias superiores, infecção grave do sangue ou dos tecidos (incluindo desfechos fatais); Coração e pulmões: palpitações, insuficiência cardíaca congestiva, disfunção cardíaca, pressão arterial elevada, pressão sanguínea aumentada nas artérias que fornecem sangue aos pulmões; Problemas digestivos: perda do apetite, alteração do paladar, acúmulo de líquido no abdome, inflamação do cólon (intestinos), prisão de ventre, azia, ulceração na boca, gastrite; Pele, cabelo, olhos e sintomas gerais: aumento de peso por retenção de líquidos, inchaço (edema) generalizado, perda de peso, sensação de formigamento, prurido, pele seca, acne, inflamação da pele, ruído persistente nos ouvidos, queda de cabelo, transpiração excessiva, alterações da visão (incluindo visão turva e visão distorcida), secura ocular, hematomas (manchas arroxeadas), depressão, insônia, vermelhidão, tonturas, sonolência; Dor: dor nas articulações, fraqueza muscular, dor no peito, dor em volta das mãos e dos pés, arrepios, rigidez nos músculos e nas articulações, espasmos musculares; Os exames podem mostrar: líquido em volta do coração, líquido nos pulmões, arritmia, neutropenia febril, alterações em todas as células sanguíneas, hemorragia gastrointestinal, níveis elevados de ácido úrico no sangue.
- » efeitos secundários pouco frequentes (afetam 1 a 10 doentes em cada 1.000): Coração e pulmões: ataque cardíaco (incluindo desfechos fatais), inflamação da membrana que reveste o coração (pericardite), ritmo cardíaco irregular, dor no peito por falta de fornecimento de sangue ao coração (angina), pressão arterial baixa, estreitamento das vias respiratórias que pode provocar dificuldades em respirar, asma; Problemas digestivos: inflamação do pâncreas, úlcera péptica, inflamação do tubo digestivo, abdome (barriga) inchado, fissura na pele do canal anal, dificuldade em engolir, inflamação da vesícula biliar, bloqueio dos ductos biliares; Pele, cabelo, olhos e sintomas gerais: reações alérgicas, incluindo nódulos vermelhos e moles na pele (eritema nodoso), ansiedade, confusão, alterações do humor, diminuição do desejo sexual, desmaios, tremor, inflamação do olho que provoca vermelhidão ou dor, uma doença na pele caracterizada por placas vermelhas, moles e bem definidas, acompanhadas de febre de início rápido e elevação do número de células brancas no sangue (dermatose neutrofílica febril aguda), sensibilidade à luz, alteração na coloração da pele, inflamação do tecido subcutâneo, úlceras na pele, bolhas na pele, alterações nas unhas, alterações nos pés e mãos, insuficiência renal, aumento da frequência em urinar, aumento das mamas nos homens, menstruações irregulares, desconforto e fraqueza geral, intolerância à temperatura; Dor: inflamação das veias que pode provocar vermelhidão, sensibilidade ao toque e inchaço, inflamação do tendão; Cérebro: perda de memória; Os exames podem mostrar: resultados



INSTITUTO WALFREDO GUEDES PEREIRA

anormais nos testes sanguíneos e possível diminuição da função dos rins, pela destruição rápida de células tumorais (síndrome de lise tumoral), níveis baixos de albumina no sangue, hemorragia no cérebro, atividade elétrica irregular do coração, aumento do coração, inflamação do fígado, presença de proteínas na urina, creatinafosfoquinase aumentada (uma enzima normalmente encontrada no coração, no cérebro e nos músculos esqueléticos).

- » efeitos adversos raros (afetam 1 a 10 doentes em cada 10.000): Coração e pulmões: aumento do ventrículo direito no coração, inflamação do músculo do coração, conjunto de condições que resultam na interrupção do fornecimento de sangue ao músculo cardíaco (síndrome coronariana aguda); Problemas digestivos: obstrução do intestino; Pele, cabelo, olhos e sintomas gerais: convulsões, inflamação do nervo ótico que pode provocar perda total ou parcial da visão, diminuição da visão, manchas azul-arroxeadas na pele; Cérebro: AVC (acidente cerebrovascular), episódio temporário de disfunção neurológica provocado por perda de fluxo sanguíneo, paralisia do nervo facial; Os exames podem mostrar: produção insuficiente de células vermelhas do sangue.
- » outros efeitos adversos que foram comunicados (frequência desconhecida) incluem: inflamação dos pulmões, alterações nos vasos sanguíneos que fornecem sangue aos pulmões e coágulos de sangue nos vasos sanguíneos (trombose).
- » contraindicado em casos de alergia (hipersensibilidade) aos componentes do medicamento;
- » risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem e com o uso concomitante de outros medicamentos.

Devo informar ao meu médico qualquer uso de medicamentos, suplementos nutricionais ou produtos naturais durante o uso do dasatinibe.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

() Sim () Não

Local: _____ Data: _____		
Nome do paciente: _____		
Cartão Nacional de Saúde: _____		
Nome de responsável legal: _____		
Documento de identificação do responsável legal: _____		
Assinatura do responsável legal ou do paciente		
Médico responsável: _____	CRM: _____	UF: _____
Assinatura e carimbo do médico		
Data: _____		

Observação: Este Termo é obrigatório ao início do tratamento e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada no prontuário, e a outra entregue ao usuário ou ao seu responsável legal.



TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE NILOTINIBE

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de NILOTINIBE para o tratamento da leucemia mieloide crônica (LMC). Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras:

- » diminuição das contagens de glóbulos brancos no sangue;
- » chance de controle da doença por longo prazo;
- » melhora da qualidade de vida.

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

- » o nilotinibe é utilizado para o tratamento da LMC em fases crônica e de transformação, mas não em fase blástica;
- » o nilotinibe não pode ser usado durante a gravidez pelo risco de má-formação do feto;
- » homens e mulheres com vida sexual ativa devem usar meios de contracepção adequados durante a terapia com nilotinibe;
- » o nilotinibe pode ser excretado no leite humano. Devido à incerteza sobre a segurança do medicamento em lactentes, deve-se decidir entre descontinuar a amamentação ou o tratamento, levando-se em conta a importância do medicamento para a sobrevivência da mãe.
- » as seguintes situações podem ser sinais de efeitos secundários graves e devem ser imediatamente comunicadas ao seu médico: aumento de peso rápido, inchaço das mãos, tornozelos, pés ou face; dor no peito, pressão arterial elevada, ritmo cardíaco irregular, coloração azul nos lábios, língua ou pele; dificuldade em respirar, tosse, chiado no peito, inchaço dos pés ou pernas; hemorragias inesperadas ou formação de manchas arroxeadas na pele sem ter tido uma lesão; presença de sangue no vômito, nas fezes ou na urina; fezes enegrecidas; sinais de infecção, como febre ou calafrios; visão turva, perda de visão; dor abdominal, náuseas, obstipação, abdome distendido; pele e olhos amarelos, urina de cor escura; sede excessiva, elevado volume urinário, aumento do apetite com perda de peso, cansaço; dor, desconforto, fraqueza ou câibras nos músculos das pernas, úlceras nas pernas ou braços que cicatrizam lentamente ou que não cicatrizam, e mudanças visíveis de cor (azulada ou palidez) ou diminuição da temperatura afetando todo um membro (perna ou braço) ou sua extremidade (dedos dos pés e das mãos).

Se sentir qualquer um destes efeitos, informe o seu médico imediatamente.

- » efeitos adversos muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 doentes): dores de cabeça; cansaço; dor muscular; prurido, eritema, urticária; náuseas; nível elevado de bilirubina no sangue (disfunção hepática); nível elevado de lipase no sangue (disfunção pancreática).
- » efeitos adversos frequentes (podem afetar até 1 em 10 doentes): diarreia, vômitos, desconforto abdominal, desconforto gástrico após as refeições, flatulência, inchaço ou distensão do abdome; dor óssea, dor nas articulações, espasmos musculares, dor nas extremidades, dor nas costas, dor ou desconforto num lado do corpo; irritação, inchaço, secreção, prurido ou vermelhidão nos olhos, olhos secos; vermelhidão da pele, pele seca, acne, verrugas, diminuição da sensibilidade da pele; perda de apetite, alterações do paladar, aumento de peso; perda de cabelo; tontura, insônia, ansiedade; suores noturnos, sudorese excessiva; palpitações (sensação de batimento car).
- » efeitos adversos pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 doentes): lesões dolorosas na pele; inchaço nas pálpebras; sangramento do nariz; sintomas gripais; sensação de formigamento ou adormecimento na pele; alterações visuais; sensação de alteração de temperatura do corpo (incluindo sensação de calor e sensação de frio); placas espessadas da pele vermelhas e descamação.
- » outros efeitos adversos que foram comunicados (frequência desconhecida) incluem: perda de memória, humor alterado ou depressivo, perda de energia, sensação geral de mal-estar; infecção bacteriana da pele; monilíase oral; bolhas, quistos na pele, pele oleosa, adelgaçamento da pele, manchas escuras da pele, descoloração da pele; sensibilidade aumentada da pele; sensibilidade dentária, hemorragia (sangramento), sensibilidade e aumento do tamanho das gengivas; boca seca, garganta inflamada e aftas; tremores; dor e inchaço de articulações (gota); fraqueza muscular; inconsciência; dificuldade e dor ao urinar, sensação exagerada de necessidade de urinar; produção de urina frequente, cor anormal da urina; sensação de endurecimento do peito, períodos menstruais extensos, inchaço dos mamilos; dores de cabeça graves, acompanhadas por náuseas, vômitos



INSTITUTO WALFREDO GUEDES PEREIRA

e sensibilidade à luz; azia; desenvolvimento mamário nos homens; síndrome das pernas inquietas (uma vontade irresistível de mover uma parte do corpo, normalmente as pernas, acompanhada por sensações desconfortáveis).

- » contraindicado em casos de alergia (hipersensibilidade) aos componentes do medicamento;
- » risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem e com o uso concomitante de outros medicamentos.
- » Devo informar ao meu médico qualquer uso de medicamentos, suplementos nutricionais ou produtos naturais durante o uso do nilotinibe.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

() Sim () Não

Local: _____		Data: _____	
Nome do paciente: _____			
Cartão Nacional de Saúde: _____			
Nome de responsável legal: _____			
Documento de identificação do responsável legal: _____			
Assinatura do responsável legal ou do paciente			
Médico responsável:	CRM:	UF:	
Assinatura e carimbo do médico			
Data: _____			

Observação: Este Termo é obrigatório ao início do tratamento e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada no prontuário, e a outra entregue ao usuário ou ao seu responsável legal.



TRATAMENTO DA LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM MESILATO DE IMATINIBE

Portaria SAS/MS nº 114, de 10 de fevereiro de 2012.

INTRODUÇÃO

A Leucemia Mielóide Crônica (LMC) é uma doença mieloproliferativa clonal da célula precursora hematopoética, associada a translocação cromossômica 9;22, que resulta na formação do Cromossoma Philadelphia (1,2). A translocação do cromossoma 9 conduz à fusão entre a porção do gene BCR do cromossoma 22 e o segmento do gene ABL do cromossoma 9. Esse gene quimérico direciona a síntese de uma nova fosfoproteína com elevada atividade tirosinoquinase, responsável pela etiopatogenia da LMC(1).

A LMC tipicamente progride em três fases: fase crônica (FC), fase acelerada ou de transformação (FT) e uma fase terminal denominada fase aguda ou blástica (FB).

Em crianças a LMC é de ocorrência rara, representando menos do que 10% de todos os casos de LMC e menos de 3% de todas as leucemias na infância, com 0,7 casos/milhão/ano, na faixa etária entre 1 a 14 anos de idade. Essa incidência aumenta para 1,2 /milhão/ano na adolescência. O diagnóstico, em geral, é feito na idade entre 11 e 12 anos (variação de 1-18 anos), sendo que 10% dos casos encontram-se em fase avançada(3).

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

» **C92.1 Leucemia Mieloide Crônica**

Diagnóstico

O diagnóstico de LMC é dado mediante a anamnese, exame físico, hemograma, plaquetometria, mielograma ou biópsia de medula óssea e exame de citogenética positivo para o Cromossoma Philadelphia (Ph+) em amostra de medula óssea ou exame de biologia molecular positivo em sangue periférico para o oncogene BCR-ABL.

E os achados clínicos e laboratoriais caracterizam as fases evolutivas:

CLASSIFICAÇÃO DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE DA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA(4):

A LMC-FC apresenta leucocitose ($12-1.000 \times 10^9/L$, com mediana de $100 \times 10^9/L$). Não há displasia significativa da medula óssea. Blastos, geralmente, estão abaixo de 2% da leucometria global. Basofilia absoluta está presente e eosinofilia é comum. Monocitose absoluta pode estar presente, porém com monócitos abaixo de 3%, exceto nos raros casos associados com BCR-ABL1 p190, podendo confundir com a leucemia mielomonocítica crônica. A plaquetometria varia entre normal e valores acima de $1.000 \times 10^9/L$. Trombocitopenia não é comum. Na biópsia de medula óssea a celularidade está aumentada devido ao padrão de maturação semelhante ao do sangue periférico. Blastos estão, geralmente, abaixo de 5% das células da medula óssea na FC e se 10% ou mais é indicativo de progressão da doença. Embora os megacariócitos possam estar normais ou discretamente diminuídos em número, 40%-50% dos pacientes apresentam moderada a intensa hiperplasia megacariocítica. A biópsia inicial da medula óssea mostra moderada a marcada fibrose reticulínica em aproximadamente 30% dos casos, que é correlacionada com número aumentado de megacariócitos e aumento do volume do baço e relacionados com um pior prognóstico.

A LMC-FT é diagnosticada por: 1) aumento persistente da leucometria ou da esplenomegalia não responsivo à terapia; 2) trombocitose (plaquetas $> 1.000 \times 10^9/L$) não responsiva à terapia; 3) trombocitopenia persistente ($< 100 \times 10^9/L$) não relacionada à terapia; 4) evolução citogenética clonal ocorrendo após a cariotipagem diagnóstica; 5) 20% ou mais de basófilos no sangue periférico; e 6) 10%-19% de mieloblastos no sangue periférico ou na medula óssea. (A LMC-FT traduz a resistência à terapia convencional. Os critérios 1-4 estão mais associados à transição da FC para a FT, enquanto os critérios 5 e 6 são mais indicativos de uma transição entre a FT e a FB. Embora modificações e novas sugestões desses critérios venham sendo sugeridos, recomenda-se que sejam considerados como progressão de doença.)



A LMC-FB é diagnosticada quando: 1) a quantidade de blastos é igual ou maior do que 20% no sangue periférico ou $\geq 20\%$ das células nucleadas da medula óssea ou 2) quando há proliferação blástica extra-medular.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

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

- » Idade inferior 19 anos;
- » diagnóstico firmado de LMC em qualquer das três fases, por hemograma, plaquetometria e mielograma ou biópsia de medula óssea;
- » exame de citogenética positivo para o Cromossoma Philadelphia (Ph+) em amostra de medula óssea ou exame de biologia molecular positivo em sangue periférico para o oncogene BCR-ABL;
- » exame de Beta-HCG negativo na suspeita de gravidez; e
- » na primeira linha de tratamento de qualquer das três fases da LMC ou na recaída (hematológica, citogenética ou molecular) após transplante de células-tronco hematopoéticas ou na recaída (hematológica, citogenética ou molecular) ou na intolerância ao Interferon alfa.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- » Paciente com resultado de negativo para o cromossoma Philadelphia no exame de citogenética ou seu correspondente BCR-ABL em exame de biologia molecular; ou
- » paciente com teste de gravidez positivo. (O Interferon alfa é uma opção nesses casos.)

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 seu monitoramento laboratorial.

Tratamento

O transplante de medula óssea (TMO) continua a ser o único tratamento curativo da LMC. Entretanto, nem todos os pacientes dispõem de doadores.

O tratamento da criança ou adolescente com LMC-FC com Hidroxiuréia seguido por Interferon alfa com ou sem Citosina arabinosídeo promove 58% de remissão hematológica completa (RHC), 50% de remissão citogenética major (RCM), 14% de remissão citogenética completa (RCC) e 60% de sobrevida global (SG) em 8 anos (3).

Nos últimos dez anos, o Mesilato de Imatinibe, um inibidor seletivo da BCR-ABL quinase, tem sido utilizado no tratamento no adulto com LMC no Brasil (2).

Uma revisão de quatro estudos (3), com um total de aproximadamente 150 crianças com LMC-FC que receberam imatinibe como primeira linha de tratamento, mostrou um percentual de RHC de 96% e de RCC de 69%, após 1 ano. O *Children's Oncology Group* (COG) foi o primeiro a relatar um estudo de fase I com 31 crianças e adolescentes que receberem imatinibe após falha ao Interferon alfa. Houve também resposta nas fases mais avançadas, mas essas respostas não foram prolongadas (3). Um estudo francês, de fase IV, com 44 crianças uma duração mediana de 16 meses (1-67 meses), relatou um percentual de RHC de 86% e 98% aos 3 meses e 6 meses, respectivamente, enquanto 62% dos pacientes apresentaram RCC aos 12 meses de tratamento (5).

Embora o Imatinibe tenha aumentado o tempo de fase crônica da LMC, ainda não existem evidências que este medicamento promova a cura da LMC.

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 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-dismetil, 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.

ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO E DOSES:

Após controle hematológico, com o uso da Hidroxiuréia por via oral na dose de 30-40mg/kg/dia, com ajustes da dose de acordo com a redução da leucometria global para aproximadamente 20.000/mm³, indica-se o Mesilato de Imatinibe nas seguintes posologias(3):

- » LMC-Fase Crônica – 300mg/m²/dia (com arredondamento de dose para a centena mais próxima e dose máxima diária de 400mg) por via oral, 1 vez ao dia e após a maior refeição do dia.
- » LMC-Fase de Transformação – 400mg/m²/dia (com arredondamento de dose para a centena mais próxima e dose máxima diária de 600mg) via oral, 1 vez ao dia e após a maior refeição do dia.
- » LMC-Fase Blástica – 500mg/m²/dia (com arredondamento de dose para a centena mais próxima e dose máxima diária de 800mg quando não associado à quimioterapia endovenosa), por via oral, uma vez ao dia e após a maior refeição do dia.

RESPOSTA TERAPÊUTICA:

A avaliação da resposta terapêutica ao Mesilato de Imatinibe deve considerar os seguintes critérios e definições:

Resposta Hematológica Completa (RHC):

- » Leucometria < 10 x 10⁹/L
- » Basófilos < 5%
- » Nenhum mielócito, pró-mielócito ou mieloblasto na contagem diferencial.
- » Contagem de plaquetas < 450 x 10⁹/L
- » Baço impalpável

Resposta Citogenética (RC):

- » Completa (RCC): ausência do cromossoma Ph+
- » Parcial (RCP): 1% a 35% de metáfases Ph+

- » Menor (RCm): 36% a 65% de metáfases Ph+
- » Mínima (RCmin): 66% a 95% de metáfases Ph+
- » Sem resposta: > 95% de metáfases Ph+

Resposta Molecular (RMo):

- » Completa (RMoC): transcritos de RNAm do BCR-ABL indetectáveis pelo PCR Real Time ou Nested em duas amostras de sangue consecutivas de adequada qualidade (sensibilidade > 104).
- » Major (RMoM): Razão BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$ na escala internacional.

Definições de resposta ótima ao Imatinibe:

- » Em 3 meses – Atingir RHC e RCm (Ph+ $\leq 65\%$).
- » Em 6 meses – Atingir pelo menos RCP (Ph+ $\leq 35\%$).
- » Em 12 meses – Atingir RCC .
- » Em 18 meses – Atingir RMoM (BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$ (escala internacional).
- » Em qualquer momento – Manter ou melhorar a RMoM.

Definições de resposta sub-ótima ao Imatinibe:

- » Em 3 meses – sem resposta citogenética (Ph+ > 95%).
- » Em 6 meses – não atingir RCP (Ph+ > 35%).
- » Em 12 meses – RCP (Ph+ 1% a 35%).
- » Em 18 meses – menos que RMoM.
- » Em qualquer momento – perda da RMoM.

Definições de falha ao Imatinibe:

- » Em 3 meses – Não atingir RHC.
- » Em 6 meses – Sem resposta citogenética (Ph+ > 95%).
- » Em 12 meses – Não atingir RCP (Ph+ > 35%).
- » Em 18 meses – Não atingir RCC.



- » Em qualquer momento – perder RHC, perder RCC e aparecimento de alterações cromossômicas
- » complexas/Ph+.

EFEITOS ADVERSOS:

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.

TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

Conforme orientação do *European LeukemiaNet 2009* (<http://www.leukemia-net.org>), o Mesilato de Imatinibe deve ser mantido enquanto se mantenha o benefício esperado nos casos de pacientes adultos com LMC, até que novos resultados dos protocolos clínicos definam qual população de pacientes poderá suspendê-lo (6). Para os pacientes pediátricos, recomenda-se, atualmente, manter o Imatinibe durante 2 anos de remissão molecular completa



mantida. A suspensão após 24 meses exige controle mensal por exame de biologia molecular no sangue periférico. Casos de recaída serão novamente tratados com Imatinibe, já que a sensibilidade a este medicamento é mantida, sugerindo que sua interrupção não leva ao fenômeno de resistência adquirida (14,15).

A suspensão do tratamento deve-se dar-se nas seguintes condições:

- » Resposta sub-ótima e falha ao Imatinibe.
- » Falta de adesão ao tratamento.
- » A ocorrência de intolerância (toxicidade de grau 3 e 4, segundo os critérios de Graduação do NCI/EUA) indica a suspensão temporária do medicamento em uso, dando-se o retorno a ele, com menor dose do que a anteriormente utilizada. Se esta dose menor ficar aquém da mínima dose efetiva terapêutica, deve-se suspender definitivamente o medicamento, passando-se para a linha terapêutica seguinte.
- » O imatinibe não pode ser utilizado tanto na concepção quanto na gestação por ser teratogênico em ratos.

MONITORIZAÇÃO

A monitoração exige hemograma com contagem diferencial, mielograma com citogenética e biologia molecular do sangue periférico para medir os níveis do transcrito BCR-ABL.

Hemograma com contagem diferencial deve ser realizado com 1-2 semanas durante os três primeiros meses até a remissão hematológica completa (RHC) ter sido atingida. Depois, mensalmente.

Mielograma com citogenética no 3º e 6º meses, depois a cada 6 meses até que seja atingida a RCC. Ao atingir esta, dever-se-á manter a quantificação do BCR-ABL a cada três meses. Em caso de RMoC, realizar mielograma com citogenética anualmente.

REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Doentes com menos de 19 anos e diagnóstico de Leucemia Mieloide Crônica 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, 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, não podendo, assim, ser autorizada APAC, quando o seu uso é isolado. Neste caso, o atendimento ambulatorial pode ser ressarcido como consulta especializada.

NOTA 3 – Em caso de Leucemia Mieloide Crônica em fase blástica, o uso do Mesilato de Imatinibe pode ser associado a outros antineoplásicos e, assim, o fornecimento do Imatinibe 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 Mieloide Crônica:

- » 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)
- » 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 – 4^a linha (terceira recidiva)

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal sobre os potenciais ris efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento Mesilato de Imatinibe preconizado.



TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

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 Mieloide Crônica, que apresenta o 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.

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 antitêrmicos, 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 secretarias de saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento ou do(a) meu(minha) filho(a), desde que assegurado o anonimato.

() Sim () Não

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

LEUCEMIA MIELÓDE AGUDA DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Portaria SAS/MS nº 840, de 8 de setembro de 2014.

INTRODUÇÃO

A leucemia mieloide aguda (LMA) consiste de um grupo heterogêneo de neoplasias malignas relacionado com as células hematopoéticas, representando um dos tipos mais comuns da leucemia em adultos. A incidência da LMA aumenta significativamente com o progredir da idade. Em crianças menores de 15 anos de idade, ela representa 15%- 20% dos diagnósticos das leucemias agudas. Na pediatria, a incidência anual é de 0,7 caso novo por 100.000 crianças abaixo de 18 anos de idade. Há um pequeno pico durante os dois primeiros anos de vida e um acréscimo após os 13 anos de idade. A LMA é caracterizada por uma transformação clonal das células precursoras hematopoéticas, mediante processo de múltiplas etapas, por meio da aquisição de rearranjos cromossômicos ou diferentes mutações genéticas, acrescida de diminuição da velocidade de autodestruição e parada na diferenciação celular. Mais de vinte diferentes anomalias cromossômicas foram identificadas na LMA *de novo*, em alta porcentagem de crianças (70%- 85%). A medula óssea e o sangue periférico são principalmente caracterizados por leucocitose com predomínio de células imaturas, mormente os blastos. Assim que as células imaturas se acumulam na medula óssea, elas substituem as células hematopoéticas normais, resultando numa insuficiência funcional da medula óssea e, conseqüentemente, sangramento, anemia e infecção (1-129).

A LMA também pode ser causada por exposição à radiação ionizante e substâncias que danificam o DNA, mas é incomum nos pacientes adultos e crianças, uma clara história de contato com carcinógenos conhecidos (29,39,67,86,121).

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.



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

- » C92.0 Leucemia mieloide aguda - Exclui: exacerbação aguda de leucemia mieloide crônica (C92.1)
- » C92.3 Sarcoma mieloide (Cloroma, Sarcoma granulocítico)
- » C92.4 Leucemia promielocítica aguda
- » C92.5 Leucemia mielomonocítica aguda
- » C92.7 Outras leucemias mieloides
- » C93.0 Leucemia monocítica aguda - Exclui: exacerbação aguda de leucemia monocítica crônica (C93.1)
- » C93.7 Outras leucemias monocíticas
- » C94.0 Eritremia e eritroleucemia agudas (Doença de Di Guglielmo)
- » C94.2 Leucemia megacarioblástica aguda - megacarioblástica (aguda), megacariocítica (aguda)
- » C94.3 Leucemia de mastócitos

CLASSIFICAÇÃO CITOPATOLÓGICA E CITOGENÉTICA

A LMA é classificada com base na morfologia de acordo com a Classificação FAB (Franco-Americano-Britânica), nos subtipos FAB-M0 – FAB-M7. A citoquímica, imunofenotipagem e, especialmente, métodos citogenéticos e de genética molecular são importantes para se estabelecer um diagnóstico correto (121).

As tabelas 1 e 2 resumem, respectivamente, a classificação pela Organização Mundial da Saúde e a classificação citogenética utilizada por grupos de estudos internacionais.

**Tabela 1 - Classificação OMS da LMA modificada a partir de 2008 (121)**

LMA com anormalidades genéticas recorrentes
» LMA com t(8;21)(q22;q22); AML 1/ETO
» LMA com inv(16)(p13;q22) ou t(16;16)(p13;q22); CBFbeta/MYH11
» Leucemia promielocítica aguda com t(15;17)(q22;q12); PML/RARalpha (FAB-tipo: M3 e M3v) LMA com anomalia
» 11q23; rearranjos MLL/XX
LMA com displasia de multilinhagens
» LMA sem mielodisplasia (MDS) anterior LMA
» após MDS
LMA e MDS associada à terapia
» LMA após terapia com alquilantes
» LMA após terapia com inibidores da topoisomerase Outros tipos
»
LMA não classificável nos grupos acima
» LMA com mínima diferenciação (FAB M0) LMA
» sem maturação (FAB M1)
» LMA com maturação (FAB M2)
» Leucemia mielomonocítica aguda (LMMoA) (FAB M4) LMMoA
» com eosinofilia anormal (FAB M4Eo) Leucemia monoblástica
» aguda (FAB M5a)
» Leucemia monocítica aguda (FAB M5b) Leucemia
» eritroide aguda (FAB M6) Leucemia megacarioblástica
» aguda (FAB M7) Leucemia basofílica aguda (FAB M2
» Baso) Panmielose aguda com mielofibrose
»
Sarcoma mieloide
Proliferações mieloides relacionadas com Síndrome de Down
Neoplasia de células dentríticas blástica plasmocitoide

Tabela 2 - Classificação citogenética (12)

PARÂMETRO	GERMAN AMLCG	SWOG/ECOG	CALGB
Favorável	t(15;17), t(8;21), inv(16)t(16;16)	t(15;17), t(8;21) (faltando) del(9q), cariótipos complexos (ie, 3 ou mais anl não relac.)	t(15;17), t(8;21), inv(16)t(16;16), inv(16)t(16;16)/del(16q),
Intermediário	cariótipo normal, outro não complexo	cariótipo normal, + 6, +8, -Y, del(12p)	cariótipo normal outro não complexo
Desfavorável ou adverso	inv(3)/t(3;3), -5/del(5q), -7/del(7q), anl(11q23), del(12p), anl(17p), cariótipos complexos (3 ou mais anl não relac.)	anl(3q), (9q), (11q), (21q), anl(17p), -5/del(5q), -7/del(7q), t(6;9), t(9;22), cariótipos complexos (3 ou mais anl não relac.)	inv(3)/t(3;3), -7, t(6;9), t(6;11), t(11;19), +8, cariótipos complexos (3 ou mais anl não relac.) (excl. aqueles com alterações favoráveis)



AMLCG: Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group; SWOG: Southwest Oncology Group; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; CALGB: Cancer and Leukemia Group B; não relac.: não relacionado; anl: anormalidades.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- » Doentes com até 19 incompletos; e
- » Observância dos critérios mínimos para o diagnóstico de LMA.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Para os doentes com 19 anos ou mais anos dever-se-ão observar as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas da Leucemia Mieloide Aguda do Adulto.

AVALIAÇÃO E CLASSIFICAÇÃO PROGNÓSTICA

O prognóstico dos pacientes com LMA é atualmente baseado na presença ou ausência de anormalidades citogenéticas e moleculares. O Sistema Europeu de Prognóstico Leukemia Net (ELN) categoriza os pacientes em um dos quatro grupos de risco, com relação ao risco de recaída, sobrevida livre de doença e sobrevida global: favorável, intermediário-1, intermediário-2 e adverso (Tabela 3). LMA com t(8;21)(q22;q22) (RUNX1-RUNX1T1), t(15;17) (PML- RARalfa), e inv(16)(p13;q22)(p13.1;q22) (CBFB-MYH11), comumente referido como fator central de ligação (CBF)- LMA, corresponde aproximadamente a 15% das LMA e cursa com um prognóstico relativamente favorável, em termos de remissão a longo prazo. Mutações no DNMT3A, TET2, e ASXL1 estão emergindo como importantes fatores de prognóstico adverso, em subgrupos de pacientes com LMA, independentes das mutações FLT3. Mutações nas vias metabólicas dos genes IDH1 e IDH2 foram identificadas em 25%-30% dos pacientes com LMA citogeneticamente normal. As mutações na posição R140 estão associadas com melhor sobrevida no subgrupo de FLT3-ITD não mutante, mas mutações na posição R172 conferem resultados significativamente inferiores, ilustrando a importância de mutações concomitantes e da posição de mutação em determinar o impacto prognóstico do gene mutante. Cariótipos favoráveis ocorrem em maior porcentagem nas crianças do que nos adultos, e as incidências como também as taxas de sobrevida diminuem com o avançar da idade nos adultos, indicando que a idade tem grande impacto

sobre o resultado dos grupos citogenéticos definidos. (2,12,19,20,23,32,42,57,79,98,100). Portanto, os relatos com dados citogenéticos de adultos não são diretamente aplicáveis às crianças (5,12,19,42,57,74).

Tabela 3 – Sistema europeu de prognóstico *Leukemia Net* (Eln)(98)

GRUPO GENÉTICO	SUBGRUPOS
Favorável	t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13;q22) ou t(16;16)(p13.1;q22) CBFB-MYH11, mutação NPM1 sem FLT3-ITD (cariótipo normal), mutação CEBPA (cariótipo normal)
Intermediário-1 (*)	mutação NPM1 e FLT3-ITD (cariótipo normal) wild-type NPM1 e FLT3-ITD (cariótipo normal) wild-type NPM1 sem FLT3-ITD (cariótipo normal)
Intermediário-2	t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL anorm. citogenéticas outras que não favorável ou adversa (**)
Adverso	Inv(3)(q21;q26.2) ou t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EV11, t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214; t(v;11)(v;q23); rearranjo MLL; -5 ou del(5q); -7; an(17p); cariótipo complexo (***)

(*) Inclui todas as leucemias mieloides agudas com cariótipo normal, exceto aquelas incluídas no subgrupo favorável; a maioria dos casos está associada com pobre prognóstico, mas eles devem ser relatados separadamente em virtude da potencial resposta diferente ao tratamento. (**) Para a maioria das anormalidades, números adequados não foram estudados para tirar conclusões com relação ao seu significado prognóstico. (***) Três ou mais anormalidades cromossômicas na ausência de uma das translocações recorrentes ou inversões designadas pela OMS, isto é, t(15;17), t(8;21), inv(16) ou t(16;16), t(9;11), t(v;11)(v;q23), t(6;9), inv(3) ou t(3;3); indicam quantos casos de cariótipos complexos têm envolvimento dos braços dos cromossomos 5q, 7q e 17p.

Um dos primeiros genes identificados como sendo comumente mutante na LMA foi o receptor-3 da tirosinoquinase (FLT3, localizado no cromossoma 13q12) fms-like. Na análise multivariada, a presença da mutação da duplicação tandem interna do FLT3 (FLT3-ITD) e alta expressão do BAALC (*Brain and Acute Leukemia, Cytoplasmic*) foram genes identificados como fatores independentes do prognóstico, associadas com inferior sobrevida livre de eventos nos pacientes de LMA. Uma análise recente do estado mutante dos genes FLT3 e NPM1 ao diagnóstico mostrou ser importante para a correta estratificação do prognóstico de pacientes pediátricos com LMA, e a análise do nível da expressão gênica pelo menos do BAALC pode adicionar informação importante no prognóstico (75,77).

Adicionalmente a citogenética favorável, a resposta precoce à terapia de indução (menos de 15% de blastos na medula óssea, no dia 15), está associada com um prognóstico favorável. Como resultado da intensa colaboração da pesquisa clínica sobre o câncer pediátrico por grupos cooperativos no mundo inteiro, a taxa de cura na LMA da criança melhorou consideravelmente nas últimas três décadas. Atualmente, 90% de todos os pacientes na idade pediátrica alcançam a remissão completa, e aproximadamente 60%-70% se tornam

sobreviventes a longo prazo. Resultados significativamente inferiores ainda são observados nos pacientes adultos.

Recente avaliação das recomendações do ELN, em um coorte independente com 954 pacientes adultos com LMA *de novo*, não encontrou diferenças na evolução para os subgrupos intermediário-1 versus intermediário-2. Assim, o sistema ELN foi revisado e os subgrupos foram sugeridos como: favorável (leucemia CBF, ou citogenéticas intermediárias com mutação NPM1 ou mutação CEBPA bialélica), intermediário-I (citogenéticas intermediárias), intermediário-II (citogenéticas intermediárias e pelo menos um dos seguintes: MLL-PTD, mutação RUNX1, FLT3-IT/wt razão igual ou maior que 0,5) e adverso (citogenéticas adversas).

Estudo colaborativo internacional identificou, recentemente, uma assinatura genética comum composta de 24 genes, como fator prognóstico independente da sobrevida nos pacientes com LMA. Os autores mostraram que esta classificação de risco integrada, incorporando esta assinatura gênica, poderia melhorar substancialmente a amplamente aceita classificação de risco ELN da LMA, provendo um melhor panorama para a estratificação de risco e prognóstico para os pacientes com LMA (4,62,78).

TRATAMENTO E MONITORIZAÇÃO TERAPÊUTICA

O tratamento da LMA tem duas fases – indução e consolidação, que poderá 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 $1.000/\text{mm}^3$, e contagem de plaquetas acima de $100.000/\text{mm}^3$. A consolidação visa a eliminar as células leucêmicas residuais que persistem após a indução.

Os medicamentos usados no tratamento da LMA mudaram pouco, mas o aperfeiçoamento da sua administração e notáveis avanços na terapia de suporte permitiram a otimização da administração da terapia intensiva, com menores morbidade e mortalidade. Deste modo, a melhora é devida principalmente ao 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.

Uma melhor terapia de resgate pós-recaída e o concomitante desenvolvimento de novos agentes alvo- moleculares, para uso em combinação com outros quimioterápicos antineoplásicos, também têm contribuído para a melhoria na sobrevida global dos doentes. O tratamento da LMA em crianças consiste numa terapia de indução, que é baseada em esquema com antraciclina, citarabina e etoposido, seguido por alguns cursos de quimioterapia de consolidação. As possibilidades para a consolidação são 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. As indicações de TCTH devem observar os critérios do Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes.

Os esquemas de tratamento diferem em muitos aspectos, incluindo as doses cumulativas dos medicamentos, a escolha das antraciclinas (ou também antracenedionas), o número e a intensidade dos blocos de tratamento e a quimioterapia intratecal utilizada na terapia preventiva do acometimento do sistema nervoso central (SNC). Apesar das várias estratégias, os resultados têm se tornado relativamente semelhantes. Aqueles relatados do recente estudo LMA02 mostraram que uma sobrevida de 90% pode ser alcançada pelas crianças com LMA de baixo risco, definido por características genéticas, que se aproximam com a evolução dos doentes de leucemia linfóide aguda de baixo risco.

A maioria dos estudos clínicos de grupos pediátricos utiliza a quimioterapia intratecal na prevenção da leucemia no SNC, empregando um ou três medicamentos e em várias doses. No entanto, nem todos os grupos pediátricos utilizam esta terapia intratecal em suas condutas rotineiras. No estudo do *Children's Oncology Group*, foi mostrado que não houve diferença na sobrevida global dos doentes de LMA com acometimento do SNC ao diagnóstico, em comparação com aqueles sem esse acometimento, mas eles receberam a radioterapia no SNC, pois apresentavam maior risco de recaída isolada no SNC, indicando uma necessidade de se investigar uma terapia mais agressiva dirigida ao SNC para esses pacientes (1,4,6,7,9,30,39-41,44,49,51).

A terapia de manutenção já não é mais usada no tratamento da LMA de pacientes na faixa etária pediátrica, por ter falhado na demonstração dos benefícios, exceto nos estudos BFM. Em um estudo piloto do *Children's Oncology Group* (AAML03P1), o gentuzumabe ozogamicina, um agente anticorpo-alvo humanizado anti-CD33, em combinação com a quimioterapia intensiva durante a indução da remissão e intensificação pós-remissão, se mostrou viável e seguro em crianças com LMA *de novo* com taxas de sobrevida comparáveis aos resultados recentemente publicados de estudos clínicos. Este medicamento, no entanto, foi retirado do mercado em junho de 2010 por causa de um estudo clínico realizado em pacientes adultos pelo *Southwest Oncology Group* (SWOG S0106)(19), que demonstrou que o medicamento aumentou o óbito dos pacientes e nenhum benefício pôde ser alcançado em relação às terapias convencionais do câncer (1,6,16,18,21,35,58,66,80,90,93,102-104,120,124).

Terapia dos pacientes pediátricos com LMA do subtipo promielocítico (lpma)

A leucemia promielocítica aguda (LPMA) é uma forma rara da LMA, representando apenas 5%-8% da LMA pediátrica. De acordo com a classificação FAB, a LPMA é chamada de M3 ou M3V (variante). Citogeneticamente, a LPMA é caracterizada pela aberração cromossômica específica t(15;17), que resulta na fusão entre o gene da leucemia promielocítica (PML, sigla em Inglês) no cromossoma 15 e o gene do

receptor-alfa ácido retinoico (RAR- alfa) no cromossoma 17, resultando na proteína de fusão PML RAR-alfa. O gene de fusão leva a um bloqueio na diferenciação, com acúmulo de células granulocíticas em fase promielocítica na medula óssea e no sangue periférico. A desintegração destas células com a liberação de proteínas pró-coagulantes causa uma coagulopatia grave, e há risco de vida com a coagulação intravascular disseminada, bem como o risco de fibrinólise primária. Comparando com os outros tipos de LMA, na LPMA a leucopenia é significativamente mais comum, a hepatoesplenomegalia é menos comum e é raro o acometimento do sistema nervoso central pela leucemia. Nas duas últimas décadas, esta doença, antes rapidamente fatal, foi transformada na leucemia aguda mais curável. Comparativamente aos adultos, a LPMA em crianças é caracterizada por maior incidência de hiperleucocitose, maior incidência da morfologia microgranular com múltiplos bastões de Auer e pela ocorrência mais frequente das isoformas PML RAR-alfa bcr2 e bcr3(27,117,130,131).

A LPMA é rara em lactentes e pacientes pediátricos, de modo que os protocolos de tratamento são baseados principalmente na experiência com a LMA do adulto. A presença da proteína de fusão PML RAR-alfa fundamenta o uso do ácido transretinoico (ATRA), que ultrapassa o bloqueio de diferenciação, evitando, assim, a destruição das células e resultando em maior diferenciação das células leucêmicas em granulócitos maduros e, adicionalmente, numa rápida resolução da coagulopatia com risco de vida. O padrão atual do tratamento, tanto para adultos como crianças com LPMA, é considerado ser a indução concomitante com ATRA e quimioterapia baseada em antraciclinas (p. ex., idarrubicina/mitoxantrona ou daunorrubicina). Isto é então seguido por 2 ou 3 ciclos de terapia de consolidação, baseados em antraciclinas.

Enquanto que a maioria dos grupos não faz uso da terapia de manutenção para os outros tipos de LMA, esta manutenção com ATRA, associada ou não à quimioterapia de baixa dose (p. ex., 6-mercaptopurina e metotrexato) foi estabelecida como terapia padrão na LPMA. Esta conduta terapêutica resultou na primeira remissão completa (RC1) em mais de 90% dos casos e sobrevida livre de doença em 5 anos de aproximadamente 80%. No entanto, os sintomas de pseudotumor cerebral e outros sintomas relacionados ao ATRA (síndrome do ATRA) são mais frequentemente observados em crianças do que em adultos, e a alta dose cumulativa das antraciclinas pode resultar no aumento da cardiotoxicidade tardia em crianças. Para reduzir estes riscos com sucesso, alguns grupos usaram dose reduzida do ATRA (p. ex. 25mg/m² ao invés de 45 mg/m²).

Recentemente, o grupo de estudos da LMA-BFM recomendou quimioterapia baseada na combinação antraciclina-citarabina para o tratamento da LPMA pediátrica, com dose cumulativa reduzida de antraciclina (350 mg/m²) combinada com o ATRA para reduzir sequelas a longo prazo, tal como a cardiotoxicidade. Os dados atuais sugerem que a adição de alta dose de citarabina a daunorrubicina, em pacientes de alto risco, pode resultar numa tendência para melhor sobrevida(132-142).



Ao diagnóstico, a contagem dos glóbulos brancos (GB) do sangue periférico foi identificada como o fator prognóstico mais importante do resultado terapêutico. O risco de recidiva permanece maior em crianças que inicialmente têm contagens altas dos GB (superiores a $5.000/\text{mm}^3$ ou $10.000/\text{mm}^3$) e pacientes com doença residual, no final dos cursos de consolidação. Nesses casos, a adição do trióxido de arsênio (ATO) na consolidação da indução e terapia de consolidação recentemente mostrou melhora estatística significativa na sobrevida livre de eventos e sobrevida livre de doença em crianças com LPMA. O ATO também mostrou atividade promissora no tratamento de primeira linha, como alternativa para a quimioterapia baseada na combinação do ATRA e antraciclinas. O ATO induz remissão completa sem imunossupressão e causa menos efeitos adversos. Recentemente, as indicações para a terapia com ATO têm sido feitas para o resgate de pacientes de LPMA recidivados após o tratamento de primeira linha. (143-151), porém essa indicação não se inclui em bula e nem tem registro para uso pediátrico.

O uso do ATRA fez da LPMA a leucemia mieloide aguda mais curável e, mesmo após uma recaída, a doença ainda é curável. No entanto, o ATO continua alvo de vários protocolos de pesquisa, inexistindo, até o momento, evidência da superioridade do ATO, comparado com a combinação do ATRA com antraciclina, na primeira indução de remissão, bem como na associação com citarabina e antraciclina na recaída que envolve o SNC. Em razão da sua atividade antileucêmica nos pacientes recidivados e do perfil de toxicidade relativamente favorável, o ATO pode ser uma opção de tratamento para os pacientes com recidiva da LPMA, porém, repete-se, essa indicação não se inclui em bula e nem tem registro para uso pediátrico. Dados recentes de um pequeno grupo de pacientes demonstrou que o ATO oral, particularmente na manutenção prolongada com o ATRA oral, pode evitar a necessidade do transplante de células-tronco na recaída da LPMA pediátrica. Outras condutas pesquisadas incluem os esquemas de quimioterapia (alta dose) utilizados no tratamento da LMA recidivada, usualmente combinado com ATRA, ATRA lipossomal ou retinoides sintéticos, transplante autólogo ou alogênico de células-tronco hematopoéticas e anticorpos monoclonais direcionados contra o CD33, como o gemtuzumabe ozogamicina (136,149,152-155).

O transplante de células-tronco hematopoéticas, autólogo ou alogênico, é terapia eficaz no tratamento de crianças com LPMA recidivada ou refratária. O auto-TCTH está associado com baixa mortalidade relacionada ao tratamento, enquanto que o alo-TCTH está associado com baixa incidência de recaída, sugerindo um forte efeito enxerto-versus-leucemia contra a LPMA residual.

Embora a maioria dos pacientes com LPMA tenha a doença de novo, um número aumentado de casos tem sido associado à exposição prévia à quimioterapia, em particular aos inibidores da topoisomerase II (tais como mitoxantrona, etoposido, doxorubicina e epirubicina) e outras classes de agentes citotóxicos (tais como agentes alquilantes e análogos dos nucleosídeos), bem como a radioterapia. O Grupo Europeu APL estima que



22% de todas as LPMA estejam relacionadas à terapia. A LPMA relacionada à terapia é sensível à terapia padrão, com nenhum caso visto de resistência ou recaída. A seleção com esquemas com menos quimioterapia pode ser uma maneira possível para melhorar os resultados para essa população crescente de pacientes (156-160).

Transplante de células progenitoras hematopoéticas no tratamento da LMA da criança e do adolescente.

Desde 1985, o alo-TCTH de doador irmão compatível tem sido amplamente recomendado para os pacientes com LMA recentemente diagnosticada, após a quimioterapia de indução. Isso resultou em um risco de recaída significativamente menor do que com a quimioterapia somente, como terapia de consolidação. No entanto, menos recaídas são frequentemente contrabalanceadas com a maior mortalidade relacionada ao tratamento e mais toxicidade aguda e a longo prazo causadas pelo alo-TCTH. Além disso, os doadores irmãos compatíveis estão disponíveis em cerca de um entre cada quatro pacientes, e a taxa de salvamento para a recaída após alo-TCTH em primeira remissão (RC1) é muitas vezes menor do que se a criança tivesse sido tratada somente com a quimioterapia.

Com base em uma revisão recente de vários estudos clínicos de fase III, o alo-TCTH não é mais recomendado para pacientes pediátricos com LMA recém-diagnosticada, e não é clara a eficácia nos pacientes de alto risco. O TCTH ainda é utilizado, no entanto, por alguns grupos, para os pacientes de risco padrão. Devido aos efeitos colaterais agudos e tardios mais graves, quando comparado com a quimioterapia, o alo-TCTH em RC1 para LMA pediátrica, em geral, não é recomendado. Subgrupos genéticos, no entanto, podem se beneficiar do alo-TCTH (21,30). O alo-TCTH com condicionamento de intensidade reduzida tem mostrado diminuir a toxicidade relacionada ao transplante e emergiu como uma opção atrativa de tratamento para os pacientes de alto risco. O papel da consolidação com altas doses de quimioterapia com auto-TCTH ainda é controverso (7,24,29,36,85,88,98,105,122). A duração da primeira remissão (RC1) tem um significativo impacto na terapia de salvamento para os pacientes recidivados. Pacientes com uma duração da RC1 maior que 12 meses são mais propensos de alcançarem uma resposta à quimioterapia de resgate com base em altas doses de citarabina, enquanto que uma RC1 com duração menor que 6 meses está associada com uma probabilidade inferior a 20% de alcançar uma segunda remissão completa.

A evolução das crianças com LMA se tornou promissora durante os últimos anos, e a relativamente alta taxa de mortalidade relacionada ao tratamento e as taxas de recaída, puderam ser nitidamente reduzidas. No entanto, as taxas de resposta e a sobrevida global ainda são inferiores às da leucemia linfoblástica aguda (LLA), e o prognóstico para os pacientes com leucemia refratária e para aqueles com primeira remissão curta, ainda é quase invariavelmente sombrio. Os pacientes com mutação ITD (*internal tandem duplication*) do gene receptor 3 da

tirosinoquinase (FLT3), subtipo M6 ou M7 FAB, LMA relacionada à síndrome mielodisplásica (MDS, sigla em Inglês), cariótipo com monossomia 7, ou doença persistente após 2 cursos de quimioterapia de indução convencional alcançam um resultado particularmente pobre.

Terapia dos pacientes pediátricos com LMA recidivada/refratária

O papel do alo-TCTH na LMA recidivada/refratária está bem estabelecido e foi recentemente confirmado como mandatório para a cura. A quimioterapia de reindução pode produzir uma segunda remissão completa (RC2), usualmente de curta duração, em 30%-60% dos pacientes recidivados. Como a maioria dos protocolos de LMA de primeira linha apresenta doses cumulativas elevadas de antraciclinas ou antracenedionas, os esquemas de tratamento para as doenças recorrentes devem limitar ou evitar o uso desta classe de agentes, particularmente se o tratamento de resgate incluir o alo-TCTH (31,69,81,97). Os pacientes com menor risco de recaída podem se beneficiar do tratamento de escalonamento, poupando-se dos efeitos colaterais adversos. O uso da irradiação craniana profilática do SNC e do tratamento de manutenção parece não ser indicado em geral e, portanto, a irradiação foi quase completamente abandonada (3,9,15,16,46,60,70,80,83,101,106,129).

Um número de agentes quimioterápicos utilizados com menor frequência mostrou atividade na LMA recidivada, incluindo a amsacrina, mitoxantrona, fludarabina, clofarabina, cladribina, troxacitabina, cloretazina, hemoharringtonina, diaziquona, idarrubicina, topotecano e etoposido, sendo que alguns desses agentes já são componentes combinados dos esquemas atuais. Terapias-alvo que são baseadas na exploração de eventos fisiopatológicos críticos para a leucemogênese também estão sob investigação. Tais terapias incluem inibidores da via de ativação de tirosinoquinase, tais como a farnesiltransferase (p. ex. tipifarnibe) e FLT3 (p. ex. sorafenibe, leustaurinibe e quizartinibe), inibidores da deacetilase-histona (p. ex. vorinostat) e inibidores de agentes DNA-hipometiladores (p. ex. decitabina, azacitidina), que promovem a transcrição de genes silenciados, inibidores da angiogênese (p. ex. bevacizumabe) e agentes anti-bcl-2, respectivamente. Os primeiros resultados com sorafenibe foram promissores em estudos realizados em adultos, mostrando posteriormente remissão prolongada também em pacientes pediátricos com LMA recidivada. É provável que a ótima aplicação destes agentes envolverá a combinação de inibidores e a quimioterapia, potencialmente com um alvo inibidor da rifamicina (m-TOR), tais como o everolimo ou temsirolimo. O gemtuzumabe ozogamicina (GO) é um novo anticorpo monoclonal anti-CD33 vinculado ao antibiótico antitumoral enedina, a caliqueamicina. De acordo com os dados do estudo de fase II de recaída da LMA 2001/02, o agente único gemtuzumabe ozogamicina serviu como tratamento de resgate favorável, para crianças com LMA refratária em primeira ou segunda recaída. No entanto, este fármaco foi retirado do mercado em junho de 2010 (22,34,44,45,50,64,69,97,99,107,125,126,128,129).

Apesar da grande melhoria nas taxas de sobrevida global, os pacientes com LMA ainda sofrem

recaídas e morrem por causa da doença. A maioria dos óbitos é decorrente da doença progressiva, mas 5%-15% dos pacientes morrem por complicações relacionadas ao tratamento, infecções ocorrentes no momento do diagnóstico e durante o tratamento e outros efeitos colaterais que se manifestam a longo prazo, devidos ao tratamento de alta intensidade. Portanto, é importante identificar a base genética subjacente à heterogeneidade clínica da doença, de modo que estratégias de tratamento alternativas possam ser desenvolvidas. Melhorias nas taxas de sobrevida da LMA provavelmente irão requerer a introdução de terapias individualizadas, em que medicamentos-alvo mais específicos para a leucemia sejam utilizados num esforço para impedir a progressão leucêmica, em combinação com o melhor tratamento de suporte, para prevenir óbitos precoces e relacionados ao tratamento (33,48,76,77,81,114).

Uma grande preocupação com as crianças é o desenvolvimento a longo prazo da toxicidade cardíaca, após exposição a altas doses de antracíclicos. A encapsulação das antraciclina é um método potencial do uso desses medicamentos, alternando assim, tanto a atividade anti-tumoral como o perfil dos efeitos colaterais. A daunorrubicina lipossomal demonstrou apresentar diferente farmacocinética, com um potencial para redução da dose limitante da cardiotoxicidade, em comparação com a daunorrubicina. Além do mais, foi relatado produzir alta área média sob os níveis da curva plasmática (AUC), devido à lenta distribuição do meio lipossomal dentro do organismo e, também, por reduzir a conversão da daunorrubicina para o tóxico, mas inativo, o daunorrubicinol (25,94,97). Recentemente, a combinação da fludarabina com citarabina e fator estimulante de colônias de granulócitos (FLAG) com doxorubicina lipossomal não peguilada, em crianças com LMA refratária à terapia de primeira linha, ou que recaíram após a quimioterapia ajustada ao risco, mostrou ser segura em termos de cardiotoxicidade aguda e necessita ser confirmada por estudos clínicos maiores e randomizados (6).

Casos especiais de LMA em pacientes pediátricos

Crianças com Síndrome de Down (SD) têm acentuada predisposição para leucemia, com um risco de 10 a 20 vezes, quando comparadas com crianças sem SD. Aquelas com SD que desenvolvem LMA usualmente o fazem entre 1 e 4 anos de idade, em geral após terem sofrido de doença mieloproliferativa transitória (DMT, antes referida como reação leucemoide) no período neonatal. Entre as crianças com SD que desenvolvem LMA, é notável a frequência da leucemia do subtipo megacariocítica aguda, que uniformemente abriga mutações somáticas no gene do fator de transcrição GATA1. Uma série de relatos concluiu que as crianças com SD tratadas de LMA tiveram resultado melhor do que as crianças que não apresentam SD. Em geral, a taxa de remissão é de aproximadamente 90% com uma sobrevida livre de eventos de aproximadamente 70%-80% e baixas taxas de recidivas, como 3%. As crianças com SD têm maior sensibilidade à citarabina e alcançam melhor resultado com o uso de esquemas quimioterápicos menos agressivos (30,104,127). Em relatório recente do *Japanese*



Children's Cancer and Leukemia Study Group (AML9805 Down Study), a quimioterapia contínua e combinada de alta dose de citarabina, com intensidade reduzida neste grupo, se mostrou eficaz em crianças com SD e com LMA (52,116).

A LMA secundária se refere ao desenvolvimento da LMA, tanto após a história de doença prévia (síndrome mielodisplásica, doença mieloproliferativa crônica) ou após o tratamento com quimioterapia (incluindo agentes alquilantes, inibidores da topoisomerase II - epipodofilotoxinas e antraciclinas - ou radiação) ou a exposição a carcinógenos ambientais. A magnitude do risco associado com esses fatores depende de diversas variáveis, incluindo o esquema de administração, os medicamentos concomitantes e fatores relacionados ao hospedeiro. Os resultados para este grupo de pacientes foram relatados como pobres em comparação com as pessoas que desenvolveram LMA *de novo*. Estes pacientes de LMA deverão ser incluídos em estudos de quimioterapia de primeira linha e deverão ser estratificados pelo status da doença pré-tratamento e história da exposição. Estudos recentes em adultos sobreviventes de câncer sugerem que, ao contrário das crenças anteriores, o resultado da LMA secundária não é necessariamente pior do que da LMA *de novo*, quando ajustada pelas características citogenéticas. Um sistema de classificação do prognóstico foi estabelecido para todos pacientes com LMA secundária, permitindo desenvolver futuras estratégias de tratamento (40,59,96,113,115).

Monitorização do tratamento dos pacientes pediátricos com LMA

Ao diagnóstico devem ser realizados os seguintes exames de rotina: hemograma completo, testes de coagulação (tempo de protrombina, tempo de tromplastina parcial ou tempo de trombina, fibrinogênio) e 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), para marcadores linfoides da Linhagem B (CD10, CD19, CD20, CD22, CD34, sIgM, cIgM e cCD79 alfa) e da Linhagem T (CD 2, sCD3, cCD3, CD5, CD7, CD34, HLA-DR, TdT, CD 1a, CD4, CD8, CD56, CD99), citogenética (convencional, de banda ou FISH) e biologia molecular. Provas de função hepática e renal deverão ser feitas antes do tratamento. Exames de imagem são recomendados na suspeita de acometimento extramedular.

Após o início da terapia, os controles laboratoriais das contagens do sangue periférico, perfil da coagulação/ fibrinólise e função renal deverão ser realizados a cada 1-2 dias, conforme as alterações presentes ao diagnóstico. Novo mielograma deverá ser procedido no dia 15 da terapia de indução, para a quantificação dos blastos leucêmicos. Se a contagem dos blastos for inferior a 5%, avaliado pela morfologia, o tratamento pode ser



adiado até a recuperação hematológica, tempo durante o qual é recomendado o controle semanal da medula óssea. Para pacientes com 5% ou mais de células blásticas, o prosseguimento da indução deve imediato. A avaliação da Doença Residual Mínima (DRM) no dia 15, por citometria de fluxo ou RQ-PCR, ainda não está definitivamente estabelecida na LMA, como já ocorre nos pacientes com LLA.

A estratificação do risco (no dia 15 da indução) permite classificar os pacientes em três grupos:

Respondedor

pobre (15% ou mais de células leucêmicas no D15 ou 5% ou mais no final da indução; Respondedor intermediário (5%-14,9% de células leucêmicas no D15) e Bom respondedor (pacientes com menos de 5% de células leucêmicas no D15). Aos pobres respondedores pode ser oferecido o TCTH, caso seja identificado algum doador compatível, aparentado ou não.

Ao final da terapia da indução, novo mielograma, exame de citogenética (no caso de se ter identificado alteração genética ao diagnóstico) e exame do líquido devem ser realizados para a definição do estado da Remissão Clínica (RC). A avaliação da DRM no final da indução da LMA ainda necessita de mais estudos, incluindo a escolha da técnica mais recomendada, prevalecendo até o momento o PCR em tempo real.

Exames cardiológicos de rotina, além dos testes de função hepática e renal, deverão ser realizados antes de cada bloco da consolidação da terapia. Por ocasião do término do tratamento, mielograma (com ou sem estudo citogenético) e exame do líquido são recomendados.

ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

No seguimento dos pacientes fora de terapia, é recomendado monitorar possível recidiva molecular naqueles doentes de LPMA, com periodicidade variável a cada 3-6 meses nos primeiros 2 anos de acompanhamento. Exame clínico e hemograma completo devem ser mensais durante o primeiro ano fora de terapia, a seguir a cada 2 meses por um ano, espaçando-se, a seguir, para cada 3-6 meses. Exames cardiológicos de rotina deverão ser realizados anualmente.



REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Doentes com menos de 19 anos e diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia com serviço de hematologia ou de oncologia pediátrica (com hematologia) 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, de laboratórios e de apoio social necessária para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados.

O hospital deve ter em suas próprias dependências o atendimento ambulatorial diário, com atendimento emergencial 24h/dia nos 7 dias da semana.

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, 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 adotadas 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 (para a quimioterapia da leucemia mieloide crônica, da leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo e do tumor do estroma gastrointestinal) e, até que se regularize o abastecimento do mercado, pela L-asparaginase (para a quimioterapia da leucemia e linfoma linfoblásticos), o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. (O Mesilato de Imatinibe e a L-asparaginase são comprados pelo Ministério da Saúde e dispensados aos hospitais habilitados em oncologia no SUS pela Assistência Farmacêutica das secretarias estaduais de saúde.) 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(s) medicamento(s) antineoplásico(s) é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

NOTA 2 - Os seguintes procedimentos da tabela do SUS são compatíveis com a quimioterapia de tumores de criança e adolescente, inclusive a Leucemia Mieloide 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);
- » 03.04.07.004-1 – Quimioterapia de Câncer na Infância e Adolescência – 3ª linha (segunda recidiva); e
- » 03.04.07.03-3 – Quimioterapia de Câncer na Infância e Adolescência – 4ª linha (terceira recidiva).

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 aos medicamentos e procedimentos utilizados para o diagnóstico e tratamento da leucemia mieloide aguda.

LEUCEMIA MIELÓDE AGUDA DO ADULTO

Portaria SAS/MS nº 705, de 12 de agosto de 2014

INTRODUÇÃO

As leucemias agudas resultam de uma transformação maligna das células hematopoéticas primitivas, seguida de uma proliferação clonal e consequente acúmulo dessas células transformadas. A Leucemia Mieloide Aguda (LMA) sofre, caracteristicamente, uma parada maturativa celular na fase de blastos ou promielócitos, levando à redução dos elementos normais no sangue periférico. As células apresentam marcadores mieloides específicos, incluindo bastões de Auer (grânulos aberrantes), alteração citoquímica (negro de Sudan, mieloperoxidase ou esterase não específica) e antígenos de superfície específicos. (1) O evento inicial que determina a proliferação neoplásica é desconhecido, mas é resultante de mutação somática e ocorre na célula-tronco (*stem cell*) comprometendo a maturação mieloide (2).

A incidência da LMA ajustada por idade é de 3,6 casos novos por 100.000 habitantes por ano, com uma idade mediana ao diagnóstico de 66 anos (3).

As deficiências da hematopoese na medula óssea, com a substituição das células normais por células imaturas que nela se acumulam, resultam numa insuficiência funcional da medula óssea que, em consequência, se expressa clinicamente por anemia, sangramento, infecções e síndrome de hiperviscosidade. A medula óssea e o sangue periférico são principalmente caracterizados por leucocitose com predomínio de células imaturas, mormente os blastos.

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

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

- » C92.0 Leucemia mieloide aguda - Exclui: exacerbação aguda de leucemia mieloide crônica (C92.1)



- » C92.3 Sarcoma mieloide (Cloroma, Sarcoma granulocítico)
- » C92.4 Leucemia promielocítica aguda
- » C92.5 Leucemia mielomonocítica aguda
- » C92.7 Outras leucemias mieloides
- » C93.0 Leucemia monocítica aguda - Exclui: exacerbação aguda de leucemia monocítica crônica (C93.1)
- » C93.7 Outras leucemias monocíticas
- » C94.0 Eritremia e eritroleucemia agudas (Doença de Di Guglielmo)
- » C94.2 Leucemia megacarioblástica aguda - megacarioblástica (aguda), megacariocítica (aguda)
- » C94.3 Leucemia de mastócitos

CLASSIFICAÇÃO DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE EM LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA

A primeira tentativa para classificar a LMA foi feita pelo Grupo FAB (Franco-Americano-Britânico), com base apenas na porcentagem dos blastos, na morfologia e no grau de diferenciação da linhagem celular. O grau de diferenciação dos sub-tipos FAB M0 – FAB M7 era realizado inicialmente pela citoquímica e posteriormente pela imunofenotipagem das células imaturas. A classificação FAB é baseada essencialmente no conteúdo granular e nos aspectos nucleares dos blastos.

Já a nova classificação da Organização Mundial da Saúde (5), baseada nas anormalidades citogenéticas ou na citogenética molecular, subdivide a LMA em diversas entidades genético-clínico-patológicas:

LMA com anormalidades genéticas recorrentes:

- » LMA com t(8;21)(q22;q22); AML 1/ETO
- » LMA com inv(16)(p13;q22); ou t(16;16)(p13;q22); CBFβ/MYH11
- » Leucemia promielocítica aguda com t(15;17)(q22;q12); PML/RARα - LMA com anomalia 11q23; rearranjos MLL/XX LMA com displasia de multilinhagens
- » LMA sem síndrome mielodisplásica (MDS) anterior
- » LMA após MDS

LMA e MDS associada a terapia

- » LMA após terapia com alquilante
- » LMA após inibidor da topoisomerase

» Outros tipos

LMA não classificáveis nos grupos acima

- » LMA com mínima diferenciação (FAB M0)
- » LMA sem maturação (FAB M1)
- » LMA com maturação (FAB M2)
- » Leucemia Promielocítica aguda (FAB M3) e variante (FAB M3v)
- » Leucemia Mielomonocítica Aguda (FAB M4)
- » Leucemia Mielomonocítica Aguda com eosinofilia (FAB M4Eo)
- » Leucemia Monoblástica Aguda (FAB M5a)
- » Leucemia Monocítica Aguda (FAB M5b)
- » Leucemia Eritroide Aguda (FAB M6)
- » Leucemia Megacarioblástica Aguda (FAB M7)
- » Leucemia Basofílica Aguda (FAB M2 baso)
- » Panmielose aguda com mielofibrose

Sarcoma mieloide

- » Proliferações mieloides relacionadas com síndrome de Down
- » Neoplasia de células dendríticas blástica plasmocitoide

Leucemias agudas de linhagem ambígua

- » Leucemia Aguda Indiferenciada
- » Leucemia Aguda de Fenótipo Misto com t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL 1
- » Leucemia Aguda de Fenótipo Misto com t(v;11q23); rearranjo MLL
- » Leucemia Aguda de Fenótipo Misto, B/mieloide, NOS
- » Leucemia Aguda de Fenótipo Misto, T/mieloide, NOS
- » Leucemia Aguda de Fenótipo Misto, NOS – tipos raros
- » Outras leucemias de linhagem ambígua

DIAGNÓTICO E AVALIAÇÃO PRÉ – TRATAMENTO

Os seguintes exames são a base do diagnóstico clínico:

- » hemograma completo com contagem diferencial;
- » citomorfologia das células blásticas, por microscopia ótica do sangue periférico (SP), medula óssea (MO) e líquido (LCR);
- » citoquímica (mieloperoxidase, negro de Sudam e esterase inespecífica) das células blásticas, como auxiliares ao diagnóstico;
- » biópsia de medula óssea no caso de aspirado medular “seco”;
- » imunofenotipagem das células blásticas do SP ou da MO;
- » avaliação citogenética convencional com um mínimo de 20 metáfases analisadas ou citogenética molecular com hibridização *in situ* por fluorescência (FISH); e
- » avaliação por biologia molecular preferencialmente da medula óssea.

A porcentagem de blastos exigida para o diagnóstico de LMA é 20% ou mais de mieloblastos ou monoblastos/ promonócitos ou megacarioblastos no SP ou na MO. Havendo menos do que 20% de blastos no SP ou na MO, o diagnóstico de LMA também pode ser feito quando há t(8;21)(q22;q22), inv(16)(p13.1q22), t(16;16)(p13.1;q22) ou t(15;17)(q22;q12). O diagnóstico de leucemia eritroide aguda é feito nos casos com 50% ou mais de precursores eritroides na MO, associado a 20% ou mais de blastos de células não eritroides da MO. Mieloblastos, monoblastos e megacarioblastos são incluídos na contagem dos blastos. Na LMA com diferenciação monocítica ou mielomonocítica, os monoblastos e promonócitos, mas não os monócitos



anormais, são considerados e contados como blastos. Eritroblastos não são contados como blastos, exceto no caso da leucemia eritroide pura.

Por sua vez, os seguintes itens visam a determinar a invasão leucêmica extramedular e as condições clínicas do doente:

- » anamnese e exame físico;
- » exames de coagulação, incluindo a dosagem de fibrinogênio;
- » dosagem bioquímica sérica: glicose, sódio, potássio, cálcio, creatinina, dosagens das transferases/
transaminases, fosfatase alcalina, DHL, bilirrubinas, ureia, proteína total, ácido úrico, colesterol total, triglicerídios, creatinofosfoquinase e enzimas pancreáticas;
- » punção lombar, se clinicamente indicada;
- » exames bacteriológicos de secreções e líquidos orgânicos, se clinicamente indicada;
- » testes sorológicos para hepatites A, B e C e para HIV;
- » exame de fezes;
- » exame de urina;
- » eletrocardiograma e ecocardiograma; e
- » radiografia simples de tórax em PA e perfil.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- » Doentes com 19 ou mais anos de idade; e
- » observância dos critérios mínimos para o diagnóstico de LMA.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Para os doentes com menos de 19 anos de idade, dever-se-ão observar as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas da Leucemia Mieloide Aguda de Crianças e Adolescentes.

FATORES PROGNÓSTICOS

Aspectos clínicos (características do pacientes e sua condição de saúde), morfologia celular, marcadores de superfície e a citogenética são fatores que, em LMA, vão predizer a mortalidade relacionada ao tratamento (MRT).

Ainda entre os aspectos clínicos faz-se necessário citar: idade do doente, capacidade funcional (*performance status*), história prévia de doença medular (p.ex., síndrome mielodisplásica) e exposição a agentes quimioterápicos. Indivíduos jovens têm melhor prognóstico que os idosos. A exposição a agentes quimioterápicos também diferencia o prognóstico conforme o antineoplásico usado. A contagem de glóbulos brancos maior do que 20.000/mm³ ou desidrogenase láctica (DHL) elevada, ao diagnóstico, são fatores desfavoráveis.

O cariótipo das células leucêmicas, entretanto, é o fator mais importante para se prognosticar a resposta à quimioterapia de indução e a sobrevida global do paciente. O sistema Europeu de Prognóstico *Leukemia Net* (ELN) categoriza o paciente adulto jovem em quatro grupos de risco: favorável, intermediário-1, intermediário-2 e adverso. O impacto das lesões genéticas secundárias, associadas a translocações ou inversões necessitam de mais investigação, com exceção da trissomia do 22 na LMA com inv(16) ou t(16;16), que tem sido associada a uma melhor sobrevida livre de recaída (SLR). Define-se o cariótipo complexo na presença de 3 ou mais (em alguns estudos, 5 ou mais) anormalidades cromossômicas. O cariótipo complexo, que ocorre em 10% a 12% dos pacientes, quando não associado a t(8;21), inv(16) ou t(16;16) e t(15;17) deve ser considerado de prognóstico adverso. As anormalidades citogenéticas de prognóstico desfavorável aumentam com a idade. Com isso, algumas classificações de risco, baseadas no estudo citogenético, têm sido propostas para a população idosa com LMA.

Pacientes com citogenética normal e historicamente considerados de prognóstico intermediário são agora divididos em subgrupos moleculares com significativa implicação prognóstica (Tabela 1). Por exemplo, a presença da duplicação interna em *tandem* (ITD) do gene FLT3 (FLT3-ITD) tem sido associada a doença agressiva e de mau prognóstico. Em contraste, pacientes com o gene CEBPA e NPM1 (nucleofosmina1) sem mutações concomitantes com o FLT3 têm um prognóstico significativamente favorável ao tratamento. Algumas mutações, como por exemplo o gene KIT (receptor tirosinoquinase classe III) associado a t(8;21), podem afastar a classificação inicial “favorável” da LMA.

Tabela 1 – Sistema europeu de prognóstico *Leukemia Net* (ELN) (7)

GRUPO GENÉTIC	SUBGRUPOS
Favorável	t(8;21)(q22q22); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13;q22) ou t(16;16)(p13.1;q22) CBFβ-MYH11, mutação NPM1 sem FLT3-ITD (cariótipo normal), mutação CEBPA (cariótipo normal)
Intermediário-1 (*)	mutação NPM1 e FLT3-ITD (cariótipo normal) wild-type NPM1 e FLT3-ITD (cariótipo normal) wild-type NPM1 sem FLT3-ITD (cariótipo normal)
Intermediário-2	t(9;11)(p22q23); MLLT3-MLL anorm. citogenéticas outras que não favorável ou adversa (**)
Adverso	Inv(3)(q21q26.2) ou t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EV11, t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214; t(v;11)(v;q23); re-arranjo MLL; -5 ou del(5q); -7; ane(17p); cariótipo complexo (***)

(*) Inclui todas as leucemias mieloides agudas com cariótipo normal, exceto aquelas incluídas no subgrupo favorável; a maioria dos casos está associada com pobre prognóstico, mas eles devem ser relatados separadamente em virtude da potencial resposta diferente ao tratamento.

(**) Para a maioria das anormalidades, números adequados não foram estudados para tirar conclusões com relação ao seu significado prognóstico. (***) Três ou mais anormalidades cromossômicas na ausência de uma das translocações recorrentes ou inversões designadas pela OMS, isto é, t(15;17), t(8;21), inv(16) ou t(16;16), t(9;11), t(v;11)(v;q23), t(6;9), inv(3) ou t(3;3); indicam quantos casos de cariótipos complexos têm envolvimento dos braços dos cromossomos 5q, 7q e 17p.

TRATAMENTO

O tratamento da LMA exige uma quimioterapia inicial de indução de remissão, com o objetivo de atingir remissão completa (RC) da doença e consequente restauração das células sanguíneas normais. Esta fase é seguida por uma terapia de pós-remissão para erradicar a doença residual mínima (DRM). Depois, dois a quatro cursos de “consolidação” com ou sem tratamento prolongado de “manutenção”.

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 transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico (alo-TCTH) ou autólogo (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 (LPMA).

As indicações de TCTH devem observar os critérios do Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes.

Existem dois obstáculos para a cura: a mortalidade relacionada ao tratamento (MRT) e a resistência à quimioterapia. Com isso, os protocolos terapêuticos atuais distinguem os pacientes jovens dos pacientes idosos (idade igual ou maior de 60 anos), pois o idoso está associado a índice de capacidade funcional mais alto (ou seja, pior) e a anormalidade no exame citogenético. Independentemente da idade, o objetivo inicial do tratamento da LMA é atingir a RC (medula óssea com menos de 5% de mieloblastos e, no sangue periférico, neutrófilos acima de $1.000/\text{mm}^3$ e plaquetas acima de $100.000/\text{mm}^3$) para o controle da hematopoese. Para ser considerado potencialmente curado, os pacientes devem permanecer em RC por 2 a 3 anos, quando, então, o risco de recaída da LMA diminui seguramente para menos de 10%.

MODALIDADE TERAPÊUTICA

Terapia de Indução – Três dias de antraciclina (ou daunorrubicina ou idarrubina ou mitoxantrona) e 7 dias de citosina arabinosídeo (protocolo “7 + 3”) continua sendo o tratamento padrão para a indução de remissão da LMA do adulto. Este tratamento ocasiona um período de pancitopenia grave durante 3 a 4 semanas, necessitando-se de tratamento de suporte e por vezes com internação em Unidade de Tratamento Intensivo. A maioria dos protocolos de tratamento preconiza o exame de medula óssea uma semana após o término do esquema quimioterápico e, se houver células leucêmicas residuais, administra-se um segundo curso de quimioterapia com outros antineoplásicos e doses mais intensas. O índice de remissão completa é de 60% a 80% no grupo de pacientes jovens.

Terapia de Consolidação – Cerca de 30% dos pacientes de LMA recidivam nos primeiros 6 meses e mais de 50% no primeiro ano. Com o objetivo de retardar ou prevenir a recidiva do paciente jovem, tem-se preconizado a terapia pós-remissão, que consiste em ciclos repetitivos (pelo menos 3 ciclos) de citosina arabinosídeo em altas doses (HiDAC, sigla em Inglês). O uso de consolidação intensiva prolongada ou de poliquimioterapia não parece ser superior a HiDAC isolada.

Terapia de Manutenção – Exceto nos casos de leucemia promielocítica aguda (LPMA), o tratamento de



manutenção não deve ser administrado rotineiramente no adulto com LMA.

Transplante de células-tronco hematopoéticas – Apesar do elevado potencial de morbidade, talvez seja a terapia anti-LMA mais efetiva para os casos de prognóstico intermediário ou desfavorável. Essa morbidade, entretanto, assim como a mortalidade vêm declinando com a melhora da terapia antimicrobiana e com o controle da doença do enxerto contra o hospedeiro. Além disso, o número de doadores não aparentados e a doação de sangue de cordão umbilical vêm se expandindo, aumentando progressivamente a chance de identificação de doadores compatíveis.

SITUAÇÕES ESPECIAIS

Terapia do idoso – Na avaliação inicial do paciente idoso com LMA, deve-se, mesmo antes de realizar exames invasivos, ponderar, de modo criterioso, sobre os parâmetros clínicos, econômicos, sociais e psicológicos para uma determinação precisa do planejamento terapêutico. Pacientes com idade entre 60 e 74 anos e com *performance status* abaixo do índice 2 de Zubrod e sem comorbidades podem ser tratados como o adulto jovem, resultando em uma taxa de RC e de morte pelo tratamento abaixo de 15%. As doses, entretanto, precisam ser individualizadas. Para o subtipo com citogenética de mau prognóstico, a taxa de RC é de apenas 30%, com SG abaixo de 5%. Já para o paciente muito idoso (75 ou mais anos), a alternativa é a utilização da citarabina subcutânea em baixas doses, que é associada a uma sobrevida maior quando comparada a hidroxiureia oral.

Sarcoma mieloide – O sarcoma mieloide (que tem como sinônimos tumor mieloide extramedular, sarcoma granulocítico e cloroma) é uma massa tumoral extramedular constituído de blastos mieloides e situado principalmente na pele, linfonodo, trato gastrointestinal, osso, tecido conectivo e testículo. O sarcoma mieloide pode preceder a LMA, estar a ela associado ou ser uma transformação de uma mielodisplasia ou de uma síndrome mieloproliferativa. Seu diagnóstico é dado pela citoquímica ou pela imuno-histoquímica, e a morfologia é, em geral, mielomonocítica ou monoblástica. É ainda associado com hiperleucocitose, t(8;21) e positividade para CD56. O sarcoma mieloide de novo (ou seja, sem ser por evolução de outro tipo de hemopatia de linhagem mieloide) deve ser tratado como LMA. Dados sobre o impacto no prognóstico é limitado: enquanto alguns estudos relatam um impacto negativo, outros sugerem que a quimioterapia padrão seguida de transplante de células-tronco hematopoéticas não é inferior aos resultados da terapia da LMA do adulto. O tumor é sensível à radioterapia.

Acometimento do sistema nervoso central – A invasão do sistema nervoso (SNC) na LMA ocorre em menos de 5% dos pacientes adultos. Inexiste indicação para profilaxia com quimioterapia intratecal nos pacientes sem sintomas do SNC, embora possa ela ser considerada em situações especiais, como, por exemplo, na hiperleucocitose. Nos pacientes com acometimento do SNC, 40mg a 50mg de citarabina devem ser administradas intratecalmente, 2 a 3 vezes por semana, até o desaparecimento das células blásticas do líquido, seguidas por mais 3

injeções deste mesmo medicamento.

Recidiva da LMA – A maioria das recidivas ocorre dentro dos 3 anos do diagnóstico, tornando as opções de tratamento insatisfatórias. Sobrevida longa dependerá do sucesso da indução de remissão com esquemas diferentes da primeira indução (mitoxantrona, vepesido ou fludarabina) e da possibilidade de consolidação com TCTH. O prognóstico do paciente que recai é determinado por fatores como idade, duração da primeira remissão e cariótipo.

Leucemia promielocítica aguda – Há 50 anos, a leucemia promielocítica aguda (LPMA) tem sido identificada como uma entidade clínica separada, por ter uma fisiopatologia única e por merecer cuidados especiais no início do tratamento. Em mais de 95% dos casos a LPMA resulta da translocação cromossômica t(15;17), detectável pela citogenética convencional, pelo FISH ou RT-PCR. O rearranjo dos genes PML/RARA pode ser detectado por técnicas moleculares, tais como FISH ou RT-PCR. Embora seja caracterizada por uma morfologia típica, com grânulos anormais e múltiplos bastões de Auer, existe uma variante microgranular que faz pensar em LPMA quando houver distúrbio de coagulação associado. A LPMA, comparada com outros tipos de LMA do jovem, ocorre com mais frequência nos hispânicos e nos obesos. A LPMA é sensível à daunorrubicina e à idarrubicina e é especialmente sensível ao ácido transretinoico (ATRA) que age induzindo a maturação das células blásticas, levando à remissão completa e à resolução do distúrbio de coagulação. O principal fator prognóstico da LPMA é a leucometria inicial. Pacientes com leucometria abaixo de $10.000/\text{mm}^3$ terão taxas de RC maior do que 90% com idarrubicina associada ao ATRA, enquanto leucometria acima de $10.000/\text{mm}^3$ implica em taxa de RC entre 70% e 85%. Uma vez em remissão, o paciente recebe terapia de consolidação com 3 cursos de idarrubicina e ATRA. Seguem-se vários tipos de consolidação e manutenção com ATRA, sendo o melhor para a escolha do protocolo a monitoração do PML/RARA com PCR para detectar a remissão molecular. Recidiva de doença é rara, principalmente nos pacientes de baixo risco. O trióxido de arsênico (ATO) tem se mostrado eficaz nesses casos e tem sido alvo de vários protocolos de pesquisa; e, até o momento, não há evidência da superioridade do arsênico, comparado com a combinação do ATRA com antraciclina, na primeira indução de remissão, bem na associação com citarabina e antraciclina na recaída que envolve o SNC.

TRATAMENTO DE SUPORTE

Antibioticoterapia – No período da granulocitopenia, o paciente permanece em alto risco de infecção bacteriana, necessitando de vigilância constante e pronta ação a qualquer processo febril, para evitar septicemia. A detecção do foco infeccioso é fundamental na orientação terapêutica, sendo preconizadas coletas de hemo- e uroculturas, além de avaliação rigorosa da pele, mucosas e pulmão. A lavagem das mãos, a higiene pessoal e o



cuidado dentário são ações essenciais na prevenção das infecções.

Fatores de Crescimento – Os fatores estimuladores de colônias de granulócitos (G-CSF) ou de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), que contribuem para a recuperação dos granulócitos, podem ser usados em protocolos específicos, particularmente em idosos ou na infecção grave.

Hemoterapia – A anemia deve ser corrigida com concentrado de hemácias. A transfusão de plaquetas reduziu dramaticamente a morte por hemorragia nos casos de LMA. A transfusão de plaquetas deve ser instituída quando a contagem for menor que $10.000/\text{mm}^3$ em paciente estável, ou menor que $50.000/\text{mm}^3$ em paciente com sangramento ou que necessite de procedimento invasivo, que deve ser evitado tanto pelo risco hemorrágico, quanto pelo risco de circulação bacteriana e sepse. Além do número de plaquetas, a indicação de transfusão deve ser considerada nos casos de sangramento de mucosa, infecção, mucosite grave e febre. Os hemocomponentes devem ser irradiados, em vista do risco de doença do enxerto versus hospedeiro transfusional. Inexiste evidência para a indicação de transfusão de granulócitos no paciente com LMA.

MONITORIZAÇÃO

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

A investigação de DRM tornou-se um relevante meio para documentar a rapidez da remissão e para monitorar o resultado do tratamento. As técnicas mais usadas são o RT-PCR, FISH e citometria de fluxo. No entanto, exceto na LPMA e na LMA com o oncogene BCR-ABL, precisam ainda ser mais bem definidos alguns aspectos, a partir dos quais uma intervenção terapêutica deveria ser efetuada.

REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO

Doentes com 19 ou mais anos e diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia com serviço de hematologia 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, de laboratórios e de apoio social necessária para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados.

O hospital deve ter em suas próprias dependências o atendimento ambulatorial diário, com atendimento emergencial 24h/dia nos 7 dias da semana.

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, 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 (para a quimioterapia da leucemia mieloide crônica, da leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo e do tumor do estroma gastrointestinal) e, até que se regularize o abastecimento do mercado, pela L-asparaginase (para a quimioterapia da leucemia e linfoma linfoblásticos), o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. (O Mesilato de Imatinibe e a L-asparaginase são comprados pelo Ministério da Saúde e dispensados aos hospitais habilitados em oncologia no SUS pela Assistência Farmacêutica das secretarias estaduais de saúde.) 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(s) medicamento(s) antineoplásico(s) é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

NOTA 2 - Os seguintes procedimentos da tabela do SUS são compatíveis com a quimioterapia de neoplasias



do adulto, inclusive a Leucemia Mieloide Aguda:

- » 03.04.06.007-0 – Quimioterapia Curativa de Leucemia Aguda/Mielodisplasia/Linfoma Linfoblástico/Linfoma de Burkitt – 1ª linha
- » 03.04.06.008-9 – Quimioterapia Curativa de Leucemia Aguda/Mielodisplasia/Linfoma Linfoblástico/Linfoma de Burkitt – 2ª linha
- » 03.04.06.009-7 – Quimioterapia Curativa de Leucemia Aguda/Mielodisplasia/Linfoma Linfoblástico/Linfoma de Burkitt – 3ª linha
- » 03.04.06.010-0 – Quimioterapia Curativa de Leucemia Aguda/Mielodisplasia/Linfoma Linfoblástico/Linfoma de Burkitt – 4ª linha.

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 aos medicamentos e procedimentos utilizados para o diagnóstico e tratamento da leucemia mieloide aguda.



INSTITUTO WALFREDO GUEDES PEREIRA

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

Portaria SAS/MS nº 115, de 10 de fevereiro de 2012.

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, 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% ± 4,3% para aqueles pacientes tratados exclusivamente com quimioterapia acrescida do uso prolongado de Imatinibe, comparativamente a 96,7% ± 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 ± 6,4% (p=0,006) e em 3 anos, de 35% ± 4%, comparativamente a taxas de SLE em 3 anos de 80% ± 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% ± 11%, comparativamente a 57% ± 22% para os pacientes com transplante de medula óssea de doador aparentado. Não houve toxicidade significativa associada à adição do Imatinibe na dose de 340mg/m²/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 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 $300\text{mg}/\text{m}^2$, 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 $75,2\% \pm 7,0\%$, comparativamente a $56,4\% \pm 9,1\%$ 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 $34,2\% \pm 3,7\%$ para os pacientes com quimioterapia e de $43,5\% \pm 2,9\%$ 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 ($p = 0,003$).

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

» C91.0 Leucemia Linfobástica Aguda

DIAGNÓSTICO

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:

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 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.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

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.

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.



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.

TRATAMENTO

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 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 metotrexato 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).

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 $340\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$, 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 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 $20.000/\text{mm}^3$.

EFEITOS ADVERSOS

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, hipocalemia, 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.

TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

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).

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.

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;
- » 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.).

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, 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,



INSTITUTO WALFREDO GUEDES PEREIRA

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)
- » 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).

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.



TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

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 Mieloide Crônica, que apresenta o 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.

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 meu tratamento ou do(a) meu(minha) filho(a), desde que assegurado o anonimato.

() Sim () Não



INSTITUTO WALFREDO GUEDES PEREIRA

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

Assinatura do responsável legal ou do paciente			
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.



TRATAMENTO DA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA PH + DE ADULTO COM MESILATO DE IMATINIBE

Portaria SAS/MS nº 312, de 27 de março de 2013.

INTRODUÇÃO

A Leucemia Linfoblástica ou Linfóide Aguda (LLA) com a translocação t(9;22), também conhecida como cromossoma Philadelphia positivo (LLA Ph+), acomete um subgrupo distinto de 20% a 30% dos adultos e de 2% a 3% das crianças com diagnóstico de LLA (1). O cromossoma Ph é a anormalidade mais significativa no adulto com LLA, cuja incidência aumenta com a idade, chegando a atingir 50% entre os adultos com LLA de linhagem B (2).

Esta anormalidade ocorre pela troca recíproca de genes entre os cromossomas 9 e 22, que resulta na síntese de uma tirosinoquinase anômala, denominada BCR-ABL. Historicamente, pacientes com LLA Ph+ são de mau prognóstico, com uma taxa de sobrevida livre de doença (SLD) entre 10%-20%. O transplante células-tronco hematopoéticas (TCTH) com doador compatível foi amplamente utilizado como tratamento de consolidação, melhorando essa taxa de SLD para 30%-65% entre os que recebiam o TCTH em primeira remissão completa (RC). Em casos de primeira RC, o TCTH foi curativo em uma pequena proporção de pacientes, com apenas 5%-17% de SLD. A utilização de inibidor da tirosinoquinase (ITQ) tem revolucionado a terapia das leucemias Ph+. O Mesilato de Imatinibe foi o primeiro ITQ que mostrou uma significativa atividade nessas doenças, embora a duração da resposta tenha sido curta, quando utilizado isoladamente. Efeitos sinérgicos, entretanto, têm sido observados nos resultados dos diversos protocolos clínicos, sugerindo que a inclusão do Imatinibe na quimioterapia da LLA Ph+ resulte na melhora significativa da taxa de remissão, permitindo com isso que mais pacientes possam ser submetidos ao TCTH em primeira RC (3-8).

Pela Classificação da Organização Mundial da Saúde (9), a LLA Ph+ é a Leucemia/Linfoma Linfoblástico B com t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1. Faz parte da classe das Neoplasias do Precursor Linfóide, subclasse Leucemia/ Linfoma Linfoblástico B com anormalidades genéticas recorrentes.



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

- » C 91.0 Leucemia Linfoblástica Aguda

AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

A avaliação diagnóstica dos doentes compreende:

- » Citomorfologia (se necessário com citoquímica) por microscopia ótica do sangue periférico (SP) ou medula óssea (MO);
- » Biópsia de medula óssea com imuno-histoquímica, indicada em caso de aspirado medular “seco”;
- » Citomorfologia do líquido;
- » Imunofenotipagem das células blásticas do SP, MO ou líquido; e
- » Identificação do cromossoma Philadelphia no SP ou na MO por exame de citogenética convencional ou FISH, ou do oncogene BCR-ABL por exame de Biologia Molecular.

Inexiste um aspecto morfológico ou citoquímico único que distinga a LLA Ph⁺ de outros tipos de LLA. A imunofenotipagem da LLA B com t(9;22) é tipicamente CD10⁺, CD19⁺ e TdT⁺. A expressão dos antígenos mieloides associados ao CD13 e ao CD33 é frequente. O CD117 é negativo e o CD25⁺ é fortemente associado à LLA-B Ph⁺, principalmente nos adultos. Raros casos de LLA t(9;22) são de precursor T (9).

Recomenda-se a realização do exame de histocompatibilidade HLA-DR, ao diagnóstico, para pesquisa de doador aparentado quando o doente tiver idade menor ou igual a 65 anos, ou, quando o doente tiver idade menor ou igual a 60 anos, para pesquisa de doador não-aparentado no REDOME e cadastramento no REREME, conforme Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplante.

A suspeita da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.



CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- » Idade de 19 ou mais anos - pacientes com menos de 19 anos serão incluídos nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas – Tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossoma Philadelphia Positivo de Criança e Adolescente com Mesilato de Imatinibe (10); e
- » Diagnóstico de Leucemia/Linfoma Linfoblástico B com a presença da t(9;22)(q34;q11.2) ou rearranjo BCR-ABL; ou
- » Diagnóstico de recidiva de Leucemia/Linfoma Linfoblástico B com a presença do cromossoma Ph ou rearranjo BCR-ABL;

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- » Ausência de comprovação do cromossoma Ph+ ou rearranjo BCR-ABL 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.

CENTRO DE REFERÊNCIA

Doentes com diagnóstico de LLA devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia com serviço de hematologia e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o seu monitoramento laboratorial, com apoio diagnóstico próprio ou referenciado.

TRATAMENTO COM MESILATO DE IMATINIBE

O Imatinibe é um inibidor da atividade da proteína tirosinoquinase do gene de fusão BCR-ABL, o produto do cromossoma Philadelphia.

O Mesilato de Imatinibe é bem absorvido após a administração por via interna (“oral”), e níveis séricos máximos são alcançados com 2 a 4 horas após a administração.

A maior enzima responsável por seu metabolismo é a CYP3A4; logo, medicamentos metabolizados por estas mesmas enzimas devem ser evitados ou concomitantemente usados com cautela, objetivando-se evitar indesejáveis interações medicamentosas.



ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO – TEMPO DE TRATAMENTO

O tratamento da LLA Ph+ pode variar com a conduta ou protocolo terapêuticos adotados no hospital, sendo que o imatinibe deve ser introduzido desde o início da terapia de indução e manter-se durante todas as fases previstas na quimioterapia.

A ótima dose do imatinibe ainda não é conhecida, pois diferentes estudos, sem grupos comparativos, utilizam doses variáveis entre 400mg e 800mg diários. Entretanto, com taxa de RC sempre acima de 90%, não se justifica omitir o imatinibe do tratamento da LLA Ph+.

Na indução de remissão, o imatinibe tem sido agregado ao esquema de quimioterapia agressiva, apenas aos esteroides ou a esquema de quimioterapia menos intensiva.

No tratamento pós-indução, o TCTH alogênico continua a ser o melhor tratamento, mas os pacientes devem continuar a receber o imatinibe enquanto se verificar o controle da LLA Ph+.

Considerar com isso, a importância da adesão à quimioterapia e do comprometimento das doentes em idade reprodutiva em usar durante toda a terapia antineoplásica método anticoncepcional com eficácia confirmada.

Precisa ser determinado em estudos prospectivos se o imatinibe tem indicação nos casos BCR-ABL negativos pós-TCTH, razão pela qual não se recomenda seu uso neste protocolo.

TOXICIDADE NO TRATAMENTO COMBINADO COM IMATINIBE – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

Um estudo com 20 pacientes que receberam 20 cursos de indução de remissão, 20 cursos de consolidação com o esquema A e 22 cursos de consolidação com o esquema B foram avaliados quanto à toxicidade do tratamento combinado com imatinibe (17). A indução de remissão foi com daunorrubicina EV (50mg/m² no dia 1-3), vincristina EV (2mg nos dias 1,8, 15 e 22), prednisolona oral (60mg/m² no dia 1-28) e L-asparaginase 4.000U/m² intra-muscular (IM) no dia 17-28. Dois pacientes que persistiram com blastos leucêmicos residuais no dia 14 da indução, receberam uma dose adicional de daunorrubicina 50mg/m². A Consolidação com o esquema A (ciclos 1, 3, 5 e 7) consistiu de daunorrubicina EV (50mg/m² nos dias 1 e 2), vincristina 2mg EV nos dias 1 e 8, prednisolona oral (60mg/m² no dia 1-

14) e L-asparaginase IM (12.000U/m² nos dias 2, 4, 7, 9, 11 e 14). Consolidação com o esquema B (ciclos 2, 4, 6 e 8) consistiu de citarabina EV (300mg/m²) e etoposido EV (75mg/m²) nos dias 1, 4, 8 e 11. Todos os pacientes receberam profilaxia do sistema nervoso central (SNC) com seis doses de metotrexato intratecal (12mg/m²) durante a indução



e durante o primeiro ciclo de consolidação. O mesilato de imatinibe oral foi iniciado assim que se obteve o resultado positivo do BCR-ABL pelo RT-PCR. A dose inicial foi de 600mg ao dia por 14 dias durante a indução de remissão e 400mg por 14 dias a partir do dia 1 da consolidação. Após a inclusão de 12 pacientes, o protocolo foi modificado e o imatinibe foi feito durante toda a indução de remissão e durante toda a fase de consolidação. Ao completar a consolidação os pacientes foram programados para o tratamento de manutenção com imatinibe oral durante 2 anos. Todos os pacientes tiveram neutropenia de grau 4 na fase de indução, sendo que 10 deles necessitaram de antibioticoterapia. Apesar da coadministração do imatinibe, o tempo da recuperação medular não foi alterado, independentemente do tempo de administração deste medicamento. Foi observada hiperbilirrubinemia de grau 3 ou mais em 4 pacientes, durante a indução de remissão, mas que foi reversível com a interrupção do imatinibe e da L-asparaginase. Outras toxicidades de grau 3 ou 4 (náusea, epigastralgia, mialgia, alterações das enzimas hepáticas e ganho de peso) foram observadas em poucos pacientes.

O uso concomitante do Imatinibe com outros medicamentos, principalmente com os que também podem produzir depressão da medula óssea, hepato- ou nefrotoxicidade, deve ser cuidadosamente acompanhado. Devem-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.).

Todos os critérios de interrupção e reintrodução do tratamento devem estar descritos para cada conduta ou protocolo institucionais.

BENEFÍCIOS ESPERADOS

- » Aumento da taxa de Remissão Clínica Completa (RCC).
- » Aumento da taxa de Remissão Medular Citológica.
- » Aumento da taxa de Remissão Citogenética.
- » Aumento da taxa de Remissão Molecular.
- » Diminuição da taxa da Doença Residual Mínima (DRM) em todas as fases da terapia.
- » Aumento da Sobrevida Livre de Eventos (SLE) - tempo decorrido do início do tratamento até a ocorrência do primeiro evento (são eventos: recidiva, óbito por qualquer natureza e abandono do tratamento) ou o último contato do doente.
- » Aumento da Sobrevida Livre de Doença (SLD) - tempo decorrido do início do tratamento até a ocorrência de blastos leucêmicos detectados por citologia no sangue periférico, medula óssea ou em sítio extramedular, ou o último contato do doente.
- » Aumento da Sobrevida Global (SG) - tempo decorrido entre o início do tratamento até óbito por qualquer



causa ou o último contato do doente, independente da condição clínica na última avaliação do paciente, transplantado ou não, quer tenha recidivado ou não.

MONITORIZAÇÃO

Devem ser realizados os seguintes exames antes do início do tratamento com imatinibe:

- » Hemograma com contagem de plaquetas;
- » Sorologias para hepatites B e C e para HIV;
- » Dosagens séricas das enzimas pancreáticas;
- » Dosagens séricas das transferases/transaminases (AST/TGO, ALT/TGP), fosfatase alcalina e desidrogenase láctica (DHL);
- » Dosagem sérica de ureia, creatinina, ácido úrico, sódio, potássio, fósforo, cálcio e magnésio;
- » Beta-HCG nas mulheres em idade fértil;
- » Estudo da coagulação sanguínea, incluindo fibrinogênio;
- » Exame parasitológico de fezes;
- » Exame sumário de urina;
- » Eletrocardiograma e 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, da imunofenotipagem, dos achados citogenéticos e moleculares, idealmente com determinação quantitativa da doença residual mínima (DRM) na medula óssea.

Controles periódicos do líquido serão realizados por ocasião das injeções intratecais previstas na conduta ou protocolo institucionais adotados.

REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Doentes com 19 ou mais 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, 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 adulto, inclusive a Leucemia Linfoblástica Aguda:

- » 03.04.06.007-0 – Quimioterapia Curativa de Leucemia Aguda/Mielodisplasia/Linfoma Linfoblástico/Linfoma de Burkitt – 1ª linha
- » 03.04.06.008-9 – Quimioterapia Curativa de Leucemia Aguda/Mielodisplasia/Linfoma Linfoblástico/Linfoma de Burkitt – 2ª linha
- » 03.04.06.009-7 – Quimioterapia Curativa de Leucemia Aguda/Mielodisplasia/Linfoma Linfoblástico/Linfoma de Burkitt – 3ª linha
- » 03.04.06.010-0 – Quimioterapia Curativa de Leucemia Aguda/Mielodisplasia/Linfoma Linfoblástico/Linfoma de Burkitt – 4ª linha.

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.



TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

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 ou Linfóide 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 integra a poliquimioterapia e pode contribuir para me 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.

Fui também claramente informado(a) sobre as indicações, possibilidades e resultados do transplante de células- tronco hematopoéticas (“transplante de medula óssea), sobre o REREME (registro nacional de receptores) e sobre o REDOME (registro nacional de doadores), conforme o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplante.

E também fui 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 a doente engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- » interação do imatinibe com outros medicamentos, por exemplo anticonvulsivantes, antidepressivos, alguns antitêrmicos, 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



INSTITUTO WALFREDO GUEDES PEREIRA

» risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, 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 continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as secretarias 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 de responsável legal: _____					
Documento de identificação do responsável legal: _____					

Assinatura do responsável legal ou do paciente					
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.



MIELOMA MÚLTIPLO

SAS/MS nº 21, de 13 de novembro de 2014.

INTRODUÇÃO

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia maligna de origem hematopoética, caracterizada pela proliferação clonal de plasmócitos na medula óssea, que, na maioria dos casos, secretam proteína monoclonal detectável no sangue ou urina, podendo levar à disfunção de órgãos. Corresponde a cerca de 1% dos tumores malignos e 10%- 15% das neoplasias hematológicas(1). Nos EUA, a população estimada de pessoas com a doença era 83.367, em 2011 (incidência esta que, comparativamente a 1975, aumentou de 4,9 para 7,4 casos/100.000 habitantes/ano), foi duas vezes maior em negros do que em brancos, 1,5 vez maior em homens do que em mulheres e correspondeu a uma mortalidade de 3,4/100.000 habitantes/ano(1,2). No Brasil, há poucos dados epidemiológicos disponíveis. No Vale do Paraíba, em São Paulo, a incidência e prevalência do MM em seis meses corresponderam, respectivamente, a 0,7 e 5,7/100.000 habitantes(3). Dados antigos do IBGE, de 1991-1995, demonstraram taxas brutas de incidência em homens e mulheres na cidade de Campinas, respectivamente de 0,8 e 0,9/100.000 habitantes(4).

O MM é uma doença do idoso. Mais de 90% dos casos ocorrem após os 50 anos, com idade média ao diagnóstico de 70 anos, no Ocidente(1), mas, no Brasil, a ocorrência da doença parece se dar mais cedo, sendo de 60 anos a idade mediana dos pacientes ao diagnóstico(5,6). Ainda no Ocidente, a incidência anual da doença em pessoas com menos de 50 e 30 anos é, respectivamente, de 1,3 e 0,1 casos/100.000 habitantes, e no último levantamento, de 2007-2011, não foram observados casos com idade inferior a 25 anos(2). A incidência aumenta com a idade, atingindo 36,1/100.000 habitantes/ano após os 70 anos(2).

O MM é uma doença clonal de plasmócitos, que via de regra produzem em excesso um tipo específico de proteína relacionada à imunoglobulina humana, denominada proteína monoclonal (proteína-M), paraproteína ou pico-M. Estruturalmente, as imunoglobulinas normais são compostas por duas cadeias pesadas e duas cadeias leves;

há cinco tipos de cadeias pesadas (IgG, IgA, IgM, IgD e IgE) e dois tipos de cadeias leves (kappa e lambda), que, ao todo, podem constituir imunoglobulinas em dez combinações diferentes. Os plasmócitos malignos podem secretar



imunoglobulinas anômalas (cadeia pesada e cadeia leve), somente cadeias leves ou nenhuma paraproteína. A avaliação do componente M é importante para o diagnóstico e no seguimento do paciente com MM.

O acometimento ósseo pelo MM é característico da doença, com lesões líticas que afetam predominantemente o esqueleto axial (crânio, coluna e gradil costal) e as áreas proximais dos membros superiores e inferiores. Na avaliação radiológica inicial, quase 80% dos pacientes terão lesões líticas no esqueleto, acometendo vértebras (65%), arcos costais (45%), crânio (40%), ombros (40%), pelve (30%) e ossos longos (25%)(7). Quase 10% dos doentes têm osteopenia difusa ou osteoporose ao diagnóstico(8). As lesões ósseas resultam do aumento da atividade osteoclástica (reabsorção óssea), acompanhada pela exaustão da função osteoblástica e redução da formação óssea. Apesar de geralmente diagnosticadas em radiografias, as lesões líticas só aparecem quando já se perdeu acima de 30% do trabeculado ósseo(9).

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

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

- » C90.0 - Mieloma múltiplo
- » C90.1 - Leucemia plasmocitária
- » C90.2 - Plasmocitoma extramedular
- » D47.2 - Gamopatia monoclonal

DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

QUADRO CLÍNICO

A maioria dos pacientes apresenta-se com sinais e sintomas de infiltração plasmocitária (óssea ou de outros órgãos) ou lesão renal por deposição de proteína monoclonal tumoral. As manifestações clínicas mais comuns ao diagnóstico são(10):

a) Doença óssea - Dor óssea principalmente em tórax e coluna induzida pela movimentação (60%), déficit motor ou sensitivo, fraturas patológicas, redução da altura;

b) Insuficiência renal - Edema, oligúria, uremia, elevação de creatinina (48%). A insuficiência renal é secundária principalmente à nefropatia obstrutiva devido a cilindros de cadeia leve monoclonal (proteína de Bence Jones) que se depositam nos túbulos contornados distais e coletores, conhecida como “rim do mieloma”, e à

hipercalcemia. Pode ser agravada por infecção, desidratação, uso de medicamentos nefrotóxicos e contraste venoso. Outra causa é o depósito glomerular de cadeias leves com síndrome nefrótica associada que ocorre na amiloidose de cadeia leve (AL) (geralmente lambda) e na doença de depósito de cadeia leve monoclonal (DDCLM) (geralmente kappa);

c) Síndrome de Fanconi adquirida: disfunção tubular proximal (fosfatúria, glicosúria e aminoacidúria) - Suspeitar se valor de ácido úrico sérico for muito baixo(11);

d) Anemia normocítica normocrômica (73%) ou macrocítica (9%) - Palidez, astenia e cansaço. A anemia é secundária a infiltração medular por plasmócitos, lesão renal ou hemodiluição quando há níveis elevados de proteína monoclonal;

e) Hipercalcemia (28%) - Anorexia, náusea, vômitos, constipação, fraqueza, polidipsia, poliúria, confusão, coma, encurtamento do intervalo QT, bradicardia, hipertensão. Raramente, pode ser consequência da ligação do cálcio sérico à proteína monoclonal (neste caso o cálcio iônico é normal e o paciente assintomático não requer tratamento)(12);

f) Infecções bacterianas recorrentes - Secundárias a disfunção de linfócitos e plasmócitos normais e à hipogamaglobulinemia;

g) Síndrome de hiperviscosidade - Borramento visual, cefaleia, vertigem, nistagmo, tontura, zumbido, surdez súbita, diplopia, ataxia, confusão, alteração de consciência, acidente vascular cerebral ou coma;

h) Perda ponderal (24% dos casos);

i) Massas subcutâneas (5%-7% dos casos) - Evidência de plasmocistomas extramedulares;

j) Compressão medular (5% dos casos) por fratura patológica ou plasmocitoma - Dor local no sítio de compressão associada a fraqueza ou parestesia de membros inferiores, constipação intestinal e retenção urinária;

k) Infiltração de outros órgãos (rara) - Estômago, vesícula biliar, ductos biliares, pâncreas e intestino, mediastino, pulmão, pleura, pericárdio, órbita.

Compressão medular, confusão mental, hipercalcemia e insuficiência renal são emergências médicas que necessitam de pronta investigação e tratamento(13-17).

AVALIAÇÃO CLÍNICA

a) História clínica completa - Dor, sintomas constitucionais e neurológicos e infecção.

b) Antecedentes - Infecção ou doença crônica, exposição a substâncias tóxicas (benzeno, solventes orgânicos, herbicidas, inseticidas) ou radiação, imunossupressão, história familiar de mieloma múltiplo.

c) Exame físico, incluindo o exame neurológico - Sinais de anemia, petéquias, equimoses, febre. É raro apresentar-

se hepatomegalia (4%), esplenomegalia (1%), linfonomegalia (1%). Pesquisar sinais de amiloidose (nódulos ou placas cutâneas, equimoses, macroglossia, púrpura periorbital, síndrome do túnel do carpo)(10).

EXAMES COMPLEMENTARES

A investigação inicial visa a identificar, em um doente com quadro clínico sugestivo de MM, lesões de órgãos alvo (hipercalcemia, anemia, insuficiência renal e lesões líticas no esqueleto), presença de proteína monoclonal tumoral (sérica ou urinária) e infiltração plasmocitária da medula óssea.

Devem ser inicialmente solicitados:

- a) Cálcio sérico total (e albumina) e cálcio iônico;
- b) Ureia e creatinina;
- c) Hemograma completo com diferencial e esfregaço do sangue periférico; identificar presença de empilhamento das hemácias (“rouleaux” - reação leucoeritoblástica, plasmócitos circulantes);
- d) Radiografia de esqueleto (“rastreamento ósseo”). Outros métodos de imagem podem ser necessários, se houver sintoma ósseo ou neurológico com radiografias normais;
- e) Pesquisa de cadeias leves livres monoclonais séricas ou eletroforese de proteínas e imunofixação na urina de 24 horas;
- f) Eletroforese de proteínas séricas e imunofixação sérica;
- g) Dosagem sérica das imunoglobulinas (IgA, IgD, IgM, IgG e IgE).

Se a suspeita diagnóstica de MM for apoiada pelos exames iniciais, a investigação deve prosseguir com os exames:

- a) Desidrogenase láctica (DHL);
- b) Beta2-microglobulina;
- c) Proteína C reativa (PCR) e velocidade de hemossedimentação (VHS);
- d) Eletroforese de proteínas e imunofixação na urina de 24 horas (se ainda não realizada);
- e) Proteinúria de 24h pelo método vermelho de pirogalol ou cloreto de benzetônio (reagentes de fitas para diagnóstico rápido de proteinúria na urinálise de rotina não identificam presença de cadeias leves);
- f) Mielograma e biópsia de medula óssea (BMO);
- g) Imunofenotipagem, citogenética convencional e, se disponível, hibridização fluorescente in situ (FISH), em espécimes de medula óssea obtidos por mielograma, para confirmação diagnóstica em casos duvidosos e estratificação prognóstica.

Se o diagnóstico de MM for confirmado, é útil avaliar com vistas ao planejamento terapêutico:

- a) Tempo de trombina (TT), tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial ativa (TTPa);

- b) Níveis séricos de fibrinogênio, dímero-d, produtos de degradação da fibrina;
- c) Níveis séricos de bilirrubina total e frações, fosfatase alcalina, aminotransferases/transaminases, gama- glutamil transferase, ácido úrico e glicose;
- d) Parasitológico de fezes;
- e) Medida da viscosidade sérica ou exame de fundo de olho.

Alterações nos testes de coagulação (alargamento do TT, TP e TTPa e hipofibrinogenemia) e distúrbios de hemostasia podem resultar de interações entre as paraproteínas plasmáticas, plaquetas e fatores de coagulação. Paraproteínas podem funcionar como inibidores (realizar teste da mistura a 50%) ou inibir a polimerização da fibrina (alargamento do TT), podem cursar com fibrinólise excessiva (p. ex: redução dos níveis de a2-antiplasmina, formação de complexos com plasmina ou aumento da atividade do ativador do plasminogênio tecidual tipo uroquinase) ou podem aumentar a depuração de fatores de coagulação (p. ex: fator X, fator de von Willebrand). Podem também resultar em doença de von Willebrand ou hemofilia adquiridas (paraproteínas com atividade inibitória contra fator de von Willebrand ou fator VIII), além de poderem funcionar como anticoagulantes similares a heparina. As paraproteínas também podem prejudicar a agregação plaquetária(18).

A avaliação laboratorial renal e hepática, além da glicemia, é necessária para ajuste de dose de alguns quimioterápicos, bem como no controle de efeitos colaterais do tratamento (p. ex: hiperglicemia secundária ao uso de corticoide).

PESQUISA DE PROTEÍNA MONOCLONAL

A maioria dos casos de MM cursa com produção de proteína monoclonal pelos plasmócitos malignos (imunoglobulina, cadeia leve kappa ou cadeia leve lambda), detectável no soro ou na urina.

A pesquisa de cadeias leves livres monoclonais séricas (FLC) deve ser feita ao diagnóstico e tem valor prognóstico para as diversas formas de neoplasia de células plasmáticas. Será anormal em dois terços dos pacientes com MM que têm imunofixação sérica e urinária negativas(19,20). A FLC mede os níveis de kappa e lambda livres por imunonefelometria com anticorpos policlonais dirigidos contra aqueles epítomos que estariam escondidos se a cadeia leve estivesse ligada à pesada. O valor normal para FLC kappa/lambda varia de 0,26 a 1,65. Se maior que 1,65, contém excesso de cadeias kappa livres e, se abaixo de 0,26, de cadeias lambda livres(21).

A eletroforese de proteínas séricas (EFPS) demonstra único pico estreito ou banda em 80% dos

casos e tem sensibilidade de 1-2g/L, enquanto que a imunofixação sérica (IFS) detecta proteína M em mais de 90% e tem sensibilidade de até 0,2g/L(22).

A eletroforese de proteínas urinárias raramente detecta paraproteinemia de cadeia leve. A imunofixação urinária (preferencialmente na urina de 24 horas) tem sensibilidade de 0,04g/L para detecção do componente M(23).

A dosagem sérica das imunoglobulinas sugere aumento da imunoglobulina envolvida (IgG 50%, IgA 20%, cadeia leve 15%-20%, IgD 2%, IgM 0,5% e biclonal 2%, sendo que a kappa é duas vezes mais frequente que a lambda) e demonstra redução de imunoglobulina não envolvida em mais de 90% dos casos(22).

A combinação de EFPS, IFS e FLC detecta componente monoclonal em virtualmente (acima de 99%) todos os casos de MM(24). Assim, pode ser usada como triagem para substituir a eletroforese de proteínas na urina de 24 horas (EFPU) e imunofixação urinária (IFU). As cadeias leves podem não ser detectadas na urina devido à reabsorção pelos túbulos proximais renais; assim a pesquisa de cadeias leves livres no soro pode ser um método mais sensível. Entretanto, uma vez comprovado o diagnóstico de MM, a EFPU, a IFU e a proteinúria de 24 horas devem ser realizadas.

Recorda-se que as tiras reagentes usadas rotineiramente para a urinálise de rotina somente detectam albumina e, assim, não servem para detecção de cadeias leves livres. Nos casos de MM com excreção de cadeias leves livres na urina é bastante frequente o achado de uma tira reagente negativa e a quantificação de proteínas na urina de 24 horas (por vermelho de pirogalol ou cloreto de benzetônio) positiva(25). A pesquisa de proteinúria de Bence Jones por técnica de precipitação pelo calor deve ser abandonada por não apresentar sensibilidade, especificidade e reprodutibilidade adequadas, além de resultados falso-negativos e falso-positivos(25).

Se houver proteína-M elevada (maior que 5g/dL) ou sintomas sugestivos de hiperviscosidade, é recomendável a medida da viscosidade sérica. Quando não disponível, o exame do fundo do olho simples ou retinografia fluorescente é um método sensível para diagnosticar hiperviscosidade com repercussão clínica, pelo qual hemorragias retinianas, papiledema, distensão e dilatação de vasos (forma de salsicha) podem ser detectados(26,27).

AVALIAÇÃO DA MEDULA ÓSSEA

No MM, plasmócitos monoclonais geralmente representam mais de 10% das células nucleadas da medula



óssea; no entanto 4% dos pacientes com MM sintomático têm plasmocitose abaixo de 10%. Isto pode ser consequência da infiltração focal por células do MM ou de problema de coleta da medula óssea, principalmente quando realizado apenas mielograma. Em média, a infiltração corresponde a 50% (22,23). Assim, se necessário, deve-se repetir a coleta em outro local, preferivelmente com biópsia de medula óssea (BMO).

O aspirado de medula óssea deve ser suficiente para a realização dos seguintes exames:

a) Mielograma - devem ser realizadas idealmente seis lâminas com o primeiro 0,5mL do aspirado (1ª aspiração). Pelo menos duas lâminas devem ser coradas com corante tipo Romanowsky. Um total de pelo menos 500 células nucleadas devem ser contadas, em pelo menos duas lâminas (28).

b) Imunofenotipagem por citometria de fluxo, se disponível - exame útil para detectar plasmócitos anormais e determinar a clonalidade (29,30).

c) Citogenética convencional (cariótipo por banda G) ou, se disponível, por hibridização *in situ* fluorescente (FISH) - O exame molecular permite avaliar a presença de alterações cromossômicas de importância prognóstica: del13, t(4;14)(p16;q32), t(11;14) (q13;q32), t(14;16)(q32;q23), t(14;20)(q32;q12), del17p13, alterações do cromossomo 1 (ganho de 1q, deleção de 1q) e status da ploidia (31,32).

A biópsia de medula óssea (amostra de pelo menos 2 cm) com estudo imuno-histoquímico permite, além da caracterização de clonalidade, a melhor avaliação da celularidade e da extensão da infiltração plasmocitária medular, a qual muitas vezes pode ser focal (33).

O estado atual do conhecimento sobre a genética do MM ainda não permite asseverar de modo definitivo o valor clínico desta informação, mas o registro da informação sobre fatores clínicos e citogenéticos, quando disponível, pode contribuir para estimativa de prognóstico para alguns doentes (34-37).

AVALIAÇÃO DA CLONALIDADE E IMUNOFENÓTIPO

No MM, o citoplasma de plasmócitos monoclonais contém cadeias leves kappa ou lambda, mas não ambas. A relação kappa/lambda normal na medula óssea é de 2:1. O achado de uma relação superior a 4:1 ou menor que 1:2 define produção anômala de proteína monoclonal (ou restrição para) kappa ou lambda, respectivamente (38).

A detecção de clonalidade é importante na confirmação diagnóstica do MM, podendo ser feita por imuno-histoquímica (IHQ), imunofluorescência em material de biópsia de medula óssea ou citometria de fluxo (CMF) de aspirado medular. Plasmocitose ou expansão de componentes kappa e lambda de natureza policlonal ocorrem nas



hiperplasias plasmocitárias reativas, como, por exemplo, as devidas à infecção crônica (como no calazar), doença hepática crônica, doenças autoimunes ou carcinoma metastático na medula óssea.

Os plasmócitos do MM podem ser mais bem identificados pela marcação CD138. Além disso, tal como os plasmócitos normais, expressam CD79a, VS38c e CD38. E, diferentemente dos plasmócitos normais, perdem CD19 (positivo em apenas 10%-15% dos casos), o CD45 neg/dim (acima de 99%) e podem coexpressar CD56 (cerca de 70%)(29,38). O achado de plasmócitos com atipias fenotípicas também permite inferir sobre a clonalidade.

O plasmócito normal é CD19+, CD56-, CD117-, CD20-, CD28-/ dim, CD27+++, CD81+ e CD200dim. As anormalidade fenotípicas mais encontradas no MM são: CD19- (95%), CD56+ (75%), CD117+ (30%), CD20+ (30%), CD28+++ (15%-45%), CD27dim/- (40%-50%), CD81 dim/- e CD200+++. A identificação de neoplasia plasmocitária por citometria de fluxo pode ser feita por um dos seguintes grupos de marcadores(30,39):

a) painel de triagem sugerido por Salamanca (6 cores), capaz de detectar até 0,01% de células neoplásicas:

FITC/ PE/ PERCP-Cy5.5/PE-Cy7/ APC/APCCy7 e cytIgI/cytIgk/CD19/CD56/CD38/CD45;

b) painel de avaliação das neoplasias de plasmócitos (8 cores), proposto pelo EUROFLOW:

PacB/AmCyan/FITC/PE/PerCPCy5.5/PECy7/APC/APCCy7,CD45/CD138/CD38/CD56/B2-micro/CD19/cyIgk/cyIgl e CD45/CD138/CD38/CD28/BCD27/CD19/CD117/CD81.

EXAMES DE IMAGEM

O exame radiográfico do esqueleto é mandatório no estadiamento do MM e deve ser repetido sempre que houver suspeita de progressão da doença. Não serve, no entanto, para controle de resposta ao tratamento, pois as lesões osteolíticas raramente desaparecem e nem sempre novas fraturas podem ser atribuídas à progressão de doença, podendo ser consequência da redução da massa tumoral que sustentava o córtex ósseo (instabilidade óssea)(40). A ressonância magnética (RM) e a tomografia computadorizada (TC) são mais sensíveis que a radiografia convencional e permitem a detecção precoce de acometimento ósseo pelo MM(41).

Recomenda-se o exame radiográfico de:

a) Tórax – incidência pósterio-anterior (PA);

b) Colunas cervical (incluindo imagem com a boca aberta), torácica, lombar, úmero e fêmur, crânio –

incidências ântero-posterior (AP) e lateral;

- c) Pelve—incidência AP; e
- d) de qualquer outra área esquelética sintomática.

A RM detecta 20%-56% de lesões líticas em pacientes com radiografia normal e não expõe o paciente à radiação, sendo ainda mais sensível que a TC para este fim(41-45). O exame permite a visualização da cavidade medular e do grau de infiltração pelo MM antes da destruição óssea aparecer na radiografia. É a técnica de escolha para avaliação de compressão de medula espinhal, permitindo avaliação do grau de compressão nervosa, tamanho da massa e grau de extensão no espaço epidural. É mais sensível e específica para avaliar necrose avascular de cabeça de fêmur (que pode ocorrer secundária a corticoterapia ou radioterapia).

A indicação de RM ou TC deve ser restrita aos casos em que há discordância entre as radiografias e o quadro clínico do paciente, quando há suspeita de compressão espinhal por fratura e para melhor avaliação de massas tumorais de partes moles (plasmocitomas). Lembra-se que a realização de TC expõe o doente de 1,3 a 3 vezes mais radiação que o exame radiográfico do esqueleto(46,47).

Métodos diagnósticos de imagem funcional, como TC com emissão de pósitrons (PET-TC), cintilografia óssea com 99m-technécio ou cintilografia corporal com 99m-sestamibi (MIBI), não são recomendados para uso rotineiro no planejamento terapêutico de doentes com MM(7,48-50). Embora apresentem boa sensibilidade e especificidade (85% a 90%) para identificar áreas de infiltração plasmocitária na medula óssea(51,52), podendo ajudar no monitoramento da resposta terapêutica de doentes com MM não secretor e localizar até 30% de doença extramedular em supostos plasmocitomas solitários pela RM(53,54), não detectam 30% das lesões em coluna e pelve que são vistas à RM.

Não se recomenda a realização de densitometria óssea na rotina, pois todos os doentes com MM sintomáticos farão uso de bifosfonatos.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

As definições a seguir são baseadas nas recomendações do *International Myeloma Working Group* (IMWG) e da Organização Mundial da Saúde para o diagnóstico de neoplasias de células plasmáticas(1,23):

- a) Mieloma múltiplo sintomático (MMS) - caracterizado quando houver concomitantemente:

- » a1. detecção de proteína monoclonal no soro ou urina;
- » a2. infiltração medular por plasmócitos clonais ou plasmocitoma ósseo ou de partes moles; e
- » a3. lesão de órgão alvo (LOA): hipercalcemia (cálcio total acima de 11,5mg/dL), insuficiência renal (creatinina acima de 2mg/dL), anemia (hemoglobina abaixo de 10g/dL ou 2g/dL abaixo do limite inferior normal), doença óssea (lesões líticas, osteopenia grave ou fraturas), amiloidose, hiperviscosidade e infecções de repetição (dois ou mais episódios/ano).

Inexiste ponto de corte pré-definido para proteína M sérica ou urinária. Na maioria dos casos, a proteína-M está acima de 3g/dL de IgG, acima de 2,5g/dL de IgA ou maior que 1g de cadeia leve livre na urina de 24 horas, mas alguns pacientes com MMS têm níveis menores do que estes.

Os plasmócitos monoclonais geralmente excedem 10% das células nucleadas da medula óssea, mas nenhum nível mínimo é definido, pois cerca de 5% dos pacientes com MMS têm menos do que 10% de plasmócitos na medula óssea. Quando não há proteína-M sérica ou urinária detectável, pode-se caracterizar como mieloma múltiplo não secretor se houver acima de 10% de plasmócitos clonais na medula óssea.

Pacientes com amiloidose diagnosticada por biópsia ou doença de depósito de cadeia leve monoclonal (DDCLM) devem ser classificados como “Mieloma com amiloidose documentada” ou “Mieloma com DDCLM documentada”, respectivamente, se tiverem acima de 30% de plasmócitos na medula óssea e/ou doença óssea relacionada ao mieloma.

b) Mieloma múltiplo latente (MML) - caracterizado quando houver concomitantemente:

- » b1. detecção de proteína monoclonal no soro com dosagem igual ou superior a 3g/dL ou infiltração medular por plasmócitos igual ou superior a 10%; e
- » b2. ausência de lesão de órgão alvo, como definido anteriormente.

A proteína-M em geral é uma IgG ou IgA. Quando o componente monoclonal for IgM, denomina-se macroglobulinemia de Waldenström latente(55,56).

Pacientes com MML podem permanecer com o quadro clínico estável durante anos e não necessitam tratamento antineoplásico ao diagnóstico, pois não se demonstrou aumento significativo na sobrevida global (SG) quando tratados imediatamente ou no momento da progressão tumoral(57,58).

O MML apresenta risco de progressão para MMS ou Amiloidose (AL) de aproximadamente 10% ao ano durante os primeiros 5 anos, 3% ao ano nos próximos 5 anos e, depois, de 1% a 2% ao ano, resultando numa probabilidade cumulativa de progressão de 73% aos 15 anos(59). São fatores de risco para progressão: proteína-M sérica maior que 3g/dL; plasmocitose clonal na medula óssea acima de 10% ou taxa de cadeias leves livres anormal (até 0,125 ou



maior ou igual a 8)(20,60). A probabilidade de progressão em 5 anos é de 25%, 51% e 76%, respectivamente, se um, dois ou três fatores de risco estiverem presentes ao diagnóstico(20).

c) Mieloma múltiplo latente de cadeias leves (MMLL) - caracterizado quando houver concomitantemente:

- » c1. detecção de proteína monoclonal na urina de 24 hs igual ou superior a 500 mg/dL ou infiltração medular por plasmócitos igual ou superior a 10%;
- » c2. ausência de cadeias pesadas na imunofixação; e
- » c3. ausência de lesão de órgão alvo, como definido anteriormente.

O MMLL ou proteinúria de Bence Jones isolada é uma condição clínica caracterizada pelo achado isolado de excreção urinária de proteína monoclonal de cadeia leve. É considerado como fase pré-maligna do MM de cadeias leves, mas sua história natural ainda não é bem conhecida (61).

d) Gamopatiamonoclonal designificado indeterminado (GMSI)-caracterizada quando houver concomitantemente:

- » d1. detecção de proteína monoclonal sérica abaixo de 3 g/dL;
- » d2. plasmocitose clonal na medula óssea em proporção menor que 10% e mínima infiltração medular à biópsia;
- » d3. ausência de doença linfoproliferativa de células B; e
- » d4. ausência de lesão de órgão alvo, como definido anteriormente, ou sinais e sintomas relacionados a doenças por plasmócitos ou linfócitos.

A GMSI ocorre em 3%-5% das pessoas acima de 70 anos e 1%-3% das pessoas acima de 50 anos. Pacientes com GMSI têm um risco de progressão de 1% ao ano para mieloma múltiplo sintomático, amiloidose, macroglobulinemia de Waldenström ou distúrbio relacionado(18,25). Aproximadamente 70% são IgG, 15% IgM, 12% IgA e 3% biclonal. O risco de progressão é maior se a proteína-M for IgM ou IgA e se o nível sérico for maior que 1,5g/dL. Cerca de um terço dos casos podem ter proteína-M na urina, a qual não impacta no risco de progressão. Alterações na citogenética convencional são raras, entretanto exames moleculares podem identificar as mesmas encontradas no MM(62).

e) Plasmocitoma solitário ósseo (PSO) - caracterizado quando houver concomitantemente:

- » e1. área única de destruição óssea por plasmócitos monoclonais, comprovado histologicamente;
- » e2. ausência de outras lesões ósseas radiológicas;
- » e3. ausência de infiltração medular por plasmócitos clonais; e
- » e4. ausência de lesão de órgão alvo, como definido anteriormente, exceto pelo acometimento ósseo único.

Doentes com PSO podem apresentar baixos níveis de proteína-M sérica ou urinária. Quando há mais de uma área localizada de destruição óssea, mantidos os demais critérios, denomina-se plasmocitomas ósseos solitários múltiplos.

f) Plasmocitoma solitário extramedular (PSE) - caracterizado quando houver concomitantemente:

- » f1. tumor extramedular constituído por plasmócitos monoclonais, comprovado histologicamente;
- » f2. ausência de lesões ósseas radiológicas;
- » f3. ausência de infiltração medular por plasmócitos clonais; e
- » f4. ausência de lesão de órgão alvo, como definido anteriormente.

Doentes com PSE podem apresentar baixos níveis de proteína-M sérica ou urinária. Quando há mais do que uma tumoração de plasmócitos extramedular, mantidos os demais critérios, o caso é caracterizado como “plasmocitomas extramedulares solitários múltiplos”.

O PSO é duas a cinco vezes mais comum que a forma extramedular e afeta mais comumente vértebras (42%-61%), pelve (15%), costelas (12%) e ossos longos das extremidades inferior (12%) e superior (10%). O PSE predomina no trato respiratório superior (40% nos seios paranasais, 12% na nasofaringe, 4% na orofaringe e 4% na laringe) podendo resultar em sintomas locais (sangramento ou obstrução), mas pode ocorrer virtualmente em qualquer órgão(63-65). A RM do esqueleto axial e ossos longos proximais deve ser considerada nesses doentes, por ser mais sensível que a radiografia do esqueleto(7,41). Descrições de séries de casos de PSO sugerem que o PET- TC possa ser um método complementar útil na avaliação da extensão da doença, mas, pela ausência de estudos comparativos e pelo tempo de seguimento curto nos relatos dos casos, não é possível estimar seu impacto clínico ou fazer recomendação válida com base nos seus resultados para o cuidado destes doentes(7,41,42,54,66,67).

g) Leucemia de células plasmáticas (LCP) - Caracterizada por plasmocitose no sangue periférico, perfazendo acima de 2.000 plasmócitos/mm³ ou fração maior que 20% dos leucócitos.

A LCP pode ser primária (“de novo”) ou secundária. A LCP primária é a mais agressiva forma de neoplasia de plasmócitos, manifestando-se como uma leucose aguda em doente sem diagnóstico prévio de mieloma múltiplo(68,69). A LCP secundária é uma transformação leucêmica que ocorre tardiamente na história natural do MMS, vista em 2%- 5% dos casos(70-72), sendo mais comum nos casos de MM de cadeia leve, IgD e IgE do que nos de MM IgA ou MM IgG(72,73). Costuma apresentar perda de expressão do CD56 nos plasmócitos clonais(74).

Sendo a LCP secundária normalmente o estágio terminal de MMS pré-existente, os doentes apresentam maior prevalência de doença óssea avançada e insuficiência renal em comparação com os doentes de LCP primária; em contraste, o acometimento extramedular pode ser menos comum em pacientes com LCP secundária(75,76). As manifestações clínicas incluem hepatoesplenomegalia, linfonodomegalia, derrame pleural, infiltração de sistema

nervoso central, ascite e insuficiência renal, e o curso da doença é agressivo e a sobrevida do doente, curta(72).

h) Mieloma osteoesclerótico - Na presença de polineuropatia (habitualmente sensório-motora, desmielinizante, semelhante à síndrome de Guillan-Barré) e proliferação plasmocitária monoclonal, o diagnóstico desta condição clínica pode ser caracterizado se houver concomitantemente:

- » h1. pelo menos um dos seguintes achados maiores: lesões ósseas escleróticas, doença de Castleman ou níveis elevados de fator de crescimento endotelial (VEGF) (geralmente igual ou superior a 3 vezes acima do normal); e
- » h2. pelo menos um dos seguintes achados menores: organomegalia (hepática, esplênica ou linfática), sobrecarga de volume extravascular (edema, derrame pleural ou ascite), endocrinopatia (disfunção adrenal, tireoideana, pituitária, gonadal, paratireoideana ou pancreática, à exceção do diabetes mérito e do hipotireoidismo – condições comuns na população geral), lesões cutâneas (hiperpigmentação, hipertricose, hemangioma glomeruloide, acrocianose, pletora, rubor, leuconíquia), papiledema, trombocitose ou policitemia.

O mieloma osteoesclerótico ou síndrome de POEMS - polineuropatia (100%), organomegalia (50%), endocrinopatia (66%), proteína-M (habitualmente IgA ou IgG lambda, sendo 75%-85% sérica e até 50% urinária) e lesões cutâneas (66%) é uma proliferação monoclonal de plasmócitos que cursa com lesões ósseas osteoescleróticas em virtualmente todos os casos, composta por espessamento focal do osso trabecular intimamente associada com fibrose paratrabecular, onde há acúmulo de plasmócitos(77). O exame imuno-histoquímico com marcadores para cadeias kappa e lambda do material obtido por biópsia da medula óssea pode identificar pequenos grupos de plasmócitos clonais tanto no interstício como margeando agregados linfoides(78). Além dos exames acima recomendados na avaliação de doentes com MM, faz-se útil incluir a dosagem de VEGF sérico(79-81), tirotrófina (TSH), prolactina, hormônio paratiroideano (PTH), testosterona (ou estradiol), hormônio luteinizante (LH), hormônio folículoestimulante (FSH), teste de função pulmonar e eletroneuromiografia com estudos de condução nervosa. A biópsia da lesão esclerótica não é imprescindível em caso clínico típico.

ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO E ESTADIAMENTO

Recomenda-se que ao diagnóstico os doentes com MM sejam categorizados pelo sistema Durie-Salmon (SDS) ou do sistema de estadiamento internacional (ISS).

O SDS classifica os doentes segundo fatores relacionados ao volume tumoral em três categorias, que se correlacionam com a chance de resposta à quimioterapia e sobrevida(82):

a) Estágio I - níveis baixos de proteína-M: IgG abaixo de 5g/dL, IgA abaixo de 3g/dL; proteinúria de Bence Jones abaixo de 4g/24 horas; ausência de lesão óssea ou lesão óssea solitária; e níveis fisiológicos de hemoglobina,

cálcio sérico, imunoglobulinas (não proteína-M);

b) Estágio II - quando não preencher os critérios para estágio I ou III;

c) Estágio III - níveis elevados de proteína-M (IgG acima de 7g/dL, IgA acima de 5g/dL; proteinúria de Bence Jones acima de 12g/24 horas) ou lesões osteolíticas múltiplas ou hemoglobina menor que 8,5 g/dL ou cálcio sérico acima de 12mg/dL.

Emprega-se uma subclassificação em cada estágio segundo a ausência (A) ou não (B) de comprometimento da função renal (cujo ponto de corte é creatinina sérica de 2 mg/dL).

O sistema de estadiamento internacional (ISS) permite agrupar os doentes com MMS em três estratos prognósticos, com base nos níveis séricos de beta-2 microglobulina (B2M) e albumina(82,83):

a) Estágio I - B2M abaixo de 3,5mg/L e albumina igual ou acima de 3,5 g/dL;

b) Estágio II - quando não preencher os critérios para estágio I ou III;

c) Estágio III - B2M igual ou acima que 5,5 mg/L.

No Brasil, o ISS apresenta desempenho prognóstico mais acurado que o SDS, sendo a presença de hipercalcemia fator prognóstico adicional independente(5).

Diversas alterações citogenéticas têm associação com o prognóstico no MM, mas no atual estado do conhecimento não permitem inequivocamente a modificação da conduta clínica ou do planejamento terapêutico, e mesmo nos grupos com genética desfavorável, há heterogeneidade no prognóstico(31,35). Quando for disponível esta informação, recomenda-se a adoção do modelo de estratificação de risco proposto pelo IMWG, que pode ser aplicado a mais de 90% dos pacientes com MM, baseado no ISS (albumina sérica e beta-2 microglobulina) e no exame citogenético – presença de deleção 17p13, t(4;14) e ganho 1q21(84). O grupo de alto risco é definido por ISS II/III e presença de t(4;14) ou del17p13, com estimativa de sobrevida mediana de 2 anos. O grupo de baixo risco é definido por idade inferior a 55 anos, ISS I/II e ausência dos três marcadores citogenéticos acima, com sobrevida mediana superior a 10 anos (35). Pacientes com características intermediárias entre ambos são definidos como risco padrão, com sobrevida mediana para o grupo de 7 anos(35).

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

» Idade de 19 ou mais anos.

» Diagnóstico inequívoco de mieloma múltiplo sintomático, mieloma múltiplo latente com infiltração medular acima de 60%, plasmocitoma solitário, mieloma osteosclerótico ou leucemia de células plasmáticas.

Doentes com neoplasias de células plasmáticas menores de 19 anos devem ser conduzidos segundo protocolos e condutas institucionais de oncopediatria.



CENTRO DE REFERÊNCIA

Doentes adultos com diagnóstico de neoplasia de células plasmáticas devem ser atendidos em hospitais habilitados como, preferentemente, Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON), Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) com Serviço de Hematologia ou UNACON Exclusiva de Hematologia, que possuem porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o seu monitoramento laboratorial.

OPÇÕES TERAPÊUTICAS

Doentes com proteinúria de Bence Jones isolada ou gamopatia monoclonal de significado indeterminado não necessitam tratamento antineoplásico ao diagnóstico, devendo ser acompanhados pelo risco de progressão para MMS.

Os doentes com MMS devem ser tratados logo após o diagnóstico. Pacientes com infiltração de medula óssea por plasmócitos clonais acima de 60%, mas sem lesão de órgão alvo, quase sempre progridem para MMS em 2 anos(1), devendo receber tratamento ao diagnóstico.

As indicações de transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH), autólogo ou alogênico, devem observar o Regulamento Técnico vigente do Sistema Nacional de Transplantes (85).

PLASMOCITOMA SOLITÁRIO

No tratamento do plasmocitoma solitário ósseo (PSO), a radioterapia (RT) local em campo envolvido controla a doença em até 80% dos casos. O risco de progressão varia de 40% a 60%. A ressecção cirúrgica é geralmente reservada para pacientes com instabilidade óssea ou acometimento neurológico. Se necessário, em caso de localização vertebral, a laminectomia anterior é geralmente recomendada, pois permite acesso ao tumor e interfere pouco com a RT subsequente. A sobrevida global não é diferente quando o PSO é tratado com RT ou cirurgia.(63,86-88).

No tratamento do plasmocitoma solitário extramedular (PSE), a RT local em campo envolvido com dose total de pelo menos 45 Gy controla a doença na maioria dos casos, sendo preferível nos casos de PSE da região de cabeça e pescoço. Nas lesões localizadas fora deste segmento corporal, tanto a RT como ressecção cirúrgica são adequadas, e não há evidência de que uma dessas condutas seja superior em relação à recorrência local ou progressão tumorais(63-65,89).



MIELOMA MÚLTIPLO LATENTE

No MM latente, doentes com baixa carga tumoral (plasmocitose medular menor que 60%) podem permanecer sob vigilância clínica, sem tratamento imediato, ou receber preemptivamente tratamento com imunomodulatório (talidomida, 200 mg/dia) e inibidor de osteólise mensal), com o intuito de retardar a progressão da doença e a necessidade de início de terapia antineoplásica(90,91).

Doentes com MM latente e plasmocitose medular igual ou maior que 60% devem ser tratados como se doentes de mieloma múltiplo sintomático.

MIELOMA MÚLTIPLO SINTOMÁTICO

Os doentes com MM sintomático devem receber tratamento antineoplásico ao diagnóstico. Deve-se considerar que, na população mais idosa e em doentes com múltiplas comorbidades, a tolerância do tratamento é menor, necessitando modificações de dose para reduzir os efeitos secundários tóxicos e evitar interrupções precoces do tratamento, as quais podem eventualmente conduzir a uma diminuição da sua eficácia.

QUIMIOTERAPIA DE PRIMEIRA LINHA

Doentes elegíveis para transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) devem receber três a quatro ciclos de quimioterapia antineoplásica com finalidade citorrredutora, sem melfalano, com o esquema disponível de maior taxa de resposta, idealmente baseado em três ou quatro antineoplásicos, seguido por coleta de células-tronco hematopoéticas e quimioterapia em alta dose com TCTH (92-94). Um dos seguintes esquemas de quimioterapia de primeira linha pode ser igualmente indicado nos casos elegíveis para TCTH:

- a) Talidomida e dexametasona (95); ou
- b) Bortezomibe e dexametasona (96); ou
- c) Bortezomibe, talidomida e dexametasona (97,98); ou
- d) Bortezomibe, doxorubicina e dexametasona (99,100); ou
- e) Bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona (101); ou
- f) Vincristina, doxorubicina e dexametasona (102-104); ou
- g) Vincristina, doxorubicina lipossomal e dexametasona (105,106); ou
- h) Talidomida, doxorubicina lipossomal e dexametasona (106); ou
- i) Ciclofosfamida, talidomida e dexametasona (107); ou
- j) Dexametasona, ciclofosfamida, etoposídeo e cisplatina (108); ou
- k) Dexametasona, talidomida, cisplatina, doxorubicina, cisplatina e etoposídeo, com ou sem bortezomibe (109,110).

Um dos seguintes esquemas de quimioterapia de primeira linha pode ser igualmente indicado nos casos que não são candidatos a TCTH:

- a) Monoterapia com dexametasona, talidomida ou bortezomibe (111-115); ou
- b) Melfalano e prednisona (116-118); ou
- c) Talidomida e dexametasona (95,119); ou
- d) Bortezomibe e dexametasona (96); ou
- e) Melfalano, prednisona e bortezomibe (120); ou
- f) Melfalano, prednisona e talidomida (121, 122).

TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS (TCTH)

O principal objetivo do TCTH é melhorar a resposta terapêutica alcançada com a quimioterapia de primeira linha (93,123,124). Por sua vez, a qualidade da resposta obtida com a quimioterapia antineoplásica é associada significativamente à sobrevida livre de eventos e sobrevida global, sendo que a sobrevida global dos pacientes com resposta completa antes do TCTH era melhor do que a dos pacientes com resposta parcial (93,125). Estima-se que, nos casos elegíveis, o TCTH possa melhorar a mediana de sobrevida em aproximadamente 12-18 meses, quando comparado com a quimioterapia isoladamente, além de resultar em maiores taxas de resposta (60% a 80% versus 50% a 55%) e de sobrevida livre de progressão (25 a 30 meses versus 15 a 20 meses) (93,126,127).

Serão potencialmente elegíveis para TCTH os doentes que atenderem a todos os seguintes requisitos (85):

- a) idade menor que 75 anos;
- b) bilirrubina direta de até 2,0mg/dL;
- c) creatinina sérica de até 2,5mg/dL, a menos que em diálise crônica estável;
- d) capacidade funcional (escala Zubrod) 0, 1 ou 2, exceto se comprometida principalmente por dor óssea; e
- e) Função cardíaca preservada (classe funcional I ou II, da escala New York Heart Association).

Ressalta-se que a idade e a insuficiência renal são contraindicações relativas para o TCTH autólogo, visto que pacientes idosos foram pouco representados nos estudos clínicos, que tipicamente incluíram pacientes com menos de 65 anos. No entanto, há dados sobre a eficácia e segurança do procedimento para pacientes idosos(128,129). Até um terço dos pacientes com insuficiência renal pode apresentar reversão deste quadro com a quimioterapia inicial ou com o TCTH (93,130).

O TCTH autólogo permanece como padrão ouro no tratamento de mieloma múltiplo, e sua indicação deve ser considerada precocemente no planejamento terapêutico, independentemente da disponibilidade de novos medicamentos(131,132), entre outros motivos: o paciente tolera tratamentos mais intensos e desgastantes na fase inicial da doença, quando tem melhor capacidade funcional, física e psicológica; obtém-se economia para o sistema de saúde, pois os custos diretos do transplante podem ser menores do que com os esquemas de quimioterapia; há experiência limitada e curto tempo de seguimento dos doentes tratados com esquemas quimioterápicos com antineoplásicos mais recentemente disponibilizados, o que não permite avaliar se o transplante permanece como alternativa válida de terapêutica de resgate para estes casos.

Paciente com doença refratária ou em progressão a despeito da quimioterapia inicial não se beneficiam de tratamento de resgate com TCTH.

Os pacientes que não alcançaram no mínimo resposta parcial muito boa após o primeiro transplante podem se beneficiar de um segundo TCTH autólogo imediato (133). O resgate com um segundo TCTH autólogo pode ainda ser considerado em pacientes que recaíram mais de um ano após o primeiro procedimento, com mortalidade relacionada ao tratamento de 3% e mediana de sobrevida livre de eventos de 12,9 meses, benefício que não é esperado em recaídas precoces – antes de 12 meses do primeiro transplante (123, 124).

O TCTH alogênico deve ser considerado de indicação muito restrita, devido a morbidade e alta mortalidade (40%-49%) relacionadas a este tipo de transplante(134). Podem ser submetidos TCTH alogênico os pacientes jovens, com critérios de doença de mau prognóstico e que estejam cientes do prognóstico desfavorável e dos riscos relacionados ao tratamento (93,131). Entre os pacientes que sobrevivem ao TCTH alogênico, parece existir um platô em relação a sobrevida livre de eventos, variando de 34%-39% em 5-6 anos; no entanto, há grande dificuldade na avaliação comparativa entre os resultados dos TCTH alogênico e outras formas de tratamento, uma vez que a

maioria desses transplantes foi realizada fora de estudos clínicos, com grande heterogeneidade entre os pacientes, especialmente quanto ao histórico de tratamentos realizados(134). O condicionamento de intensidade reduzida para TCTH alogênico está associado a menores taxas de morte relacionada ao procedimento, porém resulta em maiores taxas de recaída do mieloma. Além disso, os poucos estudos disponíveis não evidenciam vantagem em termos de retardo no tempo para a progressão da doença ou aumento da sobrevida global dos doentes em relação às demais estratégias de tratamento já mencionadas para o doente elegível para TCTH (135,136).

Doentes que não forem candidatos a TCTH devem receber quimioterapia antineoplásica paliativa, com esquema terapêutico adequado à sua condição clínica e funcional.

QUIMIOTERAPIA DE MANUTENÇÃO

Quimioterapia de “consolidação” ou “manutenção” após TCTH autólogo ou quimioterapia de primeira linha teria por objetivos aumentar o tempo para progressão tumoral e a sobrevida global(137-139). Entretanto, tais benefícios são contrabalanceados pelo potencial de toxicidade, especialmente para o grupo de doentes que iria experimentar um período de remissão prolongado sem tratamento adicional.

Recomenda-se a quimioterapia de manutenção apenas para doentes submetidos a TCTH, pois ensaios clínicos não demonstram inequivocamente benefício para essa quimioterapia nos doentes tratados apenas por quimioterapia, e o esquema quimioterápico indicado é a monoterapia com talidomida (100 mg ao dia)(140,141), que deve ser mantida por até 12 meses.

São candidatos à terapia de manutenção após TCTH autólogo:

- a) pacientes que não alcançaram resposta parcial muito boa (RPMB, ver em 9 – Monitorização do Tratamento) após TCTH;
- b) pacientes que não apresentam evidência de progressão de doença;
- c) pacientes sem alterações citogenéticas de alto risco.

A combinação de corticosteroide e talidomida deve ser evitada na terapia de manutenção após TCTH autólogo, devido ao aumento da toxicidade e ao benefício incerto sobre a monoterapia com talidomida (138, 142), e não é necessária profilaxia anticoagulante de rotina. Monoterapia com interferona-alfa ou corticosteroide não deve ser rotineiramente recomendada como terapia de manutenção(143).

O desenvolvimento de neuropatia periférica está relacionada com a duração do tratamento de manutenção com talidomida e é cumulativa.

TRATAMENTO DO MIELOMA MÚLTIPLO RECIDIVADO

Apesar do aumento da sobrevida global e do prolongamento do tempo para a primeira recaída com a quimioterapia de primeira linha, TCTH autólogo e quimioterapia de manutenção, a recidiva é inevitável e o MM continua sendo uma doença incurável.

Opções de tratamento para MM recidivado ou refratário à quimioterapia incluem novo TCTH autólogo, repetição de agentes quimioterápicos utilizados anteriormente ou uso de outros agentes. A decisão terapêutica deve considerar o curso da doença, a resposta terapêutica obtida e a toxicidade a tratamentos prévios. Não se encontra estabelecida qual a melhor sequência, combinação e dose de medicamentos para tratamento do MM recidivado(94). Para a seleção da conduta terapêutica, é importante considerar a possibilidade de seleção clonal após recaídas recorrentes ou progressão tumoral, a agressividade da doença e fatores relacionados com o pacientes, tais como idade, função renal, preferência, efeitos colaterais e comorbidades.

As recidivas podem ser classificadas como clínica ou bioquímica. A recidiva clínica é definida como piora da lesão de órgão alvo, tais como novas lesões ósseas ou em expansão, plasmocitomas, insuficiência renal, anemia ou hipercalcemia conforme definição do IMWG (82), que estabelece critérios internacionais de resposta ao tratamento do mieloma múltiplo.

Pacientes com diagnóstico de recidiva clínica precisam de imediata terapia de resgate(94). Recidivas bioquímicas isoladas ocorrem quando há um aumento da proteína monoclonal que atenda às definições de progressão de doença, sem manifestações clínicas. Se houver falha bioquímica isolada, o tratamento pode ser considerado em qualquer das seguintes situações:

- a) Doentes em quem se verifica uma duplicação da componente M em duas medições consecutivas, separadas por até dois meses;
- b) Aumento nos níveis absolutos da proteína M sérica maior ou igual a 1g/dL;
- c) Aumento da proteína M urinária maior ou igual a 500 mg/24h; ou
- d) Aumento dos níveis da cadeia leve livre envolvida maior ou igual a 20mg/dL e uma taxa de cadeias leves livres anormal em duas medições consecutivas separadas por até dois meses.

Recomenda-se na quimioterapia de segunda linha para controle temporário do MM recidivado o uso de um dos esquemas acima relacionados para quimioterapia de primeira linha.

MIELOMA OSTEOSCIERÓTICO (POEMS)

O tratamento para pacientes com POEMS inclui radioterapia, combinações de corticosteroide, alquilante

em baixa dose e TCTH após quimioterapia de alta dose(77). A indicação e seleção do tratamento sistêmico deve ser criteriosa, para evitar agravamento da polineuropatia.

Lesões osteoescleróticas generalizadas podem se beneficiar da terapia sistêmica com melfalano e prednisona. Embora cerca de um quarto dos pacientes respondam a corticosteroide isolado, as recaídas são comuns se não houver a associação com outro(s) antineoplásico(s)(77,144).

Doentes com POEMS disseminada podem se beneficiar de quimioterapia em doses elevadas seguida de TCTH (145,146). A taxa de mortalidade associada ao procedimento é baixa (1%-3%), e quase todos os sobreviventes experimentam benefício clínico, com melhora da polineuropatia e normalização dos resultados eletroforese de proteínas séricas.

LEUCEMIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS (LCP)

A LCP primária e secundária diferem dos pontos de vista biológico, clínico e laboratorial(72), sendo mais sombrio o prognóstico da doença secundária vez que emerge em doentes pré-tratados.

Doentes com LCP primária elegíveis para TCTH devem receber quimioterapia com melfalano em altas doses e resgate por TCTH autólogo(69,147). Esta modalidade terapêutica pode ser precedida, ou não, por quimioterapia antineoplásica citorrredutora, empregando-se esquemas de quimioterapia indicados para doentes com MMS candidatos a TCTH.

Inexiste informação definitiva sobre o papel da quimioterapia de consolidação ou de manutenção após TCTH para doentes com LCP, pois há apenas relatos de casos e pequenas séries de casos que descrevem remissões prolongadas após o tratamento de manutenção com talidomida e bortezomibe(147,148).

Doentes com LCP não elegíveis para TCTH devem ser tratados com esquemas de quimioterapia indicados para MMS que forem adequados às suas condições clínicas e limitações funcionais.

TRATAMENTO DE COMPLICAÇÕES DO MM

SÍNDROME DE HIPERVISCOSIDADE

A síndrome de hiperviscosidade pode desenvolver-se em pacientes com MM que apresentam alto nível sérico de paraproteínas, particularmente IgA e IgG3. Os sintomas incluem borramento visual, cefaleia, tontura, vertigem, nistagmo, perda auditiva, sonolência, coma, sangramento mucoso e dispneia devido à insuficiência

cardíaca, alterações de coagulação e fadiga(149).

Todos os pacientes com alto nível de paraproteína devem submeter-se à fundoscopia, que pode demonstrar distensão de veia retiniana, hemorragias e papiledema(26).

O tratamento da síndrome de hiperviscosidade sintomática deve ser feito com plasmaférese com albumina ou solução salina como fluido de reposição(150). Se a plasmaférese não estiver imediatamente disponível, deve-se considerar venossecção isovolêmica e reposição com solução salina.

A resolução da síndrome de hiperviscosidade depende do controle do MM. Assim, deve-se iniciar o tratamento antineoplásico prontamente.

HIPERCALCEMIA

A hipercalcemia é a complicação metabólica mais frequente no MM, presente em até 30% dos doentes ao diagnóstico. Os sintomas típicos são confusão, coma, obnubilação, fraqueza muscular, pancreatite, constipação, sede, poliúria, encurtamento do intervalo QT e insuficiência renal aguda(151).

O tratamento do MM deve ser iniciado concomitantemente ao tratamento da hipercalcemia, ambos rapidamente, para evitar danos renais. A conduta para a hipercalcemia baseia-se na hidratação parenteral e uso de corticoides, calcitonina e inibidor da osteólise.

A calcitonina reduz a absorção óssea de cálcio, aumenta a sua excreção renal, tem rápida ação (início em 4-6 horas) e reduz o cálcio em até 1-2mg/dL(35-46); entretanto é eficaz por até 48 horas devido a taquifilaxia(152).

Os corticoides são medicamentos centrais em qualquer esquema terapêutico do MM, além de contribuir para a queda do cálcio em dois a cinco dias, por reduzirem a produção de calcitriol (principal metabólito ativo da vitamina

D) e diminuir, assim, a absorção de cálcio da dieta(153).

Os inibidores da osteólise (bifosfonatos) são análogos não hidrolizáveis do pirofosfato inorgânico que, absorvidos na superfície da hidroxiapatita óssea, inibem a liberação de cálcio, interferindo com a reabsorção óssea mediada pelo osteoclasto. São os medicamentos mais potentes no controle da hipercalcemia e apresentam efeito máximo em dois a quatro dias(151,154,155).

Medidas para tratamento da hipercalcemia no MM:

a) Hidratação: solução salina 0,9%, 200-300mL/hora; ajustar a velocidade de infusão para manter débito urinário de pelo menos 100-150mL/hora.

b) Calcitonina: 4U/Kg, via IM ou SC, de 12/12h (até máximo de 6-8U/Kg 6/6h); útil por até 48 horas do início do tratamento.

c) Inibidor da osteólise: Pamidronato - 60-90mg IV em 4 horas ou ácido zoledrônico- 4 mg IV em 15 min (evitar ou ajustar dose em caso de insuficiência renal e infundir em 30-60 minutos). Preferir o pamidronato nos casos de insuficiência renal aguda; se creatinina sérica acima de 4,5mg/dL, reduzir a dose para 30-45mg IV em 4 horas. Não repetir com menos de 7 dias.

PREVENÇÃO DE LESÕES ÓSSEAS

Recomenda-se o tratamento profilático com inibidor da osteólise para prevenir fraturas patológicas em doentes com MM nas seguintes situações(156,157):

- a) MM sintomático com ou sem lesões osteolíticas radiograficamente evidentes;
- b) Doentes com osteoporose ou osteopenia devida ao mieloma;
- c) Doentes com lesão lítica solitária, se houver osteoporose associada;
- d) Doentes com múltiplas lesões intraósseas, ainda que sem componente osteolítico.

O tratamento com bisfosfonato, durante 24 meses, pode ser feito por via parenteral (pamidronato ou ácido zoledrônico), realizado a cada 3 ou 4 semanas, ou por via oral (clodronato, 1.600 mg/dia)(158,159). Após esse período de tempo, nos pacientes com MM controlado, a suspensão do bisfosfonato é uma conduta aceitável.

Inexiste evidência de benefício para uso de inibidor de osteólise para doentes com proteinúria de Bence Jones isolada, plasmocitoma solitário ou gamopatia monoclonal de significado indeterminado que não se enquadrem nos critérios acima especificados(158,160).

Recomenda-se que todos os pacientes submetam-se a uma avaliação odontológica preventiva apropriada e recebam educação sobre higiene dental ideal antes de se iniciar o uso de bifosfonato. Condições dentárias existentes, como doença periodontal e infecções ativas devem ser tratadas previamente, exceto no uso emergencial (hipercalcemia), pois aumentam o risco para osteonecrose da mandíbula secundária a bisfosfonato(161,162). Procedimentos dentários invasivos desnecessários devem ser evitados; quando indicados, deve-se suspender temporariamente o uso do bisfosfonato por noventa dias antes e após o procedimento invasivo (extração dentária, implante ou cirurgia de mandíbula). Não é necessário suspender o medicamento para procedimento dentário rotineiro não invasivo(158,160).

O uso do denosumabe, um anticorpo monoclonal humano que tem por alvo o RANKL e inibe a reabsorção óssea no osso cortical e trabecular, aprovado no Brasil para tratamento da osteoporose, enseja a mesma eficácia que o ácido zoledrônico na prevenção de eventos adversos relacionados ao esqueleto nos doentes com MM (163). No entanto, neste único estudo comparativo disponível, houve maior risco de morte entre doentes tratados com denosumabe (HR, 2,26; IC 95%, 1,13-4,50), e seu uso não é recomendado nestas Diretrizes.

Recomenda-se a reposição de cálcio (500-600mg/dia) e colecalciferol (vitamina D3) 400UI/dia para

manter a homeostase do metabolismo do cálcio durante o tratamento com ácido zoledrônico(164), suplementação que deve ser feita com cuidado se houver insuficiência renal(160,165,166). Não há indicação desta reposição no tratamento com pamidronato, vez que o risco de hipocalcemia clinicamente significativa com este medicamento é baixo(167,168). Há risco de que a suplementação de cálcio e vitamina D possa comprometer a eficácia do tratamento com bisfosfonato(169), mas tal efeito não foi demonstrado em estudos clínicos.

DOENÇA ÓSSEA SINTOMÁTICA

A avaliação por ortopedista deve solicitada em caso de fratura iminente ou atual de ossos longos (requer estabilização seguida de radioterapia), compressão óssea da medula espinhal ou instabilidade da coluna vertebral. Consideração e indicações para cirurgia devem ocorrer em decisão conjunta com o hematologista, ortopedista ou neurocirurgião, para determinar quando o tratamento do MM pode ser reiniciado com segurança.

A cirurgia geralmente é direcionada para prevenir ou reparar fraturas axiais, fraturas instáveis da coluna vertebral e compressão medular em doentes com MM. A laminectomia descompressiva é raramente necessária naqueles com MM, mas MM radiorresistente ou fragmentos ósseos retroposicionados podem exigir esta modalidade de intervenção(170).

Nas fraturas de compressão vertebral sintomáticas, a cifoplastia por balão pode, em relação ao tratamento não cirúrgico, produzir melhorias clinicamente significativas na funcionalidade física, dor, qualidade de vida e capacidade de realizar atividades diárias. Estes benefícios persistem por pelo menos doze meses(171,172). Séries de casos sugerem que a vertebroplastia pode ser útil no tratamento paliativo de fraturas vertebrais em pacientes com MM, mas permanece indefinida as suas segurança e eficácia comparativas, pela ausência de estudos prospectivos com longo prazo de seguimento(173-176).

Tratamento com baixas doses de radiação (até 30 Gy) pode ser usado para palição da dor não controlada, fratura patológica iminente, ou compressão de coluna espinhal iminente por MM. No entanto, a utilização de radioterapia para controle local do MM e palição deve ser usada criteriosamente e com moderação, para poupar a função hematopoética do doente. Deve-se limitar ao máximo a dose e o campo de irradiação, principalmente se o objetivo for apenas o tratamento da dor. O tratamento abreviado (8 Gy a 20 Gy) pode ser usado para controle alógico, mas é preferível o tratamento fracionado (30 Gy por 2 semanas) pela maior chance de preservação da função motora(177,178).

INSUFICIÊNCIA RENAL

A insuficiência renal é uma complicação comum e potencialmente grave do mieloma ocorrendo ao diagnóstico em 20%-25% dos pacientes e em até 50% dos pacientes em algum momento durante a sua doença(179,180). É possível reverter a renal insuficiência em aproximadamente metade dos pacientes, mas o restante terá algum grau de disfunção renal persistente e, destes, 2%-12% exigirão diálise(181). A insuficiência renal ocorre como resultado de danos causados aos túbulos renais por cadeias proteicas leves livres (nefropatia por cilindros ou “rim do mieloma”), mas diversos outros processos nefrotóxicos também podem contribuir, incluindo desidratação, hipercalcemia, medicamentos nefrotóxicos e infecção(182-184).

Recomenda-se atenção para o risco de insuficiência renal, buscando-se seu diagnóstico precoce, monitoramento dos níveis de cadeia leve, manutenção de uma alta ingestão de líquidos, correção de hipercalcemia e evitação de medicamentos potencialmente nefrotóxicos, incluindo aminoglicosídeos e anti-inflamatórios não esteroidais. No tratamento dessa condição instalada, deve-se observar:

- » A avaliação por nefrologista deve ser solicitada, se a função renal não melhorar dentro de 48 horas de intervenções iniciais, e deve haver uma comunicação clara entre o médico assistente e nefrologista para otimizar o resultado terapêutico.
- » Biópsia renal é desejável para ajudar na decisão terapêutica, mas não é essencial.
- » A remoção física das cadeias leves por plasmaférese ou hemofiltração é teoricamente benéfica na nefropatia por cilindros, mas os resultados de ensaios clínicos são conflitantes e não é recomendada nestas Diretrizes(185,186).
- » A formação de cilindros é favorecida com concentrações de cloreto de sódio acima de 80mmol/L na alça de Henle(176), pelo que a hidratação com soluções salinas hipotônicas pode ser mais vantajosa do que com soluções fisiológicas.
- » O uso de furosemida deve ser evitado, a menos que seja necessário para corrigir sobrecarga de volume, porque aumenta a formação de cilindros pelo aumento da concentração de cloreto de sódio no túbulo distal e da coagregação da cadeia leve à uromodulina (188,189).

INFECÇÕES

Infecção é uma causa importante de morbimortalidade nos casos de MM, vez que os pacientes apresentam diminuição na produção fisiológica de imunoglobulinas tanto doença como pela imunossupressão cumulativa secundária aos diversos tratamentos antineoplásicos que eles recebem ao longo do curso da doença(87,190). As

seguintes considerações devem nortear os protocolos institucionais para cuidado do doente com MM(190,191):

- » Os doentes de neoplasias de células plasmáticas devem receber vacinas para influenza A e B; sarampo, caxumba e rubéola; difteria e tétano; hepatite B; *Haemophilus influenzae* tipo B e pneumocócica 23-valente.
- » Deve-se preferir as vacinas inativadas. As vacinas vivas podem ser consideradas para pacientes com gamopatia monoclonal de significado indeterminado ou mieloma múltiplo latente, bem como nos demais pacientes que se encontrarem em remissão da doença três a seis meses após o término da quimioterapia.
- » A vacinação deve ocorrer o mais cedo possível, como durante a GMSI ou fase latente do mieloma. Os doentes que irão receber terapia antineoplásica devem ser vacinados pelo menos quatorze dias antes de iniciar-se a quimioterapia, antes da mobilização e coleta de células-tronco, ao atingir a melhor resposta à terapia, três a seis meses após a conclusão da quimioterapia ou de seis a doze meses após o TCTH. A vacinação entre os ciclos de quimioterapia não é recomendada, pela provável redução da sua eficácia.
- » A reposição de imunoglobulinas não é recomendada rotineiramente na profilaxia de infecções; no entanto, pode ser considerada para doentes com mieloma com hipogamaglobulinemia e que sofrem de infecções graves ou recorrentes. Quando indicada, pode ser administrada por via intravenosa, por via subcutânea, ou intramuscular(192,193). Embora o tratamento intravenoso seja geralmente bem tolerado, aumenta o risco de o paciente desenvolver insuficiência renal aguda. Os pacientes devem receber paracetamol, anti-histamínico e corticoide trinta minutos antes da infusão, para prevenir e minimizar a gravidade dos efeitos secundários relacionados com o procedimento. Por comparação, a administração subcutânea resulta em menos reacções sistêmicas e níveis mais consistentes de imunoglobulina no sangue. É também mais econômica do que a administração intravenosa e não requer o acesso a veias ou pré-medicação. No entanto, ele requer injeções mais frequentes, e podem ocorrer reacções locais.
- » Os pacientes com MM que estão em alto risco de desenvolver infecções graves podem receber profilaxia antimicrobiana segundo protocolos institucionais, mas o uso rotineiro desta medida não é recomendado(194). Deve-se individualizar a indicação terapêutica profilática segundo histórico prévio de infecções, idade, atividade do MM, tipo e duração dos tratamentos prévios, nível de imunossupressão celular e humoral, funções biológicas e comorbidades.
- » Os pacientes com MM devem manter uma boa higiene pessoal, a fim de reduzir o risco de desenvolver uma infecção. As diretrizes recomendam a lavagem frequente das mãos, escovar os dentes após as refeições e proteção durante encontros sexuais com parceiros que podem ter doenças sexualmente



transmissíveis. Para os pacientes tratados com bisfosfonato, é importante não compartilhar escovas de dentes e trocar de escova a cada três meses.

- » Os pacientes devem evitar exposições ambientais que possam colocá-los em risco de desenvolver uma infecção. Podem ser úteis medidas como evitar contato com indivíduos que apresentem infecções ou foram submetidos a vacinação recente com vacinas vivas; lavar bem e cozinhar frutas e verduras antes de comer; evitar qualquer atividade de risco ou de lazer ao ar livre, como natação em locais públicos ou explorar cavernas; apenas ser expostos a animais de estimação com as vacinas atualizadas e adequadas; minimizar risco de picadas de insetos com uso de repelente ou barreiras físicas; e adotar precauções alimentares e medidas de higiene para evitar a diarreia do viajante.

MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Os critérios de resposta ao tratamento são baseados nas recomendações internacionais e são(22,158):

RESPOSTA COMPLETA

- a) Imunofixação sérica e urinária negativas;
- b) Desaparecimento de qualquer(qualsquer) plasmocitoma(s) de tecidos moles; e
- c) Até 5% de plasmócitos na medula óssea.

NOTA: Nos pacientes que o diagnóstico foi feito por alteração da relação de cadeias leves, é necessária a normalização deste parâmetro (entre 0,26 e 1,65).

RESPOSTA COMPLETA ESTRITA

- a) Critério de resposta completa atendidos;
- b) Relação entre cadeias leves livres normal; e
- c) Ausência de plasmócitos clonais na medula óssea por imuno-histoquímica ou citometria de fluxo.

RESPOSTA PARCIAL MUITO BOA

- a) Componente-M sérico e urinário detectável por imunofixação, mas não pela eletroforese de proteínas; ou
- b) Redução maior ou igual a 90% no componente-M sérico e componente-M urinário menor que 100mg por 24 h.



NOTA: Nos pacientes que o diagnóstico foi feito por alteração da relação de cadeias leves, é necessária a redução maior que 90% na diferença entre a cadeia leve livre envolvida e a não envolvida.

RESPOSTA PARCIAL

a) Redução maior ou igual a 50% na proteína-M sérica e proteína-M na urina de 24 horas, com redução maior ou igual a 90% ou para menos que 200mg/24 horas;

b) Se proteína-M sérica e urinária não forem mensuráveis, é necessária uma diminuição maior ou igual a 50% na diferença entre os níveis de cadeias leves livres envolvidas e não envolvidas ou uma redução maior ou igual a 50% dos plasmócitos da medula óssea, desde que este percentual basal seja maior ou igual a 30%;

NOTA: Se presente(s) ao diagnóstico, é também necessária uma redução maior ou igual a 50% no tamanho de plasmocitoma(s) solitário(s).

PROGRESSÃO DE DOENÇA

a) Aumento de 25% em relação ao menor valor (não precisa ser confirmado) de resposta obtido em qualquer um ou mais dos seguintes:

a1. Componente-M sérico (aumento absoluto deve ser maior ou igual a 0,5g/dL);

a2. Componente-M urinário (aumento absoluto deve ser maior ou igual 200mg/24 horas);

a3. Em pacientes sem níveis mensuráveis de proteína-M sérica ou urinária, na diferença entre os níveis de cadeia leve livre envolvida e não envolvida (aumento absoluto deve ser maior que 10mg/L);

a4. Em pacientes sem níveis mensuráveis de proteína-M sérica, urinária ou níveis mensuráveis de cadeia leve livre, no percentual de plasmócitos na medula óssea (absoluto deve ser maior ou igual a 10%);

b) Desenvolvimento de novas lesões ósseas ou plasmacitomas extramedulares; ou aumento demonstrado do tamanho das lesões ósseas ou plasmacitomas extramedulares existentes.

c) Desenvolvimento de hipercalcemia (cálcio sérico corrigido acima de 11,5 mg/dL) atribuível exclusivamente à neoplasia plasmocitária.

DOENÇA ESTÁVEL

Não preenche os requisitos para caracterizar resposta (completa, completa estrita, parcial muito boa ou parcial) ou progressão de doença.



RECAÍDA APÓS RESPOSTA COMPLETA

Qualquer uma ou mais das seguintes características:

- a) Reaparecimento de proteína-M sérica ou urinária por eletroforese ou imunofixação;
- b) Desenvolvimento de plasmocitose medular igual ou maior que 5%; ou
- c) Aparecimento de qualquer outro sinal de progressão (ou seja, novo plasmocitoma, lesão óssea lítica ou hipercalcemia).

RECAÍDA CLÍNICA

Definida quando observado um ou mais dos seguintes indícios diretos de aumento da doença ou disfunção de órgão alvo:

- a) Desenvolvimento de novos plasmocitomas solitários;
- b) Aumento definitivo no tamanho de plasmocitomas existentes ou lesões ósseas. Definido como um aumento de 50% (e pelo menos 1cm) na soma dos produtos dos diâmetros transversais das lesões mensuráveis;
- c) Hipercalcemia (cálcio sérico acima de 11,5mg/dL);
- d) Diminuição da hemoglobina igual ou superior a 2g/dL;
- e) Aumento da creatinina sérica de 2mg/dL.

Observar que todas as categorias de resposta ou recaída devem ter duas avaliações consecutivas feitas

a qualquer momento antes da sua classificação final (resposta, progressão de doença, recaída) ou instituição de qualquer nova terapia. Avaliações de medula óssea não precisam ser reconfirmadas.

O acompanhamento da resposta ao tratamento deve ser minimamente feito pela medição seriada da proteína-M, com frequência mensal no primeiro ano e bimensal a partir do segundo ano. As seguintes orientações gerais devem balizar esta etapa do plano de cuidado do doente:

- a) A medição da proteína-M deve ser quantificada por meio da densitometria na eletroforese de proteínas (EFP), exceto nos casos em que a EFP não for confiável, como, por exemplo paciente, com proteína monoclonal IgA migrando em região beta.
- b) Pacientes apenas com proteína-M sérica mensurável devem ser seguidos apenas por EFP sérica.



c) Pacientes apenas com proteína-M urinária mensurável devem ser seguidos apenas por EFP urinária.
d) Pacientes com proteína-M sérica e urinária mensuráveis devem ser seguidos por EFP sérica e urinária.
e) Quando se desejar avaliar se foi atingida resposta completa, ambas EFP sérica e urinária, e respectivas imunofixações, devem ser realizadas, independentemente se eram ou não mensuráveis ao diagnóstico.

f) Quando a EFP não estiver disponível ou não for confiável, é aceitável a quantificação dos níveis de imunoglobulina por nefelometria ou turbidimetria. No entanto, somente a nefelometria poderá ser usada para avaliar resposta e os valores da EFP e nefelometria não são intercomparáveis.

Radiografia de esqueleto não é necessária para avaliar resposta. Durante o tratamento, na ausência de queixas clínicas, pode ser repetida anualmente.

A biópsia de medula óssea pode ser repetida apenas na avaliação de resposta completa, sendo necessária sempre para avaliação de resposta no MM não secretor.

Em caso de mieloma múltiplo latente, é recomendável obter RM basal para detecção de lesões ósseas ocultas, que, se presentes, implicarão num curso de progressão mais rápido(7,44,184). No seguimento destes doentes, a primeira reavaliação deverá ocorrer em dois a três meses com EFP, hemograma completo, dosagens séricas de cálcio e de creatinina e urina de 24 horas com EFP e IFU. Se estáveis, recomenda-se repetir os exames em quatro a seis meses por 1 ano e, após, a cada 6-12 meses.

REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Doentes com diagnóstico de mieloma múltiplo devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o seu monitoramento laboratorial e acompanhamento, conforme especificado em 7–Centro de Referência.

Além da familiaridade que esses hospitais guardam com o estadiamento, 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(196).

Os procedimentos radioterápicos (Grupo 03, Subgrupo 01), cirúrgicos (Grupo 04 e os vários

subgrupos por especialidades e complexidade) e de transplantes (Grupo 05, Subgrupo 05) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS podem ser acessados, por código do procedimento ou nome do procedimento e por código da CID

– Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – para a respectiva neoplasia maligna, no SIGTAP-Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente disponibilizada.

Exceto pela Talidomida para o tratamento do Mieloma Múltiplo, pelo Mesilato de Imatinibe para a quimioterapia do Tumor do Estroma Gastrointestinal (GIST), da Leucemia Mieloide Crônica e da Leucemia Linfoblástica Aguda cromossoma Philadelphia positivo e pelo Trastuzumabe para a quimioterapia do carcinoma de mama inicial e locorregionalmente avançado, 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.

Os seguintes procedimentos da tabela do SUS são disponíveis para tratamento sistêmico de adultos com mieloma múltiplo:

03.04.03.018-0 – Quimioterapia de neoplasia de células plasmáticas – 1ª linha; 03.04.03.019-8 – Quimioterapia de neoplasia de células plasmáticas – 2ª linha; 03.04.08.007-1 – Inibidor de osteólise.

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.

Ações de controle e avaliação 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, 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), entre outras.

Ações de auditoria devem verificar in loco, por exemplo, a existência e observância da regulação do acesso



assistencial; a qualidade da autorização; a conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses); a compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico de mieloma múltiplo sintomático, o perfil clínico do doente, capacidade funcional, estadiamento Durie-Salmon ou ISS, indicação clínica para tratamento), o esquema terapêutico e as doses diárias prescritas e fornecidas; a compatibilidade do registro dos procedimentos com os serviços executados; a abrangência e a integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos doentes.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou ao seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso quando preconizado nestas Diretrizes do medicamento talidomida, consoante normas sanitárias vigentes(197).



LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B NO ADULTO

Portaria SAS/MS nº 956, de 26 de setembro de 2014.

INTRODUÇÃO

Os linfomas (Doença de Hodgkin e Linfomas não Hodgkin) constituem um grupo de doenças neoplásicas malignas que se originam de células do sistema imunológico. Os Linfomas não Hodgkin (LNH) agressivos compreendem um grupo biológica e clinicamente heterogêneo de hemopatias malignas. Destes, o Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGC B) é o mais comum, correspondendo a cerca de 40% dos novos casos diagnosticados e a cerca de 30% de todos os casos de LNH. Juntamente com o Linfoma de Burkitt, o LDGC B é dos mais incidentes em indivíduos HIV positivos(1-4).

O LDGC B pode-se manifestar nos linfonodos ou sítios extra-nodais, como osso, pele, tireoide, trato gastro- intestinal (TGI), sistema nervoso central (SNC) e testículo. A taxa de resposta completa (RC) a diversos tratamentos do LDGC B, encontrada em muitos estudos, varia entre 70% e 80%; e, há 25 anos, o tratamento padrão, com um índice de cura dos doentes adultos com LDGC B de 30% a 40%, é o CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona)(5-7).

O Rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico contra o antígeno CD 20 presente na superfície dos linfócitos B normais e neoplásicos, que, quando associado ao CHOP (R-CHOP), conforme demonstrado estatisticamente, aumenta os percentuais de RC, de SLD e de sobrevida global (SG). Os resultados estatísticos conhecidos de pesquisas feitas com o R-CHOP mostram um aumento de 20,6% na taxa de RC e uma diminuição de 31% no risco de morte em 04 anos. Um estudo da University of British Columbia (Vancouver, Canadá) mostrou que doentes com linfomas agressivos de célula B tratados com R-CHOP tiveram uma melhora absoluta de 18% na sobrevida livre de doença (SLD) em 02 anos e de 25% na sobrevida global (SG), quando comparado aos esquemas semelhantes ao CHOP, resultando numa diminuição de aproximadamente 50% no risco de morte nos primeiros 02 anos do diagnóstico(8-10). As taxas de SLD e SG dos doentes tratados com o R-CHOP permanecem estatisticamente superiores no seguimento de 05 anos. Em revisões sistemáticas envolvendo doentes de LDGC B, o uso associado na quimioterapia com finalidade curativa apresentou um impacto de mais de 11% de probabilidade de sobrevida em 36 meses. Quando comparados CHOP versus R-CHOP, os seguintes resultados se

apresentaram no estudo GELA (idosos): 53% versus 36% vivos em 07 anos; no estudo E4494 (idosos): 74% versus 63% vivos em 02 anos; e no estudo MinT (adultos): 95% versus 86% vivos. A quimioterapia com Rituximabe, no Canadá, aumentou a sobrevida em 2 anos para idosos (67% vs 40%) e adultos (87% vs 69%) com LDGC B(11-13).

Não se recomenda o uso de Rituximabe em doentes de LDGC B com anti-HIV positivo, mesmo em associação a terapia anti-retroviral muito ativa e antibioticoterapia profilática, particularmente se os doentes apresentam contagem baixa de linfócitos CD4(14,15).

CLASSIFICAÇÃO E ESTATISTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID – 10)

- » C83.3 Linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células, reticulossarcoma ou sarcoma de células reticulares.

DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

O diagnóstico de LDGC B é estabelecido pela biopsia do tumor e, ao exame imuno-histoquímico ou de citometria de fluxo, a identificação de antígenos de linfócitos B (CD 19, 20, 22 e 79a), CD 45 e IgM de superfície(3,6,16).

Os seguintes exames são necessários para a avaliação inicial do doente e da extensão da doença (estadiamento):

- » Exame físico;
 - » Hemograma completo com contagem de plaquetas e reticulócitos;
 - » Teste de Coombs;
 - » Desidrogenase láctica sérica;
 - » Beta-2-microglobulina;
 - » Exame sorológico para hepatite do tipo B e C;
 - » Exame sorológico para HIV;
 - » Biopsia de medula óssea;
 - » Tomografia computadorizada (TC) tóraco-abdômino-pélvica ou Tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT);
- e
- » Exame do líquido em caso de infiltração linfomatosa da medula óssea, SNC ou estrutura na cabeça e pescoço.

O sistema de estadiamento preconizado é dado pela classificação - TNM – Classificação de Tumores Malignos UICC (Ann Arbor)(17), em quatro estágios tumorais (estádios):



ESTÁDIO	EXTENSÃO DA DOENÇA	SUBESTÁDIO
I	Cadeia linfonodal única. Localização/órgão extralinfático único, localizado.	IE
II	Duas ou mais cadeias linfonodais, mesmo lado do diafragma. Local/órgão extra-linfático único, localizado, com seus linfonodos regionais, com ou sem outras cadeias linfonodais do mesmo lado do diafragma.	IIIE
III	Cadeias linfonodais em ambos os lados do diafragma com ou sem local/órgão extralinfático único, localizado.	IIIE
	Baço.	IIIS
	Ambos.	IIIE+S
IV	Comprometimento difuso ou multifocal de órgão(s) extralinfático(s) com ou sem linfonodo(s) regional(ais); órgão extralinfático isolado e linfonodos não regionais.	
Qualquer	Sem perda de peso/febre/sudorese.	A
	Com perda de peso/febre/sudorese.	B

Com a finalidade de estimar prognóstico, recomenda-se registrar o número de fatores de risco segundo o Índice Prognóstico Internacional (IPI), entre os seguintes: Idade maior do que 60 anos, estágio III ou IV, acometimento de mais de um sítio extra-nodal, performance status maior do que 2 e dosagem sérica de desidrogenase láctica além do limite máximo normal.

De acordo com o número de fatores presentes, classificam-se os seguintes grupos de risco(2,6):

- » Baixo risco: 0 ou 1 fator de risco;
- » Risco intermediário-baixo: 2 fatores de risco;
- » Risco intermediário-alto: 3 fatores de risco;
- » Alto risco: 4 ou 5 fatores de risco.

O IPI foi desenvolvido a partir de informações históricas sobre o tratamento de doentes com linfoma antes da introdução do rituximabe. Para doentes tratados com esquemas terapêuticos, quimioterápicos, contendo este medicamento, um agrupamento mais simples fornece boa discriminação prognóstica(18):

- » Baixo risco: nenhum fator de risco;
- » Risco intermediário: 1 ou 2 fatores de risco;
- » Alto risco: 3, 4 ou 5 fatores de risco.



Nos doentes com LDGC e infecção por HIV, o diagnóstico prévio de síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS/SIDA) e presença de 3 ou mais fatores de risco pelo IPI parecem indicar pior Prognóstico(4).

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- » Idade de 18 ou mais anos.
- » Diagnóstico inequívoco de LDGC B.

Nota: Doentes com LDGC B com menos de 18 anos devem ser avaliados e tratados segundo protocolos institucionais.

OPÇÕES TERAPÊUTICAS

• QUIMIOTERAPIA DE 1ª LINHA

- CHOP

- » Ciclofosfamida – $750\text{mg}/\text{m}^2$ – EV - Dia 1
- » Doxorrubicina – $50\text{mg}/\text{m}^2$ – EV – D1
- » Vincristina – $1,4\text{mg}/\text{m}^2$ (máximo de 2mg) – EV – D1
- » Prednisona – $40\text{mg}/\text{m}^2$ – VO – D1 a D5

Intervalo de 21 dias

Total de ciclos = 06, podendo ser 08, se não se alcançar RC após o 4º ciclo ou se houver doença residual após o 6º ciclo. Porém, o tratamento deve ser suspenso na ausência de resposta após o 4º ciclo ou se houver progressão da doença na vigência da quimioterapia.

NOTA: O CHOP aqui descrito, caracterizado como CHOP-21, pode ser substituído pelo CHOP-14.

Embora haja outros esquemas quimioterápicos de 1ª linha, o CHOP deve ser considerado o de escolha(5).

- R-CHOP

Indicado para doentes com mais de 18 anos de idade e diagnóstico histopatológico de LDGC B CD 20 positivo de novo (ou seja, sem ser por evolução de outro tipo de linfoma), excluindo-se linfoma primário cerebral; em estágio III ou IV, ou em estágio I ou II com sintomas B ou com doença volumosa (maior do que 7,5 cm); sem tratamento prévio; e com resultado de exame sorológico negativo para HIV e

incompatível com hepatite tipo B e tipo C ativa(9,10). O Rituximabe não é indicado se o CHOP é contra-indicado.

O esquema terapêutico consiste no CHOP (o mesmo do item 6.1.1) associado ao rituximabe ($375\text{mg}/\text{m}^2$ EV – D1 – antes dos demais quimioterápicos), administrado em intervalo de 21 dias por um total de seis (se se alcançar RC ao 4º ciclo) a oito ciclos (se não se alcançar RC após o 4º ciclo ou se houver doença residual após o 6º ciclo). Porém, o tratamento deve ser suspenso na ausência de resposta após o 4º ciclo ou se houver progressão da doença na vigência da quimioterapia.

- **QUIMIOTERAPIA DE 2ª LINHA**

Indicada em caso de ausência de resposta após o 4º ciclo, ausência de RC após o 8º ciclo ou progressão na vigência da quimioterapia de 1ª linha, ou à primeira recidiva, utilizando-se esquemas terapêuticos como DHAP, ESHAP, EPOCH, ICE, MINE, com objetivo de identificar casos de doença sensível à quimioterapia e que possam se beneficiar de transplante autólogo de células tronco hematopoéticas (7,19-21).

O total de ciclos é 06, podendo ser 08, se não se alcançar RC após o 4º ciclo ou se houver doença residual após o 6º ciclo, porém, o tratamento deve ser suspenso na ausência de resposta após o 4º ciclo ou se houver progressão da doença na vigência da quimioterapia. O número total de ciclos dependerá da resposta clínica obtida, tolerância do paciente e tratamento subsequentemente indicado – transplante de células-tronco hematopoéticas ou radioterapia.

- **QUIMIOTERAPIA DE 3ª LINHA**

Indicada com intuito paliativo em casos selecionados, quando houver ausência de resposta, progressão clínica ou recidiva após a quimioterapia de 2ª linha em doente com capacidade funcional classificada como Zubrod 0, 1 ou 2(19,22). Utiliza-se esquema terapêutico não utilizado anteriormente como de 2ª linha.

Total de ciclos = 06, podendo ser 08, se não se alcançar RC após o 4º ciclo ou se houver doença residual após os 06 ciclos. Porém, o tratamento deve ser suspenso na ausência de resposta após o 4º ciclo ou se houver progressão da doença na vigência da quimioterapia.



FATOR ESTIMULANTE DE CRESCIMENTO DE COLÔNIAS DE GRANULÓCITOS

Reservado para os casos de doentes intensamente neutropênicos, em intervalo de quimioterapia (fora do nadir) e impedidos de receber a quimioterapia programada(23). Caso as neutropenias (fora do nadir) se repetirem em pelo menos dois ciclos consecutivos, comprovadas por hemograma, pode-se adotar o tratamento profilático com o fator estimulante.

TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS (TCTH)

A indicação de TCTH autólogo se faz para doentes com recidiva sensível à quimioterapia de 2ª linha, medicamento aptos para o procedimento.

O uso do rituximabe no tratamento inicial não limita a indicação de TCTH, mas pacientes primariamente refratários ou com recidiva resistente ao tratamento de 2ª linha não se beneficiam desta modalidade terapêutica. A obtenção de células-tronco para o procedimento pode ser feita da medula óssea (punção aspirativa) ou, preferencialmente, a partir do sangue periférico (aférese)(25-27).

As indicações e os procedimentos de TCTH devem observar o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplante em vigor no Brasil.

RADIOTERAPIA

A radioterapia não é uma modalidade terapêutica de uso estabelecido para doentes com LDGC B, ficando a sua utilização a critério das condutas adotadas nos serviços(28,29).

NOTA 1: Embora ainda sem evidência consistente de efetividade, a quimioterapia intratecal profilática tem sido indicada no tratamento inicial ou da doença recidivada, em casos de estágio IV, massa paravertebral e acometimento primário de sítios na cabeça.

NOTA 2: Esgotadas as possibilidades terapêuticas descritas no item 6, o atendimento do doente assume caráter paliativo e deve ser privilegiado o controle de sintomas e a preservação da qualidade de vida.



MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

AValiação DA RESPOSTA TERAPêUTICA

O exame físico e os exames complementares de resultado anormal à avaliação inicial do doente e da extensão da doença (estadiamento) devem ser repetidos para a avaliação da resposta terapêutica ao final do 4º ciclo (se o doente apresentar RC ao exame físico) e do último ciclo da quimioterapia planejada (6º, se alcançada RC ao 4º ciclo, ou 8º, se não alcançada RC ao 4º ciclo), sendo a resposta terapêutica assim estabelecida:

- » Resposta Completa (RC) - Quando há o desaparecimento total da(s) lesão(ões) previamente existente(s). Sem aparecimento de novas lesões.
- » Resposta Parcial (RP) - Quando se observa uma redução de, no mínimo, 50% da(s) lesão(ões) previamente existente(s). Sem aparecimento de novas lesões.
- » Doença Estável (DE) - Redução inferior a 50% ou aumento inferior a 25%. Sem aparecimento de novas lesões.
- » Progressão de Doença (PD) - Aumento de 25%, ou mais, no tamanho de uma ou mais lesões, comparado à avaliação prévia, ou aparecimento de uma nova lesão.

NOTA 1: Define-se como Recidiva o reaparecimento de lesão antiga ou o aparecimento de nova lesão, após o alcance de resposta completa.

NOTA 2: A TC é o exame de imagem padrão para avaliar a resposta terapêutica, podendo ser substituída pela PET-CT, se disponível na avaliação final, ao término da quimioterapia.

CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO

A quimioterapia deve ser suspensa, temporária ou definitivamente, na ocorrência de:

- » Graus de toxicidade 3 e 4, conforme os parâmetros mensuráveis do National Cancer Institute - NCI, de uso internacional.
- » Capacidade funcional do doente, também mensurada como medida dos graus de toxicidade 3 e 4, utilizando-se os critérios propostos pelo Eastern Cooperative Oncology Group - ECOG.
- » Ausência de resposta após o 4º ou o 8º ciclo.
- » Progressão de doença.
- » Falta de aderência ao tratamento.



ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

O acompanhamento pós-tratamento para doentes com LDGC-B visa à identificação e tratamento de complicações do tratamento e recidivas da doença. Apesar de potencialmente curável, 10% a 65% dos pacientes apresentarão recidiva da doença, a depender do estágio clínico e do IPI; quando a recidiva ocorre após um ano do tratamento, recomenda-se a repetição da biópsia para confirmar o tipo histopatológico do linfoma. Após o tratamento, deve-se atentar para o rastreamento de infertilidade, hipotireoidismo (irradiação do pescoço), cárie e doença periodontal (irradiação da boca e glândulas salivares), mielodisplasia e neoplasias malignas secundárias, tais como leucemia mieloide aguda, câncer de mama, melanoma e câncer do colo uterino(6,34,35).

Inexiste evidência inquestionável de que exames de imagem no paciente em remissão completa possam melhorar a sobrevida com o diagnóstico precoce de recaída. Além do mais, algumas alterações de imagem podem levar a resultado falso positivo, passando esses exames a representarem fonte de ansiedade. Assim, exame de imagem deve ser solicitado conforme os achados anormais ao exame físico, na suspeita de recaída. A PET-CT não deve ser indicada no acompanhamento de doentes com LBGC B tratados.

Além de vacinação anual para influenza e antipneumocócica a cada cinco anos, recomenda-se: A cada 3 meses, por dois anos e semestral no terceiro ano:

- » Exame físico, atentando em especial para os linfonodos superficiais, pele, tireoide, tórax e abdome; e
- » Hemograma e dosagem de desidrogenase láctica sérica; e
- » Dosagem de hormônio tireoestimulante (TSH), se houve irradiação do pescoço.

A cada 6 meses, no quarto e quinto ano de seguimento:

- » Exame físico, atentando em especial para os linfonodos superficiais, pele, tireoide, tórax e abdome; e
- » Hemograma e dosagem de desidrogenase láctica sérica.

Anualmente, no quarto e quinto ano de seguimento:

- » Dosagem de hormônio tireoestimulante (TSH), se houve irradiação do pescoço.

REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Doentes com diagnóstico de linfoma difuso de grandes células B devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o seu acompanhamento.

Além da familiaridade que esses hospitais guardam com o estadiamento, 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.

Os procedimentos radioterápicos (Grupo 03, Subgrupo 01) e de transplantes (Grupo 05, Subgrupo 05) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS podem ser acessados, por código do procedimento ou nome do procedimento e por código da CID – Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – para a respectiva neoplasia maligna, no SIGTAP-Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente disponibilizada.

São os seguintes os procedimentos da tabela do SUS para a quimioterapia de adultos com linfoma difuso de grandes células B:

03.04.06.013-5 - Quimioterapia de linfoma não Hodgkin de graus de malignidade intermediário ou alto – 1ª linha
03.04.06.022-4 - Quimioterapia de linfoma difuso de grandes células B – 1ª linha (excludente como procedimento 03.04.06.013-5 - Quimioterapia de Linfoma não Hodgkin de Grau

Intermediário ou Alto – 1ª linha)
03.04.06.011-9 - Quimioterapia de linfoma não Hodgkin grau intermediário ou alto - 2ª linha

03.04.06.012-7 - Quimioterapia de linfoma não Hodgkin grau intermediário ou alto - 3ª linha

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. Ações de controle e avaliação 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, 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) e análise dos percentuais de LDGC B entre o total de LNH de graus intermediário e alto e entre o total de todos os procedimentos de LNH.

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 (LDGC B e CD 20 positivo); 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.

Exceto pela Talidomida para o tratamento de Mieloma Múltiplo e pelo Mesilato de Imatinibe para a



quimioterapia do Tumor do Estroma Gastrointestinal (GIST), da Leucemia Mieloide Crônica e Leucemia Linfoblástica Aguda cromossoma Philadelphia positivo, 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.



LINFOMA FOLICULAR

Portaria SAS/MS nº 1.051, de 10 de outubro de 2014.

INTRODUÇÃO

Os linfomas não Hodgkin (LNH) respondem por cerca de 2,5% de todos os tumores malignos diagnosticados no Brasil, excluindo-se o câncer de pele não melanótico de pele (1). O número estimado de casos novos da doença em 2014, no Brasil, é de 9.790, com distribuição equilibrada por gênero (razão de masculinidade de 1,02). Inexistem dados nacionais sobre a prevalência dos diferentes subtipos de LNH, mas estatísticas internacionais dão conta que entre 22% e 40% dos LNH são linfomas foliculares (LF), dependendo do sistema usado para classificá-los (22% utilizando a classificação REAL), com idade ao diagnóstico entre 60 e 65 anos (2). Dados de registros de base populacional nos Estados Unidos indicam que a incidência anual do LF aumentou 0,5% ao ano entre 1992 e 2001, com estimativa de incidência de 3,18 casos/100.000 pessoas-ano (3).

O LF é uma doença indolente, recidivante e de evolução crônica. A maior parte dos doentes (90%) se apresenta ao diagnóstico com doença avançada, mas a taxa de sobrevida global (SG) em 5 anos alcança 72%-77% e a sobrevida média é de cerca de 8-10 anos (4-6). As manifestações clínicas podem incluir febre, sudorese noturna, perda ponderal, fadiga e massa em topografia de cadeia de linfonodos, bem como falência da hematopoese. Muitos pacientes, no entanto, são assintomáticos ao diagnóstico. A doença é considerada incurável, exceto em poucos casos de pacientes diagnosticados em estágio inicial.

A história natural do LF é heterogênea, e os pacientes apresentam caracteristicamente períodos de remissão com duração imprevisível, de modo que apenas aqueles com sintomas ou com rápida progressão da doença necessitam tratamento antineoplásico. Alguns pacientes têm doença indolente que apresenta pouca ou nenhuma progressão ao longo de várias décadas. A presença de linfadenopatia (linfonodomegalia) é variável, e os pacientes podem apresentar remissões espontâneas e prolongadas (4). Assim, certos pacientes podem permanecer em seguimento por período variável, sob observação clínica, e mesmo nunca necessitarem de radioterapia ou de um tratamento sistêmico (quimioterapia). Em contraste, ao longo dos anos, 20%-30% dos pacientes falecem devido a transformação de sua doença para linfoma de alto grau ou por complicações clínicas decorrentes do LF (7).

Os objetivos do cuidado do doente com LF são reduzir o impacto dos sintomas sobre a qualidade de vida, a obtenção de remissão sustentada, o prolongamento da sobrevida e, menos comumente, a finalidade curativa. A cada sucessiva recidiva e re-tratamento, os períodos livres de progressão da doença e a sobrevida diminuem. Índices prognósticos podem ajudar a discriminar grupos de doentes com riscos diferentes para evolução desfavorável, auxiliando a decisão terapêutica. Opções de tratamento sistêmico de primeira linha para doentes sintomáticos incluem quimioterapia com agente único ou a combinação de agentes alquilantes, com ou sem corticoesteróide. Esquemas poliquimioterápicos com rituximabe também são opções para tratamento de primeira linha. O tratamento de doentes com doença recorrente ou refratária consiste em poliquimioterapia, muitas vezes contendo antraciclinas ou análogos nucleosídeos. Doentes que respondem ao tratamento de segunda linha podem ser candidatos a intensificação de dose da terapia antineoplásica, com resgate por transplante de células-tronco hematopoéticas autólogo, ou a transplante de medula óssea alogênico após condicionamento de intensidade reduzida.

A assistência integral ao doente com LF requer que toda decisão terapêutica em um caso específico seja preferencialmente parte de um plano de cuidado de longo prazo, definido após análise de todas as evidências clínicas, laboratoriais, radiológicas (de imagem) e patológicas da doença. Sabe-se que muitas modalidades terapêuticas estão disponíveis, mas o uso de algumas delas pode comprometer futuras escolhas, por exemplo, o emprego de análogos de nucleosídeos e a coleta de células-tronco autólogas. Também deve ser ponderado o risco de complicações no longo prazo, tais como infertilidade, cardiotoxicidade, síndromes mielodisplásicas e outros cânceres secundários, dada a sobrevivência cada vez mais prolongada de muitos pacientes (8,9).

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

- » C82.0 Linfoma não-Hodgkin, pequenas células clivadas, folicular.
- » C82.1 Linfoma não-Hodgkin, misto, de pequenas e grandes células clivadas, folicular.
- » C82.2 Linfoma não-Hodgkin, grandes células, folicular.
- » C82.7 Outros tipos de linfoma não-Hodgkin, folicular.
- » C82.9 Linfoma não-Hodgkin, folicular, não especificado.

DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO

O diagnóstico é baseado na histopatologia, preferencialmente pelo estudo de material obtido por uma biópsia excisional de linfonodo, inclusive com exame de imuno-histoquímica. Mesmo que as células do LF possam ser detectadas em espécimes de citologia (10), sendo possível confirmação da origem clonal por reação em cadeia da polimerase (PCR) e hibridização in situ fluorescente (FISH) ou por citometria de fluxo em alguns casos, a aspiração com agulha fina não é um método diagnóstico apropriado. Todos os casos de LF exigem um diagnóstico histopatológico para se classificar o tumor e para excluir a transformação da doença para outro padrão celular de linfoma, como o difuso de grandes células B ou o linfoblástico.

MORFOLOGIA

O LF é uma neoplasia de células B, derivadas de células de centros germinativos (folículo). Os linfonodos acometidos mostram a substituição da arquitetura normal por folículos neoplásicos de tamanho uniforme, pobres em macrófagos e com zonas do manto mal formadas. Centros germinais reativos contêm uma mistura de centroblastos e centrócitos organizados em zonas bem definidas, enquanto que os centros germinativos no LF contêm uma população monomórfica, geralmente de centrócitos, e carecem de qualquer evidência de zoneamento. O LF pode apresentar padrão histológico focalmente folicular, folicular e difuso, ou mesmo completamente difuso (11):

- » Padrão folicular: arquitetura com predomínio (acima de 75%) de arranjos foliculares;
- » Padrão folicular e difuso: arranjos foliculares em 25% e 75% do tecido;
- » Padrão focalmente folicular: arranjos foliculares em menos de 25% do tecido;
- » Padrão difuso: ausência de arranjos foliculares no tecido.

As células entre os folículos formam o componente interfolicular do LF (12). Estas células são normalmente pequenos centrócitos e podem mostrar diferença fenotípica em relação às células neoplásicas dentro dos folículos. Cerca de metade de todos os casos de LF apresentam acometimento da medula óssea ao diagnóstico (13), normalmente constituído por agregados de tecido linfóide paratrabecular, com células exibindo a morfologia das células do centro folicular.

IMUNO-HISTOQUÍMICA

O exame imuno-histoquímico das células tumorais é positivo em praticamente todos os casos na superfície celular para CD19, CD20, CD10 e a imunoglobulina monoclonal, bem como há expressão citoplasmática de proteína Bcl-2. Os linfócitos centrofoliculares normais expressam marcadores de linhagem de células B e os antígenos CD10 e Bcl-6, mas são Bcl-2 negativos. O componente interfolicular do LF (12) e a doença na medula óssea muitas vezes apresentam baixa expressão ou perda destes marcadores. A arquitetura folicular pode ser confirmada pela identificação da rede de células dendríticas foliculares subjacente marcadas com o CD21. O LF de alto grau (grau 3) pode perder a expressão de CD10 e Bcl-2, embora permaneça com a marcação do BCL6 (14).

EXAMES MOLECULARES

No nível molecular, o LF apresenta uma translocação genética característica, que recoloca o gene anti-apoptose BCL2 de modo adjacente a um gene promotor de imunoglobulinas, o que conduz à superexpressão da proteína Bcl-2. Esta translocação cromossômica t(14;18)(q32;q21) é vista em cerca de 90% dos casos (15) e pode ser detectada por PCR ou por FISH utilizando uma sonda para o gene BCL2 (16). Em alguns casos, especialmente no LF grau 3, pode haver uma translocação alternativa envolvendo o gene BCL6 (17,18), cuja detecção não é essencial para o planejamento terapêutico.

CLASSIFICAÇÃO HISTOPATOLÓGICA E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Embora o LF seja normalmente disseminado no momento do diagnóstico e indolente na sua evolução clínica, tem sido reconhecido que a agressividade clínica e o risco de transformação para linfoma difuso de grandes células B (LDGC-B) aumentam proporcionalmente com o número de centroblastos (“células grandes”) e a fração de células em proliferação. Assim, o LF é classificado, para fins de planejamento terapêutico e prognóstico, com base no número de centroblastos presentes no espécime patológico: LF grau 1-2, até 15 centroblastos por campo de maior aumento; grau 3A, acima de 15 centroblastos, centrócitos presentes; e grau 3B, acima de 15 centroblastos, ausência de centrócitos (11). O LF grau 3B apresenta perfil genético, imunofenotípico e comportamento clínico tais que podem ser considerados como variante folicular do LDGC-B (17,19).

A classificação por estes critérios pode apresentar problemas em alguns casos. A identificação histológica de centroblastos nem sempre é simples; a contagem do número absoluto de centroblastos de um campo de alta potência x40, em 10 folículos, é morosa e propensa a erro. Casos difíceis incluem aqueles com morfologia atípica, aqueles que

não possuem uma arquitetura folicular e em que a imunoexpressão de BCL2 é negativa. Biópsias por agulha podem obter espécimes que consistem apenas de áreas difusas do LF ou predominantemente do componente interfolicular. Assim, é recomendável que os casos sejam submetidos a revisão central de rotina por perito em hematopatologia.

O diagnóstico diferencial do LF inclui a doença/linfoma de Hodgkin (DH) com predominância linfocitária, linfoma leucemia linfocítica crônica (LLC), linfoma de células do manto (LCM) e linfoma de zona marginal (LZM). Os nódulos linfocitários na DH podem conter linfócitos pequenos e dispersos, em vez de apresentar células centrofoliculares. A LLC cursa com infiltrados linfocitários B que são CD5, CD23 e CD10 positivos e negativos para BCL6. O LCM tem uma aparência monomórfica, e as células expressam CD5 e ciclina D1. O LZM nodal pode infiltrar os folículos pré-existent, podendo ser necessário o uso de métodos moleculares para se excluir uma translocação BCL2 (20). O LF em áreas extranodais pode formar lesões linfoepiteliais (21), assemelhando-se ao tecido linfóide associado à mucosa (MALT), lembrando-se ainda que o linfoma MALT pode apresentar áreas de proliferação de células dendríticas foliculares, que podem mimetizar o LF, mas o linfoma MALT é CD10 e BCL6 negativo, e não apresenta translocação envolvendo BCL2 aos métodos moleculares (22).

AValiação e Estadiamento

A avaliação após o diagnóstico de LF deve permitir a determinação do estágio tumoral, pela correta identificação dos sítios e volumes de doença, e a aplicação de sistemas de escores prognósticos, que fornecem uma base racional para o tratamento.

O exame da medula óssea é considerado essencial na avaliação e estadiamento do LF, bem como, oportunamente, após a terapia. A infiltração linfocitária paratrabecular está normalmente associada com o LF, mas também tem sido descrita nos casos LZM e LCM. No entanto, estas doenças apresentam estruturas foliculares com centro germinativo normal (23). A positividade para CD10 e Bcl-2 nos folículos descarta o LZM e negatividade para CD5 e ciclina D1 afasta LCM. É importante observar o padrão folicular e paratrabecular do acometimento medular pelo LF, e a presença de pequenos agregados linfóides no interstício, na ausência de envolvimento paratrabecular, denota uma natureza benigna (24).

ESTADIAMENTO

O estadiamento clínico do LF é realizado pelos critérios de Ann Arbor (os adotados pela Classificação TNM/ UICC - União Internacional Contra o Câncer), modificados na conferência de Cotswolds, que mantém o agrupamento clínico e patológico em quatro estágios (Ann Arbor/TNM) e inclui informações sobre o significado prognóstico da doença volumosa (indicado por uma designação X) e do acometimento de um sítio ou órgão extralinfático (indicado por uma designação E). As designações A e B indicam a ausência ou a presença de sintomas constitucionais, respectivamente, e que se correlaciona com a resposta ao tratamento e prognóstico (25):

- » Estágio I: doença restrita a uma única cadeia de linfonodos (I) ou a único órgão ou localização extralinfática (IE);
- » Estágio II: doença acomete duas ou mais cadeias de linfonodos no mesmo lado do diafragma (II) ou acometimento localizado de um único órgão ou localização extralinfática e seu(s) linfonodo(s) regional(ais), com ou sem acometimento de outras cadeias linfonodais do mesmo lado do diafragma (IIE);
- » Estágio III: doença acomete cadeias de linfonodos em ambos os lados do diafragma (III), que pode também ser acompanhado pelo acometimento localizado de um órgão ou localização extralinfática relacionada (IIIE), ou acometimento do baço (IIIS), ou de ambos (IIIE+S);
- » Estágio IV: doença acomete um ou múltiplos sítios extralinfáticos, com ou sem acometimento linfonodal associado, ou acomete uma área extranodal com acometimento linfonodal não regional;
- » Descritor X: presença de massa tumoral maior que 10 centímetros;
- » Descritor E: acometimento extranodal por contiguidade ou único local isolado da doença extranodal;
- » Descritor A ou B: ausência (A) ou presença (B) de sintomas “B” - perda inexplicada de peso maior que 10%, febre inexplicada e sudorese noturna.

ESTRATIFICAÇÃO PROGNÓTICA

Na avaliação clínica dos doentes é útil computar o Índice Prognóstico Internacional do LF (FLIPI), obtido a partir de cinco variáveis associadas com maus resultados clínicos em um estudo multicêntrico de 1.795 casos novos de LF diagnosticados entre 1985 e 1992 (26). São fatores de risco (1 ponto para cada variável presente):

- » Idade acima de 60 anos;
- » Estágio III ou IV;

- » Nível de hemoglobina menor que 12 g/dL;
- » Nível de desidrogenase láctica (DHL) acima do limite superior da normalidade; e
- » Presença de quatro ou mais sítios nodais de doença.

As seguintes categorias de risco foram descritas com o uso do escore FLIPI:

- » Baixo risco (escore 0 ou 1) – taxa de SG em 10 anos estimada em 70%;
- » Risco intermediário (escore 2) – sobrevida em 10 anos de 50%; e
- » Alto risco (escore 3, 4 ou 5) – sobrevida em 10 anos de 35%.

Outros modelos prognósticos podem ser usados, como o escore FLIPI2, que propõe a substituição dos fatores estágio tumoral, nível de DHL e número de sítios nodais do escore FLIPI pela dosagem de beta-2 microglobulina, infiltração de medula óssea e maior diâmetro linfonodal, (27). Mesmo tendo sido elaborado a partir de dados clínicos de doentes tratados antes da introdução do rituximabe (28), o escore FLIPI permanece com capacidade de discriminação prognóstica para pacientes que receberam esquemas de quimioterapia com esse medicamento, como o R-CHOP (29,30).

EXAMES COMPLEMENTARES

Tomografia computadorizada (TC)

A tomografia computadorizada (TC) é o exame de eleição para avaliar a extensão da doença no LF (31). O exame por TC deve incluir o pescoço, tórax, abdome e pelve e se estender a partir da base do crânio para a sínfise púbica. Imagem do sistema nervoso central não é realizada rotineiramente. O exame requer a administração oral de contraste para diferenciar entre alças intestinais e massas nodais abdominais e entre os vasos sanguíneos e os nódulos linfáticos, podendo aumentar a sensibilidade para a detecção de doença extranodal no fígado e no baço. A TC pode ser usada para identificar o tipo de lesão mais apropriado para biópsia e para auxiliar o radiologista na localização de lesões durante biópsias percutâneas por agulha. Assim, TC de pescoço, tórax, abdome e pelve, com uso de contraste oral e intravenoso sempre que não haja contra-indicação médica, devem ser realizadas após o diagnóstico, para estadiamento.

Ressonância magnética (RM)

A RM é a imagem de escolha quando há suspeita de acometimento do sistema nervoso central (SNC) por LF, incluindo o cérebro, medula espinhal e leptomeninges, casos em que se faz necessário complementar pelo exame citológico do líquido. Infiltração do SNC por LF clinicamente manifesta é um evento incomum, tardio na história natural da doença, ocorrendo em até 3% dos casos (32,33). O uso de contraste intravenoso (gadolínio) aumenta a



sensibilidade do exame e deve ser considerado em doentes com um elevado risco de doença no sistema nervoso central e em que uma RM foi negativa (34).

Ultra-sonografia (US)

A US é de valor limitado no estadiamento de LF. Ela permite avaliar linfonodomegalia cervical, em torno do eixo celíaco, hilo esplênico, porta hepática e nas regiões inguinais, podendo demonstrar doença no fígado e no baço. No entanto, todo o retroperitônio, mediastino e espaço retrofaríngeo não podem ser avaliados.

Tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT)

A imagenologia funcional pela tomografia por emissão de pósitrons com 18-fluorodeoxiglicose (PET-CT) é uma técnica que pode substituir o uso da TC no estadiamento de doentes com LF (35). Há evidências de que a maioria dos sítios de doença no LF é visualizada no PET-CT, independentemente do grau histopatológico, o que pode permitir, em comparação com TC, maior precisão na definição da extensão da doença nodal e a detecção de locais inesperados de acometimento extranodal (36,37). No entanto, permanece indefinido o significado clínico de sítios exíguos de doença encontrados com o PET-CT, mas não à TC (38). O método tem um valor limitado para a detecção de LF na medula óssea e não substitui para esta finalidade a biópsia deste tecido (36,39,40), bem como não permite avaliar acometimento intestinal, dada a captação de glicose pelo tecido normal deste órgão (40). Portanto, os resultados do PET-CT não devem ser usados exclusivamente para decisões sobre o tratamento. O exame presta-se ainda para avaliar a presença de doença residual após o tratamento, condição que confere um pior prognóstico ao doente (41).

Exames laboratoriais

Outros exames complementares auxiliam o planejamento terapêutico, sendo requisitos para o estadiamento e pontuação de escores prognósticos ou parte da boa prática clínica, permitindo a detecção de condições clínicas relevantes relacionadas ao paciente e comorbidades específicas, e incluem (27,42,43):

- » Avaliação do padrão de doença cardíaca, respiratória ou outra condição clínica relevante, para determinar a aptidão do paciente para um tratamento específico;
- » Hemograma, se possível com imunofenotipagem por citometria de fluxo quando houver linfocitose;
- » Bioquímica sérica: ureia, creatinina, sódio, potássio, cálcio, albumina, ácido úrico e fosfato, aminotransferases/transaminases, bilirrubinas, gamaglutamiltransferase e desidrogenase láctica (DHL);
- » Dosagem sérica de beta-2 microglobulina, imunoglobulinas e quantificação da banda monoclonal se presente;



- » Testes sorológicos para a hepatite B e C;
- » Teste sorológico para HIV;
- » Teste de gravidez, nas mulheres em idade fértil.

Exames citogenéticos ou moleculares de medula óssea não devem ser considerados na rotina, mas podem ser úteis onde houver incerteza diagnóstica.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- » Idade de 18 ou mais anos.
- » Diagnóstico definitivo de linfoma folicular.

Doentes com LF menores de 18 anos devem ser avaliados e tratados segundo protocolos institucionais de oncopediatria.

CENTRO DE REFERÊNCIA

Doentes adultos com diagnóstico de LF devem ser atendidos em hospitais habilitados na alta complexidade em oncologia e que possuam porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o seu monitoramento laboratorial.

TRATAMENTO

As opções terapêuticas diferem segundo a classificação histológica do tumor, visto que o LF grau 3B comporta-se biologicamente como o linfoma difuso de grandes células B e como tal deve ser tratado (5,17-19), embora não codificado. A conduta a seguir aplica-se aos LF grau 1, 2 ou 3A.

Doentes com LF podem ser simplesmente acompanhados e não necessitar de quimioterapia antineoplásica até ocorrência de sintomas, sinais de aumento da massa tumoral ou acometimento da função de outro órgão, extralinfático, pelo linfoma. As indicações para a terapia sistêmica (estágio III/IV ou estágio I/II X; categorias de risco intermediário e alto) incluem:

- » Sintomas (febre, suores noturnos, perda de peso, mal-estar, dor);
- » Linfonodomegalia significativa (massa maior que 7 cm, mais que três cadeias nodais acometidas ou linfonodomegalia maior que 3 cm rapidamente progressiva);
- » Esplenomegalia, com baço além de 6 cm abaixo do rebordo costal esquerdo, hiperesplenismo ou dor local;
- » Acometimento orgânico iminente (risco de compressão, derrame pleural, derrame pericárdico, ascite); ou
- » Citopenias no sangue periférico secundárias à infiltração da medula óssea.

Na ausência dessas condições, a conduta recomendada é expectante (“espera vigilante”), com avaliações

clínicas a cada 3-6 meses, podendo se considerar irradiação nodal como tratamento exclusivo (44-46).

DOENÇA EM ESTÁGIO INICIAL (ESTÁGIO I OU II)

É importante obter tanta informação quanto possível para se excluir o diagnóstico de doença mais avançada, que resultaria em mudança no planejamento terapêutico. O índice FLIPI também deve ser registrado nesse grupo de doentes (47).

Vigilância clínica

Inexistem estudos de fase III comparando nenhuma terapia com o tratamento imediato de pacientes com LF em estágio inicial. Uma análise retrospectiva de 43 pacientes com LF em estágio IA e IIA grau 1/2 sugere que esta é uma conduta aceitável, com taxa de SG em 10 anos de 8 %, que não é inferior à dos doentes tratados com radioterapia (48). Neste estudo, 56% dos pacientes ainda não haviam recebido qualquer terapia por 10 anos. Outro estudo de observação clínica isolada de 26 pacientes com LF em estágio I e cujo tumor havia sido totalmente retirado na biópsia (49), a taxa de sobrevida em 5 anos foi de 82,5%, sugerindo que uma conduta expectante em pacientes com LF em estágio I é razoável, especialmente se há preocupações com efeitos colaterais da irradiação do campo envolvido, como a preservação da fertilidade em mulheres jovens, evitação da xerostomia ou a manutenção da capacidade funcional de idosos frágeis.

Radioterapia

O LF é uma doença radiosensível e a irradiação nodal é o tratamento padrão nos estágios iniciais, ou seja, I e II. Relatos na literatura confirmam altas taxas de resposta, com cerca de 80% dos pacientes obtendo controle da doença por 5 e 10 anos, podendo inclusive ser terapêutica curativa isolada (50-52). Quando há recaída, esta se dá usualmente do lado de fora do campo irradiado (53,54). Na doença avançada (estágios III e IV), a irradiação de sítios nodais de doença volumosa, após quimioterapia inicial, pode conferir maior sobrevida livre de progressão (SLP) e maior sobrevida global, com toxicidade aceitável (55,56).

A radioterapia de campo envolvido é o tratamento padrão. As doses convencionais de 30 a 45 Gy, que foram utilizadas no passado são agora reconhecidas como superiores à necessária para o controle local da doença, podendo ser recomendada a dose de 24 Gy em 12 frações. Doses mais baixas, como 4 Gy em duas frações são empregadas para palição ou re-tratamento (57-59).

Quimioterapia e radioterapia

Como a maioria das recaídas ocorre fora do campo de radiação e é vista em até 50% dos pacientes, alguns doentes podem se beneficiar de uma terapia sequencial (quimioterapia e radioterapia).

Há dados limitados e conflitantes até a data, predominantemente anteriores à introdução do rituximabe no armamentário terapêutico do LF (60). Em uma série prospectiva de pacientes com LF em estágio I tratados, diversas condutas de tratamento inicial (observação clínica, radioterapia, quimioterapia e radioterapia, mono- ou poliquimioterapia com rituximabe) resultaram em resultados semelhantes, desafiando o paradigma de que a radioterapia deva ser o tratamento padrão para esta apresentação. Idealmente, um ensaio clínico randomizado teria de ser conduzido para comparar essas várias opções terapêuticas, mas é improvável que ocorra pelo tamanho grande da amostra necessária e a raridade de eventos nesta população de pacientes (2). Porém, tendo em vista o risco aumentado de mielodisplasia relacionada à terapia e de neoplasias secundárias, observado após terapias intensivas, recomenda-se cautela na indicação de terapia sistêmica para doentes com LF em estágio inicial. Por isso, nestas Diretrizes não se recomenda tratamento sistêmico para doentes com LF em estágio inicial, uma vez que a segurança e o benefício clínico não estão demonstrados no longo prazo.

DOENÇA EM ESTÁGIO AVANÇADO (III OU IV)

• DOENTE ASSINTOMÁTICO

Três estudos randomizados mostraram que não há vantagem, em termos de SG, para o tratamento imediato de pacientes com LF em estágio avançado, quando assintomáticos, em comparação com uma conduta de espera vigilante, em termos de SG (44,45,61) ou sobrevivência por causa específica (44). Os seguintes critérios do *Groupe d' Etude des Lymphomas Folliculaires* (GELF) (61) foram usados para identificar doentes para os quais é necessário tratamento imediato:

- » Grande carga tumoral: maior massa nodal ou extranodal com maior diâmetro acima de 7 centímetros, pelo menos três sítios locais nodais com um diâmetro maior que 3 centímetros, esplenomegalia sintomática, derrame pleural ou ascite;
- » Presença de sintomas sistêmicos;



- » Capacidade funcional na escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) maior que 1;
- » DHL ou beta-2 microglobulina acima dos valores normais.
- » Já os critérios adotados pelo British National Lymphoma Investigation (BNLI) são (44):
- » Presença de prurido ou sintomas B;
- » Progressão rápida ou generalizada da doença nos 3 meses precedentes;
- » Acometimento de órgãos vitais;
- » Lesões ósseas;
- » Infiltração significativa da medula óssea que justifique quimioterapia imediata - concentração de hemoglobina menor que 10g/dl, leucometria menor que $3.000/\text{mm}^3$ ou plaquetopenia menor que $100.000/\text{mm}^3$, excluindo-se outras causas.

Na prática clínica, a espera vigilante não necessita ser limitada a pacientes com baixa carga tumoral, embora seja provável que pacientes com maior volume de doença tenham um intervalo mais curto até a progressão da doença e necessidade de tratamento.

A conduta expectante é capaz de adiar o início da terapia sistêmica por 2 a 3 anos (44,45,61). No estudo BNLI, 40% dos pacientes com mais de 70 anos não tinham recebido quimioterapia ou falecido por linfoma em 10 anos após a entrada estudo. Esta taxa foi de 16% em pacientes com menos de 70 anos. Assim, há pouca justificativa para o tratamento imediato de pacientes com LF avançado, desde que assintomáticos. Importa notar que os pacientes que ficam apenas sob observação não têm um risco aumentado de transformação do LF para linfoma de alto grau durante o seguimento, em comparação com aqueles que começam o tratamento imediatamente (4,61,62).

A vantagem presumível de uma espera vigilante é que os pacientes são temporariamente poupados dos eventos adversos associados à quimioterapia, sem prejuízo para a SG. No entanto, para alguns pacientes essa conduta pode ensejar risco de sofrimento psicológico, por se saber ter uma doença maligna em estágio avançado e para a qual não recebe tratamento específico.

O tratamento inicial com rituximabe de doentes com LF avançado, porém assintomáticos, pode ser uma opção alternativa. Resultados preliminares de um estudo internacional de fase III, comparando a espera vigilante com tratamento imediato com rituximabe, usando a indução de 4 semanas, com ou sem rituximabe de manutenção administrado bimestralmente por 2 anos, com tempo de seguimento ainda curto (mediana 32 meses), sugere que essa quimioterapia possa retardar o tempo para início de outra terapia: após um seguimento mediano de 32 meses, permaneciam com doença controlada e sem necessidade de nova terapia 46%, 80% e 91% dos doentes alocados para observação clínica, quimioterapia com rituximabe e manutenção com

rituximabe, respectivamente, porém sem diferença na SG, com 95% dos pacientes vivos em 3 anos (63). No estudo F2, no entanto, com maior tempo de seguimento (mediana de 64 meses), a taxa de controle da doença em 4 anos foi equiparável entre aqueles em espera vigilante e os que receberam rituximabe (21% vs. 31%, $P=0,10$), permanecendo indefinido se a exposição precoce ao rituximabe importará em diferenças no comportamento clínico da doença frente aos tratamentos posteriores (46).

• DOENTE SINTOMÁTICO

Quimioterapia de primeira linha

Os pacientes com LF em estágio avançado (estágio III ou IV) sintomáticos são tratados com a expectativa de que a doença vai evoluir de forma recidivante e remitente, podendo exigir várias linhas de tratamento durante o seu curso. Por muitos anos, o padrão de tratamento de primeira linha foi baseado em agentes alquilantes, frequentemente em combinações com alcalóide da vinca e corticosteróide. As tentativas para aumentar a intensidade da quimioterapia, por adição de uma antraciclina, não conseguiram demonstrar vantagem de sobrevivência (64-66). Qualquer melhoria na taxa de resposta a poliquimioterapia com antraciclina deve ser ponderada com o inevitável aumento da toxicidade e da exclusão da antraciclina como um agente terapêutico no caso de transformação subsequente para linfoma de alto grau.

A fludarabina é um fármaco com atividade no LF, se usada como um agente único ou em combinação. Nenhum estudo identificou uma vantagem de sobrevivência de tratamentos baseados em fludarabina se comparado ao uso de alquilantes (67,68). A comparação entre fludarabina e a associação de ciclofosfamida, vincristina e prednisolona (CVP) em 381 pacientes com LF sem tratamento prévio mostrou taxas de resposta mais elevadas no grupo de fludarabina, sem resultar em melhoria nos parâmetros tempo para progressão ou SG (69). O uso de fludarabina na terapia de primeira linha pode, no entanto, ter um efeito prejudicial sobre a mobilização de células-tronco hematopoéticas para o transplante autólogo, conduz a um risco aumentado de infecções oportunistas e pode ser associado com um aumento do risco de mielodisplasia e leucemia secundárias (70).

A interferona (IFN) também foi estudada no LF como parte do esquema de quimioterapia inicial e em monoterapia de manutenção, após poliquimioterapia baseada em antraciclina (71-74). Revisões sistemáticas que examinaram o papel da IFN em pelo menos 10 ensaios clínicos conduzidos antes da introdução da fludarabina ou do rituximabe no tratamento do LF registraram melhoria na duração da remissão e maior sobrevida, quando o medicamento integrava o esquema de terapia inicial, mas não quando usado isoladamente em manutenção

prolongada (75-77).

O rituximabe é um medicamento ativo no tratamento do LF (78,79). Cinco ensaios de fase III demonstraram a eficácia do rituximabe em poliquimioterapia contendo alquilantes, com e sem a inclusão de antraciclina, com benefício em termos de aumento na SG verificado em revisões sistemáticas (80,81). Há uma sugestão nestes estudos que a duração da resposta em pacientes tratados com as terapias à base de antraciclina pode ser superior àquela obtida com esquemas menos intensos baseados em alquilantes, o que levou à adoção generalizada de R-CHOP como esquema padrão para a quimioterapia de primeira linha do linfoma folicular. Inexiste vantagem para a associação com bortezomibe no tratamento do LF (82).

A terapia de manutenção é o tratamento dado aos pacientes que responderam à quimioterapia inicial (“de indução”), com objetivo de ajudar a manter o câncer em remissão. No LF, o valor do rituximabe como terapia “de manutenção” tem sido pouco claro. Em dois estudos (83,84), não houve impacto sobre a mortalidade e qualidade de vida do tratamento com rituximabe (85). A SLP foi prolongada com a terapia de manutenção, com base na avaliação radiológica sem ocultação, dados laboratoriais ou critérios clínicos. Porém os estudos apresentam vieses que dificultam a interpretação dos resultados, incluindo a falta de cegamento, a cessação prematura do estudo, tempo de seguimento curto ante a expectativa de sobrevida dos doentes e recrutamento de pacientes heterogêneos. Ambos os ensaios confirmaram o perfil de efeito adverso do rituximabe, que inclui distúrbios hematológicos, infecções, alterações cardíacas e distúrbios digestivos. Esses efeitos adversos foram graves em cerca de 7% dos pacientes. Há também uma maior frequência de queixas musculoesqueléticas e distúrbios neuropsiquiátricos com o tratamento, permanecendo em aberto a segurança de longo prazo. Na prática, os benefícios da terapia de manutenção com rituximabe após uma primeira linha de quimioterapia permanecem por ser demonstrados em termos de prolongamento ou melhoria da qualidade de sobrevida nos doentes com LF, enquanto que os efeitos adversos são evidentes.

Devido à escassez de relatos de acometimento primário ou secundário do SNC por LF, a quimioterapia intratecal profilática não é recomendada no tratamento inicial ou da doença recidivada. Note-se que pacientes que têm transformação histológica de LF podem requerer quimioprofilaxia do SNC, de acordo com recomendações apropriadas para o subtipo histológico do linfoma transformado.

Quimioterapia de 2ª linha (doença refratária ou recidivada)

Pacientes com LF apresentam recaídas após o tratamento inicial, contendo ou não rituximabe, e necessitam uma sucessão de tratamentos ao longo de muitos anos [86-88]. O objetivo global da terapia na recaída é semelhante ao da quimioterapia inicial - melhorar a sobrevivência global e preservar a qualidade de vida dos doentes. Na recaída, os efeitos cumulativos de terapias anteriores são particularmente relevantes.

Antes de iniciar a terapia em pacientes com sintomas ou sinais consistentes com recaída de LF, é altamente recomendável a repetição da biópsia e estudo histopatológico, sempre que possível, para se afastar transformação histológica de LF para um subtipo de linfoma mais agressivo [7,62,89]. Se a transformação histológica foi excluída, o plano terapêutico vai depender de uma combinação dos seguintes fatores:

- » Indicações para a terapia - não há nenhuma evidência de que a intervenção precoce será benéfica ou melhorará os resultados para os pacientes com recaída assintomática de LF. Por exemplo, doença nodal recorrente, assintomática, detectada em exame clínico de rotina não deve necessariamente resultar em re-tratamento.
- » Aptidão do paciente para a terapia.
- » Tratamento recebido anteriormente e a duração observada da resposta.

Pacientes com LF recidivado, sintomáticos, que não foram anteriormente tratados com rituximabe, podem receber quimioterapia contendo este medicamento [81,90,91]. Inexiste um esquema quimioterápico claramente superior no momento da recidiva, e as opções incluem agentes alquilantes com ou sem antraciclina e análogo de nucleosídeos. A decisão de usar uma combinação com antraciclina deve ser tomada com base nas características do paciente, tais como a função cardíaca e a duração da resposta de terapias anteriores, em função da cardiotoxicidade cumulativa do uso da antraciclina, que impossibilita seu uso mais tarde no curso da doença ou se houver transformação para linfoma mais agressivo.

Em pacientes com doença refratária a quimioterapia inicial ou que tiveram recidiva precoce após quimioterapia baseada em antraciclina, ou que têm contraindicação ao seu uso, agentes alternativos devem ser considerados. Os análogos de nucleosídeos são ativos no LF pré-tratado e esquemas quimioterápicos baseados em fludarabina e rituximabe produzem altas taxas de resposta e podem prolongar a SLP na doença refratária a terapias anteriores. Em um estudo com 65 pacientes que não responderam à quimioterapia anterior sem rituximabe, estes foram randomizados para receber fludarabina, ciclofosfamida e mitoxantrona com ou sem o rituximabe (R-FCM versus FCM) [92]. Foi observada taxa de resposta objetiva de 94% no grupo R-FCM, com uma taxa de resposta completa de 40%, e mediana de SLP mediana não alcançada após 3 anos de seguimento. Infecções grau 3-4 foram observadas em menos de 2% dos pacientes tratados com R-FCM.

Para doentes com LF recidivado após quimioterapia de 1ª linha contendo rituximabe, há descrição do uso continuado deste medicamento [93,94], no entanto, permanece incerto se o re-tratamento com esquemas contendo rituximabe é mais eficaz ou tem efeitos colaterais aceitáveis se comparado ao uso de esquemas sem este medicamento, pelo que não é indicado nestas Diretrizes.

O rituximabe pode ser utilizado como monoterapia em caso de recaída após quimioterapia inicial que

não continha este medicamento [78,95], mas como as taxas de resposta e SLP são melhoradas com a poliquimioterapia, recomenda-se que os pacientes que necessitam de terapia sejam tratados com a terapia combinada. Para aqueles pacientes que não toleram quimioterapia, devido à comorbidades ou outras razões, a monoterapia com rituximabe pode ser considerada alternativa terapêutica.

Embora seja incerto se há ou não perda da eficácia do medicamento para aqueles que receberam anteriormente quimioterapia contendo rituximabe, em virtude da ausência de estudos clínicos delineados para demonstrar tal benefício, não é possível inferir sobre a eficácia relativa da quimioterapia contendo rituximabe para pacientes que receberam rituximabe previamente.

Em uma análise conjunta de dados de nove ensaios clínicos em doentes com linfoma folicular, cuja doença tinha recaído ou foi resistente ao tratamento, aqueles que receberam terapia de manutenção com rituximabe sobreviveram mais tempo do que aqueles que não receberam terapia de manutenção [85]. Os nove estudos usaram uma variedade de esquemas de terapia “de indução” - apenas quimioterapia [84,96], quimioterapia e transplante autólogo [97], rituximabe em monoterapia [63,94,98] e quimioterapia com ou sem rituximabe [90,91,99]. O uso de diferentes esquemas iniciais reduz a comparabilidade dos estudos, porém não foi observado heterogeneidade na meta-análise dos desfechos de eficácia. Note-se que três dos nove ensaios foram interrompidos mais cedo do que inicialmente previsto, o que poderia ter inflado as estimativas de benefício do tratamento. Os pacientes que foram aleatoriamente designados para a terapia “de manutenção” com rituximabe receberam uma única infusão a cada dois ou três meses ou quatro infusões semanais a cada seis meses, por dois anos. No geral, um ganho de sobrevida para a terapia “de manutenção” com rituximabe foi restrito a pacientes previamente tratados (ou seja, com doença refratária ou recorrente); tal benefício não foi observado em pacientes que não tinham recebido tratamento prévio (manutenção do rituximabe após quimioterapia de primeira linha). Os pacientes tratados com rituximabe de manutenção desenvolveram infecções mais graves e outros efeitos adversos do que os pacientes do grupo controle [85]. A quimioterapia de manutenção com rituximabe isolado após qualquer terapia inicial que tenha se mostrado eficaz melhora a sobrevida livre de progressão, mas não houve evidência conclusiva de melhora na sobrevida global nos ensaios clínicos randomizados primários [85]. Os pacientes tratados com rituximabe “em manutenção” tiveram vantagem em termos de sobrevida global em comparação com os pacientes no grupo sem essa manutenção (razão de risco de morte = 0,76, IC95% = 0,62- 0,92). Não houve heterogeneidade estatística nestes resultados, e análise gráfica em funil dos resultados primários não sugeriu ocorrência de viés de publicação. A análise de subgrupo de sobrevida global mostrou que os pacientes com linfoma folicular refratário ou recidivado (doentes previamente tratados, 909 pacientes) tiveram um claro benefício em sobrevida com o tratamento “de manutenção” com rituximabe (razão de riscos = 0,72, IC = HR 0,57-0,91), mas não entre pacientes sem tratamento prévio (manutenção após quimioterapia de primeira linha, 1.650 pacientes; razão de riscos = 0,86,

IC95% = 0,60-1,25). O tipo de quimioterapia ou o esquema de manutenção empregado não influenciaram este resultado.

Importante destacar que nos ensaios clínicos a manutenção com rituximabe foi avaliada pelo seu uso apenas uma vez no decurso de doença de um paciente, quer após a primeira remissão, cenário em que não resultou em ganho de sobrevida, quer na doença recaída. Inexiste atualmente evidência de estudos randomizados que demonstre o benefício em termos de ganho de sobrevida ou melhora na qualidade de vida para manutenção com rituximabe em caso de doentes com LF recidivado ou refratário que foram expostas ao rituximabe previamente.

Nenhum dos estudos randomizados de rituximabe como manutenção avaliou qualidade de vida do ponto de vista do paciente. Geralmente, assume-se que um paciente tenha uma melhor qualidade de vida se experimenta períodos de remissão prolongados. No entanto, para alguns pacientes as visitas repetidas para receber quimioterapia quando eles estão de outro modo bem pode ser um constante lembrete de sua doença e ter um impacto negativo sobre a sua qualidade de vida.

Estas diretrizes não propõem a monoterapia de manutenção com rituximabe para doentes responsivos à poliquimioterapia [100].

• DOENTE COM LF TRANSFORMADO

A transformação histopatológica em um linfoma agressivo é um evento frequente na história natural do LF e evolução clínica dos pacientes, com risco atuarial de 60% em 8 anos (7,101). Em geral, os pacientes com LF transformado (LFt) apresentam quadro clínico diferente da doença original, com piora da capacidade de desempenho, elevação de DHL e piora da anemia, mas a relação entre as características clínicas e a transformação histopatológica não é absoluta, sendo obrigatória a realização de nova biópsia para o diagnóstico correto. Ocasionalmente, há transformação para linfoma difuso de grandes células ou para linfoma linfoblástico, condições que requerem protocolos de tratamento específico. No entanto, um estudo demonstrou que o prognóstico de pacientes com características clínicas adversas na recaída, sugestivas de transformação histopatológica (aumento repentino no nível de DHL, linfadenomegalia rapidamente progressiva, novos sítios de doença extranodal e hipercalcemia), mas sem confirmação histológica é tão pobre como que em pacientes com transformação confirmada por exame morfológico; se a obtenção de uma biópsia do tecido não é viável, esses pacientes devem ser tratados como pacientes com LFt (62).

O prognóstico do LFt é sombrio, com uma sobrevida média após transformação em torno de um ano (7,62). Os dados referentes ao melhor tratamento para pacientes com LFt são escassos, uma vez que estes

pacientes são freqüentemente excluídos de estudos clínicos para LF ou linfomas agressivos. Pacientes com LFt são geralmente tratados com esquemas quimioterápico com antraciclina, se eles não a receberam no início do curso da doença, ou com esquemas utilizados como terapia de salvamento na recaída de linfomas agressivos, co-administrados com rituximabe, se não houve utilização prévia a este medicamento. Em pacientes que conseguem uma resposta após quimioterapia de resgate, este é freqüentemente seguido pela consolidação com quimioterapia de alta dose e transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas. Alguns estudos demonstram que a evolução de pacientes com LFt que recebem tais tratamentos é semelhante a de pacientes com linfomas agressivos que se submetem a esses mesmos tratamentos(102,103).

- **TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS (TCTH)**

Três estudos randomizados compararam o TCTH autólogo (todos com ciclofosfamida e irradiação corporal total como condicionamento) com quimioterapia como tratamento de primeira linha para LF (104-106). Em meta-análise com estes estudos, não houve diferença na SG entre os grupos (107,108), mas dois deles mostraram uma significativa melhoria na SLP para pacientes submetidos TCTH autólogo (104,105). No entanto, a toxicidade no longo prazo é considerável, com um risco aumentado de doenças malignas secundárias, e, como resultado, o TCTH autólogo não é recomendado para LF como terapia de primeira linha que não seja em ensaio clínico.

Em contraste, o TCTH é considerado entre as opções padrão para pacientes com LF recaído. Vários estudos na era pré-rituximabe demonstraram uma melhora no prognóstico de pacientes tratados com TCTH em comparação com controles históricos tratados com quimioterapia (108,109), o que foi confirmado num estudo randomizado, demonstrando uma vantagem em termos de SLP e SG para pacientes com LF recidivado tratados com TCTH sobre aqueles submetidos à quimioterapia (110). Três estudos recentes com um longo tempo de seguimento mostraram um platô na curva de SLP, com cerca de um terço dos pacientes vivos e sem doença 10 anos após o tratamento (111-113). É provável que o TCTH continue a ser um procedimento eficaz também quando a quimioterapia inclua o rituximabe, havendo relato de SG de 80% em 8 anos (97). A principal discrepância reside no momento apropriado para a indicação do transplante, sendo apropriado reservá-la para tardiamente no curso da doença, lembrando-se de que o prognóstico após TCTH correlaciona-se com o número de linhas de tratamento prévias e que o risco de mielodisplasia e leucemia aguda secundária parece estar associado com a utilização de irradiação total do corpo condicionamento pré-transplante (112) e com o número de recaídas anteriores (113).

Estudos históricos mostram que o transplante de células-tronco alogênico mieloablativo é um tratamento



curativo, mas tem uma alta mortalidade associada. O advento de esquemas de condicionamento de intensidade reduzida (CIR) ampliou o uso do transplante alogênico, pela menor toxicidade mesmo em doentes idosos, pelo que é considerado como uma opção clínica adequada para o doente com LF recaído (114). A maioria das séries publicada relata uma taxa de recaída consistente de cerca de 20% em 3 anos e uma taxa de mortalidade relacionada com o transplante de 3 anos varia de 20% a 30%, doença enxerto contra o hospedeiro crônica em 40% a 60%, com SLP e SG em 3 anos de 50%-65% e 43%-55%, respectivamente (115-120).

Deve-se considerar a terapêutica com TCTH autólogo ou transplante alogênico com CIR nos pacientes que obtenham remissão após quimioterapia de segunda linha. A decisão deve ser baseada na duração da remissão anterior, condição clínica do doente, índice FLIPI na recaída e disponibilidade de doador. Se a primeira remissão é inferior a 2 anos, é razoável proceder a transplante em segunda remissão. Se a primeira remissão tiver sido maior que 5 anos, poliquimioterapia de resgate com ou sem rituximabe é uma opção. Se a primeira remissão durou entre 2 e 5 anos, as opções terapêuticas incluem TCTH autólogo, especialmente se o paciente recebeu rituximabe no primeiro tratamento, ou transplante alogênico com CIR se houver doador totalmente compatível em pacientes com menos de 60 anos.

As indicações e os procedimentos de TCTH devem observar o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes em vigor no Brasil.

• CUIDADOS PALIATIVOS

Cuidados paliativos exclusivos, eventualmente com emprego de radioterapia paliativa, costumam ser a melhor opção para pacientes em uma das seguintes condições:

- » Com doença refratária a até dois esquemas quimioterápicos recentes;
- » Com acometimento do sistema nervoso central pelo linfoma; ou
- » Com uma capacidade funcional comprometida (escala ECOG de 3-4).

RESUMO DAS OPÇÕES TERAPÊUTICAS:

a) Princípios do tratamento

- » Espera vigilante ou observação clínica contínua em caso de pacientes assintomáticos com linfoma folicular,



na tentativa de retardar a necessidade de quimioterapia.

- » A radioterapia de campo envolvido é o a modalidade terapêutica padrão nos estágios iniciais (Ann Arbor I e II) com indicação de tratamento, podendo inclusive ser terapêutica curativa isolada.
- » Rituximabe deve ser utilizado em pacientes sintomáticos com diagnóstico recente de LF em fase avançada que requerem poliquimioterapia de primeira linha. Inexiste evidência forte que indique um ou outro esquema de quimioterapia preferencial.
- » Monoterapia de manutenção com rituximabe após quimioterapia de 1ª linha bem-sucedida não é recomendada nestas Diretrizes, vez que o medicamento possui índice terapêutico favorável quando usado na quimioterapia de primeira linha e é incerto o benefício para re-tratamento de doentes que previamente falharam à quimioterapia com este medicamento.
- » O transplante de células-tronco autólogas não tem nenhum papel na terapia de primeira linha para linfoma folicular fora de um ensaio clínico.
- » Pacientes que estão sendo re-avaliados por suspeita de uma recaída da doença devem passar por um procedimento de biópsia, quando indicada.
- » A combinação de poliquimioterapia com rituximabe deve ser o padrão para os pacientes que necessitem de tratamento no momento da recidiva e não receberam quimioterapia com rituximabe previamente.
- » A monoterapia com rituximabe pode ser usada em doentes considerados frágeis ou clinicamente incapazes para a poliquimioterapia com associada no momento da recidiva e que não receberam rituximabe previamente.
- » A escolha do esquema de quimioterapia dependerá das características do paciente. Antraciclinas e terapias baseadas em análogos nucleosídeos são ativas em doentes com LF recidivado ou refratário após uso de alquilantes.
- » Os benefícios da quimioterapia em doses altas e resgate medular por transplante de células-tronco hematopoéticas não se obtêm na maioria dos casos e precisam ser avaliados frente aos riscos do procedimento de modo individual, conforme o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes vigente.
- » Pacientes com doença sintomática localizada devem ser considerados para irradiação paliativa, com doses de 4 Gy a 24 Gy.
- » Pacientes não tratados previamente com antraciclina devem receber esquema poliquimioterápico com doxorrubicina no tratamento do LFt. Caso contrário, recomenda-se usar a quimioterapia de



segunda linha padrão da instituição para linfoma difuso de grandes células.

- » Pacientes não tratados previamente com rituximabe que apresentem transformação histopatológica podem receber quimioterapia contendo este medicamento no tratamento do LFt.
- » Quimioterapia em alta dose e resgate por células-tronco hematopoéticas autólogas deve ser considerada em pacientes jovens e aptos que apresentem resposta à terapia de resgate para LFt.
- » Doentes sem quimioterapia anterior no momento da transformação histopatológica e aqueles com doença em estágio localizado apresentam melhor prognóstico e podem não necessitar a intensificação com quimioterapia em alta dose.

b) Quimioterapia de primeira linha (em pacientes que não receberam tratamento sistêmico prévio):

- » Em pacientes com LF grau 1, 2 ou 3A, com capacidade funcional preservada (escala ECOG 0 ou 1), estágio III/IV ou estágio I/II X (doença volumosa): poliquimioterapia (CVP, CHOP, FCM ou FC) com ou sem rituximabe $375\text{mg}/\text{m}^2$ de superfície corpórea por ciclo), máximo de 8 ciclos. A prednisona é uma pró-droga, convertida no fígado no metabólito ativo esteroideal prednisolona, sendo fármacos intercambiáveis nos regimes de quimioterapia para LF.
- » Em pacientes com LF grau 3B, com capacidade funcional preservada (escala ECOG 0 ou 1), estágio III/IV ou estágio I/II X (doença volumosa): CHOP com ou sem rituximabe $375\text{mg}/\text{m}^2$ de superfície corpórea por ciclo, máximo de 8 ciclos.

c) Quimioterapia de segunda linha (em pacientes que receberam tratamento sistêmico prévio sem rituximabe):

- » Em pacientes com LF grau 1, 2 ou 3A, com capacidade funcional preservada (escala ECOG 0 ou 1), estágio III/IV ou estágio I/II X (doença volumosa): poliquimioterapia CVP, CHOP, FCM ou FC com rituximabe $375\text{mg}/\text{m}^2$ de superfície corpórea por ciclo, máximo de 8 ciclos. Considerar encaminhamento para TCTH.
- » Em pacientes com LF grau 1, 2 ou 3A, com capacidade funcional comprometida (escala ECOG 2), estágio III/IV ou estágio I/II X (doença volumosa): rituximabe $375\text{mg}/\text{m}^2$ de superfície corpórea semanal por quatro semanas. Considerar cuidados paliativos exclusivos.



d) Quimioterapia de segunda linha (em pacientes que receberam tratamento sistêmico prévio com rituximabe):

- » Em pacientes com LF grau 1, 2 ou 3A, com capacidade funcional preservada (escala ECOG 0 ou 1), estágio III/IV ou estágio I/II X (doença volumosa): quimioterapia sem rituximabe conforme resposta anterior, esquema quimioterápico prévio e protocolos institucionais vigentes, máximo de 8 ciclos. Considerar encaminhamento para TCTH.
- » Em pacientes com LF grau 1, 2 ou 3A, com capacidade funcional comprometida (escala ECOG 2), estágio III/IV ou estágio I/II X (doença volumosa): quimioterapia conforme resposta anterior, esquema quimioterápico prévio e protocolos institucionais vigentes, máximo de 8 ciclos. Considerar cuidados paliativos exclusivos.
- » Em pacientes com LF grau 3B: usar a quimioterapia de segunda linha padrão da instituição.

MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

A TC é atualmente a ferramenta de imagem padrão para avaliar a resposta da doença durante o tratamento, podendo ser substituída pelo PET-CT, se disponível, na avaliação final, ao término da quimioterapia (121).

A biópsia de medula óssea ou mielograma é indicado para avaliação da resposta nos casos com infiltração medular prévia ao tratamento, sempre que clinicamente indicado.

A frequência de acompanhamento por exames de imagem que envolve a exposição à radiação deve ser definida por uma análise individual cuidadosa. Deve sempre ser justificada em termos de benefício provável para evitar potencial risco desnecessário devido à exposição à radiação ionizante.

Em que pese ser amplamente aceito que a duração da remissão do LF esteja relacionada com a duração da resposta clínica, a monitorização molecular da resposta ao tratamento é de utilidade limitada, pela baixa representatividade da doença entre linfócitos do sangue periféricos ou de espécimes da medula óssea, falta de reprodutibilidade de exames moleculares entre diferentes laboratórios e ausência de demonstração inequívoca de vantagem para tratamento da doença subclínica (16,122). Assim, o acompanhamento da fração de células com translocação IgH/BCL2 não pode ser recomendado na rotina de acompanhamento de doentes com LF fora de protocolos de pesquisa.



ACOMPANHAMENTO CLÍNICO

- **PACIENTES EM ESPERA VIGILANTE**

Pacientes mantidos sob espera vigilante são acompanhados para que se detecte a progressão da doença. A consulta de acompanhamento pode ser feita a cada 4 a 6 semanas após o diagnóstico inicial. Se após três visitas não houver mudança clínica significativa, o intervalo entre as consultas pode ser alongado e o doente orientado para retornar ao serviço antecipadamente se notar mudança na sua condição clínica.

As consultas de acompanhamento devem incluir anamnese sobre os sintomas e sinais, exame físico de linfonodos, baço e fígado e avaliação de exames complementares (hemograma, testes de função renal e hepática e dosagem de DHL). Manifestações clínicas devem justificar a indicação de tomografia computadorizada.

Indicações padrão para início de terapia estão descritas no item 8. A elevação isolada da DHL não é uma indicação para início da terapia, mas pode justificar novas investigações. Não há consenso sobre o grau de linfonodomegalia que justificaria o início do tratamento, se o paciente permanece assintomático, devendo-se considerar a taxa de crescimento nodal observada (aumento de tamanho maior que 25%), presença de massa linfonodal maior que 7 cm ou mais de três sítios com lesões de diâmetro acima de 5 cm. A decisão final nestes casos deve ser compartilhada entre o médico e o doente ou sua família.

- **PACIENTES TRATADOS**

Devido à variabilidade considerável na taxa de progressão do LF, não há um padrão para seguimento de rotina após a terapia. A frequência de visitas de acompanhamento e os meios usados para monitorar a progressão da doença devem, portanto, ser adaptados a cada doente, segundo a apresentação clínica da doença, modalidades de tratamento subsequentes e expectativas individuais, sendo necessário continuar a acompanhar todos os pacientes indefinidamente.

A maioria dos pacientes com doença progressiva, salvo outras eventualidades, morrerá com LF descontrolado em vez de complicações da terapêutica. Os pacientes que recebem quimioterapia em alta dose precisam ser monitorizados quanto ao desenvolvimento de mielodisplasia, leucemia e efeitos tardios de agentes cardiotóxicos.

Entende-se como apropriado realizar anamnese e exame clínico pelo menos a cada três meses no primeiro ano após a terapia, sendo o intervalo para os próximos anos adaptado às circunstâncias individuais. Minimamente



deve estar disponível em cada consulta hemograma completo e dosagens de uréia, creatinina, aminotransferases/transaminases, bilirrubinas e DHL. A função da tireóide deve ser avaliada anualmente em pacientes que se submeteram à irradiação de pescoço e exames de imagem após o tratamento devem ser solicitados na suspeita de recaída clínica, havendo expectativa de exigir terapia, não sendo apropriado solicitá-los apenas como rotina de acompanhamento.

REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Doentes com diagnóstico de linfoma folicular devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o seu acompanhamento.

Além da familiaridade que esses hospitais guardam com o estadiamento, 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.

Os procedimentos radioterápicos (Grupo 03, Subgrupo 01) e de transplantes (Grupo 05, Subgrupo 05) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS podem ser acessados, por código do procedimento ou nome do procedimento e por código da CID – Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – para a respectiva neoplasia maligna, no SIGTAP-Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente disponibilizada.

São os seguintes os procedimentos da tabela do SUS para a quimioterapia para controle temporário do linfoma folicular:

03.04.03.016-3 - Quimioterapia de Linfoma não Hodgkin de Baixo Grau de Malignidade – 1ª linha

03.04.03.017-1 - Quimioterapia de Linfoma não Hodgkin de Baixo Grau de Malignidade – 2ª linha

03.04.03.023-6 - Quimioterapia de Linfoma Folicular (excludente com o procedimento 03.04.03.016-3 – 1ª linha).

03.04.03.024-4 - Quimioterapia de Linfoma Folicular – 2ª linha (excludente com o procedimento 03.04.03.017-

1 – 2ª linha).

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.

Ações de controle e avaliação 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, 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 – sinaliza a efetividade terapêutica) e análise dos percentuais de linfoma folicular entre o total de LNH de baixo grau e entre o total de todos os procedimentos de LNH.

Ações de auditoria devem verificar in loco, por exemplo, a existência e observância da regulação do acesso assistencial; a qualidade da autorização; a conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses); a compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico de linfoma folicular, o perfil clínico do doente (escore FLIPI, FLIPI2 ou outro que surja, capacidade funcional, estadiamento, indicação terapêutica), o esquema terapêutico e as doses diárias prescritas e fornecidas; a compatibilidade do registro dos procedimentos com os serviços executados; a abrangência e a integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos doentes.

Exceto pela Talidomida para o tratamento de Mieloma Múltiplo, pelo Mesilato de Imatinibe para a quimioterapia do Tumor do Estroma Gastrointestinal (GIST), da Leucemia Mieloide Crônica e da Leucemia Linfoblástica Aguda cromossoma Philadelphia positivo e pelo Trastuzumabe para a quimioterapia prévia e adjuvante do câncer de mama, 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.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

É obrigatória a informação ao paciente ou ao seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados a tratamento preconizado nestas Diretrizes.