



**Ministério da Saúde**  
**Secretaria de Atenção à Saúde**

**RETIFICAÇÕES** (DOU Nº 4, de 07/01/2015, Seção 1, pp 45-46)

PORTARIA Nº 1.219, DE 4 DE NOVEMBRO DE 2013

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto.

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

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a leucemia mieloide crônica no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando as sugestões dadas à Consulta Pública nº 9/SAS/MS, de 08 de maio de 2013; e

Considerando a avaliação técnica da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC) e da Assessoria Técnica da SAS/MS, resolve:

Art. 1º Fica aprovado, na forma do Anexo a esta Portaria, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Leucemia Mieloide Crônica do Adulto.

Parágrafo único. O Protocolo de que trata este Artigo, que contém o conceito geral da leucemia mieloide crônica, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da leucemia mieloide crônica do adulto.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data da sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria nº 649/SAS/MS, de 11 de novembro de 2008, publicada no Diário Oficial da União nº 221, de 13 de novembro de 2008, seção 1, página 34.

**HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR**  
**SECRETÁRIO DE ATENÇÃO À SAÚDE**



**Ministério da Saúde**  
**Secretaria de Atenção à Saúde**

ANEXO

**PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS**  
**LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA DO ADULTO**

**1. METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA**

Foi realizada em 30/08/2012 uma busca na base eletrônica Medline, acessada via PubMed, utilizando os descritores de interesse para leucemia mieloide crônica (“Chronic Myeloid Leukemia”): (systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice\* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt])) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri\* [tw]) OR exclusion criteri\* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview\* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search\* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [tiab] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy\* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw])) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt] OR comment [pt]).

Entre 296 artigos encontrados e selecionados para revisão, foram incluídos 119 estudos clínicos e revisões sistemáticas; e não foram considerados 71 artigos sobre doenças fora do escopo deste Protocolo, 52 revisões narrativas ou estudos opinativos, 40 estudos de ciência básica ou pré-clínica, 6 publicações com dados preliminares de estudos publicados na íntegra posteriormente, 4 estudos farmacoeconômicos não aplicáveis ao Brasil e 4 estudos descritivos de série de casos.

**2. 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



## Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

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/mm<sup>3</sup>) em vigência de tratamento;
- Trombocitopenia persistente (abaixo de 100.000/mm<sup>3</sup>) e não relacionada ao tratamento;
- Evolução citogenética clonal em comparação ao cariótipo inicial, traduzida por aparecimento de novas anomalias cromossômicas (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).



## Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

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.

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

C92.1 Leucemia mieloide crônica.

### 4. 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 hiperclular, 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/mm<sup>3</sup>) e não controlada pelo tratamento;
- Trombocitopenia persistente (abaixo de 100 mil/mm<sup>3</sup>) e não relacionada ao



## Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

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.

### 5. 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.

### 6. 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.

### 7. 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



## Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

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 .

### 7.1 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 contraindicação 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.

#### 7.1.1- Hidroxiureia



## Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

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/mm<sup>3</sup> e o de plaquetas, de 100.000/mm<sup>3</sup>, 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).

### 7.1.2- 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/m<sup>2</sup>/dia (dose máxima de 9.000.000 UI/dia), via subcutânea, contínuo, podendo, ou não, ser associada à citarabina, 20 mg/m<sup>2</sup>/dia por via subcutânea durante 10 dias a cada mês[69]. Doses menores de alfa-interferona (2.500.000 UI/m<sup>2</sup>/dia ou 3.000.000 UI/m<sup>2</sup> 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/mm<sup>3</sup>. No dia 1 de cada ciclo de citarabina, a leucometria deve ser superior a 2.000/mm<sup>3</sup>, a contagem de neutrófilos, maior que 1.500/mm<sup>3</sup> e a plaquetometria, maior que 100.000/mm<sup>3</sup>. 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.



## Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

### 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.

### 7.1.3 - 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





## Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

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.

### 7.1.4 – 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;



## Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

- 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].

### 7.1.5 – 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



## Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

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,



**Ministério da Saúde**  
**Secretaria de Atenção à Saúde**

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 lipase, bilirrubinas e glicose.

7.1.6 – 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.

7.1.7 – Quadro resumo da quimioterapia da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto

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 <sup>2</sup> /dia	NA	Alternativa ao Imatinibe. Máximo de 9 milhões UI/dia.
	2a	Dasatinibe	100mg/dia	NA	Alternativa ao



**Ministério da Saúde**  
**Secretaria de Atenção à Saúde**

					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

(\*) A dose pode ser escalonada para 180 mg/dia, no caso de resposta clínica insatisfatória após pelo menos quatro semanas de uso de 140 mg/dia do dasatinibe.

## 8. MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

### 8.1. 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/mm<sup>3</sup>;
- Basofilia inferior a 5% no sangue periférico;



**Ministério da Saúde**  
**Secretaria de Atenção à Saúde**

- Plaquetometria abaixo de 450.000/mm<sup>3</sup>;
- 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.



## Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

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.

### 8.2. 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:



## Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

O tratamento medicamentoso deve ser modificado sempre que constatada falha terapêutica[97], pela 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 séries 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/mm<sup>3</sup>):

- Mesilato de imatinibe: interromper até contagem de neutrófilos maior que 1.500/mm<sup>3</sup> 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/mm<sup>3</sup>. 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/mm<sup>3</sup>; 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/uL):





## Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

- Mesilato de imatinibe: interromper até plaquetometria maior que 75.000/mm<sup>3</sup> 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/mm<sup>3</sup>. 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/mm<sup>3</sup>; 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/mm<sup>3</sup>; 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 2 vezes acima do LSN, bilirrubina total superior a 3 vezes o LSN ou as concentrações das transaminases hepáticas iguais ou maiores do que 5 vezes o LSN: suspender o tratamento; reiniciar com 400 mg uma vez por dia, quando a toxicidade hepática cair para menos do que 1,5 vez o LSN para amilase, bilirrubina, e lipase; e menos do que 2,5 vezes o LSN para transaminases.

- 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.

### 9. 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



## Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

depende 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.

### 10. 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



**Ministério da Saúde**  
**Secretaria de Atenção à Saúde**

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

## 12. 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.

## 13. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 - Bortolheiro TC, Chiattoni CS. Leucemia Mieloide Crônica: história natural e classificação. Rev Bras Hematol Hemoter. 2008;30(Suppl.1):3-7.

2 - Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, S. JE, A. PS, H. S, et al., eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues 4a. ed. Lion: IARC 2008.



**Ministério da Saúde**  
**Secretaria de Atenção à Saúde**

- 3 - de Campos MG, Arantes Ade M, de Oliveira JS, Chauffaille Mde L. Chronic myeloid leukemia: a disease of youth in Brazil. *Leuk Res.* 2010 Apr;34(4):542-4.
- 4 - ABHH, SBP, SBP. Leucemia mieloide crônica. In: de Souza CA, Pagnano KBB, Bendit I, Conchon M, Freitas CMBM, Coelho AM, et al., eds. *Projeto Diretrizes*. São Paulo: AMB/CFM 2012.
- 5 - Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Condutas do INCA - Leucemia Mieloide Crônica. *Rev Bras Cancerologia.* 2003;49(1):5-8.
- 6 - Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, Kolb HJ, Pralle H, Hossfeld DK, et al. Randomized comparison of busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia: prolongation of survival by hydroxyurea. The German CML Study Group. *Blood.* 1993 Jul 15;82(2):398-407.
- 7 - Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, Kolb HJ, Pralle H, Hossfeld DK, et al. Randomized comparison of interferona-alpha with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. The German CML Study Group. *Blood.* 1994 Dec 15;84(12):4064-77.
- 8 - ICSG CML. A prospective comparison of alpha-IFN and conventional chemotherapy in Ph+ chronic myeloid leukemia. Clinical and cytogenetic results at 2 years in 322 patients. The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia. *Haematologica.* 1992 May-Jun;77(3):204-14.
- 9 - Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2006 Dec 7;355(23):2408-17.
- 10 - Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, Bhalla K, O'Brien S, Wassmann B, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med.* 2006 Jun 15;354(24):2542-51.
- 11 - Xu Y, Wahner AE, Nguyen PL. Progression of chronic myeloid leukemia to blast crisis during treatment with imatinib mesylate. *Arch Pathol Lab Med.* 2004 Sep;128(9):980-5.
- 12 - Hochhaus A, Druker B, Sawyers C, Guilhot F, Schiffer CA, Cortes J, et al. Favorable long-term follow-up results over 6 years for response, survival, and safety with imatinib mesylate therapy in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of interferona-alpha treatment. *Blood.* 2008 Feb 1;111(3):1039-43.
- 13 - Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, Foroni L, et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2009 Jun;23(6):1054-61.
- 14 - Jones D, Kamel-Reid S, Bahler D, Dong H, Elenitoba-Johnson K, Press R, et al. Laboratory practice guidelines for detecting and reporting BCR-ABL drug resistance mutations in chronic myelogenous leukemia and acute lymphoblastic leukemia: a report of the Association for Molecular Pathology. *J Mol Diagn.* 2009 Jan;11(1):4-11.
- 15 - Keating A, Wang XH, Laraya P. Variable transcription of BCR-ABL by Ph+ cells arising from hematopoietic progenitors in chronic myeloid leukemia. *Blood.* 1994 Apr 1;83(7):1744-9.
- 16 - Branford S, Rudzki Z, Harper A, Grigg A, Taylor K, Durrant S, et al. Imatinib produces significantly superior molecular responses compared to interferona alfa plus



**Ministério da Saúde**  
**Secretaria de Atenção à Saúde**

cytarabine in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Leukemia*. 2003 Dec;17(12):2401-9.

17 - Hahn EA, Glendenning GA, Sorensen MV, Hudgens SA, Druker BJ, Guilhot F, et al. Quality of life in patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia on imatinib versus interferona alfa plus low-dose cytarabine: results from the IRIS Study. *J Clin Oncol*. 2003 Jun 1;21(11):2138-46.

18 - Hughes TP, Kaeda J, Branford S, Rudzki Z, Hochhaus A, Hensley ML, et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferona alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003 Oct 9;349(15):1423-32.

19 - Muller MC, Gattermann N, Lahaye T, Deininger MW, Berndt A, Fruehauf S, et al. Dynamics of BCR-ABL mRNA expression in first-line therapy of chronic myelogenous leukemia patients with imatinib or interferona alpha/ara-C. *Leukemia*. 2003 Dec;17(12):2392-400.

20 - O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib compared with interferona and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003 Mar 13;348(11):994-1004.

21 - Cortes J, De Souza C, Ayala-Sanchez M, Bendit I, Best-Aguilera C, Enrico A, et al. Current patient management of chronic myeloid leukemia in Latin America: a study by the Latin American Leukemia Net (LALNET). *Cancer*. 2010 Nov 1;116(21):4991-5000.

22 - Kantarjian H, Pasquini R, Hamerschlak N, Rousselot P, Holowiecki J, Jootar S, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial. *Blood*. 2007 Jun 15;109(12):5143-50.

23 - Kantarjian H, Pasquini R, Levy V, Jootar S, Holowiecki J, Hamerschlak N, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia resistant to imatinib at a dose of 400 to 600 milligrams daily: two-year follow-up of a randomized phase 2 study (START-R). *Cancer*. 2009 Sep 15;115(18):4136-47.

24 - Rosti G, Palandri F, Castagnetti F, Breccia M, Levato L, Gugliotta G, et al. Nilotinib for the frontline treatment of Ph(+) chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2009 Dec 3;114(24):4933-8.

25 - Abbott BL. Dasatinib: from treatment of imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia to treatment of patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. *Clin Ther*. 2012 Feb;34(2):272-81.

26 - Santos FP, Kantarjian H, Fava C, O'Brien S, Garcia-Manero G, Ravandi F, et al. Clinical impact of dose reductions and interruptions of second-generation tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2010 Aug;150(3):303-12.

27 - Breccia M, Tiribelli M, Alimena G. Tyrosine kinase inhibitors for elderly chronic myeloid leukemia patients: A systematic review of efficacy and safety data. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012 Oct;84(1):93-100.

28 - Yood MU, Oliveria SA, Cziraky M, Hirji I, Hamdan M, Davis C. Adherence to treatment with second-line therapies, dasatinib and nilotinib, in patients with chronic myeloid leukemia. *Curr Med Res Opin*. 2012 Feb;28(2):213-9.



**Ministério da Saúde**  
**Secretaria de Atenção à Saúde**

- 29 - Cortes JE, Jones D, O'Brien S, Jabbour E, Ravandi F, Koller C, et al. Results of dasatinib therapy in patients with early chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2010 Jan 20;28(3):398-404.
- 30 - Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2010 Jun 17;362(24):2260-70.
- 31 - Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2010 Jun 17;362(24):2251-9.
- 32 - Jabbour E, Kantarjian H, O'Brien S, Shan J, Quintas-Cardama A, Faderl S, et al. The achievement of an early complete cytogenetic response is a major determinant for outcome in patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *Blood.* 2011 Oct 27;118(17):4541-6; quiz 759.
- 33 - Jabbour E, Kantarjian HM, O'Brien S, Shan J, Quintas-Cardama A, Garcia-Manero G, et al. Front-line therapy with second-generation tyrosine kinase inhibitors in patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia: what is the optimal response? *J Clin Oncol.* 2011 Nov 10;29(32):4260-5.
- 34 - Ferdinand R, Mitchell SA, Batson S, Tumor I. Treatments for chronic myeloid leukemia: a qualitative systematic review. *J Blood Med.* 2012;3:51-76.
- 35 - Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, Baccarani M, Agarwal MB, Undurraga MS, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood.* 2012 Feb 2;119(5):1123-9.
- 36 - Radich JP, Kopecky KJ, Appelbaum FR, Kamel-Reid S, Stock W, Malnassy G, et al. A randomized trial of dasatinib 100 mg vs imatinib 400 mg in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2012 Aug 28.
- 37 - Signorovitch JE, Wu EQ, Betts KA, Parikh K, Kantor E, Guo A, et al. Comparative efficacy of nilotinib and dasatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: a matching-adjusted indirect comparison of randomized trials. *Curr Med Res Opin.* 2011 Jun;27(6):1263-71.
- 38 - Kantarjian H, O'Brien S, Jabbour E, Shan J, Ravandi F, Kadia T, et al. Impact of treatment end point definitions on perceived differences in long-term outcome with tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2011 Aug 10;29(23):3173-8.
- 39 - Cross NC, White HE, Muller MC, Saglio G, Hochhaus A. Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2012 Oct;26(10):2172-5.
- 40 - Rogers G, Hoyle M, Thompson Coon J, Moxham T, Liu Z, Pitt M, et al. Dasatinib and nilotinib for imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukaemia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2012;16(22):1-410.
- 41 - Collaboration CAT. Autologous stem cell transplantation in chronic myeloid leukaemia: a meta-analysis of six randomized trials. *Cancer Treat Rev.* 2007 Feb;33(1):39-47.
- 42 - Gale RP, Hehlmann R, Zhang MJ, Hasford J, Goldman JM, Heimpel H, et al. Survival with bone marrow transplantation versus hydroxyurea or interferon for



**Ministério da Saúde**  
**Secretaria de Atenção à Saúde**

- chronic myelogenous leukemia. The German CML Study Group. *Blood*. 1998 Mar 1;91(5):1810-9.
- 43 - Hehlmann R, Hochhaus A, Kolb HJ, Hasford J, Gratwohl A, Heimpel H, et al. Interferon- $\alpha$  before allogeneic bone marrow transplantation in chronic myelogenous leukemia does not affect outcome adversely, provided it is discontinued at least 90 days before the procedure. *Blood*. 1999 Dec 1;94(11):3668-77.
- 44 - BRASIL, Ministério da Saúde. Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. Portaria GM/MS Nº 2.600, de 21 de outubro de 2009.
- 45 - Reiter E, Greinix HT, Keil F, Brugger S, Rabitsch W, Schulenburg A, et al. Long-term follow-up of patients after related- and unrelated-donor bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia. *Ann Hematol*. 1999 Nov;78(11):507-13.
- 46 - Silver RT, Woolf SH, Hehlmann R, Appelbaum FR, Anderson J, Bennett C, et al. An evidence-based analysis of the effect of busulfan, hydroxyurea, interferon, and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: developed for the American Society of Hematology. *Blood*. 1999 Sep 1;94(5):1517-36.
- 47 - Olsson-Stromberg U, Simonsson B, Ahlgren T, Bjorkholm M, Carlsson K, Gahrton G, et al. Comparison of busulphan, hydroxyurea and allogeneic bone marrow transplantation (BMT) in chronic myeloid leukaemia: BMT prolongs survival. *Hematol J*. 2004;5(6):462-6.
- 48 - de Souza CA, Vigorito AC, Ruiz MA, Nucci M, Dulley FL, Funcke V, et al. Validation of the EBMT risk score in chronic myeloid leukemia in Brazil and allogeneic transplant outcome. *Haematologica*. 2005 Feb;90(2):232-7.
- 49 - Jabbour E, Cortes J, Kantarjian H, Giralt S, Andersson BS, Giles F, et al. Novel tyrosine kinase inhibitor therapy before allogeneic stem cell transplantation in patients with chronic myeloid leukemia: no evidence for increased transplant-related toxicity. *Cancer*. 2007 Jul 15;110(2):340-4.
- 50 - Kantarjian H, O'Brien S, Talpaz M, Borthakur G, Ravandi F, Faderl S, et al. Outcome of patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia post-imatinib mesylate failure. *Cancer*. 2007 Apr 15;109(8):1556-60.
- 51 - Saussele S, Lauseker M, Gratwohl A, Beelen DW, Bunjes D, Schwerdtfeger R, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo SCT) for chronic myeloid leukemia in the imatinib era: evaluation of its impact within a subgroup of the randomized German CML Study IV. *Blood*. 2010 Mar 11;115(10):1880-5.
- 52 - CMLTCG. Hydroxyurea versus busulphan for chronic myeloid leukaemia: an individual patient data meta-analysis of three randomized trials. Chronic myeloid leukemia trialists' collaborative group. *Br J Haematol*. 2000 Sep;110(3):573-6.
- 53 - Allan NC, Richards SM, Shepherd PC. UK Medical Research Council randomised, multicentre trial of interferon- $\alpha$  n1 for chronic myeloid leukaemia: improved survival irrespective of cytogenetic response. The UK Medical Research Council's Working Parties for Therapeutic Trials in Adult Leukaemia. *Lancet*. 1995 Jun 3;345(8962):1392-7.



**Ministério da Saúde**  
**Secretaria de Atenção à Saúde**

- 54 - Ohnishi K, Ohno R, Tomonaga M, Kamada N, Onozawa K, Kuramoto A, et al. A randomized trial comparing interferona-alpha with busulfan for newly diagnosed chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Blood*. 1995 Aug 1;86(3):906-16.
- 55 - BCSG. Low-dose interferona-alpha 2b combined with hydroxyurea versus hydroxyurea alone for chronic myelogenous leukemia. The Benelux CML Study Group. *Bone Marrow Transplant*. 1996 May;17 Suppl 3:S19-20.
- 56 - Hehlmann R, Heimpel H, Hossfeld DK, Hasford J, Kolb HJ, Loffler H, et al. Randomized study of the combination of hydroxyurea and interferona alpha versus hydroxyurea monotherapy during the chronic phase of chronic myelogenous leukemia (CML Study II). The German CML Study Group. *Bone Marrow Transplant*. 1996 May;17 Suppl 3:S21-4.
- 57 - Shepherd PC, Richards SM, Allan NC. Progress with interferona in CML--results of the MRC UK CML III study. *Bone Marrow Transplant*. 1996 May;17 Suppl 3:S15-8.
- 58 - CMLTCG. Interferona alfa versus chemotherapy for chronic myeloid leukemia: a meta-analysis of seven randomized trials: Chronic Myeloid Leukemia Trialists' Collaborative Group. *J Natl Cancer Inst*. 1997 Nov 5;89(21):1616-20.
- 59 - BCSG. Randomized study on hydroxyurea alone versus hydroxyurea combined with low-dose interferona-alpha 2b for chronic myeloid leukemia. The Benelux CML Study Group. *Blood*. 1998 Apr 15;91(8):2713-21.
- 60 - Ohnishi K, Tomonaga M, Kamada N, Onozawa K, Kuramoto A, Dohy H, et al. A long term follow-up of a randomized trial comparing interferona-alpha with busulfan for chronic myelogenous leukemia. The Kouseisho Leukemia Study Group. *Leuk Res*. 1998 Sep;22(9):779-86.
- 61 - Giles FJ, Shan J, Chen S, Advani SH, Supandiman I, Aziz Z, et al. A prospective randomized study of alpha-2b interferona plus hydroxyurea or cytarabine for patients with early chronic phase chronic myelogenous leukemia: the International Oncology Study Group CML1 study. *Leuk Lymphoma*. 2000 Apr;37(3-4):367-77.
- 62 - Tothova E, Fricova M, Kafkova A, Stecova N, Guman T, Raffac S, et al. Hematological and cytogenetic response of interferona alpha 2b alone and combined interferona alpha plus cytarabine as a first-line treatment in chronic myeloid leukemia. *Neoplasma*. 2000;47(2):125-8.
- 63 - Tothova E, Fricova M, Stecova N, Svorcova E, Guman T, Raffac S, et al. [The 6M 12M trial--study of the effectiveness and tolerance of treatment in chronic myeloid leukaemia with a combination of interferona alfa and cytarabine]. *Vnitr Lek*. 2000 Jul;46(7):391-4.
- 64 - Baccarani M, Rosti G, de Vivo A, Bonifazi F, Russo D, Martinelli G, et al. A randomized study of interferona-alpha versus interferona-alpha and low-dose arabinosyl cytosine in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2002 Mar 1;99(5):1527-35.
- 65 - Hehlmann R, Berger U, Pfirrmann M, Hochhaus A, Metzgeroth G, Maywald O, et al. Randomized comparison of interferona alpha and hydroxyurea with hydroxyurea monotherapy in chronic myeloid leukemia (CML-study II): prolongation of survival by the combination of interferona alpha and hydroxyurea. *Leukemia*. 2003 Aug;17(8):1529-37.
- 66 - Kuhr T, Burgstaller S, Apfelbeck U, Linkesch W, Seewann H, Fridrik M, et al. A randomized study comparing interferona (IFN alpha) plus low-dose cytarabine and





**Ministério da Saúde**  
**Secretaria de Atenção à Saúde**

interferona plus hydroxyurea (HU) in early chronic-phase chronic myeloid leukemia (CML). *Leuk Res.* 2003 May;27(5):405-11.

67 - Buesche G, Hehlmann R, Hecker H, Heimpel H, Heinze B, Schmeil A, et al. Marrow fibrosis, indicator of therapy failure in chronic myeloid leukemia - prospective long-term results from a randomized-controlled trial. *Leukemia.* 2003 Dec;17(12):2444-53.

68 - Buesche G, Freund M, Hehlmann R, Georgii A, Ganser A, Hecker H, et al. Treatment intensity significantly influencing fibrosis in bone marrow independently of the cytogenetic response: meta-analysis of the long-term results from two prospective controlled trials on chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2004 Sep;18(9):1460-7.

69 - Deenik W, van der Holt B, Verhoef GE, Schattenberg AV, Verdonck LF, Daenen SM, et al. High-vs low-dose cytarabine combined with interferona alfa in patients with first chronic phase chronic myeloid leukemia. A prospective randomized phase III study. *Ann Hematol.* 2007 Feb;86(2):117-25.

70 - Penarrubia MJ, Odriozola J, Gonzalez C, Massague I, Miguel A, Gonzalez San Miguel JD, et al. A randomized study of intermediate as compared with high doses of interferona-alpha for chronic myeloid leukemia: no differences in cytogenetic responses. *Ann Hematol.* 2003 Dec;82(12):750-8.

71 - Kluin-Nelemans HC, Buck G, le Cessie S, Richards S, Beverloo HB, Falkenburg JH, et al. Randomized comparison of low-dose versus high-dose interferona-alfa in chronic myeloid leukemia: prospective collaboration of 3 joint trials by the MRC and HOVON groups. *Blood.* 2004 Jun 15;103(12):4408-15.

72 - Michallet M, Maloisel F, Delain M, Hellmann A, Rosas A, Silver RT, et al. Pegylated recombinant interferona alpha-2b vs recombinant interferona alpha-2b for the initial treatment of chronic-phase chronic myelogenous leukemia: a phase III study. *Leukemia.* 2004 Feb;18(2):309-15.

73 - Lipton JH, Khoroshko N, Golenkov A, Abdulkadyrov K, Nair K, Raghunadharao D, et al. Phase II, randomized, multicenter, comparative study of peginterferona-alpha-2a (40 kD) (Pegasys) versus interferona alpha-2a (Roferon-A) in patients with treatment-naive, chronic-phase chronic myelogenous leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2007 Mar;48(3):497-505.

74 - Chomel JC, Turhan AG. Chronic myeloid leukemia stem cells in the era of targeted therapies: resistance, persistence and long-term dormancy. *Oncotarget.* 2011 Sep;2(9):713-27.

75 - Perrotti D, Jamieson C, Goldman J, Skorski T. Chronic myeloid leukemia: mechanisms of blastic transformation. *J Clin Invest.* 2010 Jul;120(7):2254-64.

76 - Kantarjian HM, Larson RA, Guilhot F, O'Brien SG, Mone M, Rudoltz M, et al. Efficacy of imatinib dose escalation in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Cancer.* 2009 Feb 1;115(3):551-60.

77 - Petzer AL, Wolf D, Fong D, Lion T, Dyagil I, Masliak Z, et al. High-dose imatinib improves cytogenetic and molecular remissions in patients with pretreated Philadelphia-positive, BCR-ABL-positive chronic phase chronic myeloid leukemia: first results from the randomized CELSG phase III CML 11 "ISTAHIT" study. *Haematologica.* 2010 Jun;95(6):908-13.



**Ministério da Saúde**  
**Secretaria de Atenção à Saúde**

- 78 - Breccia M, Alimena G. The current role of high-dose imatinib in chronic myeloid leukemia patients, newly diagnosed or resistant to standard dose. *Expert Opin Pharmacother.* 2011 Sep;12(13):2075-87.
- 79 - Marin D, Bazeos A, Mahon FX, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol.* 2010 May 10;28(14):2381-8.
- 80 - Baccarani M, Rosti G, Castagnetti F, Haznedaroglu I, Porkka K, Abruzzese E, et al. Comparison of imatinib 400 mg and 800 mg daily in the front-line treatment of high-risk, Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia: a European LeukemiaNet Study. *Blood.* 2009 May 7;113(19):4497-504.
- 81 - Gafter-Gvili A, Leader A, Gurion R, Vidal L, Ram R, Shacham-Abulafia A, et al. High-dose imatinib for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia patients--systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol.* 2011 Aug;86(8):657-62.
- 82 - Hehlmann R, Lauseker M, Jung-Munkwitz S, Leitner A, Muller MC, Pletsch N, et al. Tolerability-adapted imatinib 800 mg/d versus 400 mg/d versus 400 mg/d plus interferon-alpha in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2011 Apr 20;29(12):1634-42.
- 83 - Schmidli H, Peng B, Riviere GJ, Capdeville R, Hensley M, Gathmann I, et al. Population pharmacokinetics of imatinib mesylate in patients with chronic-phase chronic myeloid leukaemia: results of a phase III study. *Br J Clin Pharmacol.* 2005 Jul;60(1):35-44.
- 84 - Yin OQ, Gallagher N, Fischer D, Zhao L, Zhou W, Leroy E, et al. Effects of nilotinib on single-dose warfarin pharmacokinetics and pharmacodynamics: a randomized, single-blind, two-period crossover study in healthy subjects. *Clin Drug Investig.* 2011;31(3):169-79.
- 85 - Shah NP, Kantarjian HM, Kim DW, Rea D, Dorlhiac-Llacer PE, Milone JH, et al. Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2008 Jul 1;26(19):3204-12.
- 86 - Latagliata R, Breccia M, Castagnetti F, Stagno F, Luciano L, Gozzini A, et al. Dasatinib is safe and effective in unselected chronic myeloid leukaemia elderly patients resistant/intolerant to imatinib. *Leuk Res.* 2011 Sep;35(9):1164-9.
- 87 - Li J, Xu G, Yu S, He L, Guo L. Dasatinib treatment for imatinib resistant or intolerant patients with chronic myeloid leukaemia. *J Int Med Res.* 2011;39(2):337-47.
- 88 - Saglio G, Hochhaus A, Goh YT, Masszi T, Pasquini R, Maloisel F, et al. Dasatinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic myeloid leukemia in blast phase after 2 years of follow-up in a phase 3 study: efficacy and tolerability of 140 milligrams once daily and 70 milligrams twice daily. *Cancer.* 2010 Aug 15;116(16):3852-61.
- 89 - de Lavallade H, Punnialingam S, Milojkovic D, Bua M, Khorashad JS, Gabriel IH, et al. Pleural effusions in patients with chronic myeloid leukaemia treated with dasatinib may have an immune-mediated pathogenesis. *Br J Haematol.* 2008 May;141(5):745-7.
- 90 - Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Ravandi F, O'Brien S, Thomas D, Vidal-Senmache G, et al. Bleeding diathesis in patients with chronic myelogenous leukemia receiving dasatinib therapy. *Cancer.* 2009 Jun 1;115(11):2482-90.



**Ministério da Saúde**  
**Secretaria de Atenção à Saúde**

- 91 - Sillaber C, Herrmann H, Bennett K, Rix U, Baumgartner C, Bohm A, et al. Immunosuppression and atypical infections in CML patients treated with dasatinib at 140 mg daily. *Eur J Clin Invest.* 2009 Dec;39(12):1098-109.
- 92 - Breccia M, Latagliata R, Stagno F, Luciano L, Gozzini A, Castagnetti F, et al. Charlson comorbidity index and adult comorbidity evaluation-27 scores might predict treatment compliance and development of pleural effusions in elderly patients with chronic myeloid leukemia treated with second-line dasatinib. *Haematologica.* 2011 Oct;96(10):1457-61.
- 93 - Tanaka C, Yin OQ, Sethuraman V, Smith T, Wang X, Grouss K, et al. Clinical pharmacokinetics of the BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor nilotinib. *Clin Pharmacol Ther.* 2010 Feb;87(2):197-203.
- 94 - Giles FJ, Kantarjian HM, le Coutre PD, Baccarani M, Mahon FX, Blakesley RE, et al. Nilotinib is effective in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blastic phase. *Leukemia.* 2012 May;26(5):959-62.
- 95 - Etienne G, Milpied B, Rea D, Rigal-Huguet F, Tulliez M, Nicolini FE. [Guidelines for the management of nilotinib (Tasigna)-induced side effects in chronic myelogenous leukemia: recommendations of French Intergroup of CML (Fi-LMC group)]. *Bull Cancer.* 2010 Aug;97(8):997-1009.
- 96 - Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood.* 2006 Sep 15;108(6):1809-20.
- 97 - Baccarani M, Castagnetti F, Gugliotta G, Palandri F, Soverini S. Response definitions and European LeukemiaNet Management recommendations. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2009 Sep;22(3):331-41.
- 98 - Buno I, Wyatt WA, Zinsmeister AR, Dietz-Band J, Silver RT, Dewald GW. A special fluorescent in situ hybridization technique to study peripheral blood and assess the effectiveness of interferon therapy in chronic myeloid leukemia. *Blood.* 1998 Oct 1;92(7):2315-21.
- 99 - Jabbour E, Jones D, Kantarjian HM, O'Brien S, Tam C, Koller C, et al. Long-term outcome of patients with chronic myeloid leukemia treated with second-generation tyrosine kinase inhibitors after imatinib failure is predicted by the in vitro sensitivity of BCR-ABL kinase domain mutations. *Blood.* 2009 Sep 3;114(10):2037-43.
- 100 - Chu S, Xu H, Shah NP, Snyder DS, Forman SJ, Sawyers CL, et al. Detection of BCR-ABL kinase mutations in CD34+ cells from chronic myelogenous leukemia patients in complete cytogenetic remission on imatinib mesylate treatment. *Blood.* 2005 Mar 1;105(5):2093-8.
- 101 - Corbin AS, La Rosee P, Stoffregen EP, Druker BJ, Deininger MW. Several Bcr-Abl kinase domain mutants associated with imatinib mesylate resistance remain sensitive to imatinib. *Blood.* 2003 Jun 1;101(11):4611-4.
- 102 - Willis SG, Lange T, Demehri S, Otto S, Crossman L, Niederwieser D, et al. High-sensitivity detection of BCR-ABL kinase domain mutations in imatinib-naive patients: correlation with clonal cytogenetic evolution but not response to therapy. *Blood.* 2005 Sep 15;106(6):2128-37.



**Ministério da Saúde**  
**Secretaria de Atenção à Saúde**

- 103 - Khorashad JS, Anand M, Marin D, Saunders S, Al-Jabary T, Iqbal A, et al. The presence of a BCR-ABL mutant allele in CML does not always explain clinical resistance to imatinib. *Leukemia*. 2006 Apr;20(4):658-63.
- 104 - Sherbenou DW, Wong MJ, Humayun A, McGreevey LS, Harrell P, Yang R, et al. Mutations of the BCR-ABL-kinase domain occur in a minority of patients with stable complete cytogenetic response to imatinib. *Leukemia*. 2007 Mar;21(3):489-93.
- 105 - Mahon FX, Belloc F, Lagarde V, Chollet C, Moreau-Gaudry F, Reiffers J, et al. MDR1 gene overexpression confers resistance to imatinib mesylate in leukemia cell line models. *Blood*. 2003 Mar 15;101(6):2368-73.
- 106 - Zhang WW, Cortes JE, Yao H, Zhang L, Reddy NG, Jabbour E, et al. Predictors of primary imatinib resistance in chronic myelogenous leukemia are distinct from those in secondary imatinib resistance. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 1;27(22):3642-9.
- 107 - Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, Gruber F, Lange T, Saglio G, et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood*. 2011 Aug 4;118(5):1208-15.
- 108 - Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Jones D, Nicaise C, O'Brien S, Giles F, et al. Dasatinib (BMS-354825) is active in Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia after imatinib and nilotinib (AMN107) therapy failure. *Blood*. 2007 Jan 15;109(2):497-9.
- 109 - van Waas M, Neggers SJ, van der Lelij AJ, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink MM. The metabolic syndrome in adult survivors of childhood cancer, a review. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010 Apr;32(3):171-9.
- 110 - Jung HS, Myung SK, Kim BS, Seo HG. Metabolic syndrome in adult cancer survivors: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012 Feb;95(2):275-82.

**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.



## Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

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

- 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 e Data:

Nome do paciente:

Número do Cartão Nacional de Saúde do paciente:

Nome de responsável legal, se aplicável:

Documento de identificação do responsável legal:

Assinatura do paciente ou do responsável legal:



**Ministério da Saúde**  
**Secretaria de Atenção à Saúde**

Médico responsável, CRM/UF:

Assinatura e carimbo do médico responsável:

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**

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 existe dados sobre a excreção do interferona alfa no leite humano. Como muitos medicamentos são excretados no leite humano e pelo o 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



**Ministério da Saúde**  
**Secretaria de Atenção à Saúde**

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 dispneia de caráter moderado raramente foram observadas. Pele, mucosas e anexos: reações cutâneas no local da administração, reagramento 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 e Data:

Nome do paciente:

Número do Cartão Nacional de Saúde do paciente:

Nome de responsável legal, se aplicável:

Documento de identificação do responsável legal:

Assinatura do paciente ou do responsável legal:

Médico responsável, CRM/UF:

Assinatura e carimbo do médico responsável:



## Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

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

#### Mesilato de 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, hipocalemia,





**Ministério da Saúde**  
**Secretaria de Atenção à Saúde**

gota, hipofosfatemia, hipercalemia, 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

Local e Data:

Nome do paciente:

Número do Cartão Nacional de Saúde do paciente:

Nome de responsável legal, se aplicável:

Documento de identificação do responsável legal:

Assinatura do paciente ou do responsável legal:

Médico responsável, CRM/UF:

Assinatura e carimbo do médico responsável:



## Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

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.



## Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

- 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 de 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



**Ministério da Saúde**  
**Secretaria de Atenção à Saúde**

vermelhidão, sensibilidade ao toque e inchaço, inflamação do tendão; Cérebro: perda de memória; Os exames podem mostrar: resultados 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 óptico 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. ( )  
( )

Local e Data:

Nome do paciente:

Número do Cartão Nacional de Saúde do paciente:

Nome de responsável legal, se aplicável:



**Ministério da Saúde**  
**Secretaria de Atenção à Saúde**

Documento de identificação do responsável legal:

Assinatura do paciente ou do responsável legal:

Médico responsável, CRM/UF:

Assinatura e carimbo do médico responsável:

Observação: Este Termo é obrigatório ao início de cada linha terapêutica 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,



## Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

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 cardíaco rápido).

- 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 e sensibilidade à luz; azia; desenvolvimento mamário nos homens;



## Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

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. ( )  
( )

Local e Data:

Nome do paciente:

Número do Cartão Nacional de Saúde do paciente:

Nome de responsável legal, se aplicável:

Documento de identificação do responsável legal:

Assinatura do paciente ou do responsável legal:

Médico responsável, CRM/UF:

Assinatura e carimbo do médico responsável:

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.