



## Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

##ATO PORTARIA Nº 114, DE 10 DE FEVEREIRO DE 2012

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

Considerando a necessidade de se estabelecer parâmetros sobre a leucemia mieloide crônica e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

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

Considerando as sugestões dadas à Consulta Pública SAS/MS nº 4, de 25 de novembro de 2011.

Considerando o Registro de Deliberação nº 21/2011 da Comissão de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde; e

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

Art. 1º Aprovar, na forma do Anexo desta Portaria, as DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS - TRATAMENTO DA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA DE CRIANÇA E ADOLESCENTE COM MESILATO DE IMATINIBE.

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

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

§ 3º - Os gestores estaduais 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 a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.



## Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

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

##ASS HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

##CAR SECRETÁRIO

### **ANEXO**

DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS

TRATAMENTO DA LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA DE CRIANÇA E ADOLESCENTE  
COM MESILATO DE IMATINIBE

#### 1- METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Foi realizada busca no dia 15/8/2011 na base de dados Medline/Pubmed. Uma estratégia de busca ampla foi selecionada ("imatinib"[Supplementary Concept] OR "imatinib"[All Fields]) AND cml[All Fields] AND ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields]), em virtude da exigüidade de estudos em buscas restritas para ensaio clínico randomizado e meta-análise, resultando em 97 artigos.

Os artigos provenientes destas buscas foram revisados individualmente e utilizados aqueles com dados primários de experimentos clínicos e série de casos. Nenhum estudo de fase III ou meta-análise sobre uso do imatinibe em crianças e adolescentes foi encontrado na literatura pesquisada.

Utilizaram-se outras fontes bibliográficas, como trabalho de revisão e recomendações, a classificação da Organização Mundial da Saúde dos tumores dos tecidos hematopoético e linfóide e portarias do Ministério da Saúde.

Três novas referências foram incluídas após a busca, a partir das contribuições dadas à Consulta Pública.

#### 2 - INTRODUÇÃO

A Leucemia Mielóide Crônica (LMC) é uma doença mieloproliferativa clonal da célula precursora hematopoética, associada a translocação cromossômica 9;22, que resulta na



## Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

formação do Cromossoma Philadelphia (1,2). A translocação do cromossoma 9 conduz à fusão entre a porção do gene BCR do cromossoma 22 e o segmento do gene ABL do cromossoma 9. Esse gene quimérico direciona a síntese de uma nova fosfoproteína com elevada atividade tirosinoquinase, responsável pela etiopatogenia da LMC(1).

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

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

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

- C92.1 Leucemia Mieloide Crônica

#### 4 - DIAGNÓSTICO

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

E os achados clínicos e laboratoriais caracterizam as fases evolutivas:

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

A LMC-FC apresenta leucocitose ( $12-1.000 \times 10^9/L$ , com mediana de  $100 \times 10^9/L$ ). Não há displasia significativa da medula óssea. Blastos, geralmente, estão abaixo de 2% da leucometria global. Basofilia absoluta está presente e eosinofilia é comum. Monocitose absoluta pode estar presente, porém com monócitos abaixo de 3%, exceto nos raros casos associados com BCR-ABL1 p190, podendo confundir com a leucemia mielomonocítica crônica. A plaquetometria varia entre normal e valores acima de  $1.000 \times 10^9/L$ . Trombocitopenia não



## Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

é comum. Na biópsia de medula óssea a celularidade está aumentada devido ao padrão de maturação semelhante ao do sangue periférico. Blastos estão, geralmente, abaixo de 5% das células da medula óssea na FC e se 10% ou mais é indicativo de progressão da doença. Embora os megacariócitos possam estar normais ou discretamente diminuídos em número, 40%-50% dos pacientes apresentam moderada a intensa hiperplasia megacariocítica. A biópsia inicial da medula óssea mostra moderada a marcada fibrose reticulínica em aproximadamente 30% dos casos, que é correlacionada com número aumentado de megacariócitos e aumento do volume do baço e relacionados com um pior prognóstico.

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

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

### 5 - CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

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

- Idade inferior 19 anos;
- diagnóstico firmado de LMC em qualquer das três fases, por hemograma, plaquetometria e mielograma ou biópsia de medula óssea;
- exame de citogenética positivo para o Cromossoma Philadelphia (Ph+) em amostra de medula óssea ou exame de biologia molecular positivo em sangue periférico para o oncogene BCR-ABL;



## Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

- exame de Beta-HCG negativo na suspeita de gravidez; e
- na primeira linha de tratamento de qualquer das três fases da LMC ou na recaída (hematológica, citogenética ou molecular) após transplante de células-tronco hematopoéticas ou na recaída (hematológica, citogenética ou molecular) ou na intolerância ao Interferon alfa.

### 6 - CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

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

### 7 - CENTRO DE REFERÊNCIA

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

### 8 - TRATAMENTO

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

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

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

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



## Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

86% e 98% aos 3 meses e 6 meses, respectivamente, enquanto 62% dos pacientes apresentaram RCC aos 12 meses de tratamento (5).

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

### 8.1. FÁRMACO (1)

O Imatinibe é um derivado da fenilaminopirimidina e um inibidor seletivo da atividade da tirosinoquinase do gene de fusão *BCR-ABL* (oncoproteína), o produto do cromossoma Philadelphia. O Mesilato de Imatinibe também possui alta atividade de bloqueio da atividade da tirosinoquinase do *c-kit* (receptor do fator *stem-cell* - SCF) e do receptor do Fator de Crescimento Derivado das Plaquetas (PDGF). A capacidade do Imatinibe de inibir a atividade da tirosinoquinase do *BCR-ABL* está relacionada com sua ocupação no local da quinase na proteína, que bloqueia o acesso ao ATP e previne a fosforilação do substrato, inibindo a proliferação celular dependente de Bcr-Abl. O Imatinibe causa a apoptose ou parada de crescimento em células hematopoéticas que expressam *BCR-ABL* e é bem absorvido após a administração oral; níveis séricos máximos são alcançados com 2 a 4 horas após a administração. A vida-média de eliminação do Imatinibe e seu maior metabólito ativo, derivados N-dimetil, é aproximadamente de 18 e 40 horas, respectivamente. Cerca de 95% do Imatinibe são ligados a proteína, principalmente a albumina e glicoproteína alfa-1-ácida. A maior enzima responsável por seu metabolismo é o CYP3A4. Papéis menores no metabolismo são desempenhados pelos CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9 e CYP2C19. Medicamentos metabolizados por estas mesmas enzimas devem ser evitados ou usados com cautela, objetivando-se evitar indesejáveis interações medicamentosas. A eliminação é predominantemente nas fezes, a maioria como metabólitos.

### 8.2 - ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO E DOSES

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



## Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

- LMC-Fase Crônica – 300mg/m<sup>2</sup>/dia (com arredondamento de dose para a centena mais próxima e dose máxima diária de 400mg) por via oral, 1 vez ao dia e após a maior refeição do dia.

- LMC-Fase de Transformação – 400mg/m<sup>2</sup>/dia (com arredondamento de dose para a centena mais próxima e dose máxima diária de 600mg) via oral, 1 vez ao dia e após a maior refeição do dia.

- LMC-Fase Blástica – 500mg/m<sup>2</sup>/dia (com arredondamento de dose para a centena mais próxima e dose máxima diária de 800mg quando não associado à quimioterapia endovenosa), por via oral, uma vez ao dia e após a maior refeição do dia.

### 8.3- RESPOSTA TERAPÊUTICA (6):

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

#### RESPOSTA HEMATOLÓGICA COMPLETA (RHC):

- Leucometria < 10 x 10<sup>9</sup>/L
- Basófilos < 5%
- Nenhum mielócito, pró-mielócito ou mieloblasto na contagem diferencial.
- Contagem de plaquetas < 450 x 10<sup>9</sup>/L
- Baço impalpável

#### RESPOSTA CITOGENÉTICA (RC):

- Completa (RCC): ausência do cromossoma Ph+
- Parcial (RCP): 1% a 35% de metáfases Ph+
- Menor (RCm): 36% a 65% de metáfases Ph+
- Mínima (RCmin): 66% a 95% de metáfases Ph+
- Sem resposta: > 95% de metáfases Ph+

#### RESPOSTA MOLECULAR (RMO):



## Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

- Completa (RMoC): transcritos de RNAm do BCR-ABL indetectáveis pelo PCR Real Time ou Nested em duas amostras de sangue consecutivas de adequada qualidade (sensibilidade > 10<sup>4</sup>).

- Major (RMoM): Razão BCR-ABL/ABL ≤ 0,1% na escala internacional.

### DEFINIÇÕES DE RESPOSTA ÓTIMA AO IMATINIBE:

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

### DEFINIÇÕES DE RESPOSTA SUB-ÓTIMA AO IMATINIBE:

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

### DEFINIÇÕES DE FALHA AO IMATINIBE:

- Em 3 meses – Não atingir RHC.
- Em 6 meses – Sem resposta citogenética (Ph+ > 95%).
- Em 12 meses – Não atingir RCP (Ph+ > 35%).
- Em 18 meses – Não atingir RCC.
- Em qualquer momento – perder RHC, perder RCC e aparecimento de alterações cromossômicas complexas/Ph+.

### 8.4 - EFEITOS ADVERSOS (3,5,7,8,9,10,11,12,13):





## Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

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

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

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

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

### 8.5- TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

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



## Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

recomenda-se, atualmente, manter o Imatinibe durante 2 anos de remissão molecular completa mantida. A suspensão após 24 meses exige controle mensal por exame de biologia molecular no sangue periférico. Casos de recaída serão novamente tratados com Imatinibe, já que a sensibilidade a este medicamento é mantida, sugerindo que sua interrupção não leva ao fenômeno de resistência adquirida (14,15).

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

- Resposta Sub-ótima e Falha ao Imatinibe.

- Falta de adesão ao tratamento.

- A ocorrência de intolerância (toxicidade de grau 3 e 4, segundo os critérios de Gradação do NCI/EUA) indica a suspensão temporária do medicamento em uso, dando-se o retorno a ele, com menor dose do que a anteriormente utilizada. Se esta dose menor ficar aquém da mínima dose efetiva terapêutica, deve-se suspender definitivamente o medicamento, passando-se para a linha terapêutica seguinte.

- O imatinibe não pode ser utilizado tanto na concepção quanto na gestação por ser teratogênico em ratos.

### 9- MONITORAÇÃO

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

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

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

### 10 - REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Doentes com menos de 19 anos e diagnóstico de Leucemia Mieloide Crônica devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia com serviço de hematologia ou de oncologia



## Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

pediátrica e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar seu monitoramento laboratorial.

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

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e garantia do atendimento dos doentes, e muito facilita as ações de controle e avaliação. Estas incluem, entre outras: a manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES); a autorização prévia dos procedimentos; o monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada *versus* autorizada, valores apresentados *versus* autorizados *versus* ressarcidos); a verificação dos percentuais das frequências dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem descendente - primeira maior do que segunda maior do que terceira – sinaliza a efetividade terapêutica). Ações de auditoria devem verificar *in loco*, por exemplo, a existência e a observância da conduta ou protocolo adotados no hospital; regulação do acesso assistencial; qualidade da autorização; a conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses); compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico e capacidade funcional (escala de Zubrod); a compatibilidade da cobrança com os serviços executados; a abrangência e a integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos doentes.

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



## Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

NOTA 2 - O Mesilato de Imatinibe é comprado pelo Ministério da Saúde e dispensado aos hospitais habilitados em oncologia no SUS pela Assistência Farmacêutica das secretarias estaduais de saúde, não podendo, assim, ser autorizada APAC, quando o seu uso é isolado. Neste caso, o atendimento ambulatorial pode ser ressarcido como consulta especializada.

NOTA 3 – Em caso de Leucemia Mieloide Crônica em fase blástica, o uso do Mesilato de Imatinibe pode ser associado a outros antineoplásicos e, assim, o fornecimento do Imatinibe pode ser concomitante à autorização de APAC para os seguintes procedimentos da tabela do SUS para a quimioterapia de tumores de criança e adolescente, inclusive a Leucemia Mieloide Crônica:

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

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

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

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

### 11. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

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

### 12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1- Hoffman R, Hematology – Basic Principles and Practice. Philadelphia. Elsevier Churchill Livingstone, 2005. pp: 1247-1253. (Fourth Edition)

2- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portarias SAS 431/2001, 347/2008 e 649/2008 – Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mielóide Crônica do Adulto. Brasília. Ministério da Saúde, 2001 e 2008.

3- Suttorp M and Millot F. Treatment of Pediatric Chronic Myeloid Leukemia in the Year 2010: Use of Tyrosine Kinase Inhibitors and Stem-Cell Transplantation – Hematology 2010



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

American Society of Hematology Education Program Book 30<sup>th</sup> – Orlando, Florida December 4-7, 2010:368-376.

4- Swerdlow SH; Campo E; Harris NL; Jaffe ES; Pileri SA; Stein H; Thielo J, Vardiman JW - WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon. International Agency for Research on Cancer. 2008. (4th Edition)

5- Millot F; Baruchel A et al. Imatinib is efficient but has a negative impact on growth in children with previously untreated chronic myelogenous leukaemia (CML) in early chronic phase (CP): results of the French national phase IV trial [Abstract]. Blood, 2009; 110:863

6- Baccarani M; Cortes J et al. Chronic Myeloid Leukemia: An Update of Concepts and Management Recommendations of European LeukemiaNet – J Clin Oncol 27:6041-6051, 2009.

7- Millot F; Baruchel A et al. Imatinib is effective in children with previously untreated chronic myelogenous leukemia in early chronic phase: results of the French National Phase IV Trial – J Clin Oncol July 10, 2011:2827-2832.

8- Mariani S et al. Low bone density and decreased inhibin-B/FSH ratio in a boy treated with imatinib during puberty – The Lancet 2008; 372:111-113.

9- Fitter S et al. Long-term imatinib therapy promotes bone formation in CML patients – Blood 2008;111:2538-2547.

10- Champagne MA, Fu CH, Chang M et al. Higher dose imatinib for children with de novo chronic phase chronic myelogenous leukemia: A report from the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer, 2011; 57(1):56-62 e DOI 10.1002/pbc.23031 (published online).

11- Shima H; Tokuyama M et al. Distinct Impact of Imatinib on Growth at Prepubertal and Pubertal Ages of Children with Chronic Myeloid Leukemia – J Pediatr, 2011 May 16 [Epub ahead of print].

12- Menon-Andersen D et al. Population pharmacokinetics of imatinib mesylate and its metabolite in children and young adults. – Cancer Chemother Pharmacol DOI 10.1007/s00280-008-0730.

13- Bernstein ML. Target Therapy in Pediatric and Adolescent Oncology – Cancer. May 15, 2011. page 2268-2274.

14- Mahon FX, Réa D et al. Discontinuation of Imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years; the



## Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial –The Lancet Oncology, 2010; 11: 1029-1035.

15- Ross DDM, Grigg A et al. The majority of Chronic Myeloid Leukaemia patients who cease Imatinib after achieving a sustained complete molecular response (CMR) remain in CMR, and any relapses occur early – Blood 2008; 112 (suppl 1): 402-03.

### TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Mesilato de Imatinibe

Eu, \_\_\_\_\_(nome do(a) paciente ou de seu responsável legal),declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de mesilato de imatinibe, indicado para o tratamento da Leucemia Mieloide Crônica, que apresenta o cromossoma Philadelphia.

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

( ) Sim

( ) Não

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



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

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

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