
ADVERTÊNCIA

Este texto não substitui o publicado no Diário Oficial da União



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

PORTARIA Nº 783, DE 29 DE AGOSTO DE 2014

Aprova o Protocolo de tratamento da síndrome hipereosinofílica com mesilato de imatinibe.

A Secretária de Atenção à Saúde - Substituta, no uso de suas atribuições,

Considerando a Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011, que altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS);

Considerando o Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011, que regulamenta a Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a organização do Sistema Único de Saúde - SUS, o planejamento da saúde, a assistência à saúde e a articulação interfederativa;

Considerando o Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo SUS; e

Considerando a avaliação técnica da CONITEC, do Departamento de Assistência Farmacêutica da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos - DAF/SCTIE/MS e da Assessoria Técnica da Secretaria de Atenção à Saúde - SAS/MS, resolve:

Art. 1º Fica aprovado, na forma do Anexo a esta Portaria, o protocolo de tratamento da síndrome hipereosinofílica com mesilato de imatinibe

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso do medicamento preconizado no protocolo ora aprovado.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

APARECIDA LINHARES PIMENTA

ANEXO

TRATAMENTO DA SÍNDROME HIPEREOSINOFÍLICA COM MESILATO DE IMATINIBE

1- INTRODUÇÃO

A Síndrome Hipereosinofílica (SHE) é considerada um diagnóstico provisório até que a causa primária ou secundária da eosinofilia seja estabelecida(1). Sua incidência e prevalência não são bem caracterizadas(2), mas estima-se que a taxa de incidência seja aproximadamente 0,036 para cada 100.000 habitantes(3). Cerca de 10%-20% dos casos apresentam anormalidades genéticas recorrentes, tais como a fusão gênica FIP1L1-PDGFR(4-6).

O re-arranjo FIP1L1-PDGFR codifica uma proteína com atividade constitutiva da tirosinoquinase e é altamente suscetível a ação de inibidores desta enzima, tal como o mesilato de imatinibe. Este medicamento liga-se competitivamente ao receptor dependente de ATP e inibe a fosforilação da tirosinoquinase, induzindo remissão na maioria dos pacientes, embora a doença não seja completamente erradicada(7).

O mielograma ou o exame patológico de biópsia de medula óssea não são exames exigidos para o diagnóstico de SHE, mas são necessários para afastar outras causas de eosinofilia.

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

- D72.1 - Eosinofilia

3- CRITÉRIOS DE INCLUSÃO(2,8,9)

1- Contagem de eosinófilos em sangue periférico superior a 1.500/ mm³ persistente;

2- Lesão tecidual secundária a hipereosinofilia (confirmada por exames de imagem ou histopatológico) - não é mandatória para o diagnóstico, já que em fases iniciais da doença pode não estar presente.

3- Detecção de rearranjo FIP1LI-PDGFR α no sangue ou em aspirado de medula óssea por RT-PCR ou FISH - esse critério não é obrigatório já que mais da metade dos pacientes com SHE sem esse rearranjo podem responder ao tratamento(10,11).

NOTA: Em paciente sem o rearranjo FIP1LI-PDGFR α , é mandatória lesão em órgão-alvo ou eosinofilia acima de 30.000/mm³(12).

4- CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO(2,8,9)

1- Eosinofilia secundária a outras causas, tais como parasitoses, reações alérgicas, colagenoses, infecções, neoplasias e condições metabólicas(2).

2- Diagnósticos tais como leucemia mielóide aguda, síndrome mielodisplásica, outras neoplasias mieloproliferativas, mastocitose mistêmica e neoplasia de células T.

3- Insuficiência renal ou hepática graves.

5- AVALIAÇÃO PRÉ-TRATAMENTO

AVALIAÇÃO LABORATORIAL

- Hemograma completo;

- dosagem de vitamina B12 (costuma estar elevada nesse grupo de pacientes);

- dosagem de eletrólitos e exames de avaliação das funções hepática e renal; e

- dosagem de TSH e T4 livre.

AVALIAÇÃO DE LESÃO TECIDUAL SECUNDÁRIA A

HIPEREOSINOFILIA(9)

- Avaliação cardíaca com dosagem de troponina sérica, creatinofosfoquinase (CPK), eletrocardiograma e ecocardiograma. Em paciente sintomáticos, é indicada ressonância magnética do coração.

- Avaliação de trato digestivo com dosagem de enzimas hepáticas, lipase e triptase e tomografia computadorizada de abdômen. Em pacientes sintomáticos, indicar endoscopia com biopsias.

- Avaliação de função renal com dosagem de ureia e creatinina. Em pacientes sintomáticos, pesquisar eosinofilúria e avaliar a necessidade de realização de biopsia renal ou vesical.

- Avaliação pulmonar com radiografia de tórax, tomografia computadorizada de tórax e espirometria. Em pacientes sintomáticos, é indicada a avaliação de lavado broncoalveolar e biopsia pulmonar.

- Avaliação neurológica em pacientes sintomáticos, com eletroencefalograma e ressonância magnética ou tomografia computadorizada de crânio com contraste.

- Avaliação vascular em pacientes sintomáticos, com angiografia.

- Biopsia e exame patológico de pele, se há sintomas ou lesões.

MEDICAÇÃO CONCOMITANTE

Como pode ocorrer choque cardiogênico e disfunção de ventrículo direito em pacientes com acometimento cardíaco prévio pela SHE (com altos níveis de eosinófilos em sangue periférico, ecocardiograma alterado ou nível de troponina anormal), esses pacientes devem receber corticoide sistêmico (prednisona 1 mg/kg/dia) por 1-2 semanas antes do início do tratamento (13).

6- TRATAMENTO

ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO(2)

- Mesilato de Imatinibe: 100 mg, via oral, uma vez ao dia, tomados com água em uma das refeições e sem mastigar o comprimido. A dose máxima é de 400mg/dia, conforme especificado no item 7- Acompanhamento.

NOTA: Para os pacientes com re-arranjo FIP1L1-PDGFRΑ refratários ao mesilato de imatinibe ou com SHE sem o re-arranjo FIP1L1-PDGFRΑ, deve-se considerar outros medicamentos, como corticóides ou hidroxiuréia(14,15). Em ambos os grupos, pacientes elegíveis e com doador disponível, devem ser avaliados quanto a realização de transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas(16), conforme o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes vigente(17).

MODIFICAÇÃO DE DOSES DO MESILATO DE IMATINIBE

Insuficiência renal

- Clearance de creatina entre 20-59 mL/min: dose máxima 400 mg/dia.
- Clearance de creatinina abaixo de 20 mL/min: não é indicado o uso do mesilato de imatinibe.

Disfunção hepática

- Leve a moderada: não necessita ajuste de dose.
- Grave: não é indicado o uso do mesilato de imatinibe.

NOTA: Durante o tratamento, caso a bilirrubina sérica alcance mais de 3 vezes o limite superior da normalidade (LSN) ou as transferases/transaminases alcancem 5 vezes o LSN, deve-se suspender o uso do mesilato de imatinibe até que a bilirrubina sérica esteja abaixo de 1,5 vez o LSN ou as transferases/transaminases estejam 2,5 vezes abaixo do LSN.

Toxicidade hematológica

Se a leucometria estiver abaixo de 1.000/mm³ ou plaquetometria abaixo de 50.000/mm³, suspender o tratamento até que leucometria esteja igual ou superior a 1.500/mm³ e a plaquetometria, igual ou superior a 75.000/mm³, quando deve-se reiniciá-lo com a mesma dose.

Toxicidade não hematológica

A toxicidade não hematológica (como edema, alopecia, cefaleia, náusea e diarreia) deve ser avaliada em termos de risco e benefício. Quando os efeitos colaterais forem graves, deve-se suspender o tratamento até a resolução completa do quadro, quando deve-se reiniciá-lo com a mesma dose.

MANIPULAÇÃO E ARMAZENAGEM

As orientações dadas pelo fabricante devem ser rigorosamente observadas pelos profissionais da equipe envolvida com as armazenagem e administração do mesilato de imatinibe.

SUPERDOSAGEM

Em casos de superdosagem, o mesilato de imatinibe deve ser temporariamente suspenso, e medidas de suporte devem ser implementadas.

INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA

Evitar uso concomitante com indutores de CYP2A4, tais como dexametasona, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e rifampicina. O acetaminofeno pode aumentar o efeito hepatotóxico do mesilato de imatinibe.

MANUTENÇÃO/SUSPENSÃO DO USO

Como o tempo de duração do tratamento em pacientes em remissão completa ainda não está estabelecido, ele deve ser mantido até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

A contraindicação absoluta ao uso do mesilato de imatinibe é história de hipersensibilidade a este medicamento ou a algum componente da fórmula.

7- ACOMPANHAMENTO(2,14)

1- O tratamento deve ser prontamente iniciado em pacientes com rearranjo FIP1L1-PDGFRΑ, devido ao possível acometimento orgânico com a progressão da doença. Em paciente sem o rearranjo FIP1L1-PDGFRΑ, iniciar o tratamento somente em pacientes sintomáticos ou com contagem de eosinófilos igual ou superior a 30.000/mm³(12).

2- Devido a mielotoxicidade, o paciente deve ser monitorado com hemograma semanalmente no primeiro mês de tratamento, a cada 15 dias no segundo mês e, após esse período, sempre que clinicamente indicado. De forma geral, espera-se remissão hematológica completa (RHC), que corresponde a normalização do hemograma, inclusive do número absoluto e relativo de eosinófilos, após cerca de 1 mês de tratamento. Após alcance da RHC, fazer avaliação trimestral com hemograma completo.

3- Resposta clínica completa (RC) corresponde ao desaparecimento de todos os sinais diretos (histológicos) e

indiretos (visceromegalias ou alterações funcionais) relacionados ao acometimento de órgãos pela eosinofilia e pode ocorrer a qualquer momento após o início do tratamento.

4- Dosagem de eletrólitos e a avaliação das funções hepática, renal a cada três meses ou quando clinicamente indicado.

5- Avaliação clínica periódica de sinais de insuficiência cardíaca congestiva e sinais e sintomas de irritação gastrointestinal e dermatológica.

6- Ecocardiograma, espirometria e TSH a cada seis meses.

7- Para pacientes com re-arranjo FIP1L1-PDGFR: realização de PCR quantitativo para mutação FIP1L1-PDGFR em sangue periférico a cada três meses. A maioria dos pacientes alcança resposta molecular completa (RMC), que corresponde a redução de 3 log nos níveis de transcriptos, após cerca de 1 ano de tratamento.

Após RMC, a avaliação molecular deve ser realizada a cada seis meses, similarmente ao seguimento realizado em pacientes com leucemia mieloide crônica(18). Caso não seja alcançada a RMC após seis meses de tratamento, a dose do mesilato de imatinibe pode ser escalonada a cada 100 mg até dose máxima de 400 mg/dia, de acordo com o resultado do PCR, até o alcance de RMC.

8- Para pacientes sem re-arranjo FIP1L1-PDGFR: avaliação clínica e hematológica mensal, com aumento na dose do mesilato de imatinibe a cada 100 mg (até máximo de 400 mg ao dia), se não for identificada resposta ao tratamento (melhora clínica e melhora dos parâmetros hematológicos) ou progressão de doença(10,11).

9- Após o alcance de RMC, a dose de manutenção ainda não é consensual. Estudos sugerem que doses tão baixas quanto 100 mg em dias alternados ou 100 mg semanais sejam suficientes para essa resposta(19). Enquanto esses resultados não são validados, recomenda-se manter a dose de 100 mg/dia do mesilato de imatinibe.

8- REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Doentes com SHE devem ser atendidos em serviços especializados em hematologia, para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo e acompanhamento. Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de doentes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica da dose do medicamento prescrita e dispensada e da adequação de seu uso.

O fornecimento do mesilato de imatinibe, adquirido centralizadamente pelo Ministério da Saúde, é feito pelas Secretarias de Estado da Saúde, não podendo, assim, ser autorizadas APAC com procedimento de quimioterapia de adulto ou de criança e adolescente.

O atendimento ambulatorial pode ser ressarcido como consulta especializada.

9- REFERÊNCIAS

1- Noel P, Mesa RA. Eosinophilic myeloid neoplasms. *Curr Opin Hematol* 2013, 20:157-162.

2- Gotlib J. CME Information: World Health Organization defined eosinophilic disorders: 2014 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2014, 89(3): 325-37.

3) Crane MM, Chang CM, Kobayashi MG, Weller PF. Incidence of myeloproliferative hypereosinophilic syndrome in the United States and an estimate of all hypereosinophilic syndrome incidence. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126:179-181.

4) Jovanovic JV, Score J, Waghorn K, et al. Low dose imatinib mesylate leads to rapid induction of major molecular responses and achievement of complete molecular remission in FIP1L1-PDGFR- positive chronic eosinophilic leukemia. *Blood* 2007; 109:4635- 4640.

5) Pardanani A, Brockman SR, Patemoster SF, et al. FIP1L1- PDGFR fusion: Prevalence and clinicopathologic correlates in 89 consecutive patients with moderate to severe eosinophilia. *Blood* 2004; 104:3038-3045.

6) Pardanani A, Ketterling RP, Li CY, et al. FIP1L1-PDGFR in eosinophilic disorders: Prevalence in routine clinical practice, long-term experience with imatinibe therapy, and a critical review of the literature. *Leuk Res* 2006; 30:965-970.

7) Cools, J.; DeAngelo, D.J; Gotlib, J.; Stover, E.H; Legare, R.D.; Cortes, J.; et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFR and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinibe in Idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 2003, 348:1201-14.

8) Noel P. Eosinophilic myeloid disorders. *Semin Hematol* 2012; 49:120-127.

9) Cogan E., Roufosse F. Clinical management of the hypereosinophilic syndromes. *Expert Rev Hematol.*, 2012; 5(3):275- 90.

10) Cortes J., et al. Efficacy of imatinib mesylate in the treatment of idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood* 2003, 101(12):4714-6.

11) Helbig G., Imatinib mesylate may induce long-term clinical response in FIP1L1-PDGFR α -negative hypereosinophilic syndrome. *Med Oncol* 2012, 29(2):1073-6.

12) Tefferi A., Gotlib J., Pardanani A. Hypereosinophilic Syndrome and Clonal Eosinophilia: Point-of-Care Diagnostic Algorithm and Treatment Update. *Mayo Clin Proc* 2010, 85(2):158-64.

13) Pitini V., et al. Serum concentration of cardiac troponin T in patients with hypereosinophilic syndrome treated with imatinib is predictive of adverse outcomes. *Blood* 2003, 102(9):3456-7.

14) Metzgeroth G, et al. Safety and efficacy of imatinib in chronic eosinophilic leukaemia and hyperosinophilic syndrome - a phase-II study. *Br J Haematol* 2008, 143(5):707-15.

15) Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2011 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Annual Clinical Updates in Hematological Malignancies: A Continuing Medical Education Series. Am J Hematol* 2011, 86(8):677-88.

16) Ueno, N.T., Anagnostopoulos, A., Rondon, G., Champlin, R.E., Mikhailova, N., Pankratova, O.S., Zoubarovskaya, L.S., Semenova, E.V., Afanasyev, B.V., O'Brien, S., Andreeff, M. & Zaritskey, A.Y. Successful non-myeloablative allogeneic transplantation for treatment of idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br J Haematol* 2002, 119(1):131-4.

17) Brasil, Ministério da Saúde. Portaria no 2.600/GM/MS, de 21 de outubro de 2009. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. D.O.U. 30/10/2009 - Pg. 119 - Seção 1.

18) Klion A.D. Eosinophilic Myeloproliferative Disorders - Diagnosis and Management of Myeloproliferative Neoplasm Variants. *ASH Education Book* 2011, 2011(1):257-263.

19) Helbig G, et al. A single weekly dose of imatinibe is sufficient to induce and maintain remission of chronic eosinophilic leukaemia in FIP1L1-PDGFR α -expressing patients. *Br J Haematol* 2008, 141(2):200-4