

Protocolo de Uso

Zidovudina para Tratamento do Adulto com Leucemia/Linfoma Associado ao Vírus HTLV-1

Nº 221
Julho/2016



protocolo

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2016 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que altera diretamente a Lei nº 8.080 de 1990 dispendo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que visam a garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde. Podem ser utilizados como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS para estabelecer os critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

Os PCDT devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A nova legislação reforçou a utilização da análise baseada em evidências científicas para a elaboração dos PCDT, explicitando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na CONITEC uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de definir os temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além da revisão periódica dos PCDT vigentes, em até dois anos. A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria



de Atenção à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo do PCDT, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da CONITEC, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de toda sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, antes de sua deliberação final e publicação. A consulta pública representa uma importante etapa de revisão externa dos PCDT.

O Plenário da CONITEC é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE), a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos deverá submeter o PCDT à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.



APRESENTAÇÃO

O Protocolo de Uso da Zidovudina para Tratamento do Adulto com Leucemia/Linfoma Associado ao Vírus HTLV-1 foi idealizado pela Secretaria de Vigilância em Saúde/SVS/MS pela necessidade de se estabelecerem parâmetros sobre a leucemia/linfoma associada ao vírus HTLV-1 no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença.

De forma consoante a este objetivo, a Comissão Nacional de Tecnologias no SUS/CONITEC avaliou a incorporação da zidovudina para esta população de pacientes, e por meio do Registro de Deliberação N° 135, de 05 de agosto de 2015, recomendou favoravelmente pela sua inclusão no SUS para o tratamento do adulto com leucemia/linfoma associado ao vírus HTLV-1. O Relatório de Recomendação N° 173 de setembro/2015 traz o embasamento de evidências científicas e impacto orçamentário que nortearam a decisão.

Em 2016, em sua 45ª reunião, a CONITEC também deliberou favoravelmente pela inclusão na Tabela do SUS de procedimentos laboratoriais por técnicas de Western Blot e PCR em tempo real no diagnóstico de leucemia/linfoma de células T do adulto associado ao HTLV-1, permitindo assim, que tanto o diagnóstico preciso destes indivíduos quanto o tratamento, pudessem ser contemplados nesta diretriz de cuidado.

DELIBERAÇÃO FINAL

Aos 05 (cinco) dias do mês de maio de 2016, reuniu-se a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – CONITEC, regulamentada pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e os membros presentes deliberaram por unanimidade recomendar a aprovação do Protocolo de uso da Zidovudina no tratamento da leucemia/linfoma de células T do adulto associado ao vírus HTLV-1.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 193/2016.



DECISÃO

PORTARIA Nº 54, DE 18 DE JULHO DE 2016.

Aprova o Protocolo de Uso da Zidovudina para Tratamento do Adulto com Leucemia/Linfoma Associação ao Vírus HTLV-1.

O SECRETÁRIO DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, no uso das atribuições que lhe confere o art. 40, do Anexo I ao Decreto nº. 8.065, de 7 de agosto de 2013, e Considerando a necessidade de se estabelecerem parâmetros para o uso de zidovudina nos casos de leucemia/linfoma associada ao vírus HTLV-1 no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença; Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação; Considerando o Registro de Deliberação no 135, de 05 de agosto de 2015 e o Relatório de Recomendação no 173, e Registro de Deliberação nº 193, de 05 de maio de 2016 e o Relatório de Recomendação nº 221, da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC); e Considerando a avaliação técnica da CONITEC, do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS), do Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais/SVS/MS), do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAS/MS) e do Instituto Nacional de Câncer (INCA/SAS/MS), resolve:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo de Uso da Zidovudina para Tratamento do Adulto com Leucemia/Linfoma Associado ao Vírus HTLV-1, disponível no sítio: www.aids.gov.br/pcdt Parágrafo único. O Protocolo de que trata este artigo, que contém o conceito geral da leucemia/linfoma de células T do adulto associado ao HTLV-1, 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, Distrito Federal e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde

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/linfoma associado ao vírus HTLV-1. Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do Sistema Único de Saúde (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 a esta Portaria. Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

ALEXANDRE FONSECA SANTOS



PROTOCOLO DE USO DA ZIDOVUDINA PARA TRATAMENTO DO ADULTO COM LEUCEMIA/LINFOMA ASSOCIADO AO VÍRUS HTLV-1

1- INTRODUÇÃO (1)

A Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto (ATL) é uma doença maligna fatal das células T periféricas, associada à infecção pelo vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1 (HTLV-1 - "Human T lymphotropic vírus type 1"), podendo-se manifestar-se clinicamente com um quadro leucêmico ou linfomatoso (nodular). É a primeira doença humana identificada como causada por um retrovírus. O vírus, isolado em 1980 de um paciente com linfoma cutâneo de células T, foi inicialmente associado com a leucemia de células T do adulto (ATL) no Japão, em 1977, sendo depois detectado em diversas partes do mundo. O HTLV pertence à família Orthoretrovirinae e ao gênero Deltaretrovirus e pode ser transmitido por via parenteral, sexual ou vertical. A ocorrência da ATL é epidemiologicamente associada com infecção vertical por HTLV, principalmente pelo aleitamento. Além da ATL, o HTLV-1 ainda associa-se a uma variedade de manifestações urológicas, oftalmológicas, reumatológicas, neurológicas, dermatológicas, psiquiátricas e infecciosas.

2- EPIDEMIOLOGIA E ETIOLOGIA (2)

Além do sudoeste do Japão (37%), outros locais são endêmicos para o vírus: vários países no Caribe, incluindo Jamaica e Trinidad (em torno de 6%), e vários países da África subsaariana, como Benin, Camarões e Guiné Bissau (5%), e áreas localizadas do Irã e Melanésia (menos de 5%). Taxas de prevalência um pouco mais baixas são encontradas em países da América do Sul. Em Salvador, Bahia, um dos raros estudos conduzidos em amostra de base primária, a soroprevalência para HTLV-1 alcançou 1,8%, sendo mais elevada em mulheres (2%) quando comparada àquela entre indivíduos do sexo masculino (1,2%). A transmissão do HTLV-1 acontece pelo contato sexual, pela transfusão de sangue, pelo compartilhamento de agulhas



contaminadas e da mãe para o bebê. A associação entre HTLV-1 e ATL foi comprovada por estudos epidemiológicos que demonstraram a correspondência geográfica de ATL e HTLV-1; estudo de clonalidade das células leucêmicas; demonstração de infecção in vitro do linfócito T; capacidade oncogênica em modelos animais; presença de anticorpos em 80%-90% nos casos de ATL; capacidade de cultivar HTLV-1 a partir de células de ATL; e detecção de provírus HTLV-1 integrado na célula leucêmica. A ATL é associada Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde com infecção vertical, principalmente através da amamentação natural. Assim, a prevenção da transmissão vertical poderia resultar em diminuição significativa de doenças associadas ao HTLV-1.

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

C84.4 - Linfoma de células T, periférico [Especificar como linfoma de células T do adulto relacionado com o HTLV-1.] C91.5 - Leucemia de células T do adulto [Especificar como leucemia de células T do adulto relacionada com o HTLV-1.]

4- CLASSIFICAÇÃO DAS FORMAS CLÍNICAS DA ATL (3)

Os achados predominantes ao exame físico e exames laboratoriais, quando do início da doença, são: linfonomegalia, hepatomegalia, esplenomegalia e lesões cutâneas. A hipercalemia é frequentemente associada à ATL. Outros achados são: dor abdominal, diarreia, derrame pleural, ascite, tosse, expectoração e anormalidade à radiografia simples do tórax anormal (padrões intersticiais denotando quadros infecciosos). Clinicamente, a ATL é assim classificada:

4.1. Forma aguda: é a mais comum e é caracterizada por uma fase leucêmica e agressiva. Frequentemente o paciente apresenta leucometria elevada, linfonomegalia generalizada, hipercalemia com ou sem lesões osteolíticas e rash cutâneo.

4.2. Forma linfomatosa: é caracterizada por linfonomegalia, mas sem comprometimento do sangue periférico. Muitos pacientes se apresentam com forma avançada, embora com



hipercalcemia menos frequente. Lesões cutâneas são comuns e incluem rashes eritematosos, pápulas e nódulos, por vezes com ulceração.

4.3. Forma crônica: é frequentemente associada com rash cutâneo esfoliativo. Cursa com linfocitose absoluta por linfócitos T, desidrogenase láctica (DHL) aumentada e hipercalcemia ausente.

4.4. Forma indolente: a leucometria é normal, com 5% ou mais de linfócitos T anormais no sangue periférico; lesões de pele e pulmonar podem estar presentes, mas sem hipercalcemia. Progressão da forma crônica ou indolente para a forma aguda ocorre em 25% dos casos.

5- EXAMES AO DIAGNÓSTICO (4,5)

5.1. Hemograma com contagem diferencial, cuja leucometria varia desde o normal até 500.000/mm³. O exame morfológico das células linfoides muitas vezes é o primeiro sinal para o diagnóstico de ATL. Células com núcleo hiperlobulado (flowers cells) podem ser observadas no sangue periférico dos casos leucemizados.

5.2. Mielograma com análise morfológica dos linfócitos.

5.3. Imunofenotipagem do sangue periférico, cujo painel mínimo exigido para células T deve incluir CD3, CD4, CD7, CD8 e CD25.

5.4. Biópsia com histopatológico e imuno-histoquímica do sítio acometido (medula óssea, linfonodo, pele etc.).

5.5. Exame de líquido deve ser considerado nos pacientes com forma agressiva de ATL, com o objetivo de detectar infiltração leucêmica ou infecção oportunista.

5.6. Soropositividade para HTLV-1, confirmado por exame de PCR em tempo real ou pelo teste de Western Blot.

6- EXAMES E PROCEDIMENTOS ANTES DO TRATAMENTO

6.1. Bioquímica sérica: dosagem de glicose, sódio, potássio, cálcio, ureia, creatinina, transferases/transaminases, fosfatase alcalina, desidrogenase láctica, bilirrubinas, proteína



total, imunoglobulinas (IgG, IgM e IgA), ácido úrico, colesterol total, triglicerídios, creatinofosfoquinase e enzimas pancreáticas;

6.2. bacteriologia, quando indicado;

6.3. sorologias para hepatites A, B e C e para HIV;

6.4. radiografia simples de tórax em PA e perfil;

6.5. exame de fezes para pesquisa de *estrongiloidíase*; e

6.6. exame sumário de urina.

7- TRATAMENTO (3,4,5,6,7,8)

Alguns antirretrovirais usados no tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) possuem atividade contra o HTLV- 1. Uma meta-análise mundial mostrou que terapia antirretroviral com zidovudina (AZT) associada ao interferona-alfa (INF-alfa) é altamente eficaz na forma leucêmica ATL, com aumento significativo na Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde sobrevida livre de progressão e sobrevida global, quando comparado ao uso da quimioterapia. Além disso, o uso desta terapia isolada nas formas crônica e indolente da ATL reduz significativamente a taxa de progressão para as formas agressivas e está associada com sobrevida global de 100% em 5 anos. A combinação AZT mais INF-alfa tem sido considerada uma mudança na história natural da doença. A forma linfomatosa da ATL é a única que parece se beneficiar do uso da quimioterapia em combinação ao INF-alfa mais AZT. O tratamento necessita ser contínuo, pelo risco de recaída da doença. As taxas de resposta e sobrevida livre de progressão e global aumentam quando a quimioterapia é administrada de forma concomitante ou sequencial com essa combinação. Desta forma, a evidência atual aponta para o uso da combinação de AZT com INF-alfa como tratamento de primeira linha para todas as formas clínicas da ATL, sendo associada à quimioterapia apenas nas formas linfomatosas.

O HTLV-1 tem sido associado, em estudos epidemiológicos, à infestação por helmintos, com ênfase pelo *Strongiloides stercoralis*, e susceptibilidade para desenvolver-se *estrongiloidíase* disseminada. É mandatório, portanto, oferecer tratamento profilático contra nematoides. E também é necessário o tratamento contínuo com sulfametoxazol e trimetoprim, para profilaxia de pneumocistose; de aciclovir, de herpes zoster; e de fluconazol, de micose.



7.1 – FÁRMACOS

7.1.1 - Zidovudina

A zidovudina (3'-azido-3'-desoxitimidina, comumente chamada AZT) é um análogo da timidina com atividade antiviral contra o HIV-1, o HIV-2, o vírus linfotrópico T humano (ou da leucemia) HTLV-1 e outros retrovírus. O trifosfato de zidovudina, que possui tempo de meia-vida de eliminação intracelular de 3 a 4 horas, inibe competitivamente a transcriptase reversa em relação ao trifosfato de timidina (TTP). Como o grupamento 3'-azido impede a formação de ligações 5'-3'-fosfodiéster, a incorporação da zidovudina gera a interrupção da cadeia de DNA. O monofosfato de zidovudina também é um inibidor competitivo da timidilatoquinase celular e gera a redução dos níveis intracelulares de TTP. É possível que esse efeito contribua para a citotoxicidade e exacerbe seus efeitos antivirais mediante a redução da competição pelo trifosfato de zidovudina. A afinidade deste medicamento pela transcriptase reversa do retrovírus é cerca de 100 a 300 vezes maior do que pela DNA-polimerase humana, o que permite a inibição seletiva da replicação viral sem bloquear a replicação da célula hospedeira. Eventos adversos: Podem ocorrer anemia Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde macrocítica, leucopenia, neutropenia e plaquetopenia. Podem ocorrer ainda mais raramente desconforto abdominal, náusea, perda de apetite, mal-estar, atrofia muscular e confusão mental. Outros sintomas incluem cefaléia grave, mialgia, insônia, miopatia, hepatomegalia com esteatose e acidose láctea, além de miocardiopatia e anafilaxia. A zidovudina pode provocar alterações na percepção dos sabores, feridas na boca e inchaço dos lábios e língua. Interações medicamentosas: O paracetamol, ácido acetilsalicílico, benzodiazepínicos, cimetidina, indometacina, morfina e sulfamidas podem inibir competitivamente a glicuronização hepática e diminuir o clearance da zidovudina e podem ainda aumentar a sua mielotoxicidade. O uso concomitante com aciclovir pode produzir neurotoxicidade, caracterizada por profunda letargia e fadiga. A rifampicina pode diminuir a concentração plasmática da zidovudina. Outros medicamentos que produzem discrasias sanguíneas, bem como depressores da medula óssea, podem interagir com a zidovudina.

7.1.2 – Interferona-alfa

As interferonas são proteínas naturais modificadoras da resposta imunobiológica, com efeitos antiviral, antiproliferativo e imunomodulador. Todas estas propriedades biológicas descritas foram encontradas na IFN-alfa. O efeito antiviral da IFN-alfa, pela inibição da replicação do



DNA e RNA, foi demonstrado em testes realizados em vários sistemas de cultura de células infectadas por vírus. No caso de retrovírus, a reunião de partículas virais é inibida. Quanto à atividade antiproliferativa, as interferonas são as primeiras proteínas naturais observadas com ação reguladora negativa sobre células em crescimento, tendo ação antagônica a todos os fatores de crescimento conhecidos. O efeito é citostático (mais do que citotóxico) e reversível. O efeito imunomodulador da IFN-alfa inclui ações sobre vários elementos do sistema imune, tais como: estimulação das atividades líticas das células natural killer, linfócitos T citotóxicos e macrófagos sobre as células tumorais infectadas, modificação da produção de anticorpos pelas células B, regulação da expressão de antígenos MHC na membrana celular e estimulação da produção IFNalfa. Eventos adversos: Sintomas flu-like (febre, calafrio, fadiga, cefaleia, mialgia e artralgia), iniciando-se geralmente poucas horas após a primeira injeção. Esses sintomas podem ser controlados com acetoaminofeno, e sua incidência diminui com as injeções subsequentes. Também se relatam alopecia, rash cutâneo, prurido e pele seca, irritação no local da injeção subcutânea, anorexia, impotência sexual, inibição da libido, irregularidades do ciclo menstrual, incidência aumentada de aborto espontâneo, sonolência, confusão ou depressão. Pacientes com mais de 60 anos de idade são mais susceptíveis a apresentar sintomas neurológicos. A mielotoxicidade reversível com a suspensão do medicamento. A elevação das Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde aminotransferases/transaminases séricas é transitória. A nefrotoxicidade é rara e se manifesta com proteinúria e hipocalcemia. A cardiotoxicidade é traduzida por dor torácica, arritmia e insuficiência cardíaca congestiva. Há relatos de raros casos de doenças autoimunes, incluindo trombocitopenia, vasculite, doença de Raynaud, lúpus, artrite reumatoide e rabdomiólise, assim como de retinopatia com edema macular, trombose venosa ou arterial da retina, neurite ótica e microhemorragias oculares. Interações medicamentosas: Embora o paracetamol possa ser usado durante o tratamento com a IFN-alfa, pois o seu mecanismo de ação não afeta os mecanismos específicos da IFN-alfa, recorde-se que ele inibe a excreção da zidovudina e aumenta a mielotoxicidade deste medicamento. A IFN-alfa tem ação sinérgica antiproliferativa com alguns antineoplásicos, o que se deve ter em conta ao aplicar a combinação com a quimioterapia, pois essa associação potencializa o efeito mielossupressor reciprocamente. A IFN-alfa também tem ação sinérgica, tanto no efeito antiviral como no antiproliferativo, com a interferona-gama.



7.2 – APRESENTAÇÕES

7.2.1 - Zidovudina – cápsula dura 100 mg; solução injetável 10 mg/mL e xarope 10 mg/mL.

7.2.2 – Interferona-alfa 2b – frascos-ampolas com diferentes quantidades de UI, ficando a critério do hospital a sua padronização e aquisição para fornecimento. Ver a Nota 2 no item 10- REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR.

7.3 – ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO E DOSES

7.3.1. Zidovudina - A dose inicial da zidovudina utilizada no tratamento da ATL é 900mg/dia, por via oral e dividida em três doses. Após 1 a 2 meses, a dose de AZT pode ser reduzida para 600mg/dia (dividido em duas doses).

7.3.2. Interferona-alfa - A dose é de 5-6 milhões UI/m²/dia SC, uso contínuo, sendo que geralmente os pacientes não toleram dose total diária acima de 9 milhões UI. A dose máxima diária preconizada pode ser alcançada pela administração escalonada de doses crescentes, de acordo com o grau de tolerância apresentado pelo doente. Após 1 a 2 meses, a dose da INF-alfa pode ser reduzida para 3-5 milhões UI/dia. Nota: O tratamento com AZT e IFN-alfa deve ser mantido até manifestação de toxicidade grau 3 ou 4 ou demonstração de refratariedade. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde.

7.3.3. Quimioterapia antineoplásica - Para as formas linfomatosas, o esquema de quimioterapia é o adotado na conduta institucional. Nota: Em decorrência da toxicidade causada pela zidovudina nessa combinação, sugere-se que o uso de AZT mais INF-alfa seja iniciado apenas no segundo ciclo da quimioterapia.

7.3.4. Antiparasitários - Albendazol 400mg por via oral durante 3 dias seguidos associado à Ivermectina 12mg por via oral, no primeiro e oitavo dias. Ver a Nota 4 no item 10-REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR.

7.3.5. Anti-infecciosos - Sulfametoxazol (400mg) + trimetoprim (80mg), por via oral, contínuo, na dose de 1 comprimido de 12/12 horas, três vezes por semana; fluconazol (100mg/dia), por



via oral, contínuo, na dose de 2 comprimidos de 12/12 horas; e aciclovir (200mg), por via oral, contínuo, na dose de 2 comprimidos de 12/12 horas.

8- AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA (4)

Adotar um padrão de resposta uniforme é mandatório, com o objetivo de assegurar a interpretação da resposta ao tratamento, principalmente pela heterogeneidade da apresentação clínica da ATL associada ao vírus HTLV-1. Os seguintes critérios são preconizados:

8.1. Remissão Completa (RC): total normalização do sangue periférico associada ao desaparecimento de nódulos tumorais mensuráveis. Isso deve acontecer pelo menos em 1 mês do tratamento. Entretanto, pacientes que persistem com menos 5% de linfócitos atípicos no sangue periférico são considerados em RC, já que esta situação pode ser observada em portadores saudáveis com o vírus HTLV- 1.

8.2. Remissão Parcial: diminuição em mais de 50% no número de células leucêmicas e no tamanho dos nódulos tumorais mensuráveis, em pelo menos 1 mês do tratamento.

8.3. Ausência de Remissão: diminuição em menos de 50% no número de células leucêmicas ou no tamanho de qualquer nódulo tumoral mensurável, ou progressão de doença.

9– MONITORAÇÃO

A monitoração durante o tratamento é dependente da forma clínica da doença e da conduta institucional adotada.

10- REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Doentes com ATL devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia com serviço de hematologia e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar seu monitoramento laboratorial. Além da familiaridade que esses hospitais guardam com o tratamento, o manejo das doses e o controle dos efeitos adversos, eles têm toda a estrutura ambulatorial, de internação, de terapia intensiva, de hemoterapia, de suporte



multiprofissional 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 adotado 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 Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS, para a quimioterapia de leucemia/linfoma de células T. 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 Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde privado, com ou sem fins lucrativos.

NOTA 2 - O uso da zidovudina é associado a medicamento(s) antineoplásico(s) - interferona-alfa com ou sem outros quimioterápicos - e, assim, o fornecimento da zidovudina é feito pelas secretarias de saúde, no âmbito da Assistência Farmacêutica, e pode ser concomitante à autorização de APAC para os seguintes procedimentos da Tabela do SUS, que são compatíveis também com os códigos C84.4 e C91.5 da CID-10, para a quimioterapia de



caso de leucemia/linfoma de células T do adulto associado ao HTLV-1: 03.04.03.005-8 - Quimioterapia para Controle Temporário da Leucemia Linfocítica Crônica - 1ª linha; 03.04.03.006-6 - Quimioterapia para Controle Temporário de Leucemia Linfocítica Crônica - 2ª linha; 03.04.03.016-3 - Quimioterapia para Controle Temporário de Linfoma não Hodgkin de Baixo Grau de Malignidade - 1ª linha; 03.04.03.017-1 - Quimioterapia para Controle Temporário de Linfoma não Hodgkin de Baixo Grau de Malignidade - 2ª linha.

NOTA 3 - A zidovudina é adquirida pelo Ministério da Saúde e distribuída às secretarias estaduais de saúde, no âmbito da Assistência Farmacêutica. A dispensação da zidovudina para tratamento de leucemia/linfoma associado ao HTLV-1 requer que o médico assistente preencha o formulário próprio de solicitação a uma Unidade de Dispensação de Medicamentos Antirretrovirais (UDM), que se encontra disponível no sítio eletrônico <http://azt.aids.gov.br>, na seção "Formulários".

NOTA 4 - Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos albendazol, ivermectina, sulfametoxazol + trimetoprim, aciclovir e fluconazol preconizados neste Protocolo.

11. FLUXO PARA DISPENSAÇÃO DE AZT

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cadernos Hemominas - volume XIII - HTLV. Belo Horizonte, 2006. 4ª edição.
2. Catalan-Soares BC, Proietti FA. HTLV-1 e 2: Aspectos Epidemiológicos. In: Cadernos Hemominas - volume XIII - HTLV. Belo Horizonte, 2006. 4ª edição. Pp:69- 85.
- 3- Oshima K, Jaffe ES, Kikushi M. Adult T-cell Leukaemia/ lymphoma. In: Swerdlow SH et al (Ed.) WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Intern. Agency for Research on Cancer. Lyon, France: IARC Press; 2008, 4th ed. Chap.11, p.281-284. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde
4. Bazarbachi A, Suarez F et al. How I treat T-cell leukemia/ lymphoma. Blood, 2011;118(7):1736-1745.



5. Katsuya H, Ishitsuka K, Utsunomiya A et al. Treatment and survival among 1594 patients with ATL. *Blood*, 2015;126(24):2570-2577.

6. Hermine O. ATL treatment: is it time to change? *Blood*, 2015;126(24): 2533-2534. (commentary).

7. Chu E, Terry K, Obermiller A et al. Chemotherapeutic and Biologic Drugs. In: Chu E, DeVita Jr. V (Ed.). *Cancer Chemotherapy Drug Manual*. Jones & Bartlett Learning. Burlington, MA. Chapter 2, p.5-230.

8. Brasil. Ministério da Saúde. Bio-Manguinhos. Fundação Oswaldo Cruz. Interferon Alfa 2B Recombinante. *Memento Terapêutico*. Rio de Janeiro. Fundação Oswaldo Cruz. 24p.