

## **ANEXO II**

# **DIRETRIZES DE UTILIZAÇÃO PARA COBERTURA DE PROCEDIMENTOS NA SAÚDE SUPLEMENTAR**

**TERAPIA PARA TRATAMENTO DE EFEITOS COLATERAIS E EFEITOS ADVERSOS RELACIONADOS À TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER**

- 1. TERAPIA PARA ANEMIA RELACIONADA AO USO DE ANTINEOPLÁSICOS ORAIS COM ESTIMULADORES DA ERITROPOESE**
- 2. TERAPIA PARA PROFILAXIA E TRATAMENTO DE INFECÇÕES RELACIONADAS AO USO DE ANTINEOPLÁSICOS ORAIS**
- 3. TERAPIA PARA DIARRÉIA RELACIONADA AO USO DE ANTINEOPLÁSICOS ORAIS**
- 4. TERAPIA PARA DOR NEUROPÁTICA RELACIONADA AO USO DE ANTINEOPLÁSICOS ORAIS**
- 5. TERAPIA PARA PROFILAXIA E TRATAMENTO DA NEUTROPENIA RELACIONADA AO USO DE ANTINEOPLÁSICOS ORAIS COM FATORES DE CRESCIMENTO DE COLÔNIAS DE GRANULÓCITOS**
- 6. TERAPIA PARA PROFILAXIA E TRATAMENTO DA NÁUSEA E VÔMITO RELACIONADOS AO USO DE ANTINEOPLÁSICOS ORAIS**
- 7. TERAPIA PARA PROFILAXIA E TRATAMENTO DO RASH CUTÂNEO RELACIONADO AO USO DE ANTINEOPLÁSICOS ORAIS**
- 8. TERAPIA PARA PROFILAXIA DO TROMBOEMBOLISMO**

## **1. TERAPIA PARA ANEMIA RELACIONADA AO USO DE ANTINEOPLÁSICOS ORAIS COM ESTIMULADORES DA ERITROPOIESE**

1. Cobertura obrigatória de Agentes Estimuladores da Eritropoiese para os casos de anemia decorrente de tratamento com antineoplásico oral, nos casos de concentrações decrescentes de hemoglobina e níveis inferiores a 10g/dL, quando a transfusão sanguínea for contra-indicada.

### **Sugestão Unidas: ERITROPOETINA**

Sustentando nos estudos PREPARE e GOG-191, além da metanálise sobre o tema (JAMA 2008; 27; 299: 914-24), que descreve AUMENTO da mortalidade e fenômenos tromboembólicos em pacientes com tumores sólidos recebendo SUPORTE ERITROPOÉTICO, somente se considera indicação sustentável para medicamento solicitado nos casos de preenchimento todos os critérios a seguir:

1. Hemoglobina < 10 m/dl
2. Sintomas decorrentes da anemia
3. Contra-indicação formal a terapia transfusional
4. Não se trate de tratamento com objetivo curativo ou adjuvante
5. Assinatura de termo de consentimento informado e esclarecido

Se não houver resposta após 12 semanas, não é contemplada CONTINUAÇÃO do medicamento.

**ANS: Referência artigo ASCO anexo com marcação**

## **2. TERAPIA PARA PROFILAXIA E TRATAMENTO DE INFECÇÕES RELACIONADAS AO USO DE ANTINEOPLÁSICOS ORAIS**

1. Cobertura obrigatória de antibióticos (medicamentos antibacterianos, antifúngicos e antivirais) na profilaxia primária ou secundária de infecções relacionadas ao uso de antineoplásico oral, em pacientes de risco intermediário ou alto de infecção.
2. Cobertura obrigatória de antibióticos (medicamentos antibacterianos, antifúngicos e antivirais) no tratamento de infecções relacionadas ao uso de antineoplásico oral.

Sugestão Unidas: **ANTIBIÓTICO PROFILÁTICO**

Segundo o especialista, não existe **NENHUM** estudo com uso de antibioticoprofilaxia pós quimioterapia.

Nenhuma diretriz sustenta seu uso. Sugere excluir.

**ANS: Referência artigo NCCN: Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections anexo com marcação**

### **3. TERAPIA PARA DIARRÉIA RELACIONADA AO USO DE ANTINEOPLÁSTICOS ORAIS**

1. Cobertura obrigatória de antidiarréico para pacientes com diarreia relacionada ao uso de antineoplásticos.

### **4. TERAPIA PARA DOR NEUROPÁTICA RELACIONADA AO USO DE ANTINEOPLÁSTICOS ORAIS**

1. Cobertura obrigatória de analgésicos, opiáceos e derivados, de acordo com prescrição médica, processo doloroso relacionado com o tratamento antineoplástico oral.

### **5. TERAPIA PARA PROFILAXIA E TRATAMENTO DA NEUTROPENIA RELACIONADA AO USO DE ANTINEOPLÁSTICOS ORAIS COM FATORES DE CRESCIMENTO DE COLÔNIAS DE GRANULÓCITOS**

1. Cobertura obrigatória na profilaxia da neutropenia febril relacionada ao uso de antineoplástico oral, em pacientes que estejam utilizando quimioterapia citotóxica ou terapia mieloablativa, quando preenchido pelo menos um dos seguintes critérios:
  - a) na profilaxia primária da neutropenia febril de pacientes cujo ciclo anterior de quimioterapia tenha ocorrido com a dose limite para evento neutropênico e não haja intenção de diminuição da dose no próximo ciclo;

- b) na profilaxia primária da neutropenia febril de pacientes com alto risco (> 20% de risco para neutropenia febril);
  - c) na profilaxia primária da neutropenia febril de pacientes com risco intermediário (> 10% e < 20% de risco para neutropenia febril) em que este risco seja determinado por fatores inerentes ao paciente e que sejam inalteráveis e que a intenção do tratamento seja curativa;
  - d) na profilaxia secundária da neutropenia febril de pacientes que já apresentaram episódio anterior de neutropenia febril e que a intenção do tratamento seja curativa.
2. Cobertura obrigatória para os casos de neutropenia febril relacionados ao uso de antineoplásico oral, quando o paciente já estiver em uso de Fatores de Crescimento de Colônia de Granulócitos e forem preenchidos todos os critérios do grupo I e um dos critérios do grupo II:

#### Grupo I

- a) uma medida de temperatura  $\geq 38,30^{\circ}\text{C}$  ou  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$  por mais de 1h;
- b) neutropenia  $\leq 500$  neutrófilos/mcL ou  $< 1000$  neutrófilos/mcL com probabilidade de queda até  $\leq 500$  neutrófilos/mcL ao longo das 48h seguintes.

#### Grupo II

- a) paciente já estiver em uso de Fatores de Crescimento de Colônia de Granulócitos;
- b) paciente ainda não fez uso de Fatores de Crescimento de Colônia de Granulócitos e apresenta fatores de risco para complicações associadas a infecção.

Obs: O uso de Fatores de Crescimento de Colônia de Granulócitos é contra-indicado para pacientes em tratamento concomitante com quimioterápicos e radioterapia.

#### Sugestão Unidas: NEUTROPENIA FEBRIL

Disse que tem um erro grave.

NEUTROPENIA em ciclo prévio NÃO é indicação de suporte com filgrastima....

Exceto se houve FEBRE ou ATRASO documentado em ciclo em esquema CURATIVO ou ADJUVANTE.

Suporte em esquemas PALIATIVOS... somente se estiver em vigência de infecção.....  
(recomendação da própria ASCO e amplamente difundido no projeto Chose Wisely)

Uma forma mais simples de colocar segundo ele é:

Filgrastima 300  $\mu\text{g}/\text{dia}$  (5 dias ou até recuperação de contagens) SE:

Em profilaxia primária naqueles protocolos adjuvantes ou curativos em que o risco de neutropenia com febre for maior do que 20%.

Em profilaxia secundária (após episódio de neutropenia febril em ciclo anterior em protocolos que não se possa reduzir a dose): esquemas curativos ou adjuvantes

Nos casos de neutropenia COM FEBRE

Ref. <http://www.jco.org/cgi/reprint/JCO.2006.06.4451v2.pdf>

Sugestão da Unimed do Brasil - Soc. Bras. de Cancerologia - Revisão DUT e acrescentei apenas uma palavra (Definição) em neutropenia febril

2. Cobertura obrigatória para os casos de neutropenia febril relacionados ao uso de antineoplásico oral, quando o paciente já estiver em uso de Fatores de Crescimento de Colônia de Granulócitos e forem preenchidos todos os critérios do grupo I e um dos critérios do grupo II:

**Grupo I (Definição)**

- a) uma medida de temperatura  $\geq 38,30^{\circ}\text{C}$  ou  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$  por mais de 1h;
- b) neutropenia  $\leq 500$  neutrófilos/mcL ou  $< 1000$  neutrófilos/mcL com probabilidade de queda até  $\leq 500$  neutrófilos/mcL ao longo das 48h seguintes.

**ANS: Referência artigos NCCN e NHS anexos com marcação**

## **6. TERAPIA PARA PROFILAXIA E TRATAMENTO DA NÁUSEA E VÔMITO RELACIONADOS AO USO DE ANTINEOPLÁSICOS ORAIS**

**Tabela de Risco Emetogênico para Antineoplásicos Oraís**

Antineoplásico	Nível de emetogenicidade				
	0	1	2	3	4
Abiraterona, Acetato de	X				
Anastrozol	X				
Bicalutamida	X				
Bussulfano					X
Capecitabina			X		
Ciclofosfamida				X	
Clorambucila		X			
Dasatinibe		X			
Dietilestilbestrol	X				
Erlotinibe, Cloridrato de		X			
Etoposídeo			X		
Everolimos	X				
Exemestano	X				
Fludarabina		X			
Flutamida	X				
Gefitinibe		X			
Hidroxiuréia		X			
Imatinibe	X				
Lapatinibe, Ditosilato de		X			
Letrozol	X				
Megestrol, Acetato de	X				
Melfalana *					X
Mercaptopurina	X				
Metotrexato *					X
Mitotano	X				
Nilotinibe	X				
Pazopanibe	X				
Sorafenibe			X		
Sunitinibe, Malato de			X		
Tamoxifeno, Citrato de	X				
Tegafur e uracila	X				
Temozolamida				X	
Tioguanina		X			
Topotecana, Cloridrato de			X		
Tretinoína		X			
Vemurafenib	X				

\* Dependende da dose, varia de 1 a 4

Nível 1 - Risco emético mínimo: Menos de 10% dos pacientes apresentam vômitos.

Nível 2 - Risco emético baixo: 10% - 30% dos pacientes apresentam vômitos.

Nível 3-4 - Risco emético moderado: 30% - 90% dos pacientes apresentam vômitos.

Nível 5 - Risco emético alto: 90% ou mais dos pacientes apresentam vômitos.

## Tabela de Risco Emetogênico para Antineoplásicos Venosos

<b>Nível 1 (&lt; 10%) Mínimo Risco</b>	<b>Nível 2 (10 - 30%) Baixo Potencial</b>	<b>Nível 3-4 (30 - 90%) Moderado Potencial</b>	<b>Nível 5 (&gt; 90% ) Alto Potencial</b>
Alfainterferona (<5MUI/ m <sup>2</sup> )	Aldeusleucina (≤ 2MUI/ m <sup>2</sup> )	Aldeusleucina (>12MUI/m <sup>2</sup> )	Carmustina (> 250mg/m <sup>2</sup> )
Asparaginase	Alfainterferona (>5<10MUI/ m <sup>2</sup> )	Alemtuzumabe	Ciclofosfamida (> 1500mg/m <sup>2</sup> )
Bevacizumabe	Amifostina (≤ 300mg/m <sup>2</sup> )	Alfainterferona (≥10MUI/ m <sup>2</sup> )	Cisplatina (≥ 50mg/m <sup>2</sup> )
Bleomicina	Bortezomibe	Altretamina	Dactinomicina
Cetuximabe	Cabazitaxel	Amifostina (> 300mg/ m <sup>2</sup> )	Dacarbazina
Citarabina (< 100mg/m <sup>2</sup> )	Carbazitaxel	Azacidina	Doxorubicina (> 60mg/ m <sup>2</sup> )
Cladribina (2-Clorodeoxiadenosina)	Catumaxumabe	Bendamustina	Epirubicina (> 90mg/ m <sup>2</sup> )
Decitabina	Citarabina (100 - 200mg/ m <sup>2</sup> )	Bussulfano	Esquema AC, com doxorubicina <b>ou</b> epirubicina mais ciclofosfamida
Denileukin difitox	Docetaxel	Carboplatina	Estreptozocina
Dexrazoxano	Doxorrubicina lipossomal	Carmustina (≤ 250mg/ m <sup>2</sup> )	Ifosfamida (≥ 10g/ m <sup>2</sup> )
Fludarabina	Eribulina	Ciclofosfamida (≤1500mg/ m <sup>2</sup> )	Mecloretamina
Ipilimumabe	Etoposídeo	Cisplatina (< 50mg/ m <sup>2</sup> )	
Metotrexate (≤ 50 g/ m <sup>2</sup> )	Floxuridina	Citarabina (> 200mg/ m <sup>2</sup> )	
Nelarabina	Fluorouracila	Clofarabina	
Ofatumumabe	Fotemustina (150 - 200mg/ m <sup>2</sup> )	Dactinomicina	
Pegaspargase	Gencitabina	Daunorrubicina	
Peginterferon	Ixabepilone	Doxorrubicina(≤60mg/ m <sup>2</sup> )	
Rituximabe	Ixabepilone	Epirubicina (≤ 0mg/ m <sup>2</sup> )	
Valrubicina	Metotrexato (> 50mg até 250mg/ m <sup>2</sup> )	Idarrubicina	
Vinblastina	Mitomicina	Ifosfamida (< 10mg/ m <sup>2</sup> )	
Vincristina	Mitoxantrona	Irinotecano	
Vinorelbina	Paclitaxel	Lomustina	
	Paclitaxel - albumina	Melfalano	
	Panitumumabe	Metotrexato (> 250mg/ m <sup>2</sup> )	
	Pemetrexede	Oxaliplatina	
	Pentostatina	Temozolamida	
	Pralatrexate	Trabectedina	
	Romidepsina	Trióxido de arsênio	
	Tensirolimo		
	Tiotepa		
	Topotecano		
	Trastuzumabe		

### **Cálculo de risco para associações de antineoplásicos**

- Para os pacientes que estejam em uso de outros antineoplásicos associados, sejam eles orais ou venosos o cálculo de risco deve ser realizado como descrito abaixo:

- Identificar e pontuar o antineoplásico mais emetogênico
- Somar 1 ponto para cada outro de nível 3 ou 4
- Somar 1 ponto para um ou mais de nível 2

OBS: Para os medicamentos que não estejam nas listas apresentadas acima, a indicação do nível de risco deve ser feita pelo médico assistente.

### Náuseas e vômitos agudos

1. Cobertura obrigatória para o tratamento de náuseas ou vômitos agudos relacionados ao uso de antineoplásicos orais, conforme o risco emetogênico calculado e como descrito na tabela a seguir:

Grupo de Risco Emético		Antiemético			
Alto	Antagonista do receptor 5HT3	e	Corticosteróide	e	Antagonista dos receptores NK1
Antraciclina + Ciclofosfamida (AC)	Antagonista do receptor 5HT3	e	Corticosteróide	e	Antagonista dos receptores NK1
Moderado (outro que não AC)	Antagonista do receptor 5HT3	e	Corticosteróide		
Baixo	Corticosteróide	e	5HT3	e	Antagonista do receptor de dopamina
Mínimo	Sem profilaxia de rotina				

### Náuseas e vômitos tardios

1. Cobertura obrigatória para o tratamento de náuseas ou vômitos tardios relacionados ao uso de antineoplásicos orais, conforme o risco emetogênico calculado e como descrito na tabela a seguir:

Grupo de Risco Emético	Antiemético
Alto	Corticosteróide e Antagonista dos receptores NK1
Antraciclina + Ciclofosfamida (AC)	Antagonista dos receptores NK1
Moderado (outro que não AC)	Corticosteróide
Baixo	Sem profilaxia de rotina
Mínimo	Sem profilaxia de rotina

### Prevenção de náuseas, vômitos relacionados a agentes antineoplásicos

1. Cobertura obrigatória para a prevenção de náuseas ou vômitos relacionados ao uso de antineoplásicos orais, conforme o risco emetogênico calculado e como descrito na tabela a seguir:

Alto Potencial Emetogênico ( > 90% )	Moderado Potencial Emetogênico ( 30 - 90% )	Baixo Potencial Emetogênico ( 10 - 30% )
<b>Adulto</b> 1. Antagonista dos receptores NK <sub>1</sub>  2. Corticosteróides  3. Antagonista do receptor 5-HT <sub>3</sub>  <i>Opcional</i> Benzodiazepínico; Inibidor da bomba de prótons ou antagonista do receptor H2	<b>Adulto</b> 1. Antagonista dos receptores NK1  2. Corticosteróides  3. Antagonista do receptor 5-HT3  <i>Opcional</i> Benzodiazepínico; Inibidor da bomba de prótons ou antagonista do receptor H2	<b>Adulto</b> 1. Corticóide <b>ou</b> cloridrato de metoclopramida          <i>Opcional</i> Benzodiazepínico; Inibidor da bomba de prótons ou antagonista do receptor H2
<b>Esquema Pediátrico</b> 1. Antagonista do receptor 5-HT3 2. Corticosteróides	<b>Esquema Pediátrico</b> 1. Antagonista do receptor 5-HT3 2. Corticosteróides	<b>Esquema Pediátrico</b> Nenhuma recomendação devido à falta de estudos. Adotar protocolo similar ao dos adultos, sendo a dose passível de ajuste.

--	--	--

### **Náuseas e vômitos antecipatórios**

1. Cobertura obrigatória de alprazolam e/ou lorazepam para náuseas e vômitos antecipatórios associado ao uso de antineoplásicos orais.

### **Tratamento de resgate para náuseas e vômitos**

1. Cobertura obrigatória de metoclopramida e/ou dolasetrona e/ou ondansetrona e/ou granisetrona e/ou haloperidol e/ou dexametossana e/ou prometazina e/ou olanzapina para o tratamento de resgate de náuseas e vômitos associado ao uso de antineoplásicos orais.

## **7. TERAPIA PARA PROFILAXIA E TRATAMENTO DO RASH CUTÂNEO RELACIONADO AO USO DE ANTINEOPLÁSICOS ORAIS**

1. Cobertura obrigatória de antibióticos (tópicos e/ou via oral) e/ou corticóide tópico com ou sem antibiótico para pacientes com rash cutâneo relacionado ao uso de antineoplásicos.

## **8. TERAPIA PARA PROFILAXIA DO TROMBOEMBOLISMO**

1. Cobertura obrigatória de heparina de baixo peso molecular e/ou antagonistas de vitamina K e/ou aspirina na profilaxia do tromboembolismo, em pacientes ambulatoriais, com diagnóstico de mieloma múltiplo, em uso de agentes antiangiogênicos quando preenchidos pelo menos um dos seguintes critérios:
  - a) Em uso de quimioterapia;
  - b) Em uso de dexametasona.
2. Cobertura obrigatória de heparina fracionada ou de baixo peso molecular e/ou antagonistas de vitamina K na profilaxia secundária do tromboembolismo, em pacientes ambulatoriais, com diagnóstico prévio de tromboembolismo venoso ou tromboembolismo pulmonar.
3. Cobertura obrigatória de inibidores de trombina e/ou inibidor indireto de trombina para pacientes incluídos nos itens 1 e/ou 2 e que apresentem trombocitopenia induzida por heparina.

Referências: Journal of Clinical Oncology (2010) – American Society of Clinical Oncology / ESMO Guidelines Working Group (Annals of Oncology 22 supplement 6: v85-v92, 2011/ NCCN National Comprehensive Cancer Network - vol 9, n. 7, 2011.