

MINISTÉRIO DA SAÚDE

MESILATO DE IMATINIBE NO TRATAMENTO DA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA CROMOSSOMA PHILADELPHIA POSITIVO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES.

PORTARIA CONJUNTA SAES/SCTIE/MS
Nº 11, DE 02 DE JULHO DE 2021

DIAGNÓSTICO

- Citomorfologia e citoquímica por microscopia ótica do sangue periférico e, se for o caso, da medula óssea;
- Biópsia de medula óssea com imuno-histoquímica, em caso impossibilidade de se aspirar a medula óssea ou de aspirado medular seco;
- Citomorfologia do líquido;
- Imunofenotipagem das células blásticas do sangue periférico, medula óssea ou líquido; e
- Identificação do cromossoma Philadelphia no sangue periférico ou na medula óssea por exame de citogenética convencional ou ISH, ou da proteína BCR-ABL1 por exame de biologia molecular.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Idade inferior a 19 anos; **E**
- Diagnóstico inicial de LLA ou linfoma linfoblástico (LLb) com a presença de: t(9;22)(q34;q11.2)
- **OU** cromossomo Philadelphia ou rearranjo BCL-ABL1; **OU**
- LLA Ph+ ou LLb em recidiva molecular, citogenética ou hematológica e que não tenham recebido imatinibe em seu tratamento anterior.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Pacientes com LLA/LLb-B BCR-ABL1-like (ou Ph-like); **OU**
- Pacientes em fase de amamentação; **OU**
- Pacientes que apresentem toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou tenham contraindicação absoluta ao uso do mesilato de imatinibe ou a procedimento, inclusive o TCTH, preconizado neste Protocolo.

TRATAMENTO

Suspeita de leucemia:
• Febre
• Sangramento
• Dor óssea
• Linfadenomegalia
• Hepato/esplenomegalia

Hemograma:
• Leucocitose
• Citopenia(s)

Aspirado de medula óssea*:
• Mielograma
• Imunofenotipagem
• Citogenética
• Cariótipo FISH
• Biologia molecular

* Na impossibilidade de se aspirar a medula óssea (caso de aspirado seco) para se proceder ao mielograma, ou na ausência de linfoblastos suficientes em amostra de sangue periférico, deve-se realizar biópsia de medula óssea.

Leucemia Linfoblástica Aguda BCR/ABL1 presente, cromossomo Ph+: Iniciar a pré-fase de corticoterapia, seguida de quimioterapia, conforme protocolo institucional, incluindo o **imatinibe** geralmente a partir do 15º dia (D15) da fase de indução na dose de 340/mg/m²/dia (máx. de 600/dia).

Leucemia Linfoblástica Aguda BCR/ABL1 ausente, cromossomo Ph-: Iniciar quimioterapia conforme protocolo institucional.

INTRODUÇÃO

A **Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)** é a neoplasia mais comum da infância, categorizada pela *International Classification of Childhood Cancer*, em sua terceira edição, como neoplasia de células precursoras linfoides (ICCC-3: I.a.1) Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), pode se apresentar como leucemia linfoblástica aguda ou linfoma linfoblástico, primariamente em sítio nodal e extranodal, de acordo com o grau de acometimento da medula óssea.

Historicamente relacionada a resultados inferiores, a LLA cromossomo Philadelphia positivo (LLA Ph+) se caracteriza pela alteração genética t(9;22)(q34;11), que resulta no gene de fusão BCR-ABL1 e a proteína BCR-ABL1, e representa 3% a 5% dos casos de LLA em crianças e adolescentes.

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

CID 10

C91.0 Leucemia linfoblástica aguda

C83.5 Linfoma linfoblástico

CASOS ESPECIAIS

Gestação e amamentação: O mesilato de imatinibe não é recomendado durante a gravidez a menos que claramente necessário, pois pode prejudicar o desenvolvimento do feto.

Irradiação craniana: A irradiação craniana com finalidade terapêutica, sempre maximamente evitada, pode ser indicada em casos especiais, a depender da conduta ("protocolo") institucional adotada.

BENEFÍCIOS ESPERADOS

A literatura especializada relata que incluir um ITQ na quimioterapia da LLA Ph+ tanto na fase de indução como na de consolidação gera altas taxas de remissão leucêmica completa e de sobrevida dos pacientes

TRATAMENTO (continuação)

O tratamento de LLA é definido pelo protocolo terapêutico adotado no hospital. Os pacientes são classificados ao diagnóstico e tratados conforme o “grupo de risco” em que se enquadram e há protocolos específicos para os doentes virgens de tratamento (recém-diagnosticados) e recidivados.

Devem ser realizados os seguintes exames basais (antes do início do tratamento):

- hemograma com contagem de plaquetas;
- exames sorológicos para hepatites B e C e para HIV;
- dosagem sérica das aminotransferases/transaminases (AST/TGO, ALT/TGP), bilirrubinas, fosfatase alcalina e desidrogenase láctica (DHL);
- dosagem sérica de glicose, ureia e creatinina;
- dosagem sérica dos íons sódio, potássio, fósforo, cálcio e magnésio;
- dosagem sérica do ácido úrico;
- estudo da coagulação sanguínea;
- exame parasitológico de fezes;
- análise sumária de urina;
- eletrocardiograma ou ecocardiograma;
- radiografia simples de tórax em PA e perfil; e
- Beta HCG, em casos de mulheres adolescentes com vida sexual ativa.

Profilaxia de doença no SNC

Por conta dos muito reconhecidos efeitos adversos neurocognitivos, de crescimento e desenvolvimento, orgânicos e hormonais, a irradiação craniana para prevenir a recidiva leucêmica no SNC já não é preconizada no tratamento de LLA de crianças e adolescentes, sendo a profilaxia obtida com quimioterapia intratecal, aplicada conjuntamente com a quimioterapia sistêmica.

Transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico (TCTH-ALO)

O TCTH-alo não é indicado para todas as crianças com LLA Ph+ em primeira remissão, tratadas com quimioterapia e ITQ. É reservado aos pacientes com resposta pobre ao tratamento (persistência de Doença Residual Mínima - DRM) e para resgate de recaídas, ainda que de acordo com a opinião de especialistas.

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

MESILATO DE IMATINIBE

O mesilato de imatinibe é preconizado em primeira linha de tratamento da LL Ph+ de crianças e adolescentes já a partir da fase de indução.

Posologia

A dose de imatinibe é de 260–340 mg/m²/dia (dose máxima 600mg/dia), por via oral. Dose única, ou em dose dividida, de manhã e à noite.

A data do início do uso de imatinibe deve ser de acordo com o protocolo adotado no hospital no qual o paciente for atendido, habitualmente no D15 (15º dia) da fase de indução. Interrupções ou mudanças de doses podem ser necessárias em caso de eventos adversos. Em caso de TCTH-alo, o imatinibe habitualmente é mantido até um ano após o transplante.

Avaliação da resposta terapêutica

Para a avaliação de resposta ao tratamento, inclusive com o mesilato de imatinibe, é necessário monitorar as respostas molecular e citogenética, conforme o protocolo institucional adotado.

A DRM é um fator preditivo de recaída leucêmica. A sua mensuração pode ser realizada por meio de citometria de fluxo (imunofenotipagem) e de RT-PCR.



MONITORIZAÇÃO

Não se procede ao monitoramento dos níveis séricos do imatinibe. O monitoramento da DRM deve ser realizado conforme previsto no protocolo adotado no hospital, para a identificação de pacientes que precisem intensificar o tratamento por meio do TCTH-alo³⁷. Quando a intenção é reduzir a intensidade da quimioterapia, o ideal é utilizar como parâmetro o método mais sensível para se detectar a DRM. Portanto, a resposta terapêutica adequada na LLA Ph+ significa ausência de BCR-ABL1 na medula óssea, avaliado pela técnica de PCR (sensibilidade até 10⁶).

Para o monitoramento laboratorial, devem ser realizados os exames previstos no protocolo utilizado no hospital, incluindo o mielograma, os exames citogenéticos e a determinação quantitativa da DRM na medula óssea. Controles periódicos do líquor serão realizados por ocasião das aplicações de quimioterapia intratecal.



REGULAÇÃO E CONTROLE

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes para o uso do mesilato de imatinibe, a duração e o monitoramento do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso desse medicamento. Casos de LLA devem ser atendidos em hospitais habilitados em Oncologia e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e acompanhar clínica e laboratorialmente os pacientes. A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e garantia do atendimento aos pacientes, e muito facilita as ações de controle e avaliação.

► As informações inseridas neste material têm a finalidade de direcionar a consulta rápida dos principais temas abordados nas DDT. A versão completa corresponde a Portaria Conjunta nº 11, de 02 de julho de 2021 e pode ser acessada em <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas>