



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

PORTARIA Nº 312, DE 27 DE MARÇO DE 2013

Aprova o protocolo de tratamento da leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo de adulto com mesilato de imatinibe.

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

Considerando a necessidade de se estabelecerem parâmetros sobre a leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo de adulto no Brasil 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 no 03/SAS/MS, de 8 de fevereiro de 2013](#); e

Considerando a avaliação técnica da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), do Departamento de Assistência Farmacêutica - DAF/SCTIE/MS e do Departamento de Atenção Especializada - DAE/SAS/MS, resolve:

Art. 1º Ficam aprovadas, na forma do Anexo, as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas - Tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda Ph+ de Adulto com Mesilato de Imatinibe.

Parágrafo único. As Diretrizes de que trata este artigo, que contêm o conceito geral da leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo de adulto, critérios de diagnóstico, 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.

§ 1º É obrigatória a certificação 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 linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo de adulto.

§ 2º Os gestores estaduais, distrital 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.

HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

ANEXO

DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS

Tratamento da Leucemia Linfoblástica Ph+ de Adulto com Mesilato de Imatinibe

1- METODOLOGIA E BUSCA DA LITERATURA

As bases de dados utilizadas para a elaboração destas Diretrizes foram Medline (via Pubmed), Embase, CRD (Center for Reviews and Dissemination) e Cochrane, consultadas em 15 de janeiro de 2013.

A busca na base Medline com os termos ("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]) AND "imatinib" [Supplementary Concept] resultou em 267 estudos. Destes, 6 foram selecionados, por tratarem sobre o tratamento de LLA, com especificação de Ph+, com imatinibe.

No Embase, foram encontrados 391 artigos com os termos 'acute lymphoblastic leukemia'/exp AND 'imatinib'/exp AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND ([adult]/lim OR [aged]/lim) AND [humans]/lim; dos quais 5 já haviam sido selecionados no Medline.

Na base Cochrane, a busca com o termo Acute lymphoblastic leukemia identificou 42 revisões sistemáticas completas, sendo apenas uma de interesse. Contudo, a revisão trata sobre transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico em LLA (sem especificação de Philadelphia positivo), sendo excluída para a elaboração destas Diretrizes.

Já no CRD foram levantados 9 artigos com o termo Philadelphia chromosome-positive, porém a maioria relacionada com a leucemia linfoblástica de crianças e, quando relacionado com adulto, relativamente a transplante alogênico e sem referência ao cromossoma Philadelphia.

Os critérios de seleção utilizados foram estudos que abordassem o diagnóstico e a estratégia terapêutica de LLA, especificamente na condição de cromossoma Ph+, com imatinibe. Optou-se por não restringir as buscas por tipo de estudo, como meta-análises e revisões sistemáticas, já que ensaios clínicos randomizados para a LLA Ph+ ainda são preliminares. Dessa forma, foram utilizados estudos prospectivos, revisões da literatura, livros-texto de medicina e diretriz diagnóstico-terapêutica nacional. Assim, foi feita uma busca manual em que foram encontrados 4 capítulos de livro tidos como relevantes pelos autores e uma diretriz nacional de tratamento.



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

2- INTRODUÇÃO

A Leucemia Linfoblástica ou Linfóide Aguda (LLA) com a translocação t(9;22), também conhecida como cromossoma Philadelphia positivo (LLA Ph+), acomete um subgrupo distinto de 20% a 30% dos adultos e de 2% a 3% das crianças com diagnóstico de LLA (1). O cromossoma Ph é a anormalidade mais significativa no adulto com LLA, cuja incidência aumenta com a idade, chegando a atingir 50% entre os adultos com LLA de linhagem B (2).

Esta anormalidade ocorre pela troca recíproca de genes entre os cromossomas 9 e 22, que resulta na síntese de uma tirosinoquinase anômala, denominada BCR-ABL. Historicamente, pacientes com LLA Ph+ são de mau prognóstico, com uma taxa de sobrevivência livre de doença (SLD) entre 10%-20%. O transplante células-tronco hematopoéticas (TCTH) com doador compatível foi amplamente utilizado como tratamento de consolidação, melhorando essa taxa de SLD para 30%-65% entre os que recebiam o TCTH em primeira remissão completa (RC). Em casos de primeira RC, o TCTH foi curativo em uma pequena proporção de pacientes, com apenas 5%-17% de SLD. A utilização de inibidor da tirosinoquinase (ITQ) tem revolucionado a terapia das leucemias Ph+. O Mesilato de Imatinibe foi o primeiro ITQ que mostrou uma significativa atividade nessas doenças, embora a duração da resposta tenha sido curta, quando utilizado isoladamente. Efeitos sinérgicos, entretanto, têm sido observados nos resultados dos diversos protocolos clínicos, sugerindo que a inclusão do Imatinibe na quimioterapia da LLA Ph+ resulte na melhora significativa da taxa de remissão, permitindo com isso que mais pacientes possam ser submetidos ao TCTH em primeira RC (38).

Pela Classificação da Organização Mundial da Saúde (9), a LLA Ph+ é a Leucemia/Linfoma Linfoblástico B com t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1. Faz parte da classe das Neoplasias do Precursor Linfóide, subclasse Leucemia/Linfoma Linfoblástico B com anormalidades genéticas recorrentes.

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

-C91.0 Leucemia Linfoblástica Aguda- AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA A avaliação diagnóstica dos doentes compreende:

- Citomorfologia (se necessário com citoquímica) por microscopia ótica do sangue periférico (SP) ou medula óssea (MO);

-Biópsia de medula óssea com imuno-histoquímica, indicada em caso de aspirado medular "seco";

-Citomorfologia do líquido;

-Imunofenotipagem das células blásticas do SP, MO ou líquido; e



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

-Identificação do cromossoma Philadelphia no SP ou na MO por exame de citogenética convencional ou FISH, ou do oncogene BCR-ABL por exame de Biologia Molecular.

Inexiste um aspecto morfológico ou citoquímico único que distinga a LLA Ph+ de outros tipos de LLA. A imunofenotipagem da LLA B com t(9;22) é tipicamente CD10+, CD19+ e TdT+. A expressão dos antígenos mieloides associados ao CD13 e ao CD33 é frequente. O CD117 é negativo e o CD25+ é fortemente associado à LLA-B Ph+, principalmente nos adultos. Raros casos de LLA t(9;22) são de precursor T (9).

Recomenda-se a realização do exame de histocompatibilidade HLA-DR, ao diagnóstico, para pesquisa de doador aparentado quando o doente tiver idade menor ou igual a 65 anos, ou, quando o doente tiver idade menor ou igual a 60 anos, para pesquisa de doador não-aparentado no REDOME e cadastramento no REREME, con-forme Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplante.

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

5- CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Idade de 19 ou mais anos

- pacientes com menos de 19 anos serão incluídos nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas -Tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossoma Philadelphia Positivo de Criança e Adolescente com Mesilato de Imatinibe (10); e

- Diagnóstico de Leucemia/Linfoma Linfoblástico B com a presença da t(9;22)(q34;q11.2) ou rearranjo BCR-ABL; ou

- Diagnóstico de recidiva de Leucemia/Linfoma Linfoblástico B com a presença do cromossoma Ph ou rearranjo BCR-ABL;

6- CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

-Ausência de comprovação do cromossoma Ph+ ou rearranjo BCR-ABL por exame genético ou molecular; ou

-Paciente com teste de gravidez positivo e decidida a prosseguir com a gestação, a despeito de saber que tem uma doença grave e letal, se não tratada.

7- CENTRO DE REFERÊNCIA

Doentes com diagnóstico de LLA devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia com serviço de hematologia e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar,



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

tratar e realizar o seu monitoramento laboratorial, com apoio diagnóstico próprio ou referenciado.

8- TRATAMENTO COM MESILATO DE IMATINIBE (18 , 11 - 2 1)

8.1- Fármaco

O Imatinibe é um inibidor da atividade da proteína tirosinoquinase do gene de fusão BCR-ABL, o produto do cromossoma Philadelphia. O Mesilato de Imatinibe é bem absorvido após a administração por via interna ("oral"), e níveis séricos máximos são alcançados com 2 a 4 horas após a administração.

A maior enzima responsável por seu metabolismo é a CYP3A4; logo, medicamentos metabolizados por estas mesmas enzimas devem ser evitados ou concomitantemente usados com cautela, objetivando-se evitar indesejáveis interações medicamentosas.

8.2- Esquema de Administração - Tempo de Tratamento

O tratamento da LLA Ph+ pode variar com a conduta ou protocolo terapêuticos adotados no hospital, sendo que o imatinibe deve ser introduzido desde o início da terapia de indução e manter-se durante todas as fases previstas na quimioterapia.

A ótima dose do imatinibe ainda não é conhecida, pois diferentes estudos, sem grupos comparativos, utilizam doses variáveis entre 400mg e 800mg diários. Entretanto, com taxa de RC sempre acima de 90%, não se justifica omitir o imatinibe do tratamento da LLA Ph+.

Na indução de remissão, o imatinibe tem sido agregado ao esquema de quimioterapia agressiva, apenas aos esteroides ou a esquema de quimioterapia menos intensiva.

No tratamento pós-indução, o TCTH alogênico continua a ser o melhor tratamento, mas os pacientes devem continuar a receber o imatinibe enquanto se verificar o controle da LLA Ph+.

Considerar com isso, a importância da adesão à quimioterapia e do comprometimento das doentes em idade reprodutiva em usar durante toda a terapia antineoplásica método anticoncepcional com eficácia confirmada.

Precisa ser determinado em estudos prospectivos se o imatinibe tem indicação nos casos BCR-ABL negativos pós-TCTH, razão pela qual não se recomenda seu uso neste protocolo.

8.3- Toxicidade no tratamento combinado com imatinibe



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

- Critérios de Interrupção

Um estudo com 20 pacientes que receberam 20 cursos de indução de remissão, 20 cursos de consolidação com o esquema A e 22 cursos de consolidação com o esquema B foram avaliados quanto à toxicidade do tratamento combinado com imatinibe (17). A indução de remissão foi com daunorrubicina EV (50mg/m² no dia 1-3), vincristina EV (2mg nos dias 1,8, 15 e 22), prednisolona oral (60mg/m² no dia 1-28) e L-asparaginase 4.000U/m² intra-muscular (IM) no dia 17-28. Dois pacientes que persistiram com blastos leucêmicos residuais no dia 14 da indução, receberam uma dose adicional de daunorrubicina 50mg/m². A Consolidação com o esquema A (ciclos 1, 3, 5 e 7) consistiu de daunorrubicina EV (50mg/m² nos dias 1 e 2), vincristina 2mg EV nos dias 1 e 8, prednisolona oral (60mg/m² no dia 1-14) e L-asparaginase IM (12.000U/m² nos dias 2, 4, 7, 9, 11 e 14). Consolidação com o esquema B (ciclos 2, 4, 6 e 8) consistiu de citarabina EV (300mg/m²) e etoposido EV (75mg/m²) nos dias 1, 4, 8 e 11. Todos os pacientes receberam profilaxia do sistema nervoso central (SNC) com seis doses de metotrexato intratecal (12mg/m²) durante a indução e durante o primeiro ciclo de consolidação. O mesilato de imatinibe oral foi iniciado assim que se obteve o resultado positivo do BCR-ABL pelo RT-PCR. A dose inicial foi de 600mg ao dia por 14 dias durante a indução de remissão e 400mg por 14 dias a partir do dia 1 da consolidação. Após a inclusão de 12 pacientes, o protocolo foi modificado e o imatinibe foi feito durante toda a indução de remissão e durante toda a fase de consolidação. Ao completar a consolidação os pacientes foram programados para o tratamento de manutenção com imatinibe oral durante 2 anos. Todos os pacientes tiveram neutropenia de grau 4 na fase de indução, sendo que 10 deles necessitaram de antibioticoterapia. Apesar da coadministração do imatinibe, o tempo da recuperação medular não foi alterado, independentemente do tempo de administração deste medicamento.

Foi observada hiperbilirrubinemia de grau 3 ou mais em 4 pacientes, durante a indução de remissão, mas que foi reversível com a interrupção do imatinibe e da L-asparaginase. Outras toxicidades de grau 3 ou 4 (náusea, epigastria, mialgia, alterações das enzimas hepáticas e ganho de peso) foram observadas em poucos pacientes.

O uso concomitante do Imatinibe com outros medicamentos, principalmente com os que também podem produzir depressão da medula óssea, hepato- ou nefrotoxicidade, deve ser cuidadosamente acompanhado. Devem-se buscar exaustivamente possíveis interações de quaisquer medicamentos a serem administrados concomitantemente ao imatinibe. Não se recomenda a prescrição concomitante de medicamentos que utilizam as enzimas CYP para seu metabolismo (por ex., acetaminofeno ou paracetamol, warfarina, derivados azólicos, etc.).

Todos os critérios de interrupção e reintrodução do tratamento devem estar descritos para cada conduta ou protocolo institucionais.

8.4- Benefícios Esperados

- Aumento da taxa de Remissão Clínica Completa (RCC).



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

- Aumento da taxa de Remissão Medular Citológica.
- Aumento da taxa de Remissão Citogenética.
- Aumento da taxa de Remissão Molecular.
- Diminuição da taxa da Doença Residual Mínima (DRM) em todas as fases da terapia.

- Aumento da Sobrevida Livre de Eventos (SLE) - tempo decorrido do início do tratamento até a ocorrência do primeiro evento (são eventos: recidiva, óbito por qualquer natureza e abandono do tratamento) ou o último contato do doente.

- Aumento da Sobrevida Livre de Doença (SLD) - tempo decorrido do início do tratamento até a ocorrência de blastos leucêmicos detectados por citologia no sangue periférico, medula óssea ou em sítio extramedular, ou o último contato do doente.

- Aumento da Sobrevida Global (SG) - tempo decorrido entre o início do tratamento até o óbito por qualquer causa ou o último contato do doente, independente da condição clínica na última avaliação do paciente, transplantado ou não, quer tenha recidivado ou não.

9- MONITORIZAÇÃO

Devem ser realizados os seguintes exames antes do início do tratamento com imatinibe:

- Hemograma com contagem de plaquetas;
- Sorologias para hepatites B e C e para HIV;
- Dosagens séricas das enzimas pancreáticas;
- Dosagens séricas das transferases/transaminases (AST/TGO, ALT/TGP), fosfatase alcalina e desidrogenase láctica (DHL);
- Dosagem sérica de ureia, creatinina, ácido úrico, sódio, potássio, fósforo, cálcio e magnésio;
- Beta-HCG nas mulheres em idade fértil;
- Estudo da coagulação sanguínea, incluindo fibrinogênio;
- Exame parasitológico de fezes;
- Exame sumário de urina;



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

- Eletrocardiograma e ecocardiograma; e
- Radiografia simples de tórax em PA e perfil.

Para a monitorização laboratorial, devem ser realizados os exames previstos na conduta ou protocolo utilizados no hospital, incluindo as avaliações do mielograma, da imunofenotipagem, dos achados citogenéticos e moleculares, idealmente com determinação quantitativa da doença residual mínima (DRM) na medula óssea.

Controles periódicos do líquido serão realizados por ocasião das injeções intratecais previstas na conduta ou protocolo institucionais adotados.

10- REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Doentes com 19 ou mais anos e diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda devem ser 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.

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



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

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.

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.

NOTA 3 - Em caso de Leucemia Linfoblástica Aguda, o uso do Mesilato de Imatinibe é associado aos outros antineoplásicos do esquema terapêutico e, assim, o seu fornecimento pode ser concomitante à autorização de APAC para os seguintes procedimentos da tabela do SUS para a quimioterapia de adulto, inclusive a Leucemia Linfoblástica Aguda: 03.04.06.007-0 - Quimioterapia Curativa de Leucemia Aguda/ Mielodisplasia/Linfoma Linfoblástico/Linfoma de Burkitt - 1ª linha 03.04.06.008-9 - Quimioterapia Curativa de Leucemia Aguda/ Mielodisplasia/Linfoma Linfoblástico/Linfoma de Burkitt - 2ª linha 03.04.06.009-7- Quimioterapia Curativa de Leucemia Aguda/ Mielodisplasia/Linfoma Linfoblástico/Linfoma de Burkitt - 3ª linha 03.04.06.010-0 - Quimioterapia Curativa de Leucemia Aguda/ Mielodisplasia/Linfoma Linfoblástico/Linfoma de Burkitt - 4ª linha.

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. Adele K. Fielding - How I treat Philadelphia chromosomepositive acute lymphoblastic leukemia - Blood, 2010;116(18):3409- 3417.

2. J.M. Rowe and C. Ganzel - Management of acute lymphoblastic leukemia in adults - Hematology Education: the education programme for the annual congress of the European Hematology Association 2011:5(1) pg. 9 - 19.

3. Adele K. Fielding - Current Treatment of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia - in HEMATOLOGY American Society of Hematology Education Program Book p. 231-237, December 2011.

4. Kebriael P, Champlin R, de Lima M and Estey E - Management of Acute Leukemias, In: de Vita Jr. VT et al. Cancer: Principles Practice of Oncology, 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams& Wilkins, 2011, Chap. 131, p. 1928 - 1954.



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

5. Mourad YRA, Fernandez HF and Kharfan-Dabaja MA - Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Adult Philadelphia- Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in the Era of Tyrosine Kinase Inhibitors - *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 14:949-958 (2008).

6. Ryuzo Ohno - Changing Paradigm of the Treatment of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia - *Curr Hematol Malig Rep* (2010) 5:213-221.

7. Liu-Dumlao T, Kantarjian H, Thomas DA et al. - Philadelphia- Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: Current Treatment Options - *Curr Oncol Rep* (2012) 14:387-394.

8. Wendy Stock - Current treatment options for adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia - *Leukemia & Lymphoma*, February 2010; 51(2): 188-198.

9. M.J. Borowitz and J.K.C. Chan - B Lymphoblastic leukaemia/ lymphoma with recurrent genetic abnormalities - In: S.H. Swerdlow et al. *WHO Classification of tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, 4th ed. Lyon, 2008, p.171-175.

10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS no 115, de 10 de fevereiro de 2012. Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossoma Philadelphia Positivo de Criança e Adolescente com Mesilato de Imatinibe - Brasília. Diário Oficial da União, de 17 de fevereiro de 2012, No 35, Seção 1.

11. Xavier Thomas & Hervé Dombret - Treatment of Philadelphia chromosome-positive adult acute lymphoblastic leukemia - *Leukemia & Lymphoma*, July 2008; 49 (7): 1246-1254.

12. Ryuzo Ohno - Treatment of Adult Patients With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia - *Current Oncology Reports* 2008, 10:379-387.

13. Gruber F, Mustjoki S and Porkka K - Impact of tyrosine kinase inhibitors on patient outcomes in Philadelphia chromosomepositive acute lymphoblastic leukaemia - *British Journal of haematology* (2009), 145, 581-597.

14. Jorge H. Milone & Alicia Enrico - Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia - *Leukemia & Lymphoma*, December 2009; 50(S2):9-15.

15. Mathisen MS, O'Brien S, Thomas D et al. - Role of Tyrosine Kinase Inhibitors in the Management of Philadelphia Chromosome- Positive Acute Lymphoblastic Leukemia - *Curr Hematol Malig Rep* (2011) 6:187-194.

16. Lee HJ, Thompson JE, Wang ES et al. - Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. Current Treatment and Future Perspectives - *Cancer* 2011; 117:1583-94.



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

17. Lee KH, Lee JH, Choi SJ et al. - Clinical effects of imatinib added to intensive combination chemotherapy for newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia - *Leukemia* (2005), 1509 - 1516.

18. Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I et al. - High Complete Remission Rate and Promising Outcome by Combination of Imatinib and Chemotherapy for Newly Diagnosed BCR-ABL-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A Phase II Study by the Japan Adult Leukemia Study Group - *J Clin Oncol* (2006), 24:460-466.

19. Wassmann B, Pfeifer H, Goekbuget N et al. - Alternating versus concurrent schedules of imatinib and chemotherapy as frontline therapy for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL) - *Blood* (2006), 108 (5):1469-77.

20. Ribera JM, Oriol A, Gonzáles M et al. - Concurrent intensive chemotherapy and imatinib before and after stem cell transplantation in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Final results of the CSTIBES02 trial - *Haematologica* 2010; 95(1):87-95.

21. Bassan R, Rossi G, Pogliani EM et al. - Chemotherapy- Phased Imatinib Pulses Improve Long-Term Outcome of Adult Patients With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: Northern Italy Leukemia Group Protocol 09/00 - *J Clin Oncol* (2010), 28:3644-3652.

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 Linfoblástica ou Linfóide Aguda com presença do 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 integra a poliquimioterapia e pode contribuir para me trazer as seguintes melhoras:

- recuperação das contagens celulares;
- destruição das células malignas; e



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

- diminuição do tamanho do fígado, do baço e outros locais, decorrentes da destruição dessas células.

Fui também claramente informado(a) sobre as indicações, possibilidades e resultados do transplante de células-tronco hematopoéticas ("transplante de medula óssea), sobre o REREME (registro nacional de receptores) e sobre o REDOME (registro nacional de doadores), conforme o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplante.

E também fui 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 a doente engravide, devo avisar imediatamente o médico;

- interação do imatinibe com outros medicamentos, por exemplo anticonvulsivantes, antidepressivos, alguns antitérmicos, 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, 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 continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao tratamento 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: |



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

| | | |
|--|------|-----|
| _____ Assinatura do responsável legal ou do 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.