

ANEXO

PORTARIA Nº

Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas da Leucemia Mieloide Aguda do Adulto.

A SECRETÁRIA DE ATENÇÃO À SAÚDE - SUBSTITUTA, no uso das atribuições,

Considerando a necessidade de se estabelecerem parâmetros sobre a leucemia mieloide aguda do adulto no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que as diretrizes diagnósticas e terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formuladas dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando as sugestões dadas à Consulta Pública SAS/MS nº xx, de xx de xxxxxxxx de 2014; e

Considerando a avaliação técnica da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC) e da Assessoria Técnica da SAS/MS, resolve:

Art. 1º Ficam aprovadas, na forma do Anexo, as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas - Leucemia Mieloide Aguda do Adulto.

Parágrafo único. As Diretrizes de que trata este artigo, que o conceito geral da leucemia mieloide aguda do 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, Distrito Federal e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

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 mieloide aguda do adulto.

Art. 3º 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.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

APARECIDA LINHARES PIMENTA

ANEXO

DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DO ADULTO

1- METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DE LITERATURA

Considerando a heterogeneidade das entidades patológicas que se descrevem como leucemia mieloide aguda (LMA), a vasta literatura sobre esta neoplasia maligna e seu predominante caráter de pesquisa, básica, translacional e clínica, nos âmbitos diagnóstico e terapêutico; os vários esquemas quimioterápicos e protocolos terapêuticos igualmente validados; e as altas complexidade e relevância do papel dos recursos humanos, materiais e de infraestrutura para o adequado atendimento dos doentes e a obtenção de bons resultados terapêuticos, aqui se apresentam diretrizes com o objetivo basicamente orientador e baseadas na experiência de grandes serviços nacionais e internacionais e em bibliografia selecionada.

Assim, uma busca ampla da literatura foi realizada, e o caráter de restrição à inclusão dos artigos utilizado baseou-se na experiência dos autores.

2- INTRODUÇÃO

As leucemias agudas resultam de uma transformação maligna das células hematopoéticas primitivas, seguida de uma proliferação clonal e consequente acúmulo dessas células transformadas. A Leucemia Mieloide Aguda (LMA) sofre, caracteristicamente, uma parada maturativa celular na fase de blastos ou promielócitos, levando

Transplante de células-tronco hematopoéticas - Apesar do elevado potencial de morbidade, talvez seja a terapia anti-LMA mais efetiva para os casos de prognóstico intermediário ou desfavorável. Essa morbidade, entretanto, assim como a mortalidade vêm declinando com a melhora da terapia antimicrobiana e com o controle da doença do enxerto contra hospedeiro. Além disso, o número de doadores não aparentados e a doação de sangue de cordão umbilical vêm se expandindo, aumentando progressivamente a chance de identificação de doadores compatíveis.

9.2. SITUAÇÕES ESPECIAIS

Terapia do idoso - Na avaliação inicial do paciente idoso com LMA, deve-se, mesmo antes de realizar exames invasivos, ponderar, de modo criterioso, sobre os parâmetros clínicos, econômicos, sociais e psicológicos para uma determinação precisa do planejamento terapêutico. Pacientes com idade entre 60 e 74 anos e com performance status abaixo do índice 2 de Zubrod e sem comorbidades podem ser tratados como o adulto jovem, resultando em uma taxa de 50% de RC e de morte pelo tratamento abaixo de 15%. As doses, entretanto, precisam ser individualizadas. Para o subtipo com citogenética de mau prognóstico, a taxa de RC é de apenas 30%, com SG abaixo de 5%. Já para o paciente muito idoso (75 ou mais anos), a alternativa é a utilização da citarabina subcutânea em baixas doses, que é associada a uma sobrevida maior quando comparada a hidroxiureia oral.

Sarcoma mieloide - O sarcoma mieloide (que tem como sinônimos: tumor mielóide extramedular, sarcoma granulocítico e cloroma) é uma massa tumoral extramedular constituído de blastos mielóides e situado principalmente na pele, linfonodo, trato gastrointestinal, osso, tecido conectivo e testículo. O sarcoma mieloide pode preceder a LMA, estar a ela associado ou ser uma transformação de uma mielodisplasia ou de uma síndrome mieloproliferativa. Seu diagnóstico é dado pela citogenética ou pela imuno-histoquímica, e a morfologia é, em geral, mielomonocítica ou monoblástica. É ainda associado com hiperleucocitose, t(8;21) e positividade para CD56. O sarcoma mieloide de novo deve ser tratado como LMA. Dados sobre o impacto no prognóstico é limitado: enquanto alguns estudos relatam um impacto negativo, outros sugerem que a quimioterapia padrão seguida de transplante de células-tronco hematopoéticas não é inferior aos resultados da terapia da LMA do adulto. O tumor é sensível à radioterapia.

Acometimento do sistema nervoso central - A invasão do sistema nervoso (SNC) na LMA ocorre em menos de 5% dos pacientes adultos. Inexiste indicação para profilaxia com quimioterapia intratecal nos pacientes sem sintomas do SNC, embora possa ela ser considerada em situações especiais, como, por exemplo, na hiperleucocitose. Nos pacientes com acometimento do SNC, 40mg a 50mg de citarabina devem ser administradas intratecalmente, 2 a 3 vezes por semana, até o desaparecimento das células blásticas do líquor, seguidas por mais 3 injeções deste mesmo medicamento.

Recidiva da LMA - A maioria das recidivas ocorre dentro dos 3 anos do diagnóstico, tornando as opções de tratamento insatisfatórias. Sobrevida longa dependerá do sucesso da indução de remissão com esquemas diferentes da primeira indução (mitoxantrona, vepesido ou fludarabina) e da possibilidade de consolidação com TCTH. O prognóstico do paciente que recai é determinado por fatores como idade, duração da primeira remissão e cariótipo.

Leucemia promielocítica aguda - Há 50 anos, a leucemia promielocítica aguda (LPMA) tem sido identificada como uma entidade clínica separada, por ter uma fisiopatologia única e por merecer cuidados especiais no início do tratamento. Em mais de 95% dos casos a LPMA resulta da translocação cromossômica t(15;17), detectável pela citogenética convencional, pelo FISH ou RT-PCR. O rearranjo dos genes PML/RARA pode ser detectado por técnicas moleculares, tais como FISH ou RT-PCR. Embora seja caracterizada por uma morfologia típica, com grânulos anormais e múltiplos bastões de Auer, existe uma variante microgranular que faz pensar em LPMA quando houver distúrbio de coagulação associado. A LPMA, comparada com outros tipos de LMA do jovem, ocorre com mais frequência nos hispânicos e nos obesos. A LPMA é sensível à daunorrubicina e à idarrubicina e é especialmente sensível ao ácido transretinoico (ATRA) que age induzindo a maturação das células blásticas, levando à remissão completa e à resolução do distúrbio de coagulação. O principal fator prognóstico da LPMA é a leucometria inicial. Pacientes com leucometria abaixo de 10.000/mm³ terão taxas de RC maior do que 90% com idarrubicina associada ao ATRA, enquanto leucometria acima de 10.000/mm³ implica em taxa de RC entre 70% e 85%. Uma vez em remissão, o paciente recebe terapia de consolidação com 3 cursos de idarrubicina e ATRA. Seguem-se vários tipos de consolidação e manutenção com ATRA, sendo o melhor para a escolha do protocolo a monitoração do PML/RARA com PCR para detectar a remissão molecular. Recidiva de doença é rara, principalmente nos pacientes de baixo risco. O trióxido de arsênio (ATO) tem se mostrado eficaz nesses casos e tem sido alvo de vários protocolos de pesquisa; e, até o momento, não há evidência da superioridade do arsênio, comparado com a combinação do ATRA com antraciclina, na primeira indução de remissão, bem na associação com citarabina e antraciclina na recaída que envolve o SNC.

9.3. TRATAMENTO DE SUPORTE

Antibiótico-terapia - No período da granulocitopenia, o paciente permanece em alto risco de infecção bacteriana, necessitando de vigilância constante e pronta ação a qualquer processo febril, para evitar septicemia. A detecção do foco infeccioso é fundamental na orientação terapêutica, sendo preconizadas coletas de hemo- e uroculturas, além de avaliação rigorosa da pele, mucosas e pulmão. A lavagem das mãos, a higiene pessoal e o cuidado dentário são ações essenciais na prevenção das infecções.

Fatores de Crescimento - Os fatores estimuladores de colônias de granulócitos (G-CSF) ou de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), que contribuem para a recuperação dos granulócitos, podem ser usados em protocolos específicos, particularmente em idosos ou na infecção grave.

Hemoterapia - A anemia deve ser corrigida com concentrado de hemácias. A transfusão de plaquetas reduziu dramaticamente a morte por hemorragia nos casos de LMA. A transfusão de plaquetas deve ser instituída quando a contagem for menor que 10.000/mm³ em paciente estável, ou menor que 50.000/mm³ em paciente com sangramento ou que necessite de procedimento invasivo, que deve ser evitado tanto pelo risco hemorrágico, quanto pelo risco de circulação bacteriana e seps. Além do número de plaquetas, a indicação de transfusão deve ser considerada nos casos de sangramento de mucosa, infecção, mucosite grave e febre. Os hemocomponentes devem ser irradiados, em vista do risco de doença do enxerto versus hospedeiro transfusional. Inexiste evidência para a indicação de transfusão de granulócitos no paciente com LMA.

9.4. MONITORIZAÇÃO

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 determinação quantitativa da DRM na medula óssea. Controles periódicos do líquor serão realizados por ocasião das injeções intratecais.

A investigação de DRM tornou-se um relevante meio para documentar a rapidez da remissão e para monitorar o resultado do tratamento. As técnicas mais usadas são o RT-PCR, FISH e citometria de fluxo. No entanto, exceto na LPMA e na LMA com o oncogene BCR-ABL, precisam ainda ser mais bem definidos alguns aspectos, a partir dos quais uma intervenção terapêutica deveria ser efetuada.

10 - REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Doentes com 19 ou mais anos e diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda 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, de laboratórios e de apoio social necessária para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados.

O hospital deve ter em suas próprias dependências o atendimento ambulatorial diário, com atendimento emergencial 24h/dia nos 7 dias da semana.

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 (para a quimioterapia da leucemia mieloide crônica, da leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo e do tumor do estroma gastrointestinal) e, até que se regularize o abastecimento do mercado, pela L-asparaginase (para a quimioterapia da leucemia e linfoma linfoblásticos), o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. [O Mesilato de Imatinibe e a L-asparaginase são comprados pelo Ministério da Saúde e dispensados aos hospitais habilitados em oncologia no SUS pela Assistência Farmacêutica das secretarias estaduais de saúde.] 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(s) medicamento(s) antineoplásico(s) é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

NOTA 2 - Os seguintes procedimentos da tabela do SUS são compatíveis com a quimioterapia de neoplasias do adulto, inclusive a Leucemia Mieloide 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 aos medicamentos e procedimentos utilizados para o diagnóstico e tratamento da leucemia mieloide aguda.

12 - REFERÊNCIAS

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

2. Chauffaille MLLF. Leucemia Mielocítica Aguda, In: AC Lopes et al. Tratado de Clínica Médica, Ed. Roca, 2006, Cap. 165, p.2026 - 2039.

3. Szer J. The prevelant predicament of relapsed acute myeloid leukemia. In: HEMATOLOGY American Society of Hematology Education Program Book p. 42-48, December 2012.

4. Faderl S, Kantarjian HM. Clinical Manifestations and Treatment of Acute Myeloid Leukemia. In: Hoffman, R. et al. Hematology: Basic Principles and Practice. 6th ed. Churchill Livingstone: 2013, Chap. 58, p. 863-881.

5. Vardiman JW, Brunning RD, Arber DA et al. Introduction and overview of the classification of the myeloid neoplasm - In: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th ed SH Swerdlow et al, Intern. Agency for Research on Cancer, Lyon, France: IARC Press; 2008, Chap.1, p.18-30.

6. Döhner H, Estey EH, Amadori S et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet - Blood 2010; 115:453-474.

7. Roboz GJ. Novel Approaches to the Treatment of Acute Myeloid Leukemia In: HEMATOLOGY American Society of Hematology Education Program Book p.43 - 50, December 2011.

8. Paietta E. Minimal residual disease in acute myeloid leukemia: coming of age - In: HEMATOLOGY American Society of Hematology Education Program Book p. 35-42, December 2012.

9. Dombret H. Optimal acute myeloid leukemia therapy in 2012 In: Hematology Education: the education programme for the annual congress of the European Hematology association 2012: 6(1) p.41-48.

10. Patel JP, Levine RL.How do novel molecular genetic markers influence treatment decisions in acute myeloid leukemia. In: HEMATOLOGY American Society of Hematology Education Program Book p.28-34, December 2012.

11. Amadori S, Breccia M, Stasi R. Acute myeloid leukemia in older patients: conventional and new therapies - In: Hematology Education: the education programme for the annual congress of the European Hematology association 2013: 7(1) p. 41-48.

12. Blain JA, Lalleman-Breitenbach V, Thé H. PML/RARA as the master driver of acute promyelocytic leukemia pathogenesis and basis for therapy response - In: Hematology Education: the education programme for the annual congress of the European Hematology association 2013: 7(1) p. 49-56.

13. Pagnano KBB, Rego EM, Rohr S et al. Guidelines on the diagnosis na treatment for acute promyelocytic leukemia: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular Guidelines . Project Associação Médica Brasileira 2013 - Rev Bras Hematol Hemoter 2014;36(1):71-92.