

ANEXO

Portaria nº

Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas Tratamento da Leucemia Linfoide Aguda Ph+ de Adulto com Mesilato de Imatinibe.

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

Considerando a necessidade de se estabelecerem parâmetros sobre a leucemia linfoide 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 SAS/MS nº xx, de xx de xxxxxxx 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 Linfoide Aguda Ph+ de Adulto com Mesilato de Imatinibe.

Parágrafo único. As Diretrizes de que trata este artigo, que contêm o conceito geral da leucemia linfoide 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.

§ 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 linfoide aguda cromossoma Philadelphia positivo de adulto.

§ 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. 2º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

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 15/01/2013.

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, 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.

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 sobrevida 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 melhor significância da taxa de remissão, permitindo com isso que mais pacientes possam ser submetidos ao TCTH em primeira RC (3-8).

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

4- 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 líquor;
- imunofenotipagem das células blásticas do SP, MO ou líquor; e

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

8- TRATAMENTO COM MESILATO DE IMATINIBE (1-8,11-21)

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 esteróides 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 - 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 dia1-14) 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 etoposídeo 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. A despeito 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, epigastralgia, 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 institucional.

8.4- Benefícios Esperados

- Aumento da taxa de Remissão Clínica Completa (RCC).
- 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 extra-medular, ou o último contato do doente.

- Aumento da Sobrevida Global (SG) - tempo decorrido entre o início do tratamento até 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;
- 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 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 tumores de criança e adolescente, 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.

10- 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.

11- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adele K. Fielding - How I treat Philadelphia chromosome-positive 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.

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 chromosome-positive 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.

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. Waccsmann B, Pfeifer H, Goekbuget N et al. - Alternating versus concurrent schedules of imatinib and chemotherapy as front-line 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 Linfoma 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
- 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:		
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.

M82.0 Osteoporose na mielomatose múltipla
M82.1 Osteoporose em distúrbios endócrinos
M82.8 Osteoporose em outras doenças classificadas em outra

4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da osteoporose pode ser clínico quando indivíduos com fatores de risco apresentam fratura osteoporótica.

O diagnóstico também é estabelecido pela medida de baixa densidade mineral óssea pela densitometria óssea (DMO) por área (areal) pela técnica de absorciometria por raio X com dupla energia (DXA). A DMO é expressa em termos de grama de mineral por centímetro quadrado analisado (g/cm²). Quando a DMO do paciente é comparada a de adultos jovens normais do mesmo sexo, obtém-se o escore T (Quadro 1), e, quando comparada com aquela esperada para pessoas normais da mesma idade e sexo, obtém-se o escore Z. A diferença entre a DMO do paciente e o padrão normal é expressa por desvios-padrão acima ou abaixo do valor comparado. Geralmente 1 desvio padrão equivale a 10% a 15 % do valor da DMO em g/cm².

Quadro 1 - Critérios densitométricos da Organização Mundial da Saúde*(14)

Categoria	Escore T
Normal	Até -1.
Osteopenia	Entre -1 e -2,5.
Osteoporose	Até -2,5.
Osteoporose estabelecida	Até -2,5 associada a fratura de fragilidade.

* Critérios estabelecidos para: coluna lombar, colo do fêmur ou terço médio do rádio.

As indicações para realização de DMO são as seguintes (8, 21, 22):

- Mulheres com idade igual ou superior a 65 anos e homens com idade igual ou superior a 70 anos, independentemente da presença de fatores de risco clínico;
- Mulheres na pós-menopausa e homens com idade entre 50 e 69 anos com perfil de risco clínico para fratura;
- Mulheres no período peri-menopausa se houverem fatores de risco específicos associados a um risco aumentado de fratura tais como: baixo peso corporal, fratura prévia por baixo trauma ou uso de medicamentos de risco bem definido;
- Adultos que sofrerem fratura após os 50 anos de idade;
- Indivíduos com anormalidades vertebrais radiológicas;
- Adultos com condições associadas a baixa massa óssea ou perda óssea como artrite reumatoide ou uso de glicocorticoides numa dose diária de 5 mg de prednisona/dia ou equivalente por período igual ou superior a 3 meses.

A OMS desenvolveu o FRAX (Fracture Risk Assessment Tool), uma ferramenta para avaliação de risco de fratura com objetivo de calcular a probabilidade de uma fratura, nos próximos 10 anos, de quadril, ou de outra fratura osteoporótica importante (definida com uma fratura clínica de vértebra, quadril, antebraço ou úmero). (23)

O FRAX calcula o risco maior de fratura osteoporótica com base na validação internacional de fatores individuais de risco, incluindo: idade, sexo, peso, altura, ocorrência de fratura prévia, história de fratura de quadril em mãe ou pai, tabagismo atual, uso de glicocorticoides (5 mg de prednisona ou equivalente por dia por período igual ou maior que 3 meses), presença de artrite reumatoide, presença de outras condições clínicas associadas a osteoporose (exemplo: hipogonadismo, doença hepática crônica, menopausa precoce), ingestão alcoólica de 3 ou mais doses por dia e a DMO do colo femoral (23). Este instrumento ainda não está validado para uso na população brasileira. Entretanto, estudo recente mostrou que a utilização dos dados de idade e escore T são tão efetivos quanto o complexo modelo FRAX na identificação de pacientes em risco de fraturas (24, 25).

Exames laboratoriais poderão ser feitos na dependência da gravidade da doença, idade de apresentação e presença ou ausência de fraturas vertebrais, e sua indicação deverá ser feita em bases individuais pelo médico. Os objetivos desses exames são a exclusão de doenças que possam mimetizar a osteoporose como osteomalácia e mieloma múltiplo, elucidação das causas de osteoporose, avaliação da gravidade da doença e monitoração do tratamento. Assim, dentro da rotina de investigação da osteoporose, além da história e exame físico podem ser incluídos: hemograma, velocidade de hemossedimentação (VHS), dosagens séricas de cálcio, albumina, creatinina, fósforo, fosfatase alcalina, transaminases e dosagem de cálcio na urina de 24 horas (2).

Exames radiológicos, em especial radiografias da coluna vertebral, são indicados para diagnóstico de fraturas sintomáticas ou não, que aumentam em muito o risco de novas fraturas osteoporóticas, além de fazer diagnóstico diferencial com outras doenças ósseas.

Os marcadores bioquímicos de remodelação óssea incluem basicamente os interligadores de colágeno (no soro e na urina): piridinonas totais, piridinolina e deoxipiridinolina livre, N-telopeptídeo (NTx), C-telopeptídeo (C-CTX). São solicitados em pesquisas clínicas e em casos selecionados, com indicação individual feita por especialista de centro de referência e não devem ser utilizados rotineiramente na prática médica. (2,4)

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO (8, 14)

Devem ser incluídos neste protocolo de tratamento mulheres no período pós-menopausa e homens com idade igual ou superior a 50 anos apresentando uma das condições abaixo:

- 1 - fraturas de baixo impacto de quadril ou vertebral (clínica ou morfométrica); ou
- 2 - exame densitométrico apresentando escore T até - 2,5 no fêmur proximal ou coluna); ou
- 3 - baixa massa óssea (escore T entre -1,5 e -2,5 no fêmur proximal ou coluna) em paciente com idade igual ou superior a 70 anos e "caidor" (2 ou mais quedas nos últimos 6 meses).

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Devem ser excluídos deste Protocolo pacientes que apresentarem hipersensibilidade ou intolerância aos medicamentos preconizados.

7 CASOS ESPECIAIS

Pacientes com plano de início e manutenção de tratamento com glicocorticoides em dose superior a 5 mg de prednisona/dia ou equivalente por 3 meses ou mais, com idade igual ou superior a 50 anos, têm indicação de tratamento. (2)

8 TRATAMENTO

Para indivíduos com risco de desenvolver osteoporose, medidas de intervenção devem ser adotadas para prevenir a doença ou tratar aqueles que já apresentam baixa densidade mineral óssea ou fraturas, a fim de prevenir uma perda óssea adicional e assim; reduzir o risco da primeira ou segunda fratura. O tratamento da osteoporose consiste de medidas não medicamentosas e medicamentosas.

8.1 TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

8.1.1 Exercício físico

A atividade física contribui para redução do risco de fratura de duas formas. Uma, pela força biomecânica que os músculos exercem sobre os ossos aumentando a densidade mineral óssea; assim, exercícios com ação da gravidade parecem desempenhar importante papel no aumento e preservação da massa óssea. E a outra, porque a atividade física regular pode prevenir as quedas que ocorrem devido a alterações do equilíbrio e diminuição de força muscular e da resistência.

Exercício físico regular de resistência para fortalecimento muscular reduz o risco de quedas e fraturas, e pode promover um modesto aumento da densidade óssea. As atividades físicas nas quais ossos e músculos trabalham contra a gravidade incluem caminhada, corrida, Tai chi chuan, subida de escadas e dança (26, 27). Antes da prática de exercícios mais intensos é recomendável uma avaliação médica para estabelecer os limites do paciente.

8.1.2 Prevenção de quedas

Tendo em vista a forte relação causal entre a queda e a fratura osteoporótica, medidas de prevenção devem ser universalmente adotadas, com ênfase na população idosa. Além do exercício físico já citado, a estratégia de prevenção deve incluir a revisão de medicamentos psicoativos e outros associados ao risco de quedas, avaliação de problemas neurológicos, correção de distúrbios visuais e auditivos e medidas de segurança ambiental conforme protocolos de prevenção de quedas (28).

8.1.3 Fumo e álcool

O tabagismo deve ser rigorosamente desencorajado, bem como ingestão excessiva de álcool.

8.2 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO (15, 22, 29, 30)

A maior parte dos estudos demonstrando eficácia na prevenção de fraturas foi realizada em populações de pacientes com osteoporose pós-menopausa, sendo as evidências na prevenção de fraturas osteoporóticas induzidas por glicocorticoides e na osteoporose masculina menos robustas. Naqueles pacientes com alto risco de fraturas osteoporóticas, a escolha do medicamento a ser utilizado deve ser avaliado pelo balanço de benefícios e riscos potenciais do tratamento.

Apesar de vários nutrientes estarem envolvidos na formação e manutenção da massa óssea, o cálcio e a vitamina D desempenham o papel mais importante. Portanto, a suplementação de cálcio e vitamina D é considerada tratamento padrão na prevenção de fraturas. Aconselha-se uma ingestão de cálcio equivalente a 1.200-1.500 mg de cálcio elementar por dia. Caso o consumo seja inferior a esta quantidade, o que é frequente, o cálcio deve ser suplementado.

A vitamina D tem um papel importante não só na absorção do cálcio e na saúde óssea como também no desempenho muscular, equilíbrio e risco de queda. Recomenda-se uma ingestão diária de 800 a 1.000 UI de vitamina D para adultos com 50 anos de idade ou mais (31). Nesta dose, alguns estudos mostram redução de fraturas de quadril e não-vertebrais, especialmente na população com risco aumentado de quedas, como idosos frágeis institucionalizados (32). A vitamina D pode ser encontrada no leite fortificado, cereais, ovos, peixe de água salgada e fígado. A exposição solar da face, troncos e braços antes das 10 horas ou após as 16 horas por no mínimo 15 minutos 2 a 4 vezes por semana também é recomendada, salvo por contra-indicação dermatológica.

8.2.1 Tratamento de primeira linha

Entre os medicamentos que reduzem fraturas osteoporóticas, os bisfosfonados são a classe de medicamentos com mais informações em termos de efetividade e segurança, com estudos de até 10 anos de seguimento publicados (33,34). Os bisfosfonados orais são os medicamentos de primeira escolha no tratamento da osteoporose. Embora não exista evidência de superioridade de um bisfosfonado sobre outros medicamentos da mesma classe farmacológica na prevenção de fraturas ou em termos de perfil de efeitos adversos, a escolha de alendronato ou risedronato como medicamento de primeira linha baseia-se na maior experiência de uso desses medicamentos e no baixo custo. Os efeitos adversos gastrointestinais frequentes são similares para todos os bisfosfonados orais, e não diferem em incidência do grupo placebo (33). Fraturas atípicas de fêmur, apesar de raras, tem sido associadas com o uso em longo prazo de bisfosfonados (35). Portanto, sugere-se o tratamento por 5 anos, estendendo-se o tratamento por mais 5 anos nos pacientes com alto risco de fraturas (34). Para evitar o risco de ulceração esofágica, é importante que seja observada a orientação de evitar o decúbito por até 30 minutos após ingestão do medicamento.

O fato de a osteoporose ser uma doença silenciosa é um fator que por si só pode interferir na adesão ao tratamento prescrito, bem como, os efeitos adversos dos medicamentos, multiplicidade de doenças coexistentes, condição sócio-econômica e o esquema posológico. A comparação entre o uso diário de bisfosfonado e o uso semanal mostra maiores taxas de adesão e persistência de tratamento em favor do uso semanal (36, 37).

Alendronato

O alendronato é efetivo na prevenção primária de fraturas em pacientes com osteoporose, havendo evidência de sua efetividade na redução de incidência de fraturas vertebrais, não vertebrais e do quadril. Recomenda-se como primeira opção de tratamento (38).

Risedronato

O risedronato previne fraturas tanto em homens, como em mulheres com osteoporose pós-menopausa estabelecida, havendo evidência de sua efetividade na prevenção secundária de fraturas vertebrais, não vertebrais e do quadril (39).

8.2.2 Tratamento de segunda linha

Nos pacientes com distúrbio da deglutição, com intolerância aos bisfosfonados orais, ou com falha terapêutica com os tratamentos de primeira linha, a utilização de tratamento de segunda linha com raloxifeno, estrógenos conjugados ou calcitonina, deve ser considerado.

Raloxifeno

O raloxifeno é um modulador seletivo do receptor de estrogênio que é aprovado para tratamento de osteoporose em mulheres na pós-menopausa. Apresenta evidência na prevenção de fraturas vertebrais (15), mas não para fraturas de quadril. O raloxifeno não induz hiperplasia endometrial, mas aumenta o risco de eventos tromboembólicos de forma semelhante aos estrógenos.

Estrogênios conjugados

Os estrogênios, devido aos riscos potenciais, (acidente vascular encefálico, câncer de mama, tromboembolismo venoso), não constituem os medicamentos de primeira linha no tratamento da osteoporose, sendo reservados para as pacientes na peri-menopausa que apresentam sintomas vasomotores com comprometimento da qualidade de vida. Quando prescritos, a dose deve ser individualizada e pelo menor tempo possível. Há evidência de que o uso de estrogênios reduz risco de fraturas de quadril, vertebrais e não-vertebrais (15, 40). Mulheres não submetidas à histerectomia necessitam usar associação com progesterona (41).

Calcitonina

Existem evidências de redução do risco de fraturas vertebrais em mulheres com osteoporose pós-menopausa com o uso de calcitonina (42). O medicamento também parece ser efetivo no tratamento da dor aguda associada a fraturas vertebrais osteoporóticas.

8.3 FARMACOS

- Carbonato de cálcio + colecalciferol: comprimidos de 500 mg + 400 UI.

- Carbonato de cálcio + colecalciferol: comprimidos de 600mg + 400 UI.

- Alendronato de sódio: comprimidos de 70 mg.

- Risedronato: comprimidos de 5 e 35 mg.

- Raloxifeno: comprimidos de 60 mg .

- Estrogênios conjugados: comprimido de 0,3 mg .

- Calcitonina: frasco 200 UI spray nasal ou ampola injetável de 50 e 100 UI.

8.4 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Carbonato de cálcio: dose de 500-2.000 mg/dia por via oral.

- Colecalciferol: dose de 800-1.000 UI/dia por via oral.

- Alendronato de sódio: dose de 70 mg uma vez por semana por via oral. Deve ser ingerido em jejum pelo menos meia hora antes da primeira refeição e de outros medicamentos com um copo de água. Após a ingestão o paciente deve ficar sentado ou de pé por 30 minutos (15, 38, 43).

- Risedronato: dose de 5 mg/dia ou 35 mg uma vez por semana por via oral. Deve ser ingerido em jejum pelo menos meia hora antes da primeira refeição e de outros medicamentos, com um copo de água. Após a ingestão o paciente deve ficar sentado ou de pé por 30 minutos.

- Raloxifeno: dose de 60 mg/dia por via oral.

- Estrógenos conjugados: dose individualizada por via oral.

- Calcitonina: dose de 200 UI/dia via inalatória ou 100 UI/dia injetável via subcutânea.

8.5 Tempo de tratamento

A maioria dos estudos que embasam o uso de medicamentos na prevenção de fraturas osteoporóticas tem seguimento de 3-5 anos. No estudo FIT, o tratamento com alendronato por 5 anos associou-se a redução de fraturas (33). Entretanto, o seguimento deste estudo (estudo FLEX), que randomizou pacientes que vinham no grupo alendronato no estudo FIT para manutenção de alendronato por mais 5 anos (total de 10 anos de tratamento) ou para placebo (interrupção de tratamento após 5 anos de alendronato) mostrou discreto benefício na prevenção de fraturas vertebrais, mas não de fraturas em outros sítios com a manutenção do tratamento a longo prazo (34). Entretanto, cabe ressaltar que os pacientes de alto risco (com piora da massa óssea na DMO ou com escore T até -3,5) não foram incluídos no estudo FLEX.

Portanto, baseado no acima exposto, o tratamento da osteoporose deve ser mantido por cerca de 5 anos. Para pacientes em uso de alendronato, com piora da massa óssea na DMO ou com escore T até -3,5, o tratamento pode ser estendido por mais tempo, porém não há evidências clínico-epidemiológicas consistentes nesse sentido, sendo obrigatória a individualização da conduta(2,44).

8.6 Benefícios esperados

O tratamento da osteoporose tem como objetivo reduzir a incidência de fraturas osteoporóticas vertebrais, não-vertebrais e de quadril, e as complicações advindas destas.

9 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO (21)

A adesão a medidas farmacológicas e não farmacológicas deve ser avaliada regularmente durante o tratamento. Deve-se reforçar a importância do uso correto dos medicamentos, e identificar e tratar possíveis efeitos adversos que contribuam para má-adesão. Fatores de risco devem ser reavaliados a cada consulta.

A ocorrência de fratura osteoporótica durante o tratamento não caracteriza falha de tratamento. Inexistem evidências de bom

nível mostrando benefício de densitometrias seriadas para avaliação de resposta ou definição de conduta após o início do tratamento. A principal causa de redução na densidade óssea ao final do primeiro ano é má adesão (45).

Marcadores bioquímicos não devem ser utilizados para monitorização (2,8).

10 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Após completar o tempo de tratamento proposto, os pacientes devem ter o acompanhamento mantido, com avaliações constando de anamnese e exame físico, a cada 6 a 12 meses.

11 REGULIZAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas, a adequação de uso do medicamento e o acompanhamento pós-tratamento.

12 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste Protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

13 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1.Kanis JA 2002 Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 359:1929-1936

2.Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, 2012 European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* Oct 19.

3.Pereira S 2003 Repercussões sócio-sanitárias da "epidemia" das fraturas de fêmur sobre a sobrevivência e a capacidade funcional do idoso. Tese de doutorado apresentada na Escola Nacional de Saúde Pública

4.de Carvalho CM, Fonseca CC, Pedrosa JI 2004 [Health education on osteoporosis for elderly university students]. *Cad Saude Publica* 20:719-726

5.Bandeira F, Carvalho E 2007 Prevalência da osteoporose e fraturas vertebrais em mulheres na pós-menopausa atendidas em serviços de referência. *Rev Bras Epidemiol*:86-98

6.Buksman S, Matta A, Bordallo M, al. e 2007 Osteoporosis prevalence in men aged 50 years or older in Rio de Janeiro. *Proma Study*. *Gerontology*

7.Silveira VA, Medeiros MM, Coelho-Filho JM, Mota RS, Noleto JC, Costa FS, Pontes FJ, Sobral JB, Aguiar RF, Leal AC, Clemente CM 2005 [Hip fracture incidence in an urban area in Northeast Brazil]. *Cad Saude Publica* 21:907-912

8.National Osteoporosis Foundation. *Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis*. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2010.

9.Hochberg MC 2006 Recommendations for measurement of bone mineral density and identifying persons to be treated for osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 32:681-689

10.Lash RW, Nicholson JM, Velez L, Van Harrison R, McCort J 2009 Diagnosis and management of osteoporosis. *Prim Care* 36:181-198, x

11.Jarvinen TL, Sievanen H, Khan KM, Heinonen A, Kanus P 2008 Shifting the focus in fracture prevention from osteoporosis to falls. *Bmj* 336:124-126

12.Araujo DV, Oliveira JH, Bracco OL 2005 [Cost of osteoporotic hip fracture in the Brazilian private health care system]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 49:897-901

13.Giangregorio L, Papaioannou A, Cranney A, Zytaruk N, Adachi JD 2006 Fragility fractures and the osteoporosis care gap: an international phenomenon. *Semin Arthritis Rheum* 35:293-305

14.WHO Scientific Group on the Prevention and Management of Osteoporosis. *Prevention and management of osteoporosis: report of a WHO scientific group (WHO technical report series; 921; 2003)*. Disponível em http://whqlibdoc.who.int/trs/who_trs_921.pdf, acessado em 26/9/2012.

15.2007 Comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Southern California/RAND Evidence-based Practice Center*

16.Frazaõ P, Naveira M 2006 Prevalência de osteoporose: uma revisão crítica. *Rev Bras Epidemiol* 206-214

17.Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, Eisman J, Fujiwara S, Garnero P, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A 2004 A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 35:375-382

18. Egan M, Jaglal S, Byrne K, Wells J, Stolee P 2008 Factors associated with a second hip fracture: a systematic review. *Clin Rehabil* 22:272-282

19.Rubenstein LZ, Powers CM, MacLean CH 2001 Quality indicators for the management and prevention of falls and mobility problems in vulnerable elders. *Ann Intern Med* 135:686-693

20.2004 What are the main risk factors for falls amongst older people and what are the most effective interventions to prevent these falls? How should interventions to prevent falls be implemented?. *WHO European Region, Denmark*. arumei essa ref

21.2007 The International Society for Clinical Densitometry. *Official Positions*.

22.Brandão C, Camargos B, Zerbin C, al. e 2008 Posições oficiais da Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica - SBDens

23.Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E 2008 FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 19:385-397

24.Ensrud KE, Lui LY, Taylor BC, Schousboe JT, Donaldson MG, Fink HA, Cauley JA, Hillier TA, Browner WS, Cummings SR 2009 A comparison of prediction models for fractures in older women: is more better? *Arch Intern Med* 169:2087-2094

25.Leslie WD, Morin S, Lix LM A before-and-after study of fracture risk reporting and osteoporosis treatment initiation. *Ann Intern Med* 153:580-586

26.Zehacker CH, Bemis-Dougherty A 2007 Effect of weighted exercises on bone mineral density in post menopausal women. A systematic review. *J Geriatr Phys Ther* 30:79-88

27.Vouklatos A, Cumming RG, Lord SR, Rissel C 2007 A randomized, controlled trial of tai chi for the prevention of falls: the Central Sydney tai chi trial. *J Am Geriatr Soc* 55:1185-1191

28.Day L, Fildes B, Gordon I, Fitzharris M, Flamer H, Lord S 2002 Randomised factorial trial of falls prevention among older people living in their own homes. *Bmj* 325:128

29.MacLean C, Newberry S, Maglione M, McMahon M, Ranganath V, Suttrop M, Mojica W, Timmer M, Alexander A, McNamara M, Desai SB, Zhou A, Chen S, Carter J, Tringale C, Valentine D, Johnsen B, Grossman J 2008 Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Intern Med* 148:197-213

30.Brandao CM, Lima MG, Silva AL, Silva GD, Guerra AA, Jr., Acurcio Fde A 2008 Treatment of postmenopausal osteoporosis in women: a systematic review. *Cad Saude Publica* 24 Suppl 4:s592-606

31.Jackson C, Gaugris S, Sen SS, Hosking D 2007 The effect of cholecalciferol (vitamin D3) on the risk of fall and fracture: a meta-analysis. *Qjm* 100:185-192

32.Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D 2009 Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*:CD000227

33.Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE 1996 Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Fracture Intervention Trial Research Group*. *Lancet* 348:1535-1541

34.Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, Satterfield S, Wallace RB, Bauer DC, Palermo L, Wehren LE, Lombardi A, Santora AC, Cummings SR 2006 Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *Jama* 296:2927-2938

35.2010 FDA: Possible increased risk of thigh bone fracture with bisphosphonates (<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm229171.htm>).

36.Lewiecki EM 2007 Long dosing intervals in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 23:2617-2625

37.Kothawala P, Badamgarav E, Ryu S, Miller RM, Halbert RJ 2007 Systematic review and meta-analysis of real-world adherence to drug therapy for osteoporosis. *Mayo Clin Proc* 82:1493-1501

38.Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, Coyle D, Tugwell P 2008 Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*:CD001155.

39.Wells G, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, Coyle D, Tugwell P 2008 Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*:CD004523.

40.Torgerson DJ, Bell-Syer SE 2001 Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 285:2891-2897

41.Lekander I, Borgstrom F, Strom O, Zethraeus N, Kanis JA 2008 Cost effectiveness of hormone therapy in women at high risks of fracture in Sweden, the US and the UK--results based on the Women's Health Initiative randomised controlled trial. *Bone* 42:294-306

42.Chesnut CH, 3rd, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, Kiel D, LeBoff M, Maricic M, Miller P, Moniz C, Peacock M, Richardson P, Watts N, Baylink D 2000 A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. *PROOF Study Group*. *Am J Med* 109:267-276

43.Holder KK, Kerley SS 2008 Alendronate for fracture prevention in postmenopause. *Am Fam Physician* 78:579-581

44.Boonen S, Ferrari S. Postmenopausal osteoporosis treatment with antiresorptives: effects of discontinuation or long-term continuation on bone turnover and fracture risk--a perspective. *J Bone Miner Res*. 2012 May;27(5):963-74

45. Clowes JA, Peel NF, Eastell R. The impact of monitoring on adherence and persistence with antiresorptive treatment for postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(3):1117-1123.)

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Risedronato, raloxifeno e calcitonina.

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contra-indicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do(s) medicamento(s) risedronato, raloxifeno e calcitonina indicado(s) para o tratamento da Osteoporose.

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim declaro que:
Fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhorias:

- redução de fraturas e suas complicações.
Fui também claramente informado a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

- não se sabe ao certo os riscos do uso dos medicamentos na gravidez, portanto, caso engravidar, avisar imediatamente o médico;
- os efeitos adversos mais comumente relatados para os medicamentos são:
 - para risedronato: dores abdominais, náuseas, diarreia, gases, dor no estômago depressão, tonturas, insônia, ansiedade, dores nos músculos, câimbras, formigamentos, aumento da pressão arterial, dor no peito, falta de ar, vermelhidão e coceira na pele, infecções em geral;
 - para raloxifeno: câimbras nas pernas, fogachos, formação de coágulos nas veias profundas das pernas, inchaço, náuseas, vômitos, dores abdominais e dor de cabeça;
 - para calcitonina: náuseas, diarreia, prisão de ventre, gases, dor no estômago
- perda de apetite, calorões, aumento da pressão arterial, dor no peito, falta de ar, chiado no peito, tonturas, aumento do volume de urina, infecções, dores em geral, sangramento e irritação nasal, formação de crostas no nariz (quando administrado nessa via), espirros, reações no local de aplicação do medicamento (quando administrado pela via subcutânea), reações alérgicas, vermelhidão na pele e fraqueza.
- medicamentos estão contra-indicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos;
- o 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 caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei ser atendido, inclusive em caso de eu desistir de usar o medicamento.

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

- risedronato
- raloxifeno
- calcitonina

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento, 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:	
Assinatura do paciente ou do responsável legal	
Médico Responsável:	CRM: UF:
Assinatura e carimbo do médico	
Data:	

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias, ficando uma arquivada na farmácia e a outra entregue ao usuário ou seu responsável legal.