

MINISTÉRIO DA SAÚDE

ZIDOVUDINA PARA TRATAMENTO DO ADULTO COM LEUCEMIA/LINFOMA ASSOCIAÇÃO AO VÍRUS HTLV-1

PORTARIA CONJUNTA SAS/MS
Nº 54, DE 18 DE JULHO DE 2016



INTRODUÇÃO

A **Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto (ATL)** é uma doença maligna fatal das células T periféricas, associada à infecção pelo vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1 (HTLV-1 - "Human *T lymphotropic virus type 1*"), podendo-se manifestar-se clinicamente com um quadro leucêmico ou linfomatoso (nodular). O HTLV pode ser transmitido por via parenteral, sexual ou vertical.

A transmissão ocorre por contato sexual, transfusão de sangue, compartilhamento de agulhas e de mãe para filho, principalmente pela amamentação.

O HTLV-1 é endêmico no sudeste do Japão, Caribe, África subsaariana, além de áreas do Irã, Melanésia e América do Sul. Em Salvador (BA), estudo de base populacional encontrou prevalência de 1,8%, maior em mulheres (2%) do que em homens (1,2%).

DIAGNÓSTICO

Principais achados no início da doença: linfonodomegalia, hepatomegalia, esplenomegalia e lesões cutâneas. A hipercalcemia é frequentemente associada à ATL.

Outros achados: dor abdominal, diarreia, derrame pleural, ascite, tosse, expectoração e anormalidade à radiografia simples do tórax anormal (padrões intersticiais denotando quadros infeciosos).

CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DA ATL

- Forma aguda:** é a mais comum e é caracterizada por uma fase leucêmica e agressiva. Frequentemente o paciente apresenta leucometria elevada, linfonodomegalia generalizada, hipercalcemia com ou sem lesões osteolíticas e rash cutâneo.
- Forma linfomatosa:** é caracterizada por linfonodomegalia, mas sem comprometimento do sangue periférico. Muitos pacientes se apresentam com forma avançada, embora com hipercalcemia menos frequente. Lesões cutâneas são comuns e incluem rashes eritematosos, pápulas e nódulos, por vezes com ulceração.
- Forma crônica:** é frequentemente associada com rash cutâneo esfoliativo. Cursa com linfocitose absoluta por linfócitos T, desidrogenase láctica (DHL) aumentada e hipercalcemia ausente.
- Forma indolente:** a leucometria é normal, com 5% ou mais de linfócitos T anormais no sangue periférico; lesões de pele e pulmonar podem estar presentes, mas sem hipercalcemia. Progressão da forma crônica ou indolente para a forma aguda ocorre em 25% dos casos.

EXAMES AO DIAGNÓSTICO

- Hemograma com contagem diferencial**, cuja leucometria varia desde o normal até 500.000/mm³. O exame morfológico das células linfoides muitas vezes é o primeiro sinal para o diagnóstico de ATL. Células com núcleo hiperlobulado (*flowers cells*) podem ser observadas no sangue periférico dos casos leucemizados.
- Mielograma** com análise morfológica dos linfócitos.
- Imunofenotipagem do sangue periférico**, cujo painel mínimo exigido para células T deve incluir CD3, CD4, CD7, CD8 e CD25.
- Biópsia com histopatológico e imuno-histoquímica do sítio acometido** (medula óssea, linfonodo, pele etc.).
- Exame de líquor** nos pacientes com forma agressiva de ATL, com o objetivo de detectar infiltração leucêmica ou infecção oportunista.
- Soropositividade para HTLV-1** (por exame de PCR em tempo real ou pelo teste de *Western Blot*).

EXAMES E PROCEDIMENTOS ANTES DO TRATAMENTO

- Bioquímica sérica:** dosagem de glicose, sódio, potássio, cálcio, ureia, creatinina, transferases/transaminases, fosfatase alcalina, desidrogenase láctica, bilirrubinas, proteína total, imunoglobulinas (IgG, IgM e IgA), ácido úrico, colesterol total, triglicerídos, creatinofosfoquinase e enzimas pancreáticas;
- Bacteriologia**, quando indicado;
- Sorologias para hepatites A, B e C** e para HIV;
- Radiografia simples de tórax** em PA e perfil;
- Exame de fezes** para pesquisa de estrongiloidíase; e
- Exame sumário de urina**.

CID 10

C84.4 Linfoma de células T, periférico (especificar como linfoma de células T do adulto relacionado com HTLV-1)

C91.5 Leucemia de células T do adulto (especificar como leucemia de células T do adulto relacionada com o HTLV-1)

RESPOSTA TERAPÊUTICA

Adotar um padrão de resposta uniforme é mandatório, com o objetivo de assegurar a interpretação da resposta ao tratamento, principalmente pela heterogeneidade da apresentação clínica da ATL associada ao vírus HTLV-1.

Os seguintes critérios são preconizados:

Remissão Completa: total normalização do sangue periférico associada ao desaparecimento de nódulos tumorais mensuráveis. Isso deve acontecer pelo menos em 1 mês do tratamento. Entretanto, pacientes que persistem com menos 5% de linfócitos atípicos no sangue periférico são considerados em RC, já que esta situação pode ser observada em portadores saudáveis com o vírus HTLV-1.

Remissão Parcial: diminuição em mais de 50% no número de células leucêmicas e no tamanho dos nódulos tumorais mensuráveis, em pelo menos 1 mês do tratamento.

Ausência de Remissão: diminuição em menos de 50% no número de células leucêmicas ou no tamanho de qualquer nódulo tumoral mensurável, ou progressão de doença.

TRATAMENTO

FARMÁCOS

Zidovudina (AZT)

Apresentação: cápsula dura 100 mg; solução injetável 10 mg/mL e xarope 10 mg/mL.

Mecanismo de ação: Análogo da timidina; inibe competitivamente a transcriptase reversa, bloqueando a síntese do DNA viral. Tem maior afinidade pela enzima viral do que pela DNA-polimerase humana, permitindo seletividade.

Eventos adversos: Anemia macrocítica, leucopenia, neutropenia, plaquetopenia; menos comuns: náuseas, mal-estar, atrofia muscular, confusão, miopatia, acidose láctica, hepatomegalia, miocardiopatia, anafilaxia. Alterações de paladar, feridas orais e edema de boca/lábios.

Interações: Paracetamol, ácido acetilsalicílico, benzodiazepínicos, cimetidina, indometacina, morfina e sulfamidas reduzem seu clearance e aumentam mielotoxicidade. Com aciclovir → neurotoxicidade. Rifampicina → reduz níveis plasmáticos. Outros mielodepressores aumentam risco de discrasias sanguíneas.

Interferona-alfa (IFN- α)

Apresentação: frascos-ampolas com diferentes quantidades de UI, ficando a critério do hospital a sua padronização e aquisição para fornecimento. Ver a Nota 2 no item REGULAÇÃO E CONTROLE.

Mecanismo de ação: Proteína natural com efeitos antiviral (inibe replicação viral), antiproliferativo (ação citostática reversível) e imunomodulador (estimula células NK, linfócitos T, macrófagos, anticorpos e expressão de MHC).

Eventos adversos: sintomas *flu-like* (febre, calafrio, fadiga, cefaleia, mialgia e artralgia), iniciando-se geralmente poucas horas após a primeira injeção. Esses sintomas podem ser controlados com acetaminofeno, e sua incidência diminui com as injeções subsequentes. Podem ocorrer sinais e sintomas como alopecia, rash cutâneo, prurido e pele seca, irritação no local da injeção subcutânea, anorexia, impotência sexual, inibição da libido, irregularidades do ciclo menstrual, incidência aumentada de aborto espontâneo, sonolência, confusão ou depressão. Pacientes com mais de 60 anos de idade são mais suscetíveis a apresentar sintomas neurológicos. Pode ocorrer mielotoxicidade (reversível com a suspensão do medicamento), cardiototoxicidade, nefrotoxicidade (rara) e doenças autoimunes (raro).

Interações: Paracetamol pode ser usado, mas aumenta mielotoxicidade da zidovudina. Tem sinergia antiproliferativa com antineoplásicos (\uparrow mielossupressão) e sinergia antiviral/antiproliferativa com interferona-gama.

Zidovudina (AZT) associada ao interferona-alfa (INF- α) → tratamento de primeira linha para todas as formas clínicas da ATL, sendo associada à quimioterapia apenas nas formas linfomatosas.

O HTLV-1 tem sido associado à infestação por helmintos, com ênfase pelo *Strongyloides stercoralis*, e susceptibilidade para desenvolver estrongiloidíase disseminada → é mandatório oferecer tratamento profilático contra nematoídes → além de manter tratamento contínuo com sulfametoxazol e trimetoprima, para profilaxia de pneumocistose; de aciclovir, de herpes zoster; e de fluconazol, de micoses.

ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO E DOSES

• **Zidovudina** → dose inicial: 900mg/dia (via oral, dividido em 3 doses). Após 1 a 2 meses, reduzir para 600mg/dia (dividido em 2 doses).

• **Interferona-alfa** → 5-6 milhões UI/m²/dia (via subcutânea - SC), uso contínuo. A dose máxima diária preconizada pode ser alcançada pela administração escalonada de doses crescentes. Após 1 a 2 meses, reduzir para 3-5 milhões UI/dia.

Obs.: manter tratamento de AZT e IFN- α até manifestação de toxicidade grau 3 ou 4 ou demonstração de refratariedade.

• Quimioterapia antineoplásica:

Para as formas linfomatosas, o esquema de quimioterapia é o adotado na conduta institucional.

Nota: Em decorrência da toxicidade causada pela zidovudina nessa combinação, sugere-se que o uso de AZT mais INF- α seja iniciado apenas no segundo ciclo da quimioterapia.

- **Antiparasitários** - Albendazol 400mg via oral por 3 dias seguidos associado à ivermectina 12mg via oral, no primeiro e oitavo dias.
- **Anti-infecciosos** - Sulfametoxazol 400mg + trimetoprim 80mg (via oral), contínuo, na dose de 1 comprimido de 12/12 horas, 3x/semana; fluconazol 100mg/dia via oral, contínuo, na dose de 2 comprimidos de 12/12 horas; e aciclovir 200mg via oral, contínuo, na dose de 2 comprimidos de 12/12 horas



REGULAÇÃO E CONTROLE

Pacientes com ATL devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia e hematologia, com estrutura completa para diagnóstico, tratamento, monitoramento e suporte multiprofissional. A regulação do acesso organiza a rede assistencial e garante atendimento adequado, incluindo atualização do CNES, autorização e monitoramento de procedimentos e avaliação das frequências de quimioterapia. Auditorias devem verificar protocolos adotados, regulação do acesso, qualidade das autorizações, conformidade de prescrições, compatibilidade entre diagnóstico e procedimentos, integralidade da assistência e satisfação dos pacientes.

NOTA 1 - O Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS, para a quimioterapia de leucemia/linfoma de células T. 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, 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 uso da zidovudina é associado a medicamento(s) antineoplásico(s) - interferona-alfa com ou sem outros quimioterápicos - e, assim, o fornecimento da zidovudina é feito pelas secretarias de saúde, no âmbito da Assistência Farmacêutica, e pode ser concomitante à autorização de APAC para os seguintes procedimentos da Tabela do SUS, que são compatíveis também com os códigos C84.4 e C91.5 da CID-10, para a quimioterapia de caso de leucemia/linfoma de células T do adulto associado ao HTLV-1:

03.04.03.005-8 - Quimioterapia para Controle Temporário da Leucemia Linfocítica Crônica - 1^a linha;

03.04.03.006-6 - Quimioterapia para Controle Temporário de Leucemia Linfocítica Crônica - 2^a linha;

03.04.03.016-3 - Quimioterapia para Controle Temporário de Linfoma não Hodgkin de Baixo Grau de Malignidade - 1^a linha;

03.04.03.017-1 - Quimioterapia para Controle Temporário de Linfoma não Hodgkin de Baixo Grau de Malignidade - 2^a linha.

NOTA 3 - A zidovudina é adquirida pelo Ministério da Saúde e distribuída às secretarias estaduais de saúde, no âmbito da Assistência Farmacêutica. A dispensação da zidovudina para tratamento de leucemia/linfoma associado ao HTLV-1 requer que o médico assistente preencha o formulário próprio de solicitação a uma Unidade de Dispensação de Medicamentos Antirretrovirais (UDM), que se encontra disponível no sítio eletrônico <http://azt.aids.gov.br>, na seção "Formulários".

NOTA 4 - Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENA-ME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

As informações inseridas neste material tem a finalidade de direcionar a consulta rápida dos principais temas abordados no PCDT. A versão completa corresponde a Portaria Conjunta SAS/MS nº 54, de 18 de julho de 2016 e pode ser acessada em https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/protocolos/protocolo_uso/protocolo_so_zidovudina_leucemia.pdf