



14F65M	06/2016
14F16T	06/2016
14G83F	07/2016
14G02G	07/2016

Art. 2º Determinar à empresa o cumprimento de todos os requisitos relativos ao recolhimento descritos na Resolução-RDC nº 55/2005.

Art. 3º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

EDUARDO HAGE CARMO

#### RESOLUÇÃO-RE Nº 3.460, DE 9 DE SETEMBRO DE 2014

O Superintendente de Fiscalização, Controle e Monitoramento da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem a Portaria nº 131, de 31 de janeiro de 2014, publicada no D.O.U. de 3 de fevereiro de 2014, e a Portaria nº. 993, de 11 de junho de 2014, publicada no D.O.U. de 13 de junho de 2014, aliada aos incisos III e VII do art. 123 do Regimento Interno da Anvisa, aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº. 650, de 29 de maio de 2014, publicada no D.O.U. de 2 de junho de 2014, e suas alterações,

considerando os artigos 6º e 7º da Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976;

considerando o Laudo de Análise Fiscal de Amostra Única nº. 2632.1P/2014, emitido pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz, referente ao lote 1883G do produto Seringa Hipodérmica Estéril de Uso Único para Uso Manual - Sem Agulha, insatisfatório na análise de aspecto, em que se constatou furo em uma embalagem primária, impactando na esterilidade do produto, e foi observada, ainda, a presença de manchas esbranquiçadas na parte interna do cilindro de nove unidades, resolve:

Art. 1º Determinar, como medida de interesse sanitário, em todo o território nacional, a suspensão da distribuição, comércio e uso do lote 1883G (val.: 06/2018) do produto SERINGA HIPODÉRMICA ESTÉRIL DE USO ÚNICO PARA USO MANUAL - SEM

AGULHA, fabricado pela empresa Saldanha Rodrigues Ltda. (CNPJ: 03.426.484/0001-23), localizada na Av. Torquato Tapajós, nº 2475, Manaus/AM.

Art. 2º Determinar à empresa fabricante o recolhimento do estoque existente no mercado, relativo ao lote do produto mencionado no art. 1º.

Art. 3º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

EDUARDO HAGE CARMO

#### RESOLUÇÃO-RE Nº 3.461, DE 9 DE SETEMBRO DE 2014

O Superintendente de Fiscalização, Controle e Monitoramento da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem a Portaria nº. 993 da Anvisa, de 11 de junho de 2014, publicada no D.O.U. de 13 de junho de 2014, aliada aos incisos III e VII do art. 123 do Regimento Interno da Anvisa, aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº. 650 da Anvisa, de 29 de maio de 2014, publicada no D.O.U. de 2 de junho de 2014, e suas alterações,

considerando o art. 7º da Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976;

considerando o art. 7º, XV, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999; e

considerando a Notificação de Droga ou Insumo Farmacêutico com Desvio de Qualidade Comprovado, encaminhada pela empresa importadora SM Empreendimentos Farmacêuticos Ltda., referente aos testes de descrição e perda por dessecação para o insumo cloridrato de ciclobenzaprina, identificado pelo fabricante como lote CYC/001/01/13 e reclassificado pela empresa importadora como lote 13030612A, resolve:

Art. 1º Determinar, como medida de interesse sanitário, em todo o território nacional, a suspensão da importação do lote CYC/001/01/13 do insumo farmacêutico CLORIDRATO DE CICLOBENZAPRINA (val.: 11/2017), fabricado pela empresa RA CHEM PHARMA LTDA.

Art. 2º Determinar, como medida de interesse sanitário, em todo o território nacional, a suspensão, em todo o território nacional, da distribuição, comercialização e uso do lote 13030612A do insumo CLORIDRATO DE CICLOBENZAPRINA (val.: 11/2017), importado e distribuído pela empresa SM Empreendimentos Farmacêuticos Ltda. (CNPJ: 44.015.477/0006-20), localizada à Via Primária, 5D, S/N, quadra 10, mod 01 - DAIA, Anápolis/GO.

Art. 3º Determinar que a empresa importadora promova o recolhimento de todo o estoque existente no mercado referente ao lote descrito no art. 2º.

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

EDUARDO HAGE CARMO

#### RESOLUÇÃO-RE Nº 3.462, DE 9 DE SETEMBRO DE 2014

O Superintendente de Fiscalização, Controle e Monitoramento da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem a Portaria nº. 993 da Anvisa, de 11 de junho de 2014, publicada no D.O.U. de 13 de junho de 2014, aliada aos incisos III e VII do art. 123 do Regimento Interno da Anvisa, aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº. 650 da Anvisa, de 29 de maio de 2014, publicada no D.O.U. de 2 de junho de 2014, e suas alterações,

considerando os arts. 7º, 12, 59 e 67, I, da Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976; e

considerando a informação contida no site <www.lifeflim.com.br>, que informa irregularmente que "Life Slim é registrado na Anvisa com o número: 6.4643.0048.0001-0", enquanto que esse número de registro não contempla o produto de marca LifeSlim, resolve:

Art. 1º Determinar, como medida de interesse sanitário, em todo o território nacional, a suspensão da fabricação, distribuição, comércio e uso do produto LIFE SLIM, fabricado por empresa desconhecida, bem como de qualquer propaganda e publicidade, em qualquer meio de comunicação, relacionada ao citado produto.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

EDUARDO HAGE CARMO

## SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

### PORTARIA Nº 840, DE 8 DE SETEMBRO DE 2014

Approva as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas da Leucemia Mieloide Aguda de Crianças e Adolescentes.

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso de suas atribuições, Considerando a necessidade de se estabelecerem parâmetros sobre a da leucemia mieloide aguda de crianças e adolescentes 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 12, de 13 de julho 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 de Crianças e Adolescentes.

Parágrafo único. As Diretrizes de que trata este artigo, que contêm o conceito geral da leucemia mieloide aguda de crianças e adolescentes, 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 de crianças e adolescentes.

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.

FAUSTO PEREIRA DOS SANTOS

ANEXO

#### DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES 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 utilizados baseou-se na experiência dos autores.

#### 2- INTRODUÇÃO

A leucemia mieloide aguda (LMA) consiste de um grupo heterogêneo de neoplasias malignas relacionado com as células hematopoéticas, representando um dos tipos mais comuns da leucemia em adultos. A incidência da LMA aumenta significativamente com o progredir da idade. Em crianças menores de 15 anos de idade, ela representa 15%-20% dos diagnósticos das leucemias agudas. Na pediatria, a incidência anual é de 0,7 caso novo por 100.000 crianças abaixo de 18 anos de idade. Há um pequeno pico durante os dois primeiros anos de vida e um acréscimo após os 13 anos de idade. A LMA é caracterizada por uma transformação clonal das células precursoras hematopoéticas, mediante processo de múltiplas etapas, por meio da aquisição de rearranjos cromossômicos ou diferentes mutações genéticas, acrescida de diminuição da velocidade de autodestruição e parada na diferenciação celular. Mais

de vinte diferentes anomalias cromossômicas foram identificadas na LMA de novo, em alta porcentagem de crianças (70%-85%). A medula óssea e o sangue periférico são principalmente caracterizados por leucocitose com predomínio de células imaturas, mormente os blastos. Assim que as células imaturas se acumulam na medula óssea, elas substituem as células hematopoéticas normais, resultando numa insuficiência funcional da medula óssea e, conseqüentemente, sangramento, anemia e infecção (1-129).

A LMA também pode ser causada por exposição à radiação ionizante e substâncias que danificam o DNA, mas é incomum nos pacientes adultos e crianças, uma clara história de contato com carcinógenos conhecidos (29,39,67,86,121).

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

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

- C92.0 Leucemia mieloide aguda - Exclui: exacerbação aguda de leucemia mieloide crônica (C92.1)

- C92.3 Sarcoma mieloide (Cloroma, Sarcoma granulocítico)

- C92.4 Leucemia promielocítica aguda

- C92.5 Leucemia mielomonocítica aguda

- C92.7 Outras leucemias mieloídes

- C93.0 Leucemia monocítica aguda - Exclui: exacerbação aguda de leucemia monocítica crônica (C93.1)

- C93.7 Outras leucemias monocíticas

- C94.0 Eritremia e eritroleucemia agudas (Doença de Di Guglielmo)

- C94.2 Leucemia megacarioblástica aguda - megacarioblástica (aguda), megacariocítica (aguda)

- C94.3 Leucemia de mastócitos

#### 4- CLASSIFICAÇÃO CITOPATOLÓGICA E CITOGENÉTICA

A LMA é classificada com base na morfologia de acordo com a Classificação FAB (Franco-Americano-Britânica), nos subtipos FAB-M0 - FAB-M7. A citocímica, imunofenotipagem e, especialmente, métodos citogenéticos e de genética molecular são importantes para se estabelecer um diagnóstico correto (121).

As tabelas 1 e 2 resumem, respectivamente, a classificação pela Organização Mundial da Saúde e a classificação citogenética utilizada por grupos de estudos internacionais.

TABELA 1 - Classificação OMS da LMA modificada a partir de 2008 (121)

- LMA com anormalidades genéticas recorrentes
- LMA com t(8;21)(q22;q22); AML 1/ETO
  - LMA com inv(16)(p13;q22) ou t(16;16)(p13;q22); CBFbeta/MYH11
  - Leucemia promielocítica aguda com t(15;17)(q22;q12); PML/RARalfa (FAB-tipo: M3 e M3v)
  - LMA com anomalia 11q23; rearranjos MLL/XX
- LMA com displasia de múltiplas linhagens
- LMA sem mielodisplasia (MDS) anterior
  - LMA após MDS
- LMA e MDS associada à terapia
- LMA após terapia com alquilantes
  - LMA após terapia com inibidores da topoisomerase
  - Outros tipos
- LMA não classificável nos grupos acima
- LMA com mínima diferenciação (FAB M0)
  - LMA sem maturação (FAB M1)
  - LMA com maturação (FAB M2)
  - Leucemia mielomonocítica aguda (LMMoA) (FAB M4)
  - LMMoA com eosinofilia anormal (FAB M4Eo)
  - Leucemia monocítica aguda (FAM M5a)
  - Leucemia monocítica aguda (FAB M5b)
  - Leucemia eritroide aguda (FAB M6)

- Leucemia megacarioblástica aguda (FAB M7)
- Leucemia basofílica aguda (FAB M2 Baso)
- Panmielose aguda com mielofibrose

Sarcoma mielóide

Proliferações mielóides relacionadas com Síndrome de Down

Neoplasia de células dentriticas blástica plasmocitoide

TABELA 2 - Classificação Citogenética (12)

PARÂMETRO	GERMAN AMLCG	SWOG/ECOG	CALGB
Favorável	t(15;17), t(8;21), inv(16)t(16;16)	t(15;17), t(8;21) (faltando) del(9q), cariótipos complexos (ie, 3 ou mais anl não relac.)	t(15;17), t(8;21), inv(16)t(16;16), inv(16)t(16;16)/del(16q),
Intermediário	cariótipo normal, outro não complexo	cariótipo normal, + 6, +8, -Y, del(12p)	cariótipo normal outro não complexo
Desfavorável ou adverso	inv(3)/t(3;3), -5/del(5q), -7/del(7q), anl(11q23), del(12p), anl(17p), cariótipos complexos (3 ou mais anl não relac.)	anl(3q), (9q), (11q), (21q), anl(17p), -5/del(5q), -7/del(7q), t(6;9), t(9;22), cariótipos complexos (3 ou mais anl não relac.)	inv(3)/t(3;3), -7, t(6;9), t(6;11), t(11;19), +8, cariótipos complexos (3 ou mais anl não relac.) (excl. aqueles com alterações favoráveis)

AMLCG: Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group; SWOG: Southwest Oncology Group; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; CALGB: Cancer and Leukemia Group B; não relac.: não relacionado; anl: anormalidades.

#### 5- CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Doentes com até 19 incompletos; e

- observância dos critérios mínimos para o diagnóstico de LMA.

#### 6 - CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Para os doentes com 19 anos ou mais anos dever-se-ão observar as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas da Leucemia Mielóide Aguda do Adulto.

#### 7- AVALIAÇÃO E CLASSIFICAÇÃO PROGNÓSTICA

O prognóstico dos pacientes com LMA é atualmente baseado na presença ou ausência de anormalidades citogenéticas e moleculares. O Sistema Europeu de Prognóstico Leukemia Net (ELN) categoriza os pacientes em um dos quatro grupos de risco, com relação ao risco de recaída, sobrevida livre de doença e sobrevida global: favorável, intermediário-1, intermediário-2 e adverso (Tabela 3). LMA com t(8;21)(q22;q22) [RUNX1-RUNX1T1], t(15;17) [PML-RARalfa], e inv(16)(p13;q22)(p13.1;q22) [CBFB-MYH11], comumente referido como fator central de ligação (CBF)-LMA, corresponde aproximadamente a 15% das LMA e cursa com um prognóstico relativamente favorável, em termos de remissão a longo prazo. Mutações no DNMT3A, TET2, e ASXL1 estão emergindo como importantes fatores de prognóstico adverso, em subgrupos de pacientes com LMA, independentes das mutações FLT3. Mutações nas vias metabólicas dos genes IDH1 e IDH2 foram identificadas em 25%-30% dos pacientes com LMA citogeneticamente normal. As mutações na posição R140 estão associadas com melhor sobrevida no subgrupo de FLT3-ITD não mutante, mas mutações na posição R172 conferem resultados significativamente inferiores, ilustrando a importância de mutações concomitantes e da posição de mutação em determinar o impacto prognóstico do gene mutante. Cariótipos favoráveis ocorrem em maior porcentagem nas crianças do que nos adultos, e as incidências como também as taxas de sobrevida diminuem com o avançar da idade nos adultos, indicando que a idade tem grande impacto sobre o resultado dos grupos citogenéticos definidos. (2,12,19,20,23,32,42,57,79,98,100). Portanto, os relatos com dados citogenéticos de adultos não são diretamente aplicáveis às crianças (5,12,19,42,57,74).

TABELA 3 - Sistema Europeu de Prognóstico Leukemia Net (ELN) (98)

GRUPO GENÉTICO	SUBGRUPOS
Favorável	t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13;q22) ou t(16;16)(p13.1;q22) CBFB-MYH11, mutação NPM1 sem FLT3-ITD (cariótipo normal), mutação CEBPA (cariótipo normal)
Intermediário-1 (*)	mutação NPM1 e FLT3-ITD (cariótipo normal) wild-type NPM1 e FLT3-ITD (cariótipo normal) wild-type NPM1 sem FLT3-ITD (cariótipo normal)
Intermediário-2	t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL anom. citogenéticas outras que não favorável ou adversa (**)
Adverso	Inv(3)(q21;q26.2) ou t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EV11, t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214; t(v;11)(v;q23); rearranjo MLL; -5 ou del(5q); -7; anl(17p); cariótipo complexo (***)

(\*) Inclui todas as leucemias mielóides agudas com cariótipo normal, exceto aquelas incluídas no subgrupo favorável; a maioria dos casos está associada com pobre prognóstico, mas eles devem ser relatados separadamente em virtude da potencial resposta diferente ao tratamento.

(\*\*) Para a maioria das anormalidades, números adequados não foram estudados para tirar conclusões com relação ao seu significado prognóstico.

(\*\*\*) Três ou mais anormalidades cromossômicas na ausência de uma das translocações recorrentes ou inversões designadas pela OMS, isto é, t(15;17), t(8;21), inv(16) ou t(16;16), t(9;11), t(v;11)(v;q23), t(6;9), inv(3) ou t(3;3); indicam quantos casos de cariótipos complexos têm envolvimento dos braços dos cromossomos 5q, 7q e 17p.

Um dos primeiros genes identificados como sendo comumente mutante na LMA foi o receptor-3 da tirosinoquinase (FLT3, localizado no cromossoma 13q12) fms-like. Na análise multivariada, a presença da mutação da duplicação tandem interna do FLT3 (FLT3-ITD) e alta expressão do BAALC (Brain and Acute Leukemia, Cytoplasmic) foram genes identificados como fatores independentes do prognóstico, associadas com inferior sobrevida livre de eventos nos pacientes de LMA. Uma análise recente do estado mutante dos genes FLT3 e NPM1 ao diagnóstico mostrou ser importante para a correta estratificação do prognóstico de pacientes pediátricos com LMA, e a análise do nível da expressão gênica pelo menos do BAALC pode adicionar informação importante no prognóstico (75,77).

Adicionalmente a citogenética favorável, a resposta precoce à terapia de indução (menos de 15% de blastos na medula óssea, no dia 15), está associada com um prognóstico favorável. Como resultado da intensa colaboração da pesquisa clínica sobre o câncer pediátrico por grupos cooperativos no mundo inteiro, a taxa de cura na LMA da criança melhorou consideravelmente nas últimas três décadas. Atualmente, 90% de todos os pacientes na idade pediátrica alcançam a remissão completa, e aproximadamente 60%-70% se tornam sobreviventes a longo prazo. Resultados significativamente inferiores ainda são observados nos pacientes adultos.

Recente avaliação das recomendações do ELN, em um coorte independente com 954 pacientes adultos com LMA de novo, não encontrou diferenças na evolução para os subgrupos intermediário-1 versus intermediário-2. Assim, o sistema ELN foi revisado e os subgrupos foram sugeridos como: favorável (leucemia CBF, ou citogenéticas intermediárias com mutação NPM1 ou mutação CEBPA bialélica), intermediário-I (citogenéticas intermediárias), intermediário-II (citogenéticas intermediárias e pelo menos um dos seguintes: MLL-PTD, mutação RUNX1, FLT3-IT/wt razão igual ou maior que 0,5) e adverso (citogenéticas adversas).

Estudo colaborativo internacional identificou, recentemente, uma assinatura genética comum composta de 24 genes, como fator prognóstico independente da sobrevida nos pacientes com LMA. Os autores mostraram que esta classificação de risco integrada, incorporando esta assinatura gênica, poderia melhorar substancialmente a amplamente aceita classificação de risco ELN da LMA, provendo um melhor panorama para a estratificação de risco e prognóstico para os pacientes com LMA (4,62,78).

#### 8- TRATAMENTO E MONITORIZAÇÃO TERAPÊUTICA

O tratamento da LMA tem duas fases - indução e consolidação, que poderá incluir o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH). O objetivo da indução é alcançar a remissão completa (RC), definida como menos de 5% de blastos na medula óssea normocelular, ausência de leucemia extramedular, contagem de neutrófilos acima de 1.000/mm<sup>3</sup>, e contagem de plaquetas acima de 100.000/mm<sup>3</sup>. A consolidação visa a eliminar as células leucêmicas residuais que persistem após a indução.

Os medicamentos usados no tratamento da LMA mudaram pouco, mas o aperfeiçoamento da sua administração e notáveis avanços na terapia de suporte permitiram a otimização da administração da terapia intensiva, com menores morbidade e mortalidade. Deste modo, a melhora é devida principalmente ao contínuo progresso na compreensão da biologia da doença, na identificação de fatores prognósticos associados com sua evolução e a alocação dos pacientes em esquemas de tratamento de intensidade apropriada.

Uma melhor terapia de resgate pós-recaída e o concomitante desenvolvimento de novos agentes alvo-moleculares, para uso em combinação com outros quimioterápicos antineoplásicos, também têm contribuído para a melhoria na sobrevida global dos doentes. O tratamento da LMA em crianças consiste numa terapia de indução, que é baseada em esquema com antraciclina, citarabina e etoposídeo, seguido por alguns cursos de quimioterapia de consolidação. As possibilidades para a consolidação são também o TCTH, alogênico (alo-TCTH) ou autólogo (auto-TCTH), este mais conhecido como quimioterapia de alta dose com resgate autólogo de células-tronco hematopoéticas.

As indicações de TCTH devem observar os critérios do Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes.

Os esquemas de tratamento diferem em muitos aspectos, incluindo as doses cumulativas dos medicamentos, a escolha das antraciclina (ou também antracenedionas), o número e a intensidade dos blocos de tratamento e a quimioterapia intratecal utilizada na terapia preventiva do acometimento do sistema nervoso central (SNC). Apesar das várias estratégias, os resultados têm se tornado relativamente semelhantes. Aqueles relatados do recente estudo LMA02 mostraram que uma sobrevida de 90% pode ser alcançada pelas crianças com LMA de baixo risco, definido por características genéticas, que se aproximam com a evolução dos doentes de leucemia linfóide aguda de baixo risco.

A maioria dos estudos clínicos de grupos pediátricos utiliza a quimioterapia intratecal na prevenção da leucemia no SNC, empregando um ou três medicamentos e em várias doses. No entanto, nem todos os grupos pediátricos utilizam esta terapia intratecal em suas condutas rotineiras. No estudo do Children's Oncology Group, foi mostrado que não houve diferença na sobrevida global dos doentes de LMA com acometimento do SNC ao diagnóstico, em comparação com aqueles sem esse acometimento, mas eles receberam a radioterapia no SNC, pois apresentavam maior risco de recaída isolada no SNC, indicando uma necessidade de se investigar uma terapia mais agressiva dirigida ao SNC para esses pacientes (1,4,6,7,9,30,39-41,44,49,51).

A terapia de manutenção já não é mais usada no tratamento da LMA de pacientes na faixa etária pediátrica, por ter falhado na demonstração dos benefícios, exceto nos estudos BFM. Em um estudo piloto do Children's Oncology Group (AAML03P1), o gentuzumabe ozogamicina, um agente anticorpo-alvo humanizado anti-CD33, em combinação com a quimioterapia intensiva durante a indução da remissão e intensificação pós-remissão, se mostrou viável e seguro em crianças com LMA de novo com taxas de sobrevida comparáveis aos resultados recentemente publicados de estudos clínicos. Este medicamento, no entanto, foi retirado do mercado em junho de 2010 por causa de um estudo clínico realizado em pacientes adultos pelo Southwest Oncology Group (SWOG S0106)(19), que demonstrou que o medicamento aumentou o óbito dos pacientes e nenhum benefício pôde ser alcançado em relação às terapias convencionais do câncer (1,6,16,18,21,35,58,66,80,90,93,102-104,120,124).

Terapia dos pacientes pediátricos com LMA do subtipo promielocítico (LPMA)

A leucemia promielocítica aguda (LPMA) é uma forma rara da LMA, representando apenas 5%-8% da LMA pediátrica. De acordo com a classificação FAB, a LPMA é chamada de M3 ou M3V (variante). Citogeneticamente, a LPMA é caracterizada pela aberração cromossômica específica t(15;17), que resulta na fusão entre o gene da leucemia promielocítica (PML, sigla em Inglês) no cromossoma 15 e o gene do receptor-alfa ácido retinoico (RAR-alfa) no cromossoma 17, resultando na proteína de fusão PML RAR-alfa. O gene de fusão leva a um bloqueio na diferenciação, com acúmulo de células granulocíticas em fase promielocítica na medula óssea e no sangue periférico. A desintegração destas células com a liberação de proteínas pró-coagulantes causa uma coagulopatia grave, e há risco de vida com a coagulação intravascular disseminada, bem como o risco de fibrinólise primária. Comparando com os outros tipos de LMA, na LPMA a leucopenia é significativamente mais comum, a hepatoesplenomegalia é menos comum e é raro o acometimento do sistema nervoso central pela leucemia. Nas duas últimas décadas, esta doença, antes rapidamente fatal, foi transformada na leucemia aguda mais curável. Comparativamente aos adultos, a LPMA em crianças é caracterizada por maior incidência de hiperleucocitose, maior incidência da morfologia microgranular com múltiplos bastões de Auer e pela ocorrência mais frequente das isoformas PML RAR-alfa bcr2 e bcr3 (27,117,130,131).

A LPMA é rara em lactentes e pacientes pediátricos, de modo que os protocolos de tratamento são baseados principalmente na experiência com a LMA do adulto. A presença da proteína de fusão PML RAR-alfa fundamenta o uso do ácido transretinoico (ATRA), que ultrapassa o bloqueio de diferenciação, evitando, assim, a destruição das células e resultando em maior diferenciação das células leucêmicas em granulócitos maduros e, adicionalmente, numa rápida resolução da coagulopatia com risco de vida. O padrão atual do tratamento, tanto para adultos como crianças com LPMA, é considerado ser a indução concomitante com ATRA e quimioterapia baseada em antraciclina (p. ex., idarubicina/mitoxantrona ou danorrubicina). Isto é então seguido por 2 ou 3 ciclos de terapia de consolidação, baseados em antraciclina.

Enquanto que a maioria dos grupos não faz uso da terapia de manutenção para os outros tipos de LMA, esta manutenção com ATRA, associada ou não à quimioterapia de baixa dose (p. ex., 6-mercaptopurina e metotrexato) foi estabelecida como terapia padrão na LPMA. Esta conduta terapêutica resultou na primeira remissão completa (RC1) em mais de 90% dos casos e sobrevida livre de doença em 5 anos de aproximadamente 80%. No entanto, os sintomas de pseudotumor cerebral e outros sintomas relacionados ao ATRA (síndrome do ATRA) são mais frequentemente observados em crianças do que em adultos, e a alta dose cumulativa das antraciclina pode resultar no aumento da cardiotoxicidade tardia em crianças. Para reduzir estes riscos com sucesso, alguns grupos usaram dose reduzida do ATRA (p. ex. 25mg/m<sup>2</sup> ao invés de 45 mg/m<sup>2</sup>).







- 66- Manola KN. Cytogenetics of pediatric acute myeloid leukemia. *Eur. J. Haematol.* 83 (2009): 391-405.
- 67- Marcucci G et al. Molecular genetics of adult acute myeloid leukemia: prognostic and therapeutic implications. *J. Clin. Oncol.* 29 (2011): 475-486.
- 68- Mathisen MS, Ravandi F. Efficacy of tosedostat, a novel, oral agent for elderly patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia: a review of phase II OPAL trial. *Future Oncol.* 8 (2012): 351-357.
- 69- Mato AR et al. Novel strategies for relapsed and refractory acute myeloid leukemia. *Curr. Opin. Hematol.* 15 (2008): 108-114.
- 70- Masetti R et al. Emerging targeted therapies for pediatric acute myeloid leukemia. *Recent Pat. Anticancer Drug Discov.* 6 (2011): 354-366.
- 71- McClune BL et al. Effect of age on outcome of reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for older patients with acute myeloid leukemia in first complete remission or with myelodysplastic syndrome. *J. Clin. Oncol.* 28 (2010): 1878-1887.
- 72- McLaughlin B et al. Fludarabine and cytarabine in patients with relapsed acute myeloid leukemia refractory to initial salvage therapy. *Int. J. Hematol.* 96 (2012): 743-747.
- 73- McKenzie SB. Advances in understanding the biology and genetics of acute myelocytic leukemia. *Clin. Lab. Sci.* 18 (2005): 28-37.
- 74- Meshinchi S, Arceci RJ. Prognostic factors and risk-based therapy in pediatric acute myeloid leukemia. *Oncologist* 12 (2007): 341-355.
- 75- Mizushima Y et al. Prognostic significance of the BAALC isoform pattern and CEBPA mutations in pediatric acute myeloid leukemia with normal karyotype: a study by the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *Int. J. Hematol.* 91 (2010): 831-837.
- 76- Molgaard-Hansen L et al; Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO). Early and treatment-related deaths in childhood acute myeloid leukaemia in the Nordic countries: 1984-2003. *Br. J. Haematol.* 151 (2010): 447-459.
- 77- Molgaard-Hansen L et al; Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO). Treatment-related deaths in second complete remission in childhood acute myeloid leukaemia. *Br. J. Haematol.* 152 (2011): 623-630.
- 78- Mrózek K et al. Prognostic significance of the European LeukemiaNet standardized system for reporting cytogenetic and molecular alterations in adults with acute myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol.* 30 (2012): 4515-4523.
- 79- Naoe T, Kiyoi H. Gene mutations of acute myeloid leukemia in the genome era. *Int. J. Hematol.* 97 (2013): 165-174.
- 80- Niewerth D et al. A review on allogeneic stem cell transplantation for newly diagnosed pediatric acute myeloid leukemia. *Blood* 116 (2010): 2205-2214.
- 81- Ofran Y, Rowe JM. Treatment for relapsed acute myeloid leukemia: what is new? *Curr. Opin. Hematol.* 19 (2012): 89-94.
- 82- Ofran Y, Rowe JM. Induction and postremission strategies in acute myeloid leukemia: what is new? *Curr. Opin. Hematol.* 18 (2011): 83-88.
- 83- Oliansky DM et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of acute myeloid leukemia in children: an evidence-based review. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 13 (2007): 1-25.
- 84- Paun O, Lazarus HM. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: have the indications changed? *Curr. Opin. Hematol.* 19 (2012): 95-101.
- 85- Peccatori J, Ciceri F. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Haematologica* 95 (2010): 857-859.
- 86- Pedersen-Bjergaard J et al. Genetic pathways in the pathogenesis of therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. *Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ. Program)* 2007 (2007): 392-397.
- 87- Perel Y et al. Impact of addition of maintenance therapy to intensive induction and consolidation chemotherapy for childhood acute myeloblastic leukemia: results of a prospective randomized trial, LAME 89/91. *Leucamie Aique Myeloïde Enfant. J. Clin. Oncol.* 20 (2002): 2774-2782.
- 88- Phillips GL. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for high-risk acute myeloid leukemia (AML)/myelodysplastic syndrome (MDS): how can we improve outcomes in the near future? *Leuk. Res.* 36 (2012): 1490-1495.
- 89- Quarello P et al. FLAG-liposomal doxorubicin (Myocet) regimen for refractory or relapsed acute leukemia pediatric patients. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 34 (2012): 208-216.
- 90- Radhi M et al. Prognostic factors in pediatric acute myeloid leukemia. *Curr. Hematol. Malig. Rep.* 5 (2010): 200-206.
- 91- Rao AV et al. Age-specific differences in oncogenic pathway dysregulation and anthracycline sensitivity in patients with acute myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol.* 27 (2009): 5580-5586.
- 92- Ravandi F. Primary refractory acute myeloid leukaemia - in search of better definitions and therapies. *Br. J. Haematol.* 155 (2011): 413-419.
- 93- Ravindranath Y et al; Pediatric Oncology Group. Pediatric Oncology Group (POG) studies of acute myeloid leukemia (AML): a review of four consecutive childhood AML trials conducted between 1981 and 2000. *Leukemia* 19 (2005): 2101-2116.
- 94- Reinhardt D et al. Liposomal daunorubicine combined with cytarabine in the treatment of relapsed/refractory acute myeloid leukemia in children. *Klin. Pädiatr.* 214 (2002): 188-194.
- 95- Ritchie EK et al. Decitabine in patients with newly diagnosed and relapsed acute myeloid leukemia. *Leuk. Lymphoma* 2013, Feb 7 [Epub ahead of print].
- 96- Rizzieri DA et al. Outcomes of patients who undergo aggressive induction therapy for secondary acute myeloid leukemia. *Cancer* 115 (2009): 2922-2929.
- 97- Robak T et al. Novel and emerging drugs for acute myeloid leukemia: pharmacology and therapeutic activity. *Curr. Med. Chem.* 18 (2011): 638-666.
- 98- Roboz GJ. Current treatment of acute myeloid leukemia. *Curr. Opin. Oncol.* 24 (2012): 711-719.
- 99- Rodriguez-Ariza A et al. VEGF targeted therapy in acute myeloid leukemia. *Crit. Rev. Oncol./Hematol.* 80 (2011): 241-256.
- 100- Röllig C et al. Long-term prognosis of acute myeloid leukemia according to the new genetic risk classification of the European LeukemiaNet recommendations: evaluation of the proposed reporting system. *J. Clin. Oncol.* 29 (2011): 2758-2765.
- 101- Rubnitz J. Childhood acute myeloid leukemia. *Curr. Treat. Options Oncol.* 9 (2008): 95-105.
- 102- Rubnitz JE et al. Combination of cladribine and cytarabine is effective for childhood acute myeloid leukemia: results of the St Jude AML97 trial. *Leukemia* 23 (2009): 1410-1416.
- 103- Rubnitz JE et al. Minimal residual disease-directed therapy for childhood acute myeloid leukaemia: results of the AML02 multicentre trial. *Lancet Oncol.* 11 (2010): 543-552.
- 104- Rubnitz JE et al. Acute myeloid leukemia. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 24 (2010): 35-63.
- 105- Sabty FA et al. Is there still a role for autologous stem cell transplantation in acute myeloid leukemia? *Neoplasma* 60 (2013): 167-173.
- 106- Sander A et al. Consequent and intensified relapse therapy improved survival in pediatric AML: results of relapse treatment in 379 patients of three consecutive AML-BFM trials. *Leukemia* 24 (2010): 1422-1428.
- 107- Scott E et al. Targeted signal transduction therapies in myeloid malignancies. *Curr. Oncol. Rep.* 12 (2010): 358-365.
- 108- Smith FO et al; Children's Cancer Group. Long-term results of children with acute myeloid leukemia: a report of three consecutive Phase III trials by the Children's Cancer Group: CCG 251, CCG 213 and CCG 2891. *Leukemia* 19 (2005): 2054-2062.
- 109- Song KW, Lipton J. Is it appropriate to offer allogeneic hematopoietic stem cell transplantation to patients with primary refractory acute myeloid leukemia? *Bone Marrow Transplant.* 36 (2005): 183-191.
- 110- Staffas A et al; Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO). Presence of FLT3-ITD and high BAALC expression are independent prognostic markers in childhood acute myeloid leukemia. *Blood* 118 (2011): 5905-5913.
- 111- Stasi R et al. Gemtuzumab ozogamicin in the treatment of acute myeloid leukemia. *Cancer Treat. Rev.* 34 (2008): 49-60.
- 112- Stein EM, Tallman MS. Remission induction in acute myeloid leukemia. *Int. J. Hematol.* 96 (2012): 164-170.
- 113- Stölzel F et al. Risk stratification using a new prognostic score for patients with secondary acute myeloid leukemia: results of the prospective AML96 trial. *Leukemia* 25 (2011): 420-428.
- 114- Sung L et al. Life-threatening and fatal infections in children with acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 34 (2012): e30-35.
- 115- Sztokowski T et al. Secondary acute myeloid leukemia - a single center experience. *Neoplasma* 57 (2010): 170-178.
- 116- Taga T et al. Continuous and high-dose cytarabine combined chemotherapy in children with Down syndrome and acute myeloid leukemia: Report from the Japanese Children's Cancer and Leukemia Study Group (JCCLSG) AML 9805 Down study. *Pediatr. Blood Cancer* 57 (2011): 36-40.
- 117- Teuffel O et al. Anthracyclines during induction therapy in acute myeloid leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Haematol.* 161 (2013): 192-203.
- 118- Thomas X et al. Outcome of treatment after first relapse in younger adults with acute myeloid leukemia initially treated by the ALFA-9802 trial. *Leuk. Res.* 36 (2012): 1112-1118.
- 119- Trifilio S et al. Idarubicin appears equivalent to dose-intense daunorubicin for remission induction in patients with acute myeloid leukemia. *Leuk. Res.* 37 (2013): 868-871.
- 120- Tsukimoto I et al. Risk-stratified therapy and the intensive use of cytarabine improves the outcome in childhood acute myeloid leukemia: the AML99 trial from the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *J. Clin. Oncol.* 27 (2009): 4007-4013.
- 121- Vardiman JW et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 114 (2009): 937-951.
- 122- Vellenga E et al; Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group (HOVON), Swiss Group for Clinical Cancer Research Collaborative Group (SAKK). Autologous peripheral blood stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Blood* 118 (2011): 6037-6042.
- 123- Verdeguer A et al. Genetic alterations in children and adolescents with acute myeloid leukaemia. *Clin. Transl. Oncol.* 12 (2010): 590-596.
- 124- von Neuhoff C et al. Prognostic impact of specific chromosomal aberrations in a large group of pediatric patients with acute myeloid leukemia treated uniformly according to trial AML-BFM 98. *J. Clin. Oncol.* 28 (2010): 2682-2689.
- 125- Watt TC, Cooper T. Sorafenib as treatment for relapsed or refractory pediatric acute myelogenous leukemia. *Pediatr. Blood Cancer* 2011, Nov 2 [Epub ahead of print].
- 126- Wiernik PH. FLT3 inhibitors for the treatment of acute myeloid leukemia. *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* 8 (2010): 429-436.
- 127- Xavier AC et al. Unique clinical and biological features of leukemia in Down syndrome children. *Expert Rev. Hematol.* 3 (2010): 175-186.
- 128- Zhu X et al. Novel agents and regimens for acute myeloid leukemia: 2009 ASH annual meeting highlights. *J. Hematol. Oncol.* 3 (2010): 17.
- 129- Zwaan CM et al; International BFM Study Group on Paediatric AML. Salvage treatment for children with refractory first or second relapse of acute myeloid leukaemia with gemtuzumab ozogamicin: results of a phase II study. *Br. J. Haematol.* 148 (2010): 768-776.
- 130- Breen KA et al. The pathogenesis and management of the coagulopathy of acute promyelocytic leukaemia. *Br. J. Haematol.* 156 (2012): 24-36.
- 131- Mantadakis E et al. A comprehensive review of acute promyelocytic leukemia in children. *Acta Haematol.* 119 (2008): 73-82.
- 132- Adès L et al. Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL): a comparison of French-Belgian-Swiss and PETHEMA results. *Blood* 111 (2008): 1078-1084.
- 133- Adès L et al. Is cytarabine useful in the treatment of acute promyelocytic leukemia? Results of a randomized trial from the European Acute Promyelocytic Leukemia Group. *J. Clin. Oncol.* 24 (2006): 5703-5710.
- 134- Creutzig U et al; AML-BFM Study Group. Favourable outcome of patients with childhood acute promyelocytic leukaemia after treatment with reduced cumulative anthracycline doses. *Br. J. Haematol.* 149 (2010): 399-409.
- 135- Fenaux P et al. Treatment of acute promyelocytic leukemia by retinoids. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 313 (2007): 101-128.
- 136- Ferrara F. Acute promyelocytic leukemia: what are the treatment options? *Expert Opin. Pharmacother.* 11 (2010): 587-596.
- 137- Gregory J, Feusner J. Acute promyelocytic leukemia in childhood. *Curr. Opin. Oncol. Rep.* 11 (2009): 439-445.
- 138- Kamimura T et al. Advances in therapies for acute promyelocytic leukemia. *Cancer Sci.* 102 (2011): 1929-1937.
- 139- Lo-Coco F, Ammatuna E. Front line clinical trials and minimal residual disease monitoring in acute promyelocytic leukemia. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 313 (2007): 145-156.
- 140- Mi J. Current treatment strategy of acute promyelocytic leukemia. *Front. Med.* 5 (2011): 341-347.
- 141- Sirulnik LA, Stone RM. Acute promyelocytic leukemia: current strategies for the treatment of newly diagnosed disease. *Clin. Adv. Hematol./Oncol.* 3 (2005): 391-397.
- 142- Yoo ES. Recent advances in the diagnosis and management of childhood acute promyelocytic leukemia. *Korean J. Pediatr.* 54 (2011): 95-105.
- 143- Grimwade D et al. Acute promyelocytic leukemia: a paradigm for differentiation therapy. *Cancer Treat. Res.* 145 (2010): 219-235.
- 144- Hu J et al. Long-term efficacy and safety of all-trans retinoic acid/arsenic trioxide-based therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106 (2009): 3342-3347.
- 145- Hu J. Arsenic in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: current status and future research direction. *Front. Med.* 5 (2011): 45-52.
- 146- Park JH, Tallman MS. Managing acute promyelocytic leukemia without conventional chemotherapy: is it possible? *Expert Rev. Hematol.* 4 (2011): 427-436.
- 147- Ravandi F et al. Effective treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab ozogamicin. *J. Clin. Oncol.* 27 (2009): 504-510.
- 148- Sanz MA, Lo-Coco F. Modern approaches to treating acute promyelocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 29 (2011): 495-503.
- 149- Sanz MA et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 113 (2009): 1875-1891.
- 150- Wang H et al. The efficacy and safety of arsenic trioxide with or without all-trans retinoic acid for the treatment of acute promyelocytic leukemia: a meta-analysis. *Leuk. Res.* 35 (2011): 1170-1177.
- 151- Zhou J et al. Single-agent arsenic trioxide in the treatment of children with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 115 (2010): 1697-1702.

