

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Atenção à Saúde
Departamento de Ações Programáticas Estratégicas

Câncer Relacionado ao Trabalho

Leucemia Mielóide
Aguda/Síndrome
Mielodisplásica
Decorrente da Exposição
ao Benzeno

Saúde do Trabalhador 8
Protocolos de Alta Complexidade

Série A. Normas e Manuais Técnicos



Brasília – DF
2006

© 2006 Ministério da Saúde.

Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica.

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: <http://www.saude.gov.br/bvs>
O conteúdo desta e de outras obras da Editora do Ministério da Saúde pode ser acessado na página:
<http://www.saude.gov.br/editora>

Série A. Normas e Manuais Técnicos

Tiragem: 1.ª edição – 2006 – 10.000 exemplares

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Atenção à Saúde

Departamento de Ações Programáticas Estratégicas

Área Técnica de Saúde do Trabalhador Esplanada dos

Ministérios, Edifício Sede, bloco G, sala 603

70058-900, Brasília – DF

Tels.: (61) 3315-2610

Fax: (61) 3226-6406

E-mail: cosat@saude.gov.br

Home page: www.saude.gov.br/trabalhador

Impresso no Brasil / Printed in Brazil

Organização da Série Saúde do Trabalhador:

Elizabeth Costa Dias

Marco Antônio Gomes Pérez

Maria da Graça Luderitz Hoefel

Texto:

Alexandre Gustavo Apa

Danilo Costa

Fátima Sueli Neto Ribeiro

Francisco Pedra

Gulnar de Azevedo Mendonça

Jorge Huet Machado

Marco Rego

Maria da Graça Luderitz Hoefel

Maria Kadma da Silva Carriço

Silvana Rubano B. Turci

Fluxograma:

Cláudio Juliano da Costa

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas.

Câncer relacionado ao trabalho : leucemia mielóide aguda – síndrome mielodisplásica decorrente da exposição ao benzeno / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2006.

48 p. : il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos) (Saúde do Trabalhador ; 8. Protocolos de Alta Complexidade)

ISBN 85-334-1143-X

1. Benzeno. 2. Leucemia mielocítica aguda. 3. Cuidados integrais de saúde. 4. Programa de saúde ocupacional. I. Título. II. Série.

NLM W 84.5

Catálogo na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2006/0446

Títulos para indexação:

Em inglês: Cancer Related to the Work: Leukemia-Acute Myeloid/Myelodysplastic Syndrome resulting from exposure to benzene

Em espanhol: Cáncer Relacionado ao Trabajo: Leucemia Mielóide Aguda/Síndromes Mielodisplásicas Ocasionados por la Exposición al Benceno

EDITORA MS

Documentação e Informação

SIA, trecho 4, lotes 540/610

CEP: 71200-040, Brasília – DF

Tels.: (61) 3233-1774/2020

Fax: (61) 3233-9558

Home page: <http://www.saude.gov.br/editora>

E-mail: editora.ms@saude.gov.br

Equipe Editorial:

Normalização: Karla Gentil

Revisão: Vânia Lucas e Lilian Assunção

Capa, projeto gráfico e diagramação: Fabiano Bastos

SUMÁRIO

Apresentação	5
1 Introdução	7
2 Câncer ocupacional	9
3 Exposição ao benzeno	10
4 Importância do protocolo	13
5 Escopo	14
5.1 Doença/condição	14
5.2 Tipo de protocolo/diretriz	14
5.3 Público-Alvo	14
5.4 Objetivos	14
5.5 População exposta	14
5.6 Notificação	15
6 Investigação diagnóstica	16
6.1 Métodos utilizados no diagnóstico das alterações hematológicas relacionadas ao benzeno	16
7 Tipos de complicações hematológicas relacionadas à exposição ao benzeno	17
7.1 Síndromes mielodisplásicas	17
7.1.1 Classificação	17
7.1.2 Sistema de Escore Prognóstico Internacional – IPSS	20
7.1.3 Diretrizes para o tratamento das síndromes mielodisplásicas	21
7.1.3.1 Terapia de suporte e monitorização	22
7.1.3.2 Terapia de baixa intensidade	23
7.1.3.3 Terapia de alta intensidade	23
7.2 Leucemia mielóide aguda	25
7.2.1 Classificação	25
7.2.2 Grupos de risco	27

7.2.3 Diretrizes para o tratamento de LMA,	27
7.2.3.1 Terapia pós-remissão,	29
7.2.3.2 Falência de indução,	30
7.2.3.3 Terapia de suporte e monitorização,	30
8 Vigilância e notificação,	32
Referências bibliográficas,	35
Anexos,	43
Anexo A,	43
Anexo B,	45
Anexo C,	47

APRESENTAÇÃO

A saúde, como direito universal e dever do Estado, é uma conquista do cidadão brasileiro, expressa na Constituição Federal e regulamentada pela Lei Orgânica da Saúde. No âmbito deste direito encontra-se a saúde do trabalhador.

Embora o Sistema Único de Saúde (SUS), nos últimos anos, tenha avançado muito em garantir o acesso do cidadão às ações de atenção à saúde, somente a partir de 2003 as diretrizes políticas nacionais para a área começam a ser implementadas.

Tais diretrizes são:

- Atenção Integral à Saúde dos Trabalhadores;
- Articulação Intra e Intersetoriais;
- Estruturação de Rede de Informações em Saúde do Trabalhador;
- Apoio ao Desenvolvimento de Estudos e Pesquisas;
- Desenvolvimento e Capacitação de Recursos Humanos;
- Participação da Comunidade na Gestão das Ações em Saúde do Trabalhador.

Entre as estratégias para a efetivação da Atenção Integral à Saúde do Trabalhador, destaca-se a implementação da Rede Nacional de Atenção Integral à Saúde do Trabalhador (BRASIL, 2005), cujo objetivo é integrar a rede de serviços do SUS voltados à assistência e à vigilância, além da notificação de agravos à saúde relacionados ao trabalho em rede de serviços sentinela (BRASIL, 2004)¹.

¹ Os agravos à saúde relacionados ao trabalho, de notificação compulsória que constam na Portaria n.º 777/04 são: acidentes de trabalho fatais, com mutilações, com exposição a materiais biológicos, com crianças e adolescentes, além dos casos de dermatoses ocupacionais, intoxicações por substâncias químicas (incluindo agrotóxicos, gases tóxicos e metais pesados), Lesões por Esforços Repetitivos (LER) e Distúrbios Osteomusculares Relacionados ao Trabalho (Dort), pneumoconioses, Perda Auditiva Induzida por Ruído (Pair) e câncer relacionado ao trabalho.

Com o intuito de atender os trabalhadores com suspeita de agravos à saúde relacionados ao trabalho, incluindo os procedimentos compreendidos entre o primeiro atendimento até a notificação, esta série de publicações “*Complexidade Diferenciada*” oferece recomendações e parâmetros para seu diagnóstico, tratamento e prevenção.

Trata-se, pois, de dotar o profissional do SUS de mais um instrumento para o cumprimento de seu dever enquanto agente de Estado, contribuindo para melhoria da qualidade de vida dos trabalhadores e, por conseguinte, para a garantia de seu direito à saúde.

Ministério da Saúde
Área Técnica de Saúde do Trabalhador

1 INTRODUÇÃO

A presente diretriz configura uma contribuição coordenada pelo Instituto Nacional do Câncer (Inca), associado a pesquisadores e profissionais com notória experiência nas áreas de prevenção, assistência e vigilância do câncer. Visa contribuir com os serviços de saúde na abordagem do câncer como um evento decorrente da exposição a agentes cancerígenos presentes no ambiente de trabalho.

Inúmeros trabalhadores brasileiros estão freqüentemente expostos a agentes hematotóxicos, mas são raras as orientações sobre a abordagem clínico assistencial que visam à atenção integral ao trabalhador, seja no ambiente de trabalho, seja no momento de demandar assistência.

O sistema de saúde brasileiro carece de subsídios para uma abordagem inicial do câncer, enquanto um agravo ampliado e relevante para a saúde pública, e que deve ser enfrentado de forma integrada por várias instâncias do poder público e da sociedade em geral.

A leucemia mielóide aguda e a síndrome mielodisplásica decorrente da exposição ocupacional ao benzeno e derivados caracteriza-se pela submissão compulsória direta ou indiretamente aos fatores desencadeantes, o que demanda especial atenção das políticas de saúde pública. As precárias condições de trabalho, o desconhecimento dos riscos e a falta de alternativas de empregos remetem ao poder público a responsabilidade de promover a saúde no contexto do desenvolvimento econômico sem a possibilidade de uma crítica dos efeitos à saúde.

Assim ocorreu com a industrialização e, nas últimas décadas, com a tecnologia química. Portanto, é fundamental que haja a pactuação entre o poder público, as empresas e os trabalhadores dos setores em que ainda se utiliza o benzeno para que haja redução gradual dos valores de referência tecnológicos.

O Ministério da Saúde, por meio da Área Técnica de Saúde do Trabalhador (Cosat) e do Inca, está sensível a esta necessidade e propôs, por intermédio dos protocolos, articular o poder público na abordagem do câncer, no que tange aos seus fatores causais relacionados ao trabalho. De fato, no ambiente de trabalho, é possível intervir de forma inequívoca no controle da exposição, seja pelo caráter bem-delimitado da população, seja pelo potencial técnico de monitorar e reduzir estes riscos. Assim, entende-se que enfrentar a exposição decorrente das atividades laborais pode auxiliar na identificação e posterior redução do componente trabalho enquanto fator de risco para a segunda causa de óbito da população brasileira após os 40 anos.

Entre os objetivos deste documento, estão orientações para o SUS sobre identificação, diagnóstico, tratamento de pacientes e encaminhamento dos casos confirmados da exposição decorrente do trabalho para o sistema de vigilância. Constitui uma oportunidade de harmonizar a abordagem de assistência de alta complexidade com a atenção básica em saúde, objeto de outras diretrizes do Ministério da Saúde, especialmente as de benzenismo e a de Vigilância em Saúde do Trabalhador.

Com o objetivo de permitir maior clareza e definição das diretrizes diagnósticas e terapêuticas, fez-se a opção de reservar para outros protocolos a explicitação de outras etiologias para este mesmo grupo de patologias, e, além disso, de outros cânceres relacionados ao trabalho.

Esta opção está contemplada na programação adotada pelo Ministério da Saúde/Área Técnica de Saúde do Trabalhador, ao preparar uma série de protocolos com o objetivo de apoiar as ações que deverão ser adotadas pelos serviços de saúde.

Esta diretriz foi submetida à consulta pública, pelo *site* do Ministério da Saúde mas não está inviabilizada a possibilidade de incorreções que o curto espaço de tempo imprimiu a uma produção tão densa, que contou com o esforço voluntário, e culminou com profícuas discussões interdisciplinares e pluriinstitucionais.

2 CÂNCER OCUPACIONAL

O câncer ocupacional é decorrente da exposição a agentes químicos, físicos ou biológicos classificados como carcinogênicos, presentes no ambiente de trabalho. Para a Occupational Safety and Health Administration:

[...]um potencial carcinogênico ocupacional significa qualquer substância, combinação ou mistura de substâncias, que causam um aumento da incidência de neoplasias benignas ou malignas, ou uma substancial diminuição do período de latência entre a exposição e o aparecimento da doença em humanos ou em um ou mais mamíferos de experimentação como resultado de exposição por via oral, respiratória ou dérmica, ou qualquer outra exposição que resulte na indução de tumor em um local diferente do local de administração. Esta definição também inclui qualquer substância que seja metabolizada em carcinogênicos ocupacionais pelos mamíferos (HUNTER, 1989).

A proporção de casos de câncer atribuída a exposições ocupacionais é variável, entre 4 e 40%, dependendo do tipo de tumor e metodologia empregada. Nos países industrializados, a exposição a cancerígenos parece ser maior nos trabalhadores dos países em desenvolvimento, como decorrência de procedimentos precários de segurança e do uso de tecnologia obsoleta (RIBEIRO; WÜNSCH FILHO, 2004).

No Brasil, a legislação específica do Ministério do Trabalho e Emprego reconhece como agentes cancerígenos, apenas cinco substâncias: benzeno, 4-aminodifenil, benzidina, beta-naftilamina e 4-nitrodifenil. Porém, agentes reconhecidamente cancerígenos, como radiação ionizante, amianto e a sílica, estão entre as que possuem exposições toleradas. Desta forma, adota-se no País a concepção de “níveis seguros” para a exposição ocupacional a maior parte dos cancerígenos, o que conflita com o atual conhecimento científico sobre carcinogênese, que não reconhece limites seguros para a exposição do trabalhador aos agentes cancerígenos (RIBEIRO; WÜNSCH FILHO, 2004).

3 EXPOSIÇÃO AO BENZENO

Benzeno é um hidrocarboneto aromático encontrado no estado líquido incolor, lipossolúvel, volátil, inflamável, de odor característico, perceptível a concentrações de 12ppm, cuja fórmula molecular é C_6H_6 , CAS 71-43-2, ONU n.º 1.114.

O uso do benzeno aumentou muito a partir de 1910, quando passou a ser empregado na fabricação de borracha e de tolueno, que era matéria-prima usada na confecção de explosivos usados na Primeira Guerra Mundial. O benzeno também é encontrado na indústria do couro, adesivos e colas, tintas, limpeza a seco, produtos derivados de petróleo, metalurgia e siderurgia e na fabricação de veículos automotores.

A exposição ao benzeno pode causar intoxicação aguda e crônica. O benzeno é um agente mielotóxico regular, leucemogênico e cancerígeno até mesmo em doses inferiores a 1ppm. Estima-se que o risco para carcinogênese é de 2×10^{-4} (MACHADO, 2003). Não existem sinais e sintomas patognomônicos da intoxicação. O quadro clínico de toxicidade ao benzeno pode se caracterizar pelo comprometimento da medula óssea, sendo a causa básica de diversas alterações hematológicas. Os órgãos hematopoiéticos como a medula óssea são muito sensíveis ao benzeno e este malefício tem sido usado como base para a construção da regulamentação do uso deste composto.

Os sinais e sintomas mais frequentes de intoxicação por benzeno são astenia, mialgia, sonolência, tontura e infecções repetidas. Os dados hematológicos mais relevantes são neutropenia, leucopenia, eosinofilia, linfocitopenia, monocitopenia, macrocitose, pontilhado basófilo, pseudo Pelger e plaquetopenia.

O diagnóstico de benzenismo, de natureza ocupacional, é eminentemente clínico e epidemiológico, fundamentando-se na história da exposição ocupacional e na observação de sinais e sintomas clínicos e la-

boratoriais. Em trabalhadores potencialmente expostos ao benzeno, todas as alterações hematológicas devem ser valorizadas, investigadas e justificadas.

A exposição ambiental e ocupacional ao benzeno tem sido objeto de controle no âmbito mundial, dada a sua característica de contaminante universal e seus potenciais efeitos à saúde. É considerada a quinta substância de maior risco, segundo os critérios do Programa das Nações Unidas de Segurança Química

O Instituto Nacional do Câncer Americano acompanha uma coorte composta por 80 mil trabalhadores expostos a benzeno na China, onde foi avaliado o aumento de risco de câncer.

No Brasil, foi adotado um conceito de valor de referência tecnológico (VRT-MPT) que se refere a concentrações ambientais, não representando limites seguros de exposição para a saúde. Adotou-se que será de 2,5ppm para as indústrias siderúrgicas e de 1,0ppm para as indústrias de petróleo, química e petroquímica, a partir da celebração do Acordo Nacional do Benzeno criado pela Portaria n.º 14, de 1995 do Ministério do Trabalho e do Emprego.

Para identificar possíveis fontes de exposição ao benzeno na história pregressa do paciente, o primeiro passo é investigar a presença de algum agente carcinogênico nas atividades ocupacionais anteriores. Deve-se reconstruir a história ocupacional, de preferência do primeiro para o último emprego, buscando-se, inicialmente para cada um, a possibilidade de exposição a qualquer agente carcinogênico. Para tanto, deve-se vencer obstáculos como:

- 1) A variabilidade da memória do paciente, cujas respostas podem alternar a extremos, inclusive em entrevistas com o mesmo indivíduo tomadas em momentos diferentes.
- 2) O desconhecimento do agente químico, sua presença no ambiente de trabalho, sua importância na determinação de danos à saúde.

de, muitas vezes gerados por interesses na gestão do trabalho em manter os riscos ocultos em rótulos, nomes genéricos, ou outros expedientes como o de trabalhos temporários executados em ambientes contaminados.

- 3) Os nomes diferentes usados para os produtos utilizados, para as profissões/ocupações e para os processos de trabalho, variações da nomenclatura oficial, comercial e os jargões.
- 4) A instabilidade econômica da realidade brasileira, que leva à intensa rotatividade de mão-de-obra, acarretando mudanças frequentes de empregos para os trabalhadores, ou o exercício simultâneo de ocupações, significando exposições múltiplas, por vezes, em atividades com perfis bastante heterogêneos.
- 5) As migrações, que levam as pessoas a adoecer e buscar contato com os serviços de saúde já distantes dos locais onde se expuseram.
- 6) A possibilidade de exposição fora do ambiente de trabalho. Especialmente para as patologias descritas neste protocolo, o que dificulta muito o longo intervalo de tempo entre exposição e efeito, obrigando a historiar exaustivamente no passado profissional do trabalhador.

Como primeiro passo, o médico deve buscar reconstruir os cenários em que o indivíduo viveu sua vida profissional e não apenas a profissão ou a função atual. É útil a recomendação de solicitar ao paciente que descreva um dia de trabalho rotineiro.

Uma estratégia oportuna pode ser considerar a ocupação exercida por mais tempo e para esta é importante perguntar, com interesse, detalhes sobre a atividade do trabalhador: o que, como, quando, onde, com quem, durante quanto tempo, a pessoa faz o que está relatando. Os dados podem ser complementados com informações obtidas por outras fontes: familiares, colegas, empregadores, sindicatos e unidades de saúde locais.

Isso traz a dimensão de uma tarefa que requer um esforço ativo, e mais, de natureza necessariamente coletiva, realizada pelo médico em conjunto com outros profissionais que compartilhem dessa responsabilidade.

4 IMPORTÂNCIA DO PROTOCOLO

O objetivo principal na preparação deste material é subsidiar o Sistema Único de Saúde como um todo mas, por se tratar de um protocolo clínico específico para o diagnóstico e tratamento de leucemia mielóide aguda e síndromes mielodisplásicas decorrentes da exposição ao benzeno e derivados, ele é direcionado para as ações da assistência que deverão ser prestadas pelos serviços de saúde de alta complexidade aos trabalhadores, cuja etiologia está relacionada à exposição ao benzeno.

Este protocolo pretende oferecer aos profissionais responsáveis pelo cuidado médico orientações técnicas e epidemiológicas no sentido de buscar na história pessoal e profissional do trabalhador dados, informações, ou mesmo indícios de contato com o benzeno. Em especial, os médicos oncologistas e hematologistas que trabalham nos hospitais especializados em câncer, como os Cacons, (Cf. Portaria Ministério da Saúde n.º 3.535/GM, de 2/9/1998), e os lotados nos Centros de Referência em Saúde do Trabalhador.

O adequado registro do histórico ocupacional é uma das maiores dificuldades para o estabelecimento do nexo entre a ocupação e a exposição a cancerígenos. Por este motivo, estimula-se, neste documento, o registro detalhado da história ocupacional do paciente. A investigação de possíveis exposições ocupacionais pregressas também será útil para o esclarecimento do caso individual e poderá contribuir na reunião de elementos que ajudarão a identificar as possíveis fontes de contato no conjunto dos trabalhadores e colaborar com a estruturação de ações para a proteção coletiva.

5 ESCOPO

5.1 Doença/condição

Síndrome mielodisplásica e leucemia mielóide aguda (LMA) do adulto.

5.2 Tipo de protocolo/diretriz

Diagnóstico e tratamento.

5.3 Público-Alvo

Hematologistas e médicos especialistas em medicina do trabalho.

5.4 Objetivos

Oferecer recomendações para o diagnóstico e tratamento das síndromes mielodisplásicas e leucemia mielóide aguda.

5.5 População exposta

Um excesso de leucemias tem sido relatado em grupos de trabalhadores expostos a benzeno e seus derivados homólogos (metilbenzeno, dimetilbenzeno, isopropilbenzeno), à radiação ionizante, a campos eletromagnéticos, a gases de exaustão de motores, a fluidos de motores, a óxido de etileno, inseticidas e herbicidas, a solventes orgânicos, a produtos derivados de petróleo (inclusive a gasolina) e a estireno.

Estudos de exposição ocupacional, realizados na União Européia entre 1990 e 1997 (KAUPPINEN, TOIKKANEN; PUKKALA, 1998), identificaram como principais fontes de exposição ao benzeno os seguintes setores industriais: indústria química, do petróleo, de plástico, de madeira, metalurgia e siderurgia, comércio atacadista e varejista e o transporte terrestre.

Possíveis formas de exposição podem ocorrer no uso industrial, por emissões industriais, vapor de gasolina, por fumaça de exaustão de veículos, por fumaça de cigarro, por contaminação de água, entre outros.

No Brasil, o uso do benzeno vem sendo restringido e é especialmente acompanhado pelo Acordo Nacional do Benzeno junto a empresas que utilizam, manipulam, armazenam ou transportam o benzeno e suas misturas em correntes com concentrações acima de 1% em volume. O benzeno ainda pode ser encontrado como contaminante em produtos manipulados em outras atividades, tais como tintas, solventes de borracha, gasolina. É importante destacar o papel do benzeno como contaminante em solventes (RDC publicada pela Anvisa n.º 252, de 2003) (BRASIL, 2003).

Assim, dados os inúmeros processos produtivos em que o benzeno pode estar presente, as diversas formas físicas, a ampla utilização como coadjuvante em inúmeras indústrias e a identificação da exposição é uma tarefa complexa que requer sensibilização freqüente para a sua identificação.

5.6 Notificação

Todo caso de acidente de trabalho fatal, mutilante ou envolvendo crianças e adolescentes menores de 18 anos é passível de notificação compulsória pelo SUS, segundo parâmetro da Portaria MS/GM//N.º 777, de 28 de abril de 2004. Da mesma forma, toda ocorrência deve ser comunicada à Previdência Social, por meio de abertura de Comunicação de Acidente de Trabalho (CAT).

6 INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA

Deve-se investigar os pacientes expostos ao benzeno e/ou seus derivados com risco comprovado e que apresentem no hemograma anemia e/ou leucopenia, e/ou trombocitopenia, sem outra causa aparente, com ou sem a presença de macrocitose. O achado de células imaturas no sangue periférico indicam a possibilidade de desenvolvimento de um quadro leucêmico.

6.1 Métodos utilizados no diagnóstico das alterações hematológicas relacionadas ao benzeno

Procedimentos necessários para *suspeição* diagnóstica:

- documentação donexo causal (risco ocupacional) – anamnese ocupacional;
- hemograma completo com plaquetometria e contagem de reticulócitos;
- hematoscopia.

Procedimentos necessários para *confirmação* diagnóstica:

- mielograma e citoquímica incluindo a coloração para o ferro;
- biópsia de medula óssea;
- citometria de fluxo do material medular nos casos suspeitos de leucemia aguda;
- citogenética do material obtido por meio do mielograma.

Procedimentos utilizados para *diagnóstico diferencial*:

- provas de função hepática;
- dosagem de hemoglobina fetal em crianças;
- sorologias virais (hepatite A, B e C; HIV 1 e 2; CMV e HTLV1);
- provas reumáticas de triagem (FAN e anti-DNA);
- dosagem de B12 e ácido fólico séricos;
- teste de HAM, caso disponível, complementar com citometria de fluxo para as proteínas de ancoragem eritrocitária (anti-CD55 e anti-CD59);
- em caso de HAM positivo ou déficit das proteínas de ancoragem eritrocitária, pesquisar hemossiderinúria.

7 TIPOS DE COMPLICAÇÕES HEMATOLÓGICAS RELACIONADAS À EXPOSIÇÃO AO BENZENO

7.1 Síndromes mielodisplásicas

Caracterizada pela presença de hematopoiese ineficaz, geralmente expressa por citopenia(s) periférica(s) em uma medula hiperclular, embora possa ser às vezes hipocelular (variante hipoplásica), com a existência de anormalidades de diferenciação celular, em pelo menos uma das três linhagens hematopoiéticas mielóides e cuja propensão para evolução em leucemia mielóide aguda varia conforme os subtipos encontrados.

7.1.1 Classificação

1) Classificação FAB – French-American-British Cooperative Group (NAND; GODWIN, 1988)

Classificação elaborada por um grupo cooperativo francês, inglês e americano em 1982, visando agrupar as síndromes mielodisplásicas conforme o número de blastos, sideroblastos e monócitos, separando em entidades distintas quanto a características clínicas e prognóstico.

FAB-subtipo	Blastos na MO (%)	Blastos no sangue periférico (%)	Bastonete de Auer	Monocitose > 1000/ml ³ no sangue periférico	Eritroblastos com anel sideroblástico > 15% das células. Eritróides nucleadas
RA	< 5	< 1	–	–	–
RARS	< 5	< 1	–	–	+
RAEB	5 a 20	< 5	–	–	+ ou –
RAEB-T	21 a 30	5	+ ou –	+ ou –	+ ou –
LMMC	< 20	< 5	–	+	+ ou –

RA-Anemia refratária, RARS-Anemia refratária com sideroblastos em anel, RAEB-Anemia refratária com excesso de blastos, RAEB-T-Anemia refratária com excesso de blastos em transformação e LMMC-Leucemia mielomonocítica crônica.

a) Variantes clínicas

São as formas clínicas que não preenchem os critérios da classificação FAB.

b) Variante hipoplásica (NAND; GODWIN, 1988; MICHELS et al., 1985)

Corresponde aproximadamente 10 a 15% dos casos. A sua diferenciação da aplasia de medula óssea ou da forma hipoplásica da leucemia mielóide aguda é por vezes difícil. A presença de alterações citogenéticas típicas das síndromes mielodisplásicas (deleção do cromossoma 5, deleção do cromossoma 7, deleção do braço longo do cromossoma 5, deleção do braço longo do cromossoma 7 e trissomia do cromossomo 8), sugerem fortemente o diagnóstico.

c) Variante com mielofibrose (VARDIMAN; LEBEU; ALBEIN, 1985;

PUGH et al., 1985) Corresponde a menos de 15% dos casos, sendo mais freqüente em sua forma secundária onde ocorre em até 50% dos casos. Caracteriza-se por um curso mais agressivo, geralmente associado à pancitopenia, à ausência de organomegalias, à anisopoiquilocitose periférica, à presença de medula óssea hipocelular com fibrose significativa (maior que 30% da área seccional), a dispoiese das três linhagens hematopoiéticas medulares e ao aumento do número de blastos mielóides na medula óssea. A sua diferenciação de doenças mieloproliferativas crônicas (LMC, P. Vera, Trombocitemia essencial e mielofibrose com metaplasia mielóide agnôgena), síndrome mielotísica secundária e leucemia mielóide aguda megacariocítica (FAB M7) se faz necessária.

d) Leucemia mielóide crônica atípica síndrome de superposição (FITZGERALD et al., 1987; BURNETT et al., 1998)

Apresenta características, tanto das síndromes mieloproliferativas, quanto das síndromes mielodisplásicas: dispoiese medular, soma de mielócitos mais promielócitos maior de 10% na medula óssea, monocitose, anemia e/ou trombocitopenia, porém com porcentagem baixa de basófilos no sangue periférico. A ausência do cromossoma Philadelphia t(9;22) e do produto do seu rearranjo gênico (BCR-ABL) por método de análise molecular se faz indispensável.

Apesar de sua utilidade, esta classificação não é capaz de englobar todos os casos, principalmente aqueles ditos secundários (síndromes mielodisplásicas não classificadas).

2) Classificação da World Health Organization (WHO) para neoplasias hematopoiéticas mielóides agudas realizada em 2001

Em 2001 foi publicada uma nova classificação pela World Health Organization (WHO) para as neoplasias hematopoiéticas mielóides e linfóides. Em relação às síndromes mielodisplásicas, a nova classificação promoveu as seguintes modificações:

- O percentual de 20% de blastos na medula óssea ou sangue periférico, caracteriza leucemia mielóide aguda, com isso, fica extinto na classificação FAB o subgrupo anemia refratária com excesso de blastos em transformação;
- Os subgrupos anemia refratária e anemia refratária com sideroblastos foram reclassificados em cinco subgrupos, dependendo do grau de envolvimento das linhagens celulares e alterações citogenéticas;
- A anemia refratária com excesso de blastos (Areb) foi dividida em dois grupos dependendo do percentual de blastos na medula óssea;
- A LMMC passou a pertencer a um novo grupo de doenças mieloproliferativas/mielodisplásicas

CLASSIFICAÇÃO	CARACTERÍSTICAS NO SANGUE PERIFÉRICO	CARACTERÍSTICAS NA M.O.
Anemia Refratária (AR)	Anemia e ausência de blastos	Displasia eritróide, <15% de sideroblastos em anel e <5% de blastos.
Anemia Refratária com Sideroblastos em Anel (RARS)	Anemia e ausência de blastos	Displasia eritróide, 15% ou + de sideroblastos em anel e <5% de blastos.
Citopenia Refratária com Displasia Multilinear (RCMD)	Citopenias, nenhum ou raros blastos, ausência de bastonetes de Auer, <1.000 monócitos /dl	Displasia em 10% ou + de células em 2 ou + linhagens mielóides <5% de blastos, ausência de bastonetes de Auer e <15% de sideroblastos em anel.

continua

continuação

CLASSIFICAÇÃO	CARACTERÍSTICAS NO SANGUE PERIFÉRICO	CARACTERÍSTICAS NA M.O.
Citopenia Refratária com Displasia Multilinear e Sideroblastos em Anel (RCMD-RS)	Citopenias, nenhum ou raros blastos, ausência de bastonetes de Auer, <1.000 monócitos /dl	Displasia em 10% ou + de células em 2 ou + linhagens mielóides, <5% de blastos, ausência de bastonetes de Auer e >15% de sideroblastos em anel.
Anemia Refratária com Excessos de Blastos 1 (RAEB-1)	Citopenias, <5% de blastos, ausência de bastonetes de Auer, <1.000 monócitos /dl	Displasia multilinear ou unilinear, 5 a 10 % de blastos e ausência bastonetes de Auer.
Anemia Refratária com Excesso de Blastos 2	Citopenias, 5 a 19% de blastos, ausência de bastonetes de Auer, <1.000 monócitos /dl	Displasia multilinear ou unilinear, 10 a 19% de blastos e ± bastonetes de Auer.
Síndrome Mielodisplásica, Não Classificada	Citopenias, nenhum ou raros blastos, ausência de bastonetes de Auer	Displasia unilinear em granulócitos ou megacariócitos, ausência de bastonetes da Auer.
MDS Associada com Deleção Isolada (5q)	Anemia, <5% blastos, plaquetas normais ou aumentadas	Megacariócitos com núcleo hipolobulado normais ou aumentados, <5% de blastos, ausência de bastonetes de Auer e deleção isolada 5q.

7.1.2 Sistema de Escore Prognóstico Internacional – IPSS (GREENBERG *et al.*, 1997; GREENBERG, 2000; TRICOT *et al.*, 1985a)

Este sistema foi criado por Greenberg et al com o objetivo de estratificar os grupos de risco em relação à sobrevida global e tendência à evolução para a leucemia mielóide aguda. A inclusão do fator idade foi o único que, associado ao índice prognóstico internacional, implicou numa melhor avaliação da sobrevida global sem, contudo, influenciar a tendência à evolução para a leucemia mielóide aguda.

Pontuação	0	0,5	1,0	1,5	2,0
Blastos na M.O.(%)	<5	5 a 10		11 a 20	21 a 30
Cariótipo	bom	intermediário	ruim		
Citopenias	0 a 1	2 a 3			

Grupo de Risco	Pontuação
Baixo	0
Intermediário I	0,5 a 1
Intermediário II	1,5 a 2
Alto	2,5

Cariótipos:

Cariótipo de baixo risco: normal, deleção do cromossoma y, deleção do braço longo do cromossoma 5 ou deleção do braço longo do cromossoma 20.

Cariótipo de risco intermediário: todas as demais alterações citogenéticas.

Citopenias: neutrófilos $< 1.800/\text{mm}^3$ ou plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$ ou hemoglobina $< 10\text{g/dl}$.

Cariótipo de risco alto: alterações complexas (>3) ou alterações citogenéticas envolvendo o cromossoma 7.

Risco adicional: biópsia de medula óssea com a localização anormal de precursores imaturos.

7.1.3 Diretrizes para o tratamento das síndromes mielodisplásicas

O tratamento da síndrome mielodisplásica se baseia na estratificação por grupos de risco, por meio de critérios que levam em conta o escore prognóstico internacional, performance *status*, faixa etária e em co-morbididades pré-existentes. De acordo com estes fatores, o paciente será direcionado a uma das seguintes propostas terapêuticas: terapia de suporte, terapia de baixa intensidade (quimioterapia em baixas doses ou tratamento utilizando modificadores biológicos), terapia de alta intensidade, ou seja, quimioterapia em altas doses ou protocolos similares aos utilizados na fase de indução da leucemia mielóide aguda e transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). O TCTH pode ser dos tipos: autólogo, alogênico com doador relacionado ou alogênico com doador não relacionado.

Os pacientes estão aptos a se submeter a TCTH, desde que não possuam co-morbididades que contra-indiquem o procedimento, caso tenham idade inferior a 70 anos para os transplantes autólogos, inferior a 60 anos para os transplantes alogênicos com doador relacionado ou inferior a 55 anos para os transplantes alogênicos com doador não relacionado. Faz-se necessário, que os pacientes diagnosticados sejam encaminhados para unidades hospitalares especializadas (Cacon) para que se proceda ao plano terapêutico adequado para cada caso.

7.1.3.1 Terapia de suporte e monitorização

Este plano terapêutico consiste na monitorização clínica e no suporte psicossocial, visando manter a qualidade de vida do paciente. O tratamento deverá incluir transfusões de hemácias para anemia sintomática ou transfusão de plaquetas quando houver trombocitopenia grave ou sangramento. Ácido aminocapróico ou outros agentes antifibrinolíticos deverão ser considerados em casos com sangramentos refratários as transfusões de plaquetas ou nos pacientes com trombocitopenia profunda.

Para reduzir o risco de acúmulo excessivo de ferro em pacientes submetidos a um grande número de transfusões de hemácias (geralmente mais de 20 a 40 unidades), terapia quelante de ferro deverá ser iniciada (JENSEN, P. D.; JENSEN, J. M.; ELLEGAARD, 1992; OLIVIERI; BRITTENHAM, 1997) pela aplicação subcutânea de desferroxamina à noite. Este tratamento também está indicado em pacientes com níveis séricos de ferritina superiores a 2.500 mcg/l ou de forma antecipada nos pacientes que estejam necessitando de transfusões de hemácias recorrentes. O uso de eritropoetina deve ser considerado para melhorar a anemia (HELLSTROM-LINDBERG, 1995). Nos pacientes neutropênicos com infecções bacterianas resistentes ou recorrentes, a terapia de suporte com citoquinas hematopoiéticas, como os fatores estimulantes de colônia de granulócitos (G-CSF) ou de granulócitos e monócitos (GM-CSF) deverá ser considerada (HELLSTROM-LINDBERG et al., 1998; GREENBERG, 1997).

Não é recomendada a descontaminação intestinal rotineira ou tratamento antibiótico profilático durante a terapia de indução ou consolidação. Contudo, fatores de crescimento devem ser considerados para aqueles pacientes acima de 60 anos, durante a terapia de indução, se os pacientes estiverem hipoplásicos (ROWE et al., 1995).

7.1.3.2 Terapia de baixa intensidade

Este tipo de terapia inclui, como forma de tratamento, a quimioterapia em baixas doses ou a utilização de modificadores de resposta biológica. Um dos agentes utilizados como quimioterapia em baixas doses é o hipometilante 5-azacitidina que, em um estudo fase III (SILVERMAN et al., 2002), mostrou reduzir o risco de transformação leucêmica, melhorar a qualidade de vida e, num grupo de pacientes, aumentar a sobrevida. Respostas hematológicas ao tratamento foram observadas em 60% dos pacientes utilizando 5-azacitidina como forma de tratamento para a síndrome mielodisplásica.

Os agentes modificadores biológicos utilizados como terapia de baixa intensidade incluem globulina anti-timócito, ciclosporina, talidomida, CC5013 (Revlimid) e proteína de fusão anti-receptor de TNF. Todos estes agentes mostraram alguma eficácia em estudos fase I e II, contudo, ainda não estão disponíveis como forma de tratamento fora de protocolos de estudo clínico (GREENBERG, 2000; MOLLDREM et al., 1997). O uso de terapia antiimune mostrou em alguns estudos iniciais ter eficácia em pacientes com síndrome mielodisplásica e hipoplasia medular, citogenética normal, doença de baixo risco e a presença de clone PNH ou de histocompatibilidade HLA_DR 15 (SAUNTHARARAJAH et al., 2002).

7.1.3.3 Terapia de alta intensidade

Inclui como forma de tratamento a quimioterapia de indução em altas doses ou TCTH. Estudos comparativos recentes não mostraram diferenças estatisticamente relevantes entre os regimes de quimioterapia em altas doses, incluindo os esquemas baseados em idarrubici-

na, citarabina, fludarabina e topotecan (GREENBERG, 2000; TRICOT; BOOGAERTS, 1986; ESTEY et al., 2001).

O agente hipometilante decitabina (5-aza-2'desoxicitidina) apresenta boa resposta terapêutica nos pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco, embora aproximadamente 30% dos pacientes desenvolvem resposta citogenética (LUBBERT et al., 2001). A taxa de resposta global a este quimioterápico foi de 49%, com 64% de taxa de resposta nos pacientes com escore prognóstico internacional de alto risco.

Novos estudos estão sendo realizados visando determinar a eficácia desta droga em baixas doses com aplicação subcutânea como opção terapêutica de baixa intensidade. TCTH halogênio de doador relacionado é a forma de tratamento de escolha em alguns pacientes com síndrome mielodisplásica, particularmente os com doença de alto risco. O TCTH autólogo vem sendo considerado como forma terapêutica em alguns estudos (ANDERSON; THOMAS, 1997; NEVILL et al., 1998; DE WITTE et al., 1990).

A época em que o transplante deva ser realizado, ainda não está bem estabelecida, se antes ou depois de alcançada a remissão após a quimioterapia de indução (DE WITTE et al., 2001). Um estudo recente sugere a realização imediata de transplante nos pacientes menores de 60 anos com alto risco e Int-2, enquanto os pacientes com risco baixo ou Int-1 se beneficiariam com o transplante após a progressão da doença (CUTLER et al., 2004).

7.2 Leucemia mielóide aguda

A leucemia mielóide aguda (LMA) é caracterizada pela presença de células imaturas (blastos) na medula óssea e/ou sangue periférico, em percentual maior ou igual a 20% em relação às células nucleadas, mostrando diferenciação mielóide comprovada (citoquímica e/ou imunofenotipagem), geralmente expressa num contexto de citopenia(s) periférica, de início rápido. Em adição, os pacientes com anormalidades citogenéticas recorrentes, de origem clonal t(8:21), (q22;q22), inv(16)(p13;q22) ou t(16:16), (p13;q22) e t(15:17)(q22;q12) devem ser consideradas como LMA, independente do número de blastos percentual (HARRIS et al., 1999).

7.2.1 Classificação

1) Classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) para neoplasias hematopoiéticas mielóides agudas adotada a partir de 2001 (HARRIS et al., 1999).

- LMA com anomalias genéticas recorrentes;
- LMA com t(8;21)(q22;q22), (AML1/ETO);
- LMA com eosinófilos anormais na M.O. e inv(16)(p13;q22) ou t(16;16)(p13;q22), (CBFβ/myh11);
- Leucemia promielocítica aguda com t(15;17)(q22;q12), (PML/RARα) e variantes;
- LMA com anomalias 11q23 (MLL);
- LMA com displasia multilinear;
- Pacientes com MDS ou MDS/MPD;
- Pacientes sem antecedentes de MDS ou MDS/MPD, porém, com displasia de pelo menos 50% em 2 ou + linhagens mielóides;
- LMA e síndromes mielodisplásicas relacionadas a tratamentos;
- Relacionada a radiação/agente alquilante;
- Relacionada a inibidor da topoisomerase II (alguns podem ser linfóides).

Outras:

- LMA ainda não classificada;
- LMA minimamente diferenciada;
- LMA sem maturação;
- LMA com maturação;
- Leucemia mielomonocítica;
- Leucemia monoblástica/monocítica aguda;
- Leucemia eritróide aguda (eritróide/mielóide e eritroleucemia pura);
- Leucemia megacarioblástica aguda;
- Leucemia basofílica aguda;
- Panmielose aguda com mielofibrose;
- Sarcoma mielóide.

2) Classificação antiga – FAB – French-American-British Cooperative Group (GREENBERG, 2000)

Classificação das leucemias mielóides agudas realizada por um grupo cooperativo francês, americano e inglês em 1976, visando agrupar os diferentes grupos de leucemias mielóides agudas, conforme o tipo de célula blástica predominante e seu grau de diferenciação celular.

Linhagem Celular	Classificação	Subtipo	Incidência %
Mielóide	LMA	M0 LMA minimamente diferenciada	3 - 5
		M1 LMA sem maturação	15-20
		M2 LMA com maturação	23 - 30
	LPA	M3 LPA hipergranular	5 - 10
		M3v LPA microgranular	20
Mielóide e monocítica	LMMA	M4 Leucemia mielomonocítica	20 -30
		M4eO LMMA co-eosinofilia	15 - 30
Monocítica	LMoA	M5a LMoA pouco diferenciada	2 - 9
		M5b LMoA diferenciada	
Eritróide e mielóide	LEA	M6 Eritroleucemia	3 - 5
Megacariocítica		M7 Leucemia megacariocítica	3 - 12

7.2.2 Grupos de risco

Esta estratificação foi elaborada, visando reunir em grupos distintos as leucemias mielóides agudas, segundo características citogenéticas, antecedentes de doenças hematológicas e exposição a agentes químicos de forma a separá-los em grupos de bom prognóstico (baixo risco), prognóstico intermediário (risco intermediário) e mau prognóstico (alto risco).

LMA - GRUPO DE RISCOS

Risco Baixo (inversão 16, t(8;21), t(16;16))
Risco Intermediário (citogenética normal, + 8, t(9;11), outras alterações não relacionadas ao alto risco)
Alto Risco Alterações citogenéticas complexas, - 7, - 5, 7q-, 5q-, t(9;22), inversão 3, t(3;3), t(6;9), envolvimento da região 11q23 excluindo t(9;11) Antecedentes de doenças hematológicas, leucemias secundárias a agentes químicos.

7.2.3 Diretrizes para o tratamento de LMA

A orientação terapêutica nestes casos deve considerar a idade do paciente, a performance *status* e co-morbididades não-hematológicas pre-existent. O tratamento inclui, na maioria dos casos, duas fases: a indução de remissão e o tratamento pós-indução de remissão. É necessário que os pacientes sejam encaminhados para unidades hospitalares especializadas (Cacon). Neste protocolo será abordado somente o tratamento do grupo de alto risco, conforme estratificação prévia dos grupos de risco da leucemia mielóide aguda.

As terapias de indução de remissão, atualmente preconizadas, são esquemas baseados em citarabina (citosina arabinosida, Ara-C) e antraciclina (incluindo mitoxantrona). Apesar de a daunorrubicina ter sido a antraciclina mais prevalente nos grandes estudos clínicos, a idarrubicina vem ganhando espaço em estudos recentes devido ao seu maior tempo de retenção intracelular e a sua maior taxa de resposta hematológica completa.

A citarabina utilizada em altas doses associada à daunorrubicina e ao etoposide, demonstrou, em dois grandes estudos clínicos cooperativos, ter uma média de tempo de remissão bem maior do que quando utilizada em dose padrão com as mesmas drogas em associação. Apesar de a taxa de resposta completa ser igual nos dois esquemas e do esquema com altas doses apresentar uma morbiletalidade maior, a diferença do tempo médio de remissão foi muito expressiva, sendo de 45 meses no esquema com altas doses e de 12 meses no esquema com dose padrão, ainda que todos os pacientes tenham recebido o mesmo esquema de terapia de consolidação (BISHOP et al., 1998).

Outros grupos (WEICK et al., 1996) estudaram protocolos com altas doses e doses padrão de citarabina, utilizando alguns deles doses altas de citarabina também nos esquemas de consolidação com respostas semelhantes entre os grupos, porém com taxas maiores de neurotoxicidade e mortalidade relacionada ao tratamento nos esquema com citarabina em altas doses.

Como as taxas de remissão são comparáveis, a decisão de usar altas doses de citarabina em vez de doses padrão vai ser influenciada pela estratégia de consolidação, menos ciclos de consolidação de citarabina em altas doses deverá ser utilizada para pacientes já induzidos com terapia em altas doses ou nos pacientes que deverão ser submetidos precocemente a TCTH (MAYER et al., 1994), ao contrário dos pacientes que receberam, como indução, dose padrão de citarabina, estes deverão receber de três a quatro ciclos de citarabina em altas doses como consolidação.

Muitos fatores, incluindo uma maior incidência de múltiplos marcadores de resistência à droga em pacientes idosos, causam taxas de remissão mais baixas neste grupo. Contudo, na ausência de um estudo clínico, os pacientes com mais de 60 anos deverão ser tratados com citarabina em dose padrão e antraciclina. Os pacientes com cariótipos desfavoráveis, como anormalidades -7, -5, 11q23 ou anomalias citogenéticas complexas ou aqueles com antecedentes de mielodisplasia ou com LMA secundária, deverão, se possível, entrar em estudos clínicos já que somente 40 a 50% destes pacientes alcançam remissão com a terapia de indução padrão e a duração das respostas é curta. Concomitantemente a testagem HLA deverá ser feita, imediatamente, em possíveis doadores, pois esta é a melhor opção de controle de doença a longo prazo.

7.2.3.1 Terapia pós-remissão (MAYER et al., 1994; BLOOMFIELD et al., 1998)

Em pacientes com idade inferior a 60 anos e risco citogenético bom ou intermediário, desde 1994, o tratamento preconizado é três ou quatro ciclos de citarabina em altas doses.

Três grandes estudos multiinstitucionais (ZITTOUN et al., 1995; CASILETH et al., 1998; BURNETT et al., 1998; GRIMWADE et al., 1998) avaliaram como terapia de consolidação TCTH alogênico, TCTH autólogo e quimioterapia. Estes estudos não chegaram a um consenso de uma única estratégia de remissão em pacientes com bom risco citogenético. Tanto múltiplos ciclos de citarabina em altas doses ou um único ciclo de citarabina em alta dose, seguido TCTH autólogo apresentam ter boas taxas de sobrevida neste grupo.

Pacientes que necessitam de dois ciclos de quimioterapia para alcançarem a remissão têm alto risco de recaída, devendo, então, ser considerada como terapia de consolidação inicial o TCTH alogênico, sempre que possível. Maior consenso foi conseguido nos pacientes com risco citogenético intermediário, sendo a opção principal TCTH autólogo ou alogênico de doador relacionado. Outras opções de tratamento para este grupo incluem consolidação com citarabina em altas doses ou entrar

em estudos clínicos. Esquemas alternativos com doses intermediárias de citarabina são aceitáveis neste grupo. Um estudo recente (FARAG et al., 2004) mostrou maior sobrevida livre da doença nos pacientes menores de 60 anos com cariótipo normal submetidos tanto a quatro ciclos de dose intermediária ou alta de citarabina ou TCTH autólogo.

Os estudos endossam que os pacientes com risco citogenético ruim, com LMA secundária ou com antecedentes de síndrome mielodisplásica devem ser tratados pós-terapia de indução com TCTH alogênio ou devem entrar em estudos clínicos (BURNETT; WHEALTE; GOLDSTONE, 2002).

Os pacientes maiores de 60 anos, independente da análise citogenética, deverão ser incluídos em estudos clínicos quando disponíveis. Várias instituições têm explorado o uso do TCTH não mieloablativo como forma de consolidação dentro de estudos clínicos experimentais. Caso não haja disponibilidade de inclusão em estudo clínico, as alternativas são a terapia de suporte, o uso de um ou dois ciclos de quimioterapia com doses convencionais de citarabina, com ou sem antraciclínico e, para aqueles pacientes com boa performance *status*, função renal normal e sem citogenética desfavorável, considerar o uso de doses intermediárias de citarabina.

7.2.3.2 Falência de indução

Pacientes com idade inferior a 60 anos que não alcançam a remissão completa com um ciclo de altas doses de citarabina ou dois ciclos de dose padrão de citarabina devem ser considerados como candidatos a TCTH alogênio. Na ausência de transplante como opção terapêutica, altas doses de citarabina ou a inscrição em estudos clínicos são uma alternativa aceitável.

7.2.3.3 Terapia de suporte e monitorização

Não é recomendada a descontaminação intestinal rotineira ou tratamento antibiótico profilático durante a terapia de indução ou consoli-

dação. Contudo, fatores de crescimento devem ser considerados para aqueles pacientes acima de 60 anos, durante a terapia de indução, se os pacientes estiverem hipoplásicos (ROWE et al., 1995).

Produtos sangüíneos desprovidos de leucócitos devem ser utilizados para transfusão, se necessário. Sorologia para CMV deve ser realizada nos candidatos a TCTH. Todos os produtos sangüíneos devem ser irradiados para reduzir o risco de doença de enxerto *versus* hospedeiro nos pacientes imunodeprimidos.

Leucoferese é recomendada nos pacientes com contagem leucocitária superior 100.000/mcl ou em todos os pacientes com sintomas de leucostase. A profilaxia da síndrome de lise tumoral é feita com hidratação, alcalinização da urina e alopurinol.

8 VIGILÂNCIA E NOTIFICAÇÃO

A partir do delineamento de um fluxo para o acolhimento e o acompanhamento dos casos suspeitos, foi possível consubstanciar propostas de encaminhamento que atendam não só a assistência que pode ser oferecida pelos hospitais da rede do Sistema Único de Saúde (SUS) que compõem a instância de alta complexidade, como também toda a rede de registros e notificações que pode contribuir com a vigilância do câncer ocupacional.

Um fluxograma ilustrativo das possibilidades de encaminhamento na rede do SUS considerou as alternativas de entrada de paciente no sistema de saúde, a partir da suspeita e da confirmação diagnóstica, o qual poderá ser um Centro de Alta Complexidade em Oncologia (Cacon), ou uma policlínica ou hospital geral que tenha um serviço ou ambulatório de hematologia. Caso seja um ambulatório de hematologia fora do Cacon, o mesmo deverá estabelecer referência para o Cacon da região. Estes encaminhamentos deverão ser pactuados com o estado e municípios em gestão plena do sistema para inclusão na pactuação integrada (PPI), caso já não o sejam.

Os Cacons estão distribuídos em 193 unidades ligadas ao Sistema Único de Saúde em todo o Brasil, sendo 30% hospitais de câncer, 55% hospitais gerais e 15% hospitais universitários.

O trabalhador que esteve exposto a agentes mielotóxicos e passou a apresentar sinais e sintomas compatíveis com leucemia mielóide aguda ou síndrome mielodisplásica deverá ser encaminhado a um Cacon. Nestes, os médicos deverão estar capacitados para adotar os seguintes procedimentos:

- a) completa e minuciosa anamnese ocupacional;
- b) completa e minuciosa anamnese clínica;
- c) reavaliar os exames hematopatológicos e, quando for o caso, solicitar que um patologista faça a revisão da lâmina;

- d) consultar os sistemas de informação e vigilância para verificar se o trabalhador está cadastrado como exposto a agentes mielotóxicos.

A partir deste conjunto de informações, os procedimentos serão distintos de acordo com a confirmação, ou não, do caso suspeito e da exposição, ou não, ao agente cancerígeno. Este procedimento pode ser utilizado como modelo, para a maioria dos casos de câncer suspeitos de relação com exposições ocorridas nos ambientes de trabalho:

- 1) Se o caso suspeito de câncer não for confirmado, mas a exposição a agentes cancerígenos for confirmada, o médico deverá se certificar se este trabalhador está devidamente cadastrado no Sistema de Informação e Monitoramento da População Exposta a Agentes Químicos (Simpeaq) e, caso não esteja, deverá informar ao Centro de Referência em Saúde do Trabalhador (Cerest) para que se providencie o registro. O trabalhador deverá ser acompanhado pela rede de contra-referência do SUS.
- 2) Se o caso suspeito de câncer for confirmado, assim como a exposição a agentes cancerígenos, o médico deverá encaminhá-lo para tratamento e desencadear os procedimentos para que seja efetuada a vigilância da saúde do trabalhador. Neste momento, deverá ser feito o registro da exposição e da confirmação diagnóstica no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), no Sistema de Informação e Monitoramento de Populações Expostas a Agentes Químicos (Simpeaq) que faz parte do Programa Nacional de Vigilância em Saúde Ambiental relacionado às Substâncias Químicas (Vigiquim), emissão da Comunicação de Acidente de Trabalho (CAT) e, depois da remissão da doença, o trabalhador deverá ser acompanhado pela rede de contra-referência do SUS.

A vigilância epidemiológica do câncer é realizada por meio da implantação, acompanhamento e aprimoramento dos Registros de Câncer de Base Populacional e dos Registros Hospitalares de Câncer (RCBP e RHC, respectivamente), que se constituem em centros de coleta, processamento, análise e divulgação de dados sobre a doença, de forma padronizada, sistemática e contínua.

O registro populacional monitora a ocorrência de casos novos em uma área geográfica delimitada, em geral um município de residência, en-

quanto o registro hospitalar registra casos matriculados e em tratamento em um determinado hospital. Os registros possibilitam conhecer os novos casos e realizar estimativas de incidência do câncer, dados fundamentais para o planejamento das ações locais de controle do câncer de acordo com cada região.

O registro do caso está a cargo do Sistema de Registros Hospitalares de Câncer, a partir da publicação da Portaria n.º 3.535/98, do Ministério da Saúde que estabeleceu que todos os Cacons devem informar a ocorrência de casos.

Rotineiramente, a notificação de um novo caso deverá ser feita à vigilância epidemiológica da Secretaria Municipal de Saúde, onde o caso for diagnosticado, a qual deverá processar as informações por meio do Sinan que compreende a notificação e a investigação de agravos que constam da lista nacional de doenças de notificação compulsória (Portaria GM/MS n.º 777, de 2004) (BRASIL, 2004), mas é facultado a estados e municípios incluir outros problemas de saúde relevantes para a região.

Se o paciente for residente em um município onde existe um RCBP funcionando, suas informações serão coletadas posteriormente pelos registradores a partir dos dados informados no Sinan e também a partir dos Registros Hospitalares de Câncer existentes nos Cacons.

3) Finalmente, se o diagnóstico de câncer relacionado ao trabalho, como LMA ou outra mielodisplasia, não confirmar a exposição do trabalhador a agentes cancerígenos ou mielotóxicos, caberá ao profissional de saúde que acompanhou este caso suspeito desde o início, encaminhá-lo à rede SUS para acompanhamento.

Medidas de prevenção devem ser desenvolvidas para que haja eliminação da exposição. Todavia, como a eliminação completa de alguns compostos dos ambientes de trabalho nem sempre é possível, nestes casos, o importante é a adoção de medidas de redução da exposição, além de medidas de proteção individual e coletiva (REGO, 2002).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDERSON, J. E.; THOMAS, E. D. The seattle experience with bone marrow transplantation (BMT) for myelodysplasia (MDS). *Leuk Res.*, [S. l.], v. 21, 1997.

AUGUSTO, L. G. S. *Estudo longitudinal e morfológico (medula óssea) em pacientes com neutropenia secundária à exposição ocupacional e crônica ao benzeno*. Tese (dissertação) – Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 1991.

AUGUSTO, L. G. S.; VIGORITTO, A. C.; SOUZA, C. A. Alterações histológicas de medula óssea secundária à exposição ao benzeno e a evolução hematológica do sangue periférico em pacientes acometidos. *Rev. Bras. Saúde Ocup.*, [S. l.], v. 21, p. 85-92, 1993.

BENNETT, J. M. et al. The chronic myeloid leukaemias: guidelines for distinguishing chronic granulocytic, atypical chronic myeloid, and chronic myelomonocytic leukaemia: proposals by the French-American-British Cooperative Leukaemia Group. *Br. J. Haematol.*, [S. l.], v. 87, n. 4, p. 746-54, Aug. 1994.

BISHOP, J. F. et al. Intensified induction chemotherapy with high dose cytarabine and etoposide for acute myeloid leukemia: a review and updated results of the Australian Leukemia Study Group. *Leuk Lymphoma.*, [S. l.], v. 28, n. 3-4, p. 315-27, Jan. 1998.

BLOOMFIELD, C. D. et al. Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype. *Cancer Res.*, [S. l.], v. 58, n. 18, p. 4173-9, Sep. 15th, 1998.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Doenças relacionadas ao trabalho: manual de procedimentos para o serviço de saúde*. Brasília, 2001. (Normas e Manuais Técnicos, 114).

_____. Ministério da Saúde. Portaria n.º 777, de 28 de abril de 2004. Dispõe sobre os procedimentos técnicos para a notificação compulsória de agravos à saúde do trabalhador em rede de serviços sentinela específica, no Sistema Único de Saúde (SUS). *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 29 abr. 2004. Seção 1, p. 37-8. Disponível em: <<http://www.protecaozsaude.gov.br/novo/template/page.asp?menu=211&codmenu=362>>.

_____. Ministério da Saúde. Portaria n.º 2.437, de 7 de dezembro de 2005. Dispõe sobre a ampliação e o fortalecimento da Rede Nacional de Atenção Integral à saúde do Trabalhador (Renast) no Sistema Único de Saúde (SUS) e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, DF, 9 de dez. de 2005.

_____. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 252, de 16 de setembro de 2003. Proíbe, em todo o território nacional, a fabricação, distribuição ou comercialização de produtos avaliados e registrados pela Anvisa que contenham o Benzeno, em sua composição, admitida porém, a presença dessa substância, como agente contaminante, em percentual não superior a 0,1% v/v. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, DF, 18 set. 2003. Disponível em: <<http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=8127>>.

BURNETT, A. K. et al. Randomised comparison of addition of autologous bone-marrow transplantation to intensive chemotherapy for acute myeloid leukaemia in first remission: results of MRC AML 10 trial. *UK Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties*, *Lancet*, v. 351, n. 9104, p. 700-8, Mar. 7th, 1998.

BURNETT, A. K.; WHEALTLEY, A. H.; GOLDSTONE, R. F. The value of allogeneic bone marrow transplant in patients with acute myeloid leukemia at differing risk of relapse: results of the UK MRC AML 10 Trial. *Br. J. Haematol.*, [S. l.], v. 118, p. 385-400, 2002.

CASSILETH, P. A. et al. Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia in first remission. *N. Engl. J. Med.*, [S. l.], v. 339, n. 23, p. 1649-56. Dec. 3th, 1998.

CUTLER, C. S. et al. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for MDS: delayed transplantation for low risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood*, [S. l.], v. 104, n. 2, p. 579-85, 2004.

DE WITTE, T. et al. Allogeneic marrow transplantation for secondary leukemia and myelodysplastic syndrome: a survey by leukaemia working party of the EBMTG. *Br. J. Haematol.*, [S. l.], v. 74, p. 151-5, 1990.

DE WITTE, T. et al. Intensive chemotherapy followed by allogeneic or autologous stem cell transplantation for patients with myelodysplastic syndromes and AML following MDS. *Blood*, [S. l.], v. 98, p. 2326-31, 2001.

DOLL, R.; PETO, R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J. Natl. Cancer Inst.*, [S. l.], v. 66, n. 6, p. 1191-308, Jun. 1981.

ESTEY, E. H. et al. Comparison of idarubicin + ara-C, fludarabine + ara-C, and topotecan + ara-C based regimens in treatment of newly diagnosed AML, refractory anemia with excess blasts in transformation, or refractory anemia with excess blasts. *Blood*, [S. l.], v. 98, n. 13, p. 3575-83, 2001.

FARAG, S. S. et al. Post-remission therapy with 4 cycles of intermediate (I) or high-dose (HD) cytarabine (AC) or autologous hematopoietic stem cell transplantation (ASCT) for acute myeloid leukemia (AML) patients <60 years with normal cytogenetics: A Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Study. *J. Clin. Oncol.*, [S. l.], v. 22, n. 14S, p. 6542. Jul. 2004. ASCO Annual Meeting Proceedings. (Post-Meeting Edition).

FITZGERALD, P. H. et al. Ph-negative chronic myeloid leukaemia. *Br. J. Haematol.*, [S. l.], v. 66, n. 3, p. 311-4, Jul. 1987.

PRACTICE GUIDELINES FOR THE MYELODYSPLASTIC SYNDROMES. National Comprehensive Cancer Network. *Oncology*, Huntingt, v. 12, n. 11A, p. 53-80, nov. 1998.

GREENBERG, P. L. The role of hemopoietic growth factors in the treatment of myelodysplastic syndromes. *Int. J. Ped. Hem-Onc.*, [S. l.], v. 4, p. 231-238, 1997.

_____. Myelodysplastic syndrome. In: HOFFMAN, R. et al. (Ed.). *Hematology basic principles and practice*. 3rd. ed. New York: Churchill Livingstone, 2000. p. 1106-1129.

GREENBERG, P. L. et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood.*, [S. l.], v. 89, n. 6, p. 2079-88, Mar. 15th, 1997.

GREENBERG, P. L.; BISHOP, M.; DEEG, J. NCCN practice guidelines for myelodysplastic syndromes. *Oncology*, [S. l.], v. 12, n. 11A, p. 53, 1998.

GRIMWADE, D. et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial: the medical research council adult and children's leukaemia working parties. *Blood.*, [S. l.], v. 92, n. 7, p. 2322-33, Oct. 1st, 1998.

HARRIS, N.L. et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House. *J. Clin. Oncol.*, Virginia, v. 17, n. 12, p. 3835-49, Dec. 1999.

HELLSTROM-LINDBERG E. Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: a meta-analysis of 205 patients from 17 studies. *Br. J. Haematol.*, [S. l.], v. 89, n. 1, p. 67-71, Jan 1995.

HELLSTROM-LINDBERG, E. et al. Treatment of anemia in myelodysplastic syndromes with granulocyte colony-stimulating factor plus erythropoietin: results from a randomized phase II study and long-term follow-up of 71 patients. *Blood.*, [S. l.], v. 92, n. 1, p. 68-75, Jul 1st, 1998.

HUNTER, W. J. *Carcinogenic substances*: Enciclopedia of Occupational Health and Safety. 3rd. ed. Italy:[s.n.], 1989. p. 401-404.

JENSEN, P. D.; JENSEN, I. M.; ELLEGAARD, J. Desferrioxamine treatment reduces blood transfusion requirements in patients with myelodysplastic syndrome. *Br. J. Haematol.*, [S. l.], v. 80, n. 1, p. 121-4, Jan. 1992.

KAMPMEIER, P.; ANASTASI, J.; VARDIMAN, J. W. Issues in the pathology of the myelodysplastic syndromes. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, [S. l.], v. 6, n. 3, p. 501-22, Jun. 1992.

KAUPPINEN, T.; TOIKKANEN, J.; PUKKALA, E. From cross-tabulations to multipurpose exposure information systems: a new job-exposure matrix. *Am. J. Ind. Med.*, [S. l.], v. 33, n. 4, p. 409-17, Apr. 1998.

KOGEVINAS, M.; BOFFETTA, P.; PEARCE, N. Occupational exposure to carcinogens in developing countries. In: PEARCE, N. et al (Ed.). *Occupational cancer in developing countries*. Lyon: IARC, 1994. p. 63-95. (IARC Scientific Publications, 129).

LUBBERT, M. et al. Cytogenetic responses in high-risk myelodysplastic syndrome following low-dose treatment with the DNA methylation inhibitor 5-aza-2'-deoxycytidine. *Br. J. Haematol.*, [S. l.], v. 114, n. 2, p. 349-57, Aug. 2001.

MACHADO, J. M. H. et al. Alternativas e processos de vigilância em saúde do trabalhador relacionados à exposição ao benzeno no Brasil. *Ciênc. Saúde Coletiva*, [S. l.], v. 8, n. 4, p. 913-921, 2003.

MAYER, R. J. et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia: cancer and leukemia group B. *N. Engl. J. Med.*, [S. l.], v. 331, n. 14, p. 896-903, Oct. 6th, 1994.

MICHELS, S. D. et al. Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: a clinical and morphologic study of 65 cases. *Blood.*, [S. l.], v. 65, n. 6, p. 1364-72, Jun. 1985.

MOLLDREM, J. J. et al. Antithymocyte globulin for patients with myelodysplastic syndrome. *Br. J. Haematol.*, [S. l.], v. 99, n. 3, p. 699-705, Dec 1997.

MUFTI, G. J. et al. Myelodysplastic syndromes: a scoring system with prognostic significance. *Br. J. Haematol.*, [S. l.], v. 59, n. 3, p. 425-33, Mar 1985.

NAND, S.; GODWIN, J. E. Hypoplastic myelodysplastic syndrome. *Cancer*, [S. l.], v. 62, n. 5, p. 958-64, Sep. 1st, 1988.

NEVILL, T. J. et al. Cytogenetic abnormalities in primary myelodysplastic syndrome are highly predictive of outcome after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood.*, [S. l.], v. 92, n. 6, p. 1910-7, Sep. 15th, 1998.

OKEN, M. M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am. J. Clin. Oncol.*, [S. l.], v. 5, n. 6, p. 649-55, Dec. 1982.

OLIVIERI, N. F.; BRITTENHAM, G. M. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood.*, [S. l.], v. 89, n. 3, p. 739-61, Feb. 1st, 1997.

PUGH, W. C. et al. Philadelphia chromosome-negative chronic myelogenous leukaemia: a morphological reassessment. *Br. J. Haematol.*, [S. l.], v. 60, n. 3, p. 457-67, jul. 1985.

REGO, M. A. V. (Org.). *Vigilância do câncer ocupacional: diretório de referências bibliográficas*. Salvador: Ministério da Saúde, 2002.

RIBEIRO, F. S. N.; WÜNSCH FILHO, V. Avaliação retrospectiva da exposição ocupacional a cancerígenos: abordagem epidemiológica e aplicação em vigilância em saúde. *Cad. Saúde Pública*, [S. l.], v. 20, n.4, p. 881-890, ago. 2004.

ROWE, J. M. et al. A randomized placebo-controlled phase III study of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in

adult patients (> 55 to 70 years of age) with acute myelogenous leukemia: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group (E1490). *Blood*, [S. l.], v. 86, n. 2, p. 457-62, Jul. 15th, 1995.

SAUNTHARARAJAH, Y. et al. HLA-DR15 (DR2) is overrepresented in myelodysplastic syndrome and aplastic anemia and predicts a response to immunosuppression in myelodysplastic syndrome. *Blood*, [S. l.], v. 5, n. 100, p. 1570-4, Sep. 1st, 2002.

SHAHAM, J.; RIBAK, J. Occupational cancer in Israel: an overview. *Isr. J. Med. Sci.*, [S. l.], v. 28, n. 8-9, p. 520-5, Aug./Sep. 1992.

SILVERMAN, L. R. et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J. Clin. Oncol.*, [S. l.], v. 20, n. 10, p. 2429-40, May 15th, 2002

STRUPP, C. et al. Thalidomide for the treatment of patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia*, [S. l.], v. 16, n. 1, p. 1-6, Jan. 2002.

TRICOT, G. et al. The myelodysplastic syndromes: different evolution patterns based on sequential morphological and cytogenetic investigations. *Br. J. Haematol.*, [S. l.], v. 59, n. 4, p. 659-70, Apr. 1985a.

_____. Prognostic factors in the myelodysplastic syndromes: importance of initial data on peripheral blood counts, bone marrow cytology, trephine biopsy and chromosomal analysis. *Br. J. Haematol.*, [S. l.], v. 60, n. 1, p. 19-32, May 1985b.

TRICOT, G.; BOOGAERTS, M. A. The role of aggressive chemotherapy in the treatment of the myelodysplastic syndromes. *Br. J. Haematol.*, [S. l.], v. 63, n. 3, p. 477-83, Jul. 1986.

VARDIMAN, J. W.; LE BEAU, M. M.; ALBEIN, K. Myelodysplasia: a comparison of therapy-related and primary forms. *Ann. Biol. Clin.*, Paris, v. 43, p. 369, 1985.

VARDIMAN, J. W.; HARRIS, N. L.; BRUNNIN, G. R. D. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood*, [S. l.], v. 100, n. 7, p. 2292-302, Oct. 1st, 2002.

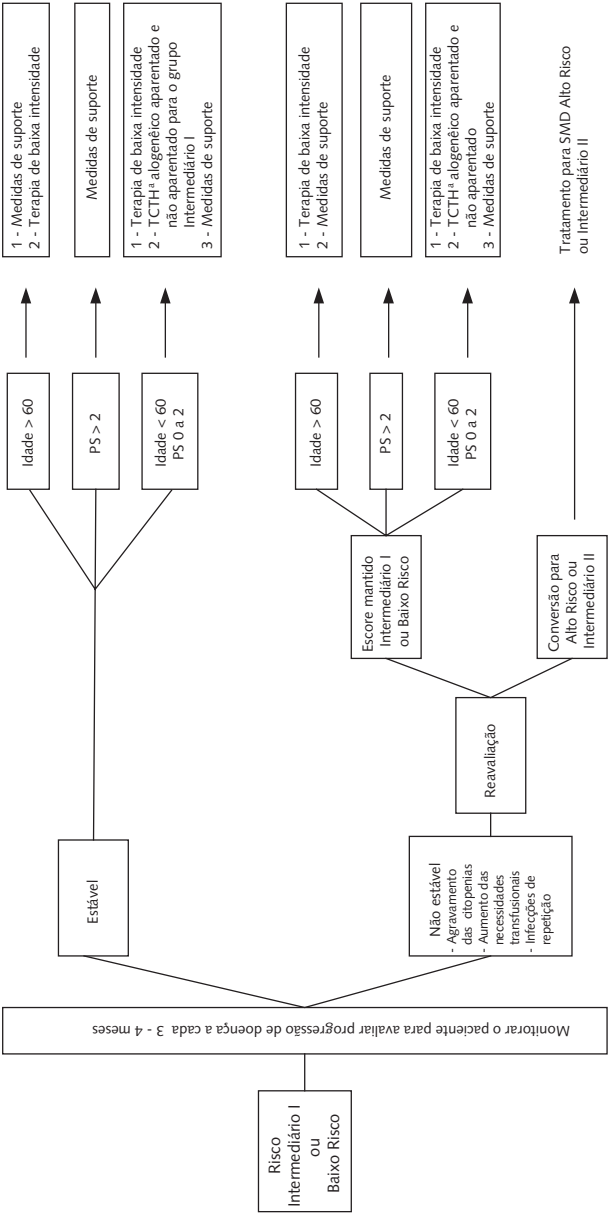
WEICK, J. K. et al. A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. *Blood*, [S. l.], v. 88, n. 8, p. 2841-51, Oct. 15th, 1996.

ZITTOUN, R. A. et al. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) Leukemia Cooperative Groups. *N. Engl. J. Med.*, [S. l.], v. 332, n. 4, p. 217-23, 26 jan. 1995.

ANEXOS

Anexo A SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS - TRATAMENTO

Fluxograma 1

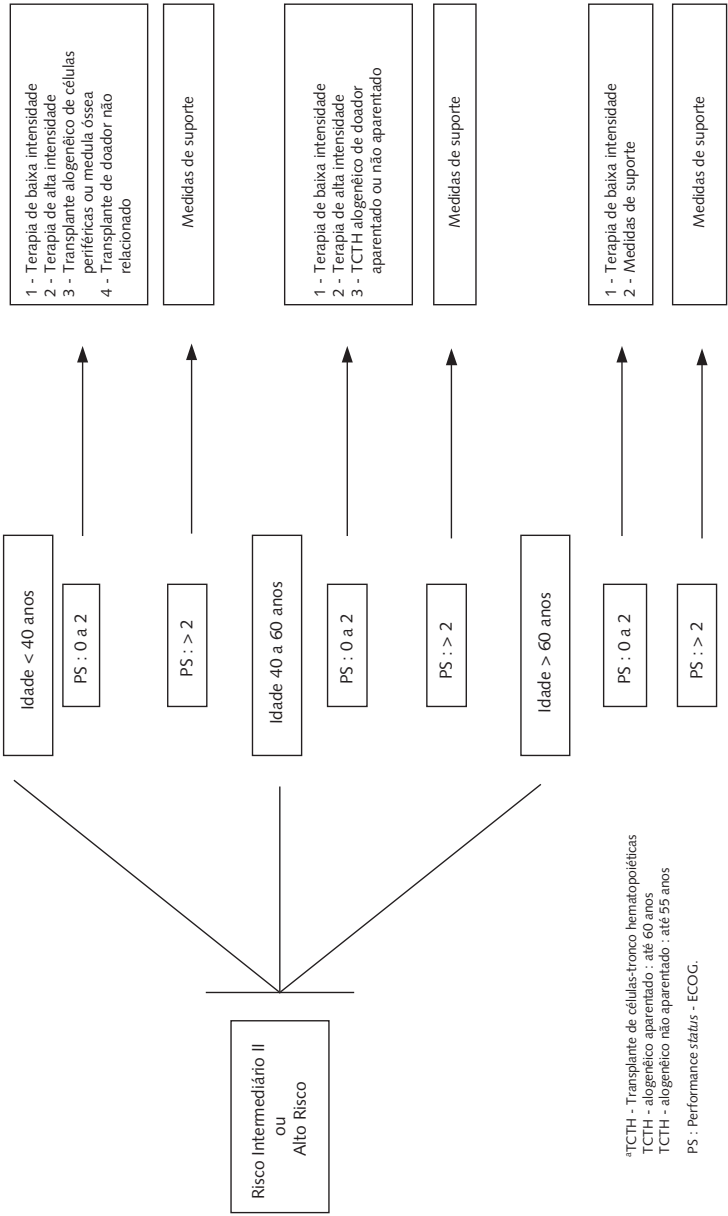


^aTCTH - Transplante de células-tronco hematopoéticas
TCTH - allogenico aparentado : até 60 anos
TCTH - allogenico não aparentado : até 55 anos

PS : Performance status - ECOG

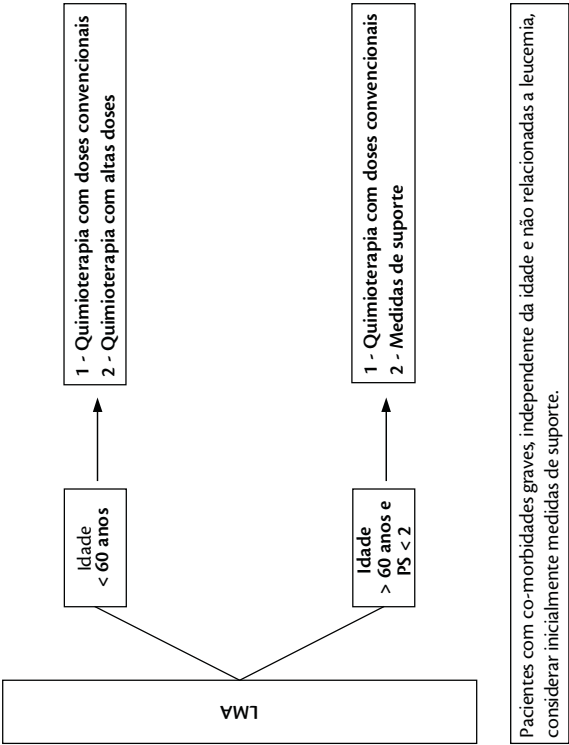
SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS - TRATAMENTO

Fluxograma 2



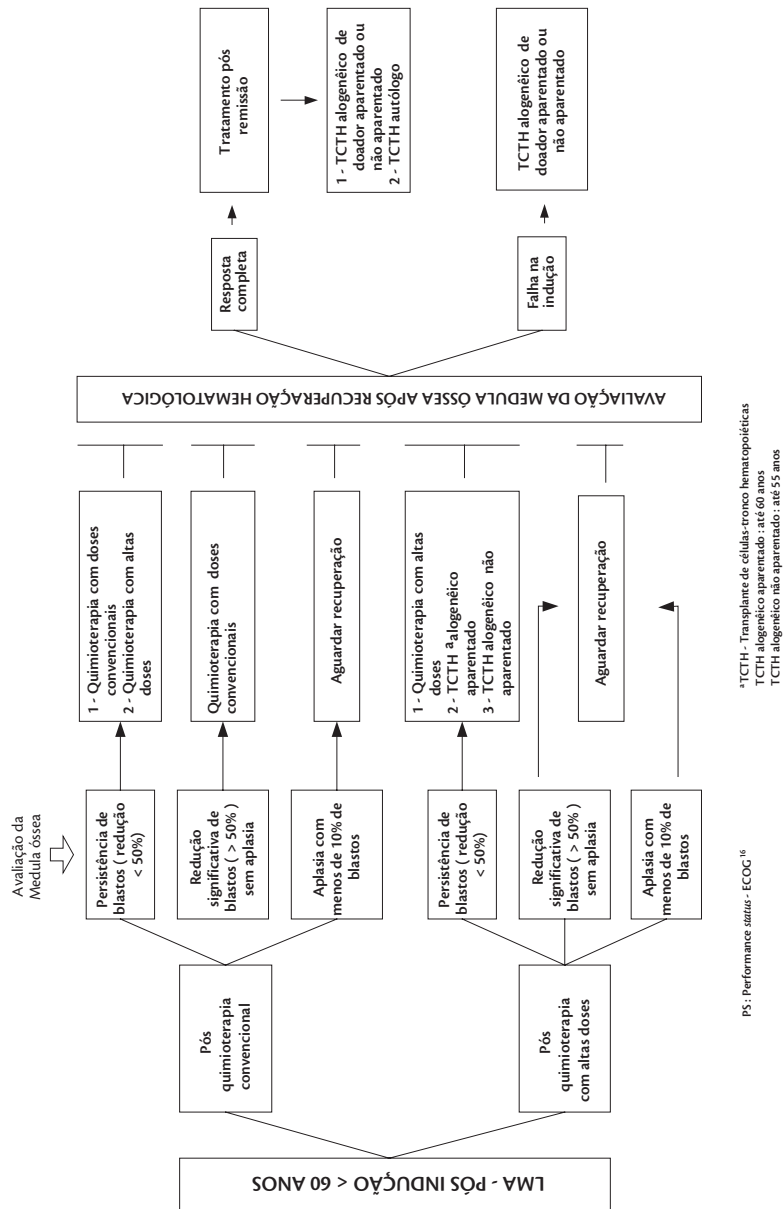
Anexo B
LMA - ORIENTAÇÃO TERAPÊUTICA - INDUÇÃO

Fluxograma 1



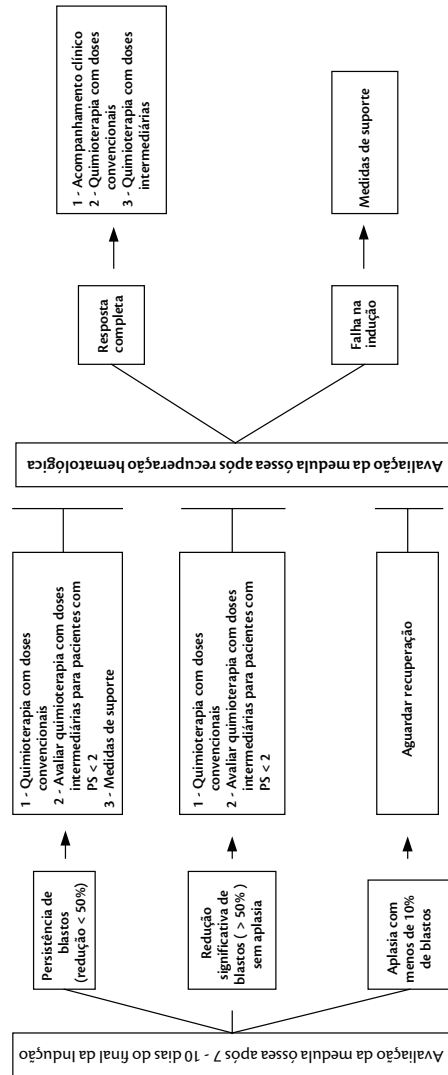
LMA - TRATAMENTO PÓS INDUÇÃO < 60 anos

Fluxograma 2



Anexo C

LMA - PÓS INDUÇÃO > 60 anos



A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada
na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde:

<http://www.saude.gov.br/bvs>

O conteúdo desta e de outras obras da Editora do Ministério da Saúde
pode ser acessado na página:

<http://www.saude.gov.br/editora>



EDITORA MS

Coordenação-Geral de Documentação e Informação/SAA/SE

MINISTÉRIO DA SAÚDE

(Normalização, revisão, editoração, impressão, acabamento e expedição)

SIA, trecho 4, lotes 540/610 – CEP: 71200-040

Telefone: (61) 3233-2020 Fax: (61) 3233-9558

E-mail: editora.ms@saude.gov.br

Home page: <http://www.saude.gov.br/editora>

Brasília – DF, agosto de 2006

OS 0446/2006