

Portaria n.º 1655/GM Em 13 de setembro de 2002.

O Ministro de Estado da Saúde, no uso de suas atribuições legais,

Considerando a necessidade de garantir o acesso dos pacientes usuários do Sistema Único de Saúde – SUS à quimioterapia antineoplásica, cujos procedimentos constam da Tabela do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS – SIA/SUS;

Considerando que os usuários destes procedimentos são pacientes crônicos e que se submetem à quimioterapia com diferentes linhas e finalidades terapêuticas nas diferentes fases de evolução neoplásica e deles fazem uso por períodos prolongados;

Considerando o alto custo destes tratamentos;

Considerando o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Tumor do Estroma Gastrointestinal;

Considerando que o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas estabelecido é fruto de consenso técnico e científico, formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade, precisão de indicação e posologia;

Considerando que os fatores prognósticos e o diagnóstico correto de Tumor do Estroma Gastrointestinal precisam ser levados em conta nas indicações terapêuticas;

Considerando que não se pode antever quais os resultados a longo prazo de novos medicamentos;

Considerando que há de se atentar para que sejam respeitados os princípios bioéticos da beneficência e não maleficência de novos tratamentos propostos;

Considerando que, nos casos de Tumor do Estroma Gastrointestinal, os efeitos colaterais ou as complicações dos tratamentos não sejam subvalorizados;

Considerando a Portaria GM/MS Nº 531, de 30 de abril de 1999, que criou o Fundo de Ações Estratégicas e de Compensação – FAEC;

Considerando a Portaria GM/MS Nº 627, de 26 de abril de 2001, que subdividiu o Fundo de Ações Estratégicas e de Compensação em Ações de Alta Complexidade e Ações Estratégicas, e

Considerando a Portaria SAS/MS Nº 526, de 16 de novembro de 2001, que estabeleceu as relações de procedimentos de alta complexidade e estratégicos, resolve:

Art. 1º Aprovar, na forma do Anexo desta Portaria, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Tumor do Estroma Gastrointestinal, bem como o modelo de Termo de Consentimento Informado dele integrante.

§ 1º O Protocolo objeto deste Artigo, que contém o conceito geral do Tumor do Estroma Gastrointestinal, os critérios de diagnóstico, indicações terapêuticas, critérios de inclusão de pacientes no tratamento e de suspensão de tratamento e mecanismos de acompanhamento e avaliação dos tratamentos, é de caráter nacional, devendo ser utilizado pelas Secretarias de

Saúde dos estados, do Distrito Federal e dos municípios, na regulação da autorização, codificação e remuneração de procedimentos a eles correspondentes;

§ 2º As Secretarias de Saúde que já tenham definido Protocolo próprio, com a mesma finalidade, deverão adequá-lo de forma a observar a totalidade dos critérios técnicos estabelecidos no Protocolo aprovado por esta Portaria;

§ 3º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados à terapêutica preconizada para casos de Tumor do Estroma Gastrointestinal, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura do Termo de Consentimento Informado, de acordo com o modelo integrante do Protocolo aprovado por esta Portaria.

Art. 2º Incluir, na Tabela de Procedimentos do Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde - SIA/SUS, no Grupo 29.000.00-9, Subgrupo 02 – Quimioterapia Paliativa - Adulto II, o procedimento abaixo discriminado:

29.000.00-9 - GRUPO 29 – QUIMIOTERAPIA

29.020.00-0 - SUBGRUPO 02 – QUIMIOTERAPIA PALIATIVA - ADULTO II

29.021.10-3	Tumor do Estroma Gastrointestinal - Doença gastrointestinal ou intra-abdominal irressecável (primária, metastática ou recidivada) – Obrigatório o exame com resultado positivo do anti-CD117/c-KIT ao exame de imunohistoquímica
Nível de Hierarquia:	4; 7; 8
Serviço/Classificação:	15/068
Atividade Profissional:	32
Tipo do Prestador:	01; 02; 03; 04; 05; 06; 07; 09; 11; 12; 13; 14; 15; 16; 17; 19
Tipo de Atendimento:	00
Grupo de Atendimento:	00
Faixa Etária:	00
CID – 10:	C15, C16, C17, C18, C19, C20, C26.8, C47.4, C48.1 e C49.3.

Tipo de Financiamento:	Estratégico
Valor do Procedimento:	4.067,00

Art. 3º Estabelecer que o procedimento ora incluído na Tabela de Procedimentos do SIA/SUS, constante do Artigo 2º desta Portaria, somente poderá ser realizado/cobrado por unidades cadastradas no Sistema Único de Saúde e classificadas como CACON I, II ou III ou, ainda, como Serviço Isolado de Quimioterapia, observado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas –Tumor do Estroma Gastrointestinal, aprovado pela presente Portaria.

Art. 4º Determinar às Secretarias de Saúde dos estados, do Distrito Federal e dos municípios em Gestão Plena do Sistema Municipal de Saúde que, obrigatoriamente, utilizem os critérios estabelecidos no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas –Tumor do Estroma Gastrointestinal, aprovado pela presente Portaria para a autorização, codificação e remuneração do procedimento constante do Artigo 2º da presente Portaria.

Art. 5º Estabelecer que o acompanhamento da utilização dos procedimentos terapêuticos do Tumor do Estroma Gastrointestinal deverá ser realizado pelo Departamento de Controle e Avaliação de Sistemas – DECAS/SAS, com o apoio do Instituto Nacional de Câncer, do Ministério da Saúde.

Parágrafo Único - Esse acompanhamento deve considerar aquele procedido pelo Food and Drug Administration - FDA (EUA), European Agency for Evaluation of Medicinal Products - EMEA (União Européia) e National Institute for Clinical Excellence – NICE (Reino Unido).

Art. 6º Incluir, na relação de procedimentos estratégicos do SIA/SUS, o procedimento de que trata o Artigo 2º desta Portaria.

Art. 7º Estabelecer que a totalidade dos recursos do Ministério da Saúde destinados ao financiamento dos procedimentos definidos no Artigo 2º desta Portaria seja incluída no Fundo de Ações Estratégicas e Compensação – FAEC – procedimentos estratégicos e por ele disponibilizada.

§ 1º Os recursos de que trata este Artigo são adicionais aos recursos próprios de estados e Distrito Federal, destinados para este mesmo fim.

§ 2º Os valores financeiros que integrarão o FAEC, para o custeio destes procedimentos identificados, serão compostos por recursos novos disponibilizados pelo Ministério da Saúde.

Art. 8º Estabelecer que os valores referentes ao financiamento dos procedimentos de que trata esta Portaria, apurados por meio do processamento realizado pelo Departamento de Informática do SUS/DATASUS, serão transferidos aos municípios e estados em Gestão Plena do Sistema e, no caso dos estados não habilitados, acrescidos aos respectivos limites financeiros.

Art. 9º Determinar que os gestores dos estados, Distrito Federal e dos municípios em Gestão Plena do Sistema efetuem, aos prestadores de serviços, os pagamentos objeto desta Portaria.

Parágrafo único. O Ministério da Saúde fará o repasse para conta específica, vinculada ao respectivo Fundo de Saúde, sendo vedada a movimentação desta para outros fins.

Art. 10. Determinar que os gestores estaduais/municipais façam o pagamento aos prestadores, observando o prazo estabelecido pela Portaria GM/MS nº 3.478, de 20 de agosto de 1998.

Parágrafo único. O não cumprimento do prazo de que trata este Artigo será motivo para a instauração de auditoria com vistas à desabilitação do município e/ou estado.

Art. 11. Estabelecer que os recursos orçamentários objeto desta Portaria correrão por conta do orçamento do Ministério da Saúde, devendo onerar os seguintes Programas de Trabalho:

10.302.0023.4306 - Atendimento Ambulatorial, Emergencial e Hospitalar em regime de Gestão Plena do Sistema Único de Saúde - SUS.

10.302.0023.4307 - Atendimento Ambulatorial, Emergencial e Hospitalar prestado pela Rede Cadastrada no Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 12. Esta portaria entra em vigor na data de sua publicação com efeitos financeiros a partir da competência outubro/2002, revogadas as disposições em contrário.

BARJAS NEGRI

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

TUMOR DO ESTROMA GASTROINTESTINAL

1 - Introdução

Os tumores mesenquimais do trato gastrointestinal compreendem diversos grupos de diferentes neoplasias. Em relação aos seus aspectos patológicos, eles dividem a sua origem com a das células mesenquimais primitivas. Até cerca do ano de 1990, muitos sarcomas gastrointestinais foram classificados como leiomiossarcomas, por parecerem histologicamente como originários de músculo liso. Entretanto, muitos oncologistas observaram que, diferentemente dos leiomiossarcomas do útero, tronco e extremidades, o Tumor do Estroma Gastrointestinal (Tumor do Estroma Gastrointestinal, sigla em Inglês) não era sensível nem à radioterapia nem aos esquemas de quimioterapia baseados em doxorrubicina/adriamicina.

Hoje, muitos tumores anteriormente diagnosticados como leiomioma, leiomioblastoma e leiomiossarcoma estão sendo diagnosticados como do estroma gastrointestinal.

O Tumor do Estroma Gastrointestinal é uma neoplasia mesenquimal que parece estar relacionada às células intersticiais de Cajal do plexo mioentérico, e apresenta marcadores celulares diferenciados. Ele expressa o c-KIT, um receptor de superfície celular de transmembrana KIT, que se relaciona com a Tirosino-Quinase. As Tirosino-Quinases são enzimas que, por sua vez, regulam a atividade de proteínas. Algumas dessas enzimas, chamadas de Tirosino-Quinases Receptoras ou Tirosino-Quinases Transmembrana, têm um sítio de quinase intracelular e um sítio receptor extracelular. Existem três tipos dessas quinases: ABL, KIT e PDGFRB (Platelet-derived growth factor receptor beta). A ABL relaciona-se com a Leucemia Mielóide Crônica; a KIT, com os Tumores do Estroma Gastrointestinal e a PDGFRB, com algumas Doenças Mieloproliferativas Crônicas, que se caracterizam por eosinofilia. Esses tumores originam-se da mutação do c-KIT, que ativam sinais em KIT e levam à proliferação celular sem controle e à resistência à apoptose.

Descrito preliminarmente no ano 1940, foi o advento da microscopia eletrônica, na passagem dos anos 1960/1970 e, principalmente, da imuno-histoquímica, no ano 1980, que permitiu o diagnóstico diferencial de Tumor do Estroma Gastrointestinal com outros sarcomas. Porém, foi a partir dos anos de 1990 que se deu a grande disseminação destas técnicas e somente no final desta década o diagnóstico de Tumor do Estroma Gastrointestinal ficou mais bem definido, estabelecendo-se com base nos achados histoquímicos dos marcadores CD117 ou KIT, CD34, Actina 1a 4, Desmina, S-100 e Vimentina. Hoje, sabe-se que o Tumor do Estroma Gastrointestinal pode exibir uma diferenciação neural, o que o classifica como um Tumor de Nervo Autônomo Gastrointestinal (GANT, sigla em Inglês).

Com toda a evolução da sua identificação, a estimativa do número anual de casos de Tumor do Estroma Gastrointestinal torna-se difícil, dada às recentes definição e caracterização patológicas, de tal maneira que, nos Estados Unidos, o máximo de cinco centenas de casos anuais está sendo atualizado para mais de cinco milhares deles. Revisão levada a cabo em um centro internacional coloca este tumor como representando 5,7% de todos os casos de sarcoma de partes moles, ficando os do retroperitônio em 14,8% e os de extremidades, em 47,2% deles.

No Brasil, estima-se a ocorrência, em 2002, de 1.066 casos de sarcoma de partes moles em órgãos e estruturas intra-abdominais, podendo o Tumor do Estroma Gastrointestinal corresponder a 63 desses casos.

O estômago é a localização primária mais comum do Tumor do Estroma Gastrointestinal, referida como ocorrendo em 70% dos casos. As demais localizações são o intestino delgado (20%-30%), o cólon e reto (menos de 10%) e, raramente, o esôfago. Lesões idênticas a este tumor têm sido observadas em localização fora do trato gastrointestinal, mas dentro da cavidade abdominal, como o mesentério, o omento e o diafragma.

O diagnóstico de Tumor do Estroma Gastrointestinal é complexo e deve levar em consideração vários parâmetros técnicos como a histotécnica convencional e o estudo de imunohistoquímica, sendo obrigatório o diagnóstico diferencial entre os diversos graus de risco desse tumor: muito baixo, baixo, intermediário e alto.

O principal tratamento do Tumor do Estroma Gastrointestinal é o cirúrgico. Ressalta-se o importante papel da ressecção cirúrgica, tanto da doença primária quanto da doença metastática. A sobrevida global em 5 anos dos doentes com Tumor do Estroma Gastrointestinal varia de 28% a 35%. A sobrevida dos pacientes que se submeteram à ressecção cirúrgica completa do tumor primário é de 66 meses, contra 22 meses naqueles casos de pacientes que tiveram uma ressecção cirúrgica incompleta. Aproximadamente 50% dos pacientes submetidos à ressecção cirúrgica completa estarão vivos após 05 anos. Os pacientes inoperáveis têm uma sobrevida média de 12 meses.

O Tumor do Estroma Gastrointestinal é resistente à radioterapia, e o seu tratamento medicamentoso, que, ainda, aguarda resultados finais, hoje está restrito ao Mesilato de Imatinibe.

O Mesilato de Imatinibe é um inibidor seletivo de certas proteínas Tirosino-quinases, como a KIT, que é específica do Tumor do Estroma Gastrointestinal. Este medicamento está sendo utilizado nos casos em que este tumor apresenta-se irressuscitável, seja primário, metastático ou recidivado. Por causa da pequena duração do seguimento dos doentes sob este medicamento, inexistem dados sobre os seus resultados e toxicidade, a um longo prazo. É condição sine qua non para a indicação do Mesilato de Imatinibe, como tratamento medicamentoso do Tumor do Estroma Gastrointestinal, que seja positivo o resultado do exame do anti-CD117/c-KIT, realizado pela técnica de imuno-histoquímica.

No geral, não se observa resposta completa com este tratamento, mas resposta parcial ou doença estável são verificadas em cerca de 80% dos casos. Os efeitos colaterais ocorrem em 98% dos doentes e costumam ser de baixa ou moderada intensidade, porém aqueles de grau 3 e 4 são observados em 21,1% dos pacientes, sendo os mais comuns a hemorragia (4,8%), neutropenia (4,8%), rash cutâneo (2,7%), alteração das provas de função hepática (2,7%), anemia (2,0%), diarreia (2,0%) e edema (1,4%). O efeito colateral mais grave, que ocorre em aproximadamente em 5% de todos os doentes, é a hemorragia gastrointestinal e intra-abdominal, observada naqueles com grandes tumores. Também em torno de 5% dos casos, observa-se resistência ao Mesilato de Imatinibe nos primeiros dois meses de tratamento.

2 - Codificação Topográfica pela 10ª Revisão da CID-10

C15 (esôfago), C16 (estômago), C17 (intestino delgado), C18 (cólon), C19 (junção reto-sigmóide), C20 (reto), C26.8 (neoplasia maligna de órgãos digestivos cuja localização inicial não possa ser classificada nas topografias anteriores), C47.4 (nervos periféricos do abdômen), C48.1 (mesentério, mesocólon, omento ou peritônio parietal ou visceral) e C49.3 (diafragma).

3 - Critérios de Inclusão no Protocolo de Tratamento

As seguintes situações são requeridas como critérios de inclusão neste Protocolo:

- Idade maior que 18 anos.

- Capacidade funcional menor ou igual a 3, conforme estabelecido no seguinte subitem 3.1 (Níveis de Capacidade Funcional – ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group).

- Diagnóstico confirmado de Tumor do Estroma Gastrointestinal, conforme os parâmetros patológicos definidos no seguinte subitem 3.2.

3.1 – Níveis de Capacidade Funcional (Performance Status-PS) - ECOG

PS 0 – Indivíduo completamente ativo e capaz de realizar sem restrições todas as atividades que realizava antes da doença.

PS 1 – Indivíduo realiza atividades fisicamente extenuantes com restrições, porém deambulante e capaz de realizar tarefas leves ou de natureza sedentária (por exemplo, tarefas domésticas leves, trabalho de escritório, etc.).

PS 2 – Indivíduo deambulante por mais de 50% das horas em vigília e capaz de cuidar de si mesmo, porém incapaz de realizar atividades profissionais.

PS 3 – Indivíduo com capacidade limitada a apenas cuidar de si mesmo, acamado ou sentado por mais de 50% das horas em vigília.

PS 4 - Completamente incapaz. Não consegue cuidar de si mesmo, acamado ou sentado todo o tempo.

3.2 - Critérios de Diagnóstico Patológico de Tumor do Estroma Gastrointestinal

3.2.1 - Em relação às biópsias de neoplasias originadas na parede do trato gastrointestinal ou de lesões idênticas ao Tumor do Estroma Gastrointestinal localizadas fora do trato gastrointestinal, mas dentro da cavidade abdominal:

a) Determinar a histogênese da neoplasia biopsiada através do exame histopatológico do material preparado pela histotécnica de rotina (coloração pela Hematoxilina e Eosina).

b) Determinar a histogênese através da técnica de imuno-histoquímica, quando houver necessidade de diagnóstico diferencial, utilizando-se marcadores específicos relacionados às prováveis neoplasias pesquisadas (epitelial, mesenquimal, melanocítica, linfoproliferativa, etc.).

c) Determinar se a neoplasia mesenquimal pode ser diagnosticada como Tumor do Estroma Gastrointestinal através da técnica de imuno-histoquímica, utilizando marcadores específicos (para CD117 ou KIT, CD34, ACTINA 1 a 4, Desmina, S-100 e Vimentina) .

d) Determinar pelo exame morfológico (macroscópico e microscópico) qual o grau de risco do comportamento biológico agressivo do Tumor do Estroma Gastrointestinal, por meio da avaliação dos critérios estabelecidos ao Consenso do Instituto Nacional de Saúde, dos Estados Unidos, em abril de 2001:

- Risco muito baixo:

Tumor de < 2 cm e Nº de mitoses < 5/50 campos de grande aumento

- Risco baixo:

Tamanho 2–5 cm e Nº de mitoses < 5/50 campos de grande aumento

- Risco intermediário:

Tamanho < 5 cm e Nº de mitoses igual a 6-10/50 campos de grande aumento

Tamanho 5–10 cm e Nº de mitoses < 5/50 campos de grande aumento

- Risco alto:

Tamanho > 5 cm e Nº de mitoses >5/50 campos de grande aumento

Tamanho >10 cm e qualquer Nº de mitoses

Qualquer tamanho e Nº de mitoses >10/50 campos de grande aumento

NOTA: Neste Protocolo, não se considera a classificação de Tumor do Estroma Gastrointestinal benigno, por ser ela controversa, contestada por muitos patologistas, e pelo fato de que mesmo quando o Tumor do Estroma Gastrointestinal não apresenta critério de malignidade, pode ocasionalmente gerar metástase.

3.2.2 - Em relação às peças operatórias de neoplasias mesenquimais do trato gastrointestinal ou de lesões idênticas ao Tumor do Estroma Gastrointestinal localizadas fora do trato gastrointestinal, mas dentro da cavidade abdominal:

a) Avaliar os aspectos macroscópicos da tumoração quanto:

a 1 – a localização no trato gastrointestinal ou na cavidade abdominal;

a 2 – ao tamanho;

a 3 - forma de crescimento (intra-mural ou extra-mural).

b) Determinar a histogênese, o diagnóstico diferencial, se a neoplasia mesenquimal pode ser diagnosticada como Tumor do Estroma Gastrointestinal e qual o grau de risco do comportamento biológico agressivo do Tumor do Estroma Gastrointestinal, conforme estabelecido nos subitens a, b, c e d do item 3.2.1, anterior.

4 - Tratamento

As seguintes definições devem ser consideradas, relativamente ao tratamento do Tumor do Estroma Gastrointestinal:

a) Doença Primária - Presença de tumor no trato gastrointestinal ou na cavidade abdominal sem doença metastática.

b) Ressecção Cirúrgica Completa - Ressecção no ato operatório de toda lesão macroscópica visível.

c) Ressecção Cirúrgica Incompleta - Tumor irresssecável no ato operatório ou ressecção que deixa doença residual macroscópica.

4.1 – Tratamento Cirúrgico

Independentemente da classificação do risco (subitem 3.2.1-d), o principal tratamento do Tumor do Estroma Gastrointestinal, primário, metastático ou recidivado, é cirúrgico, que pode resultar em ressecção completa ou incompleta da(s) lesão(ões).

4.2 - Tratamento Clínico

Doentes em estado funcional de 0 a 3 (ver o sub-item 3.1 – Níveis de Capacidade Funcional (Performance Status-PS) - ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group) de Tumor do Estroma Gastrointestinal irresssecável, seja ele primário, metastático ou recidivado, são candidatos ao Mesilato de Imatinibe.

4.2.1 – Posologia

Dose diária de 400mg, em tomada única, depois do desjejum ou em caso de náusea intensa, depois do almoço.

4.2.2 - Duração do Tratamento com o Mesilato de Imatinibe

Como os resultados finais e a toxicidade a longo prazo do tratamento com o Mesilato de Imatinibe ainda são desconhecidos, este tratamento pode ser continuado, sob rigoroso controle médico, até que se observe progressão tumoral, como definida no item 7, na ausência dos outros critérios de suspensão do tratamento (item 8).

5 – Acompanhamento Técnico

O acompanhamento da observância a este Protocolo e Diretrizes Terapêuticas deve ser realizado pelo Departamento de Controle e Avaliação de Sistemas-DECAS/SAS, com o apoio técnico do Instituto Nacional de Câncer, do Ministério da Saúde, e dar-se também de acordo com aquele procedido pelo Food and Drug Administration - FDA (EUA), European Agency for Evaluation of Medicinal Products - EMEA (União Européia) e National Institute for Clinical Excellence – NICE (Reino Unido).

6 – Exames de Controle

O paciente deve ser avaliado mensalmente enquanto estiver em uso do Mesilato de Imatinibe, por meio de:

- Exame físico;
- Hemograma completo;
- Contagem de plaquetas;
- Provas da Função renal;
- Provas da Função hepática;
- Outros que se apresentem (Ver o subitem 8A - Graus de Toxicidade 3 e 4 pelos Critérios de Graduação do NCI – USA National Cancer Institute);
- Tomografia Computadorizada de abdômen (inicialmente de 02 em 02 meses até a definição de resposta completa, parcial ou doença estável, como especificado no item 7).

7 - Avaliação da Resposta Terapêutica

As seguintes definições devem ser consideradas relativamente à avaliação da resposta terapêutica ao Tumor do Estroma Gastrointestinal:

a) Doença Mensurável – Lesão que pode ser medida uni ou bidimensionalmente em escala métrica, por meio de régua ou paquímetro.

a1) Doença mensurável bidimensionalmente:

a1.1) Lesão única: Redução de, no mínimo, 50% no tamanho do tumor (multiplicação do diâmetro mais extenso pelo maior diâmetro perpendicular a ele).

a1.2) Lesões múltiplas em um único órgão: Redução de, no mínimo, 50% na soma dos produtos do diâmetro mais extenso e o maior diâmetro perpendicular das lesões.

a2) Doença mensurável unidimensionalmente - Lesão única: Redução de, no mínimo, 50% na dimensão do tumor.

b) Doença Avaliável – Lesão cujas dimensões não podem ser perfeitamente medidas (a exemplo do derrame pleural, ascite, carcinomatose meníngea, linfangite carcinomatosa, acometimento linfático da pele e metástases ósseas).

c) Resposta Completa - Quando há o desaparecimento total, por um período não inferior a quatro semanas, de todas as lesões previamente existentes, determinado por duas observações consecutivas sem o aparecimento de novas lesões.

d) Resposta Parcial - Quando se observa uma redução de, no mínimo, 50% por um período não inferior a quatro semanas de lesões mensuráveis previamente existentes. Isto deve ser determinado por duas observações consecutivas. Sem aparecimento de novas lesões.

c) Doença Estável - Redução inferior a 50% ou aumento inferior a 25% em doença mensurável ou estabilização de doença avaliável, se comparável à linha de referência, por um período não inferior a 8 semanas, a contar do início do tratamento cuja resposta encontra-se sob avaliação, sem o aparecimento de novas lesões. Situação que não se qualifica como resposta completa, resposta parcial ou progressão de doença.

d) Progressão de Doença - Aumento de 25%, ou mais, no tamanho de uma ou mais lesões, comparado à avaliação prévia ou aparecimento de uma nova lesão. NOTA: Aumento superior a 25%, mas inferior a 50% de lesões com um diâmetro < 2cm deverá ser confirmado pelo mesmo examinador, quatro semanas mais tarde. Aparecimento de qualquer nova lesão.

A avaliação de resposta ao tratamento com Mesilato de Imatinibe deverá ser feita através do exame físico (tumor palpável mensurável) e Tomografia Computadorizada do Abdômen. Nos casos de resposta completa, resposta parcial ou doença estável, a avaliação por Tomografia Computadorizada deverá ser repetida a cada 02 (dois) meses, até que se verifique a progressão tumoral. Quando resposta ou doença estável for documentada por 03 (três) exames seguidos, ou seja, ao longo de 06 (seis) meses, as avaliações deverão ser espaçadas para se procederem ao intervalo de 04 (quatro) meses. Comprovada resposta ou doença estável, as avaliações por Tomografia Computadorizada de Abdômen deverão passar a ocorrer a cada 04 (quatro) meses.

8 – Suspensão do Tratamento com o Mesilato de Imatinibe

O Mesilato de Imatinibe deverá ser suspenso em caso de:

– Retenção hídrica com acometimento significativo de função, pronunciado ou intolerado, anasarca ou edema cerebral.

– Graus de toxicidade 3 e 4, conforme os parâmetros mensuráveis do USA National Cancer Institute – NCI, de uso internacional. (Ver abaixo o subitem 8^A – Toxicidade do Mesilato de Imatinibe relatada em Graus de Toxicidade 3 e 4 pelos Critérios de Graduação do NCI/EUA).

– Capacidade funcional do doente também mensurada como medida dos graus de toxicidade 3 e 4, utilizando-se critérios propostos pelo Eastern Cooperative Oncology Group – ECOG (Ver abaixo o subitem 8B – Graus de Fadiga 3 e 4 com Base nos Critérios de Gradação do ECOG).

- Progressão tumoral.
- Falta de aderência do doente ao tratamento.

8 A – Toxicidade do Mesilato de Imatinibe relatada em

Graus de Toxicidade 3 e 4 pelos Critérios de Gradação do NCI/EUA

<i>TIPO</i>	GRAU 3 Grave	GRAU 4 Incapacitante ou com risco de vida
Alérgico/Imunológico		
Alergia	Doença do soro Broncoespasmo que requer medicação injetável, com ou sem urticária.	Anafilaxia
Cardiovascular		
Hipertensão	Requer terapia ou terapia mais intensiva do que anteriormente	Crise hipertensiva
Hipotensão	Requer terapia e atenção médica constante, mas resolve sem conseqüências fisiológicas persistentes.	Choque (associado a acidemia e debilitação da função dos órgãos vitais devida à hipoperfusão tecidual).
Taquicardia sinusal	Sintomático e requer tratamento de causa	-

	subjacente	
Disritmia	Requer tratamento	Requer monitoração ou presença de Hipotensão ou Taquicardia ventricular ou Fibrilação.
Função ventricular esquerda	ICC responsiva ao tratamento	ICC grave ou refratária ou requer intubação
Cutâneo		
Prurido	Intenso ou disseminado e mal controlado, apesar do tratamento.	-
Urticária	Requer medicação intravenosa ou esteróides por mais de 24 horas.	-
Fotosensibilidade	Eritema com descamação	-
Rash/descamação	Eritroderma generalizado sintomático ou erupção macular, papular ou vesicular, ou descamação que cobrem maior ou igual a 50% da superfície corporal.	Dermatite esfoliativa ou dermatite ulcerativa ou generalizada

Álgico		
Dor abdominal	Dor intensa: dor ou posologia de analgésico que interferem fortemente nas atividades da vida cotidiana.	Incapacitante
Artralgia (dor articular)	Dor intensa: dor ou posologia de analgésico que interferem fortemente nas atividades da vida cotidiana.	Incapacitante
Cefaléia	Dor intensa: dor ou posologia analgésico que interferem fortemente nas atividades da	Incapacitante

	vida cotidiana.	
Dor óssea	Dor intensa: dor ou posologia de analgésico que interferem fortemente nas atividades da vida cotidiana.	Incapacitante
Mialgia (dor muscular)	Dor intensa: dor ou posologia de analgésico que interferem fortemente nas atividades da vida cotidiana.	Incapacitante
Endócrino		
Ginecomastia	Pronunciada ou doloroso que requer cirurgia	-
Gastrointestinal		
Anorexia	Requer reposição de líquidos intravenosa.	Requer dieta por sonda ou nutrição parenteral.
Ascite (não maligna)	Sintomática. Requer paracentese terapêutica.	Risco de vida. Conseqüências fisiológicas.
Obstipação	Obstipação que requer evacuação manual ou enema.	Obstrução ou megacólon tóxico
Desidratação	Requer reposição de líquidos intravenosa.	Conseqüências fisiológicas que requerem tratamento intensivo. Colapso hemodinâmico
Dispepsia/azia	Intensa	-
Diarréia em paciente sem colostomia	Aumento de maior ou igual a sete evacuações/dia ou incontinência; ou necessidade de suporte parenteral para hidratação.	Conseqüências fisiológicas que requerem tratamento intensivo. Colapso hemodinâmico.
Náusea	Ingestão não significativa. Requer reposição de líquidos intravenosa.	-
Úlcera gástrica (requer documentação radiográfica ou endoscópica)	Sangramento sem perfuração e tratamento clínico ou ambulatorial não controlado, requer hospitalização ou cirurgia.	Sangramento com risco de vida, requer cirurgia de urgência.
Gastrite	tratamento clínico ambulatorial não controlado requer hospitalização ou	Sangramento com risco de vida, requer

	cirurgia.	cirurgia de urgência.
Vômitos	Seis ou mais episódios em 24 horas além do verificado no pré-tratamento ou necessidade de reposição de líquidos intravenosa.	Requer nutrição parenteral ou fisiológicas que requerem tratamento intensivo; colapso hemodinâmico
Estomatite/faringite (mucosite oral/faríngea)	Eritema doloroso, edema ou úlceras, que requerem hidratação intravenosa.	Ulceração grave ou que requer suporte nutricional enteral ou parenteral ou intubação profilática.
Hemorragia		
Púrpura/Petéquias (hemorragia /sangramento na pele ou mucosa)	Petéquias generalizadas, púrpura da pele ou petéquias de qualquer local de mucosa.	-
Epistaxe	Requer transfusão Concentrada de hemácias	Sangramento catastrófico, requer procedimento complexo emergencial.

Hemorragia – Outros Especificar local do Tumor	Requer transfusão Concentrado de hemácias	Sangramento catastrófico, requer procedimento complexo emergencial.
Melena/sangramento gastrointestinal	Requer transfusão Concentrado de hemácias	Sangramento catastrófico, requer procedimento complexo emergencial.
Hemorragia/sangramento com trombocitopenia grau 3 ou 4	Requer transfusão Concentrado de hemácias	Sangramento catastrófico, requer procedimento complexo emergencial.
Hemorragia/sangramento sem trombocitopenia grau 3 ou 4	Requer transfusão Concentrado de hemácias	Sangramento catastrófico, requer intervenção importante não eletiva
Hemorragia/sangramento do Sistema Nervoso Central	Sangramento observado por exame de imagem, sem conseqüências clínicas.	Acidente vascular cerebral hemorrágico ou com sinais e sintomas neurológicos.
Metabólico/Laboratorial		
Hiperuricemia	>LSN - ≤ 10 mg/dl	>10 mg/dl
Também considerar síndrome da lise tumoral, insuficiência renal, creatinina e hipercalcemia.	≤ 0,59 mmol/l sem conseqüências fisiológicas	> 0,59 mmol/l
Hipercalcemia	> 6,0 – 7,0 mmol/l	>7,0 mmol/l
Hipocalcemia	2,5 < 3,0 mmol/l	< 2,5 mmol/l
Hiponatremia	120 < 130 mmol/l	< 120 mmol/l
Hepática		
Fosfatase Alcalina	5,0 – 20,0 x LSN	> 20,0 x LSN
Bilirrubina	> 3,0 – 20,0 x LSN	> 20,0 x LSN
GGT (Gama-glutamil transpeptidase)	5,0 – 20,0 x LSN	> 20,0 x LSN
Aspartato-transferase (TGO)	5,0 – 20,0 x LSN	> 20,0 x LSN
Alanino-transferase	5,0 – 20,0 x LSN	> 20,0 x LSN

(TGP)		
Disfunção/Insuficiência hepática (clínica)	Asterix	Encefalopatia ou Coma
Neurológica		
Tontura	Interfere nas atividades da vida cotidiana.	Confinamento à cama ou incapacidade funcional.
Insônia	Dificuldade frequente para dormir, interfere nas atividades da vida cotidiana.	-
Síncope	Presente	-
Vertigem	Interfere nas atividades da vida cotidiana.	Confinamento à cama ou incapacidade funcional.
Neuropatia periférica	Fraqueza objetiva que interfere nas atividades da vida cotidiana.	Paralisia
Motora		
Sensorial	Perda sensorial ou parestesia que interfere nas atividades da vida cotidiana.	Perda sensorial permanente que interfere na função.
Alteração do humor depressão	Alteração intensa do humor que interfere nas atividades da vida cotidiana.	Idéias suicidas ou perigo para si mesmo.
Neutropênico Febril/Infecioso		
Neutropenia febril (febre de origem descohecida sem infecção documentada clínica ou microbiologicamente)	Presente	Sepse com risco de vida (p.ex., choque séptico).
contagem absoluta de neutrófilos < 1,0 x 10 ⁹ / l, febre de ou mais 38,5°C, também considerar neutrófilos.		
Infecção (documentada clínica ou microbiologicamente) com neutropenia grau 3 ou 4; contagem absoluta de neutrófilos < 1,0 x 10 ⁹ / l, febre de ou mais 38,5°C, também	Presente	Sepse com risco de vida (p.ex., choque séptico).

considerar neutrófilos.		
Nota: Hipotermia, ao invés de febre, pode estar associada à neutropenia e é classificada nesta categoria		
Ocular		
Conjuntivite	Sintomática e interfere nas atividades da vida cotidiana.	-
Olho seco	-	-
Lacrimejamento (olhos com lágrimas)	Interfere nas atividades da vida cotidiana.	-
Visão turva	Sintomática e interfere nas atividades da vida cotidiana.	-
Pulmonar/Pleural		
Derrame pleural (não maligno)	Sintomático, requer oxigenioterapia ou toracocentese terapêutica.	Risco de vida (p.ex., requer intubação).
Dispnéia (falta de ar)	Dispnéia em nível normal de atividade.	Dispnéia em repouso ou que requer suporte ventilatório.
Tosse	Tosse grave ou espasmos de tosse, mal controlados ou não responsivos ao tratamento.	-
Renal/Genito-Urinário		
Creatinina	3,1 – 6,0 x LSN	6,0 x LSN
Sanguíneo/Medula Óssea		
Leucócitos (total)	Maior ou igual a $1,0 \times 10^9/l$ Maior ou igual a 1.000- <2.000/mm ³	< $1,0 \times 10^9/l$ < 1.000/mm ³
Neutrófilos/ granulócitos	Maior ou igual a $0,5 \times 10^9/l$ Maior ou igual a 500 - < 1.000/mm ³	< $0,5 \times 10^9/l$ < 500/mm ³
Plaquetas	Maior ou igual a $10,0 \times 10^9/l$ Maior ou igual 10.000- 50.000/mm ³	< $10,0 \times 10^9/l$ < 10.000 /mm ³
Hemoglobina (Hb)	6,5 – 8,0 g/dl	< 6,5g/dl
Linfopenia	$0,5 < 1,0 \times 10^9/l$ 500 – <1000/ mm ³	< $0,5 \times 10^9/l$ < 500/ mm ³

Sintomas constitucionais		
Fadiga (fraqueza, mal-estar, astenia)	Intensa (p.ex., redução no nível de capacidade funcional igual ou maior do que 2 níveis do ECOG ou causa incapacidade de realizar algumas atividades).	Confinamento à cama ou incapacidade funcional.
Febre (em ausência de neutropenia, em que neutropenia é definida como contagem absoluta de granulócitos < 1,0 x 10 ⁹ /l)	> 40° C por menos de 24 horas	> 40° C por mais de 24 horas ou com hipotensão
Tremores/calafrio	Não responsivos à medicação narcótica.	-
Ganho de Peso	Maior ou igual a 20%	-
Perda de Peso	Maior ou igual a 20%	-

LSN = Limite Superior da Normalidade

NOTA : A anemia, se apresentada como efeito tóxico isolado, mesmo que em graus 3 e 4, não deve ser, desde que corrigida, um impeditivo da continuidade do tratamento com o Mesilato de Imatinibe.

8 B - Graus de Fadiga 3 e 4 com Base em Critérios de Graduação do ECOG

Erro! Indicador não definido. - GRAU	DESCRIÇÃO
3	Perda de dois ou mais níveis do ECOG
4	Acamado ou Incapacitado

9 - Consentimento Informado

É obrigatória a orientação adequada do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso do Mesilato de Imatinibe, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura de Termo de Consentimento Informado, conforme o caso, de acordo com o modelo constante deste Anexo.

Referências Bibliográficas

- 1 - Appelman HD, Hewig EB. Gastric and Extragastic leiomyblastomas. *Cancer* 1972; 29:305-311.
- 2 - Apperley JF, Schultheis B, Chase A, et al. Chronic myeloproliferative diseases with t(5;12) and a PDGFRB fusion gene: complete cytogenetic remissions on STI571. *Blood* 2001;98:726a-726a.abstract.
- 3 - Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Manual de Elaboração de Protocolos Clínico- Terapêuticos. Rio de Janeiro. INCA, 1996. 68 p.
- 4 - Blanke CD, von Mehren M, Joensuu H, et al. Evaluation of the safety and efficacy of an oral molecularly-targeted therapy, STI571, in patients (Pts) with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing c-kit (CD117). *Prog Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:1a. Abstract.
- 5 - Brouard, M; Saurat J-H. Cutaneous Reactions to STI571. *The New England Journal of Medicine* 345 (8), August 23, 2001; p. 618-619.
- 6 - Buchdunger E, Cioffi CL, Law N, et al. Abl protein-tyrosine kinase inhibitor STI571 inhibits in vitro signal transduction mediated by c-kit and platelet-derived growth factor receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;295:139-145.
- 7 - Burton C, Azzi A, Kerridge I. Adverse events after imatinib mesylate therapy. *N Engl J Med* 2002;346:713-713.
- 8 - Clarke LE, Demetri GD, Leitzel K, et al. [Soluble cKIT in the serum of patients with gastrointestinal stromal tumors](#). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002 Abstract 1741.
- 9 - DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000;231:51-58.
- 10 - Demetri GD, Mehren MV, Blanke CD. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002;347:472-480.
- 11 - Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001;344:1031-1037.
- 12 - Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med* 2001;344:1038-1042. [Erratum, *N Engl J Med* 2001;345:232.
- 13 - Edmonson J, Marks R, Bucker, et al. Contrast of response to d-map + sargramostin between patients with other advanced gastrointestinal stromal tumors and patients with others leiomyosarcomas. *Proc AM Soc Clin Oncol* 1999;18:2088.

14 - Ebnöether et al. Cerebral oedema as a possible complications of treatment with imatinib. The Lancet, Volume 359, Number 9319, 18 May 2002; p. 1751-1752.

15 - Emory TS, Sobin LH, Lukes L, Lee DH, O'Leary TJ. Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site. Am J Surg Pathol 1999;23:82-87.

16 - Etienne G, Cony-Makhoul P, Mahon FX. Imatinib Mesilate and Gray Hair. N Engl J Med 2002;347:446.

17 - Goldman JM. Tyrosine-kinase inhibition in treatment of chronic myeloid leukaemia. Lancet 2000;355:1031-1032.

18 - Goldman JM, Melo JV. Targeting the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2001;344:1084-1086.

19 - Heinrich C, Corless C L, Blanke C, et al. [KIT mutational status predicts clinical response to STI571 in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors](#) . Proc Am Soc Clin Oncol 2002 Abstract 6.

20 - Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y et al. Gain-of-function of c-Kit in human gastrointestinal stromal tumors. Science 1998;279:577-580.

21 - Hornick JL, Fletcher CDM. Immunohistochemical staining for KIT (CD117) in soft tissue sarcomas is very limited in distribution. Am J Clin Pathol 2002;117:188-193.

22 - Joensuu H, Krause A, Demetri GD, et al. [Gastrointestinal stromal tumor patients who respond to imatinib \(STI571, Gleevec\) show marked decline of circulating levels of VEGF, KIT, and bFGF in serum, but not stem cell factor \(SCF\) levels](#). Proc Am Soc Clin Oncol 2002 Abstract 552.

23 - Judson IR, Verweij J, Oosterom AV, [Imatinib \(Gleevec\) an active agent for gastrointestinal stromal tumors, but not for other soft tissue sarcoma \(STS\) subtypes not characterized for KIT and PDGF-R expression, results of EORTC phase II studies](#). Proc Am Soc Clin Oncol 2002 Abstract 1609.

24 - Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. Hum Pathol 2002;33:459-465.

25 - Goss GA, Merriam P, Manola J, et al. Clinical and pathological characteristics of gastrointestinal stromal tumors. Proc Am Soc Clin Oncol 2000;19:559a.

26 - Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. N Engl J Med 2001;344:1052-1056.

27 - Lux M, Rubin BP, Biase TL, et al. KIT extracellular and kinase domain mutations in gastrointestinal stromal tumors. Am J Pathol 2000;156:791-795.

28 - Miettinen M, Furlong M, Sarlomo-Rikala M, Burke A, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the rectum

and anus: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 144 cases. *Am J Surg Pathol* 2001;25:1121-1133.

29 - Miettinen M, Monihan JM, Sarlomo-Rikala M, et al. Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors primary in the omentum and mesentery: clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases. *Am J Surg Pathol* 1999;23:1109-1118.

30 - Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol* 1999;30:1213-1220.

31 - Mehren VM, Blanke C, Joensuu H, et al. High incidence of durable response induced by imatinib mesylate (Gleevec) in patients with unresectable and metastatic gastrointestinal stromal tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002 Abstract 1608.

32 - National Cancer Institute. Cancer Therapy Evaluation Program. Common toxicity criteria manual: common toxicity criteria, version 2.0. Bethesda, Md.; June 1999. (Also available at http://ctep.cancer.gov/forms/CTCManual_v4_10-4-99.pdf.)

33 - Oosterom ATV, Judson I, Verweij J, et al. [Update of the Imatinib \(STI571, Gleevec\) phase I study in gastro intestinal stromal tumours](#) . *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002 Abstract 327.

34 - Peng B, Hayes M, Racine-Poon A, et al. Clinical investigation of the pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship for Glivec (STI571): a novel inhibitor of signal transduction. *Prog Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:71a. abstract.

35 - Rendo, P et al. Imatinib (STI571) in the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia (CML), in Chronic, Accelerated and Blastic Phases. Results of Expanded Access Program in Argentina. 38th Annual Meeting of the ASCO, 2002. Abstract 1092.

36 - Rubin BP, Fletcher JA, Fletcher CDM. Molecular insights into the histogenesis and pathogenesis of gastrointestinal stromal tumors. *Int J Surg Pathol* 2000;8:5-10.

37 - Rubin BP, Singer S, Tsao C, et al. KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res* 2001;61:8118-8121.

38 - Rubin BP; Demetri GD. Gastrointestinal Stromal Tumors. IN: PK David. *Gastrointestinal Oncology: Principles and Practice*. Philadelphia. Lipincott, Williams & Wilkins, 2002: 921-934.

39 - Saad, ED, Hoff, PM, Carnelós, RP et al. Critérios Comuns de Toxicidade do Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 2002, 48(1): 63-96.

40 - Sircar K, Hewlett BR, Huizinga JD, Chorneyko K, Berezin I, Riddell RH. Interstitial Cells of Cajal as precursors of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Am J Surg Pathol* 23(4): 377-389, 1999.

41 - Schwartz R. Perspective. A molecular stars in the wars against cancer. *N Engl J Med*, 2002; 347:462-463.

42 - Schlaifer, D et al. Severe Urticaria and Edema Reaction after STI-571 Treatment. 38th Annual Meeting of the ASCO, 2002. Abstract 2634.

43 - Stone, R. 592] Skin Reactions to Imatinib Mesylate (STI-571) in Patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML): Clinical Features and Histopathology. The American Society of Hematology 43rd Annual Meeting, 2001. Abstrac # 592.

44 - Van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, et al. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal tumors: a phase I study. Lancet 2001;358:1421-1423.

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

TUMOR DO ESTROMA GASTROINTESTINAL

Tratamento com Mesilato de Imatinibe

O Paciente abaixo identificado e firmado declara para todos os efeitos legais que foi informado de todos os benefícios, contra-indicações, potenciais efeitos colaterais, riscos e advertências relativos ao uso do Mesilato de Imatinibe, preconizado para tratamento Tumor do Estroma Gastrointestinal.

Também declara que foi informado que os efeitos deste medicamento ainda não se encontram inteiramente estabelecidos, em termos de efeitos terapêuticos e de efeitos tóxicos, visto que os resultados finais das pesquisas de fase II (que avaliam as respostas terapêuticas e os efeitos tóxicos) não são conhecidos.

Da mesma forma, declara estar ciente de que os efeitos tóxicos podem ser, ou não, mais intensos ou mais numerosos dos que os já conhecidos e que lhe foram informados.

Também declara ter sido informado de que, no geral, não se observa resposta completa com este tratamento, mas resposta parcial ou doença estável são verificadas em cerca de 80% dos casos. Também, de que os efeitos colaterais ocorrem em 98% dos doentes e costumam ser de baixa ou moderada intensidade, porém aqueles de graus 3 e 4 são observados em 21,1% dos pacientes, sendo os mais graves o sangramento (4,8%), baixa dos glóbulos brancos do sangue - leucopenia (4,8%), lesão de pele - rash cutâneo (2,7%), mal funcionamento do fígado - alteração das provas de função hepática (2,7%), anemia (2,0%), diarréia (2,0%), inchaço - edema (1,4%); de que o sangramento do tubo digestivo - gastrointestinal e dentro do abdômen – intra-abdominal é mais observado em doentes que têm tumor grande, ocorrendo em aproximadamente 5% deles e, de que nos primeiros dois meses de tratamento, em torno de 5% dos casos deixam de se beneficiar do Mesilato de Imatinibe.

Os efeitos colaterais ou tóxicos do Mesilato de Imatinibe continuam sendo relatados. Os seguintes são efeitos colaterais conhecidos do uso desta medicação no tratamento do Tumor do Estroma Gastrointestinal:

Acidente vascular cerebral hemorrágico (derrame cerebral); Alopecia (perda de cabelos); Anasarca (edema que acomete todas as partes do corpo); Anemia (Mesmo de grau alto, se apresentada como efeito tóxico isolado, não impede, desde que corrigida, a continuidade do

tratamento); Anorexia (falta de apetite); Artralgias (dores articulares); Ascite (aumento do volume abdominal por retenção de líquidos); Aumento das enzimas hepáticas no sangue; Aumento das mamas; Aumento de apetite; Aumento de peso; Aumento da sudorese; Boca seca; Câimbras/espasmos musculares; Calafrio; Cefaléia (dor de cabeça/enxaqueca). Conjutivite; Constipação; Creatinina aumentada no sangue (função renal alterada); Depressão; Dermatite (doença inflamatória de pele) não especificada; Derrame pleural; Desidratação; Diarréia; Dispepsia (dificuldade de digestão); Dispnéia (falta de ar); distensão abdominal; Dor abdominal; Dor muscular; Dor óssea; Eczema; Edema (inchaço por retenção de líquidos/fluidos); Edema das articulações; Edema escrotal; Edema facial; Edema orbital/periorbitário; Edema palpebral; Edema pulmonar; Epistaxis (perda de sangue pelo nariz); Eritema (vermelhidão da pele); Exantema (erupção da pele como uma manifestação aguda); Extremidades frias; Fadiga/ fraqueza; Febre/ pirexia; Flatulência; Fosfatase alcalina aumentada no sangue (função hepática alterada); Gastrite; Ginecomastia (mamas dolorosas); Granulocitopenia (diminuição do número glóbulos brancos do tipo granulócito segmentado no sangue); Hematomas; Hemorragia conjutival; Hemorragia gastrointestinal/intra-abdominal; Hipercalemia (aumento do potássio no sangue); Hiperlacrimejamento; Hiperpigmentação dos cabelos; Hipertensão arterial; Hiperuricemia (aumento do ácido úrico no sangue); Hipocalemia (diminuição do potássio no sangue); Hipoestesia (sensibilidade diminuída aos estímulos); Hiponatremia (diminuição do sódio no sangue); Hipotensão arterial; Icterícia (pele e mucosa amareladas por hiperbilirrubinemia – aumento da bilirrubina); Infecção (septicemia/pneumonia/herpes simples/herpes zoster/infecção do trato respiratório superior); Insônia; Insuficiência cardíaca; Irritação ocular; Leucopenia (diminuição do número dos glóbulos brancos no sangue); Mal estar; Melena (perda de sangue pelas fezes); Mialgias (dores musculares); Neutropenia (diminuição do número de neutrófilos – um dos tipos do glóbulo branco do sangue, responsável pela defesa contra as infecções por bactérias.); Neutropenia febril (febre concomitante a neutropenia, sem exames sugestivos da localização do foco infeccioso.); Náusea; Neuropatia periférica; Ondas de calor/rubores; Onicoclase (unhas quebradiças); Pancitopenia (diminuição do número de todos os tipos de células que compõem o sangue); Parestesias (sensações anormais, como queimação, espetadelas, cócegas ou formigamentos.); Pele seca; Perda de peso; Petéquias (diminutos pontos hemorrágicos na pele que não desaparecem com a compressão); Pertubações do paladar; Prurido (coceira no corpo); Púrpura (hemorragia na pele); Reações de sensibilidade à luz; Refluxo gastro-esofágico (retorno alimentar do estômago para o esôfago); Retenção de fluidos e edema periférico; Rubor; Secura na boca; secura ocular; Síncope; Sonolência; Sudorese noturna; Taquicardia; Tonturas; Tosse; Trombocitopenia (diminuição do número de plaquetas no sangue); Úlcera gástrica; Ulceração da boca; Urticária; Vertigens; Visão enevoada; Vômitos

Expressa, ainda, sua concordância e vontade em submeter-se a esse tratamento, assumindo inteira responsabilidade e risco pelos efeitos indesejáveis que venham a ocorrer em decorrência do mesmo.

Assim declara que:

Foi claramente informado de que as pesquisas que estabelecem a efetividade terapêutica, medida em termos de sobrevida sem doença e sobrevida global, bem como a toxicidade a longo prazo, apenas encontram-se em andamento; de que a indicação do Mesilato de Imatinibe, para tratamento do Tumor do Estroma Gastrointestinal, é feita por falta de melhor opção terapêutica atual e, de que as respostas terapêuticas e a toxicidade do Mesilato de Imatinibe não são inteiramente conhecidas.

O paciente declara, ainda, estar ciente de que pode suspender o tratamento medicamentoso a qualquer momento, sem que este fato implique em qualquer forma de constrangimento entre ele e seu médico, que se dispõe a continuar tratando-o em quaisquer circunstâncias.

Assim, o paciente faz sua adesão ao tratamento com Mesilato de Imatinibe de forma livre, por espontânea vontade e por decisão conjunta dele e de seu médico.

Paciente: _____

Responsável Legal (quando for o caso): _____

Sexo do paciente: () () Idade do Paciente: ____
Masculino)Feminino

RG (do paciente ou responsável legal): _____

Endereço: _____

Cidade: _____ CEP: _____ Telefone:() _____

Assinatura do Paciente Assinatura do Responsável (quando
for o caso)

Médico Responsável: _____ CRM: _____

Endereço do Consultório: _____

Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: () _____

_____/_____/_____
Assinatura e Carimbo do Médico Data