

Brasília, DF | Setembro de 2025

Relatório de Recomendação

PROTOCOLOS & DIRETRIZES

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Leucemia Mieloide Crônica do Adulto

2025 Ministério da Saúde.

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 Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CGPCDT

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saud.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS – CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispendo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

As diretrizes clínicas são documentos baseados em evidências científicas, que visam a garantir as melhores práticas para o diagnóstico, tratamento e monitoramento dos pacientes no âmbito do SUS, tais como protocolo clínico e diretrizes terapêuticas, protocolo de uso e diretrizes brasileiras ou nacionais. Podem ser utilizadas como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

As diretrizes clínicas devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração desses documentos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

O Anexo XVI Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de analisar os critérios para priorização da atualização de diretrizes clínicas vigentes, contribuir para o aprimoramento das diretrizes metodológicas que norteiam a elaboração de diretrizes clínicas do Ministério da Saúde, acompanhar, em conjunto com as áreas competentes do Ministério da Saúde, a elaboração de diretrizes clínicas, indicar especialistas para elaboração e revisão de diretrizes clínicas, dentre outras.

A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo das diretrizes clínicas, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Comitê de PCDT, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias antes da deliberação final e publicação. Esse prazo pode ser reduzido a 10 dias em casos de urgência. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa das diretrizes clínicas.

O Comitê de PCDT é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas. É composto por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um

representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – CONASEMS, Conselho Federal de Medicina – CFM, Associação Médica Brasileira – AMB e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, pertencente à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde- Rebrats. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde deverá submeter as diretrizes clínicas à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.

Relatório preliminar



Apresentação

A proposta de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Leucemia Mieloide Crônica (LMC) no adulto é oriunda da decisão de incorporação do ponatinibe para tratamento de resgate de pacientes com leucemia mieloide crônica em que houve falha aos inibidores de tirosina quinase de segunda geração, conforme Portaria SECTICS/MS nº 6/2025.

Deliberação inicial

Os membros do Comitê de PCDT presentes na 144^a Reunião da Conitec, realizada no dia 05 de setembro de 2025, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo.

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA NO ADULTO

1. INTRODUÇÃO

A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma neoplasia mieloproliferativa caracterizada pela proliferação excessiva de granulócitos em diferentes fases de maturação e pela presença do cromossomo Philadelphia (Ph+), resultado da translocação recíproca entre os braços longos dos cromossomos 9 e 22, t(9;22) (q34; q11.2), levando à fusão do gene *BCR* (*breakpoint cluster region protein*) com o gene *ABL1* (*Abelson murine leukemia viral oncogene homolog*¹). Este gene de fusão, *BCR::ABL1*, resulta na expressão de uma proteína, que é uma tirosina quinase, com papel central na patogênese da LMC².

O acúmulo de granulócitos imaturos pode acontecer tanto na medula óssea (MO) quanto no sangue periférico. A produção excessiva dessas células imaturas pode comprometer a produção das células normais, levando a à anemia, resultando em sintomas como fadiga, e o acúmulo de granulócitos imaturos leva à esplenomegalia, provocando anorexia e perda de peso, de forma gradativa³.

A incidência da LMC em adultos é de 1 a 2 casos por 100.000 e corresponde a 15% de todas as leucemias em pacientes adultos⁴. É uma doença que acomete mais comumente adultos, com mediana de idade de 67 anos ao diagnóstico. No Brasil, o número de casos novos de leucemia esperados para cada ano do triênio 2023 a 2025 é de cerca de 6.250 casos em homens e de 5.290 em mulheres⁵. Esses valores correspondem a um risco estimado de 5,9 casos novos a cada 100 mil homens e 4,8 para cada 100 mil mulheres⁵. Considerando a proporção de 15% desses casos serem LMC, estima-se a incidência no Brasil em cerca de 888 e 734 casos por ano em homens e mulheres respectivamente. Em relação à mortalidade, em 2020, ocorreram no Brasil 6.738 óbitos por leucemia⁵.

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária à Saúde (APS) um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

Este Protocolo visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos da leucemia mieloide crônica do adulto. A metodologia de busca e avaliação das evidências estão detalhadas no material suplementar.

2. METODOLOGIA

O processo de desenvolvimento desse PCDT seguiu recomendações das Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde. Uma descrição mais

detalhada da metodologia está disponível no Apêndice 1. Além disso, o histórico de alterações deste Protocolo encontra-se descrito no Apêndice 2.

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

- C92.1 Leucemia Mieloide Crônica.

4. DIAGNÓSTICO

4.1. Diagnóstico clínico-laboratorial e classificação da Leucemia Mieloide Crônica

É fundamental que o profissional possa identificar e reconhecer marcadores de determinantes sociais como identidade de gênero, de raça, orientação sexual, etnia, questões laborais e iniquidades sociais e econômicas como os indicadores de saúde que podem contribuir ou desenvolver situações de agravos e condições de adoecimento.

A LMC ocorre em três fases distintas: crônica (LMC-FC), de transformação ou acelerada (LMC-FA) e blástica ou aguda (LMC-FB) e é normalmente diagnosticada durante a LMC-FC. Desde 2022, a Organização Mundial da Saúde (OMS) adotou a classificação em duas fases, crônica e blástica, enquanto outras diretrizes ou consensos mantiveram a classificação com três fases⁶. Este PCDT manterá a classificação em três fases, LMC-FC, LMC-FA e LMC-FB, a fim de evitar restrições do tratamento medicamentoso para os pacientes no contexto brasileiro.

O diagnóstico da LMC pode ser realizado por meio de avaliação do sangue periférico, mas pode ser necessário o aspirado de medula (ou biópsia) para o estadiamento da doença e avaliação de anormalidades cromossômicas adicionais⁶. Ainda, é necessária a identificação do cromossomo Philadelphia (Ph), realizado por meio, por meio do cariótipo convencional ou hibridização por fluorescência *in situ* (FISH) ou da detecção do gene de fusão *BCR::ABL* pelo teste de reação em cadeia da polimerase (PCR). Em 95% dos casos de LMC, o cromossomo Ph está presente⁴. Nos demais casos, o gene de fusão *BCR::ABL* pode ser identificado somente por PCR. O diagnóstico.

4.1.1. Caracterização da LMC em Fase Crônica

A LMC-FC apresenta-se com leucocitose (12 a 1.000 x 10⁹ células/L, com mediana de 100 x 10⁹ células/L). Não se observa displasia significativa da medula óssea. Os blastos geralmente estão abaixo de 2% da leucometria global. Observa-se basofilia absoluta e a eosinofilia é comum. Monocitose absoluta pode estar presente, porém com os monócitos abaixo de 3%, exceto nos raros casos associados com *BCR::ABL1* p190, em que a LMC pode ser confundida com a leucemia mielomonocítica crônica (em que apenas os monócitos estão envolvidos). A plaquetometria varia entre normal e valores acima de 1.000 células x 10⁹/L. A trombocitopenia não é comum.

Ao exame da medula óssea, a celularidade está aumentada devido ao padrão de maturação semelhante ao do sangue periférico, com os blastos, geralmente, abaixo de 5% das células da medula óssea; se estão em 10% ou mais é um indicativo de progressão da doença. Embora os megacariócitos possam estar normais ou discretamente diminuídos em número, 40% a 50% dos pacientes apresentam moderada a intensa hiperplasia megacariocítica. A biópsia inicial da medula óssea mostra fibrose reticulínica moderada a marcada em aproximadamente 30% dos casos, que é correlacionada com um número aumentado de megacariócitos, aumento do volume do baço e um pior prognóstico⁷.

A fase crônica, cujo diagnóstico usualmente é realizado em pacientes não tratados, progride, na ausência de tratamento, para uma fase mais avançada em 3 a 5 anos⁷.

4.1.2. Caracterização da LMC em Fase Aguda e Fase Blástica

A LMC-FA e LMC-FB são definidas principalmente a partir da contagem de blastos, basófilos e plaquetas. O Quadro 1 apresenta a definição dada pelo *International Consensus Classification* (ICC), pelo *European LeukemiaNet* (ELN) e pelo *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN).

Este PCDT preconiza as definições dadas pelo *European LeukemiaNet*, por ser largamente utilizado pelos profissionais de saúde que atuam na LMC.

Quadro 1 – Definições da Leucemia Mieloide Crônica em fase acelerada e blástica de acordo com diferentes grupos⁸.

| Grupo | Definição da LMC-FA | Definição da LMC-FB |
|---|---|--|
| <i>European LeukemiaNet</i> (ELN) ⁹ | Blastos na medula óssea ou no sangue periférico entre 15% e 29%; Basófilos no sangue periférico $\geq 20\%$; Anormalidade citogenética clonal adicional importante em células Ph+; Contagem de plaquetas $\leq 100 \times 10^9/L$, não relacionada à terapia. | Blastos na medula óssea ou no sangue periférico $\geq 30\%$; Proliferação de blastos extramedulares, não esplênicos. |
| <i>International Consensus Classification</i> (ICC) | Blastos na medula óssea ou no sangue periférico entre 10% e 19%; Basófilos no sangue periférico $\geq 20\%$; Anormalidade citogenética clonal adicional importante em células Ph+. | Blastos na medula óssea ou no sangue periférico $\geq 20\%$; Proliferação de blastos extramedulares; Linfoblastos confirmados imunofenotipicamente $\geq 5\%$. |
| <i>National Comprehensive Cancer Network</i> (NCCN) | Blastos da medula óssea ou do sangue periférico entre 15% e 29%; Blastos da medula óssea ou do sangue periférico e promielócitos combinados $\geq 30\%$; Basófilos do sangue periférico $\geq 20\%$; Anormalidade citogenética clonal adicional importante em células Ph+; Contagem de plaquetas $\leq 100 \times 10^9/L$. | Blastos na medula óssea ou no sangue periférico $\geq 30\%$; Proliferação de blastos extramedulares; Aumento de linfoblastos. |

Fonte: Adaptado de Kantarjian, 2023⁸.

4.2. Estratificação por risco

A estratificação de risco prediz a resposta terapêutica do paciente. O escore de Sokal, publicado em 1984, deriva de uma análise multivariada de sobrevida de 813 pacientes com LMC em fase crônica, avaliados entre 1962 e 1981. A maioria dos pacientes foi tratada com quimioterapia com agente único, tipicamente o bussulfano. O volume do baço e a porcentagem de blastos foram mais fortemente associados a menor sobrevida¹⁰.

O escore de Hasford (ou Euro) deriva da análise multivariada da sobrevida de 981 pacientes com LMC precoce, que iniciaram o tratamento entre 1983 e 1994. Todos foram tratados com alfa-interferona isolada ou em combinação com outra terapia¹¹.

A análise de risco EUTOS foi avaliada em estudo europeu quanto ao tratamento e desfecho em casos de LMC. Foi derivada de análise multivariada de 2.060 pacientes tratados com imatinibe entre os anos de 2002 e 2006¹².

As fórmulas para cálculo e a classificação de risco com base nesses critérios de estratificação encontram-se resumidas no **Quadro 2**.

Quadro 2 - Determinação do risco pelos escores de Sokal, Hasford e EUTOS¹⁰⁻¹².

| Critério | Fórmula de cálculo | Definição de risco |
|--|--|---|
| Sokal et al. 1984⁵ | $\exp [0,0116 \times \text{idade (em anos)} - 43,4] + [0,0345 \times \text{tamanho do baço (em cm)} - 7,51] + [0,188 \times (\text{plaquetas (109/L)/700})^2 - 0,563] + [0,0887 \times \text{blastos (em \%)} - 2,10]$ | Baixo risco: $<0,8$ Risco intermediário: $0,8 - 1,2$ Alto risco: $> 1,2$ |
| Hasford et al. 1998⁶ | $[0,6666 \times \text{idade (0 quando idade <50 anos; 1 caso contrário)}] + [0,0420 \times \text{tamanho do baço (em cm)}] + [0,0584 \times \text{blastos (em \%)}] + [0,0413 \times \text{eosinófilos (em \%)}] + [0,2039 \times \text{basófilos (0 quando basófilos <3%; 1 caso contrário)}] + [1,0956 \times \text{contagem de plaquetas (0 quando plaquetas <1.500 x 109/L; 1 caso contrário)}] \times 1.000]$ | Baixo risco: ≤ 780 Risco intermediário: $781-1.480$ Alto risco: >1.480 |
| EUTOS⁷ | $[7 \times \text{basófilos (em \%)}] + [4 \times \text{baço (em cm)}]$ O escore EUTOS avalia a probabilidade de não se atingir remissão molecular completa aos 18 meses: $\exp [-2,1007 + 0,0700 \times \text{basófilos} +$ | Baixo risco (pontuação <87) e alto risco (pontuação ≥ 87) |

Legenda: Exp: expoente.

O risco pelo Sokal pode ser calculado *on-line* por meio do link: https://www.leukemia-net.org/leukemias/cml/euro_and_sokal_score/ (8).

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Devem ser incluídos nesse PCDT todos os pacientes com idade ≥ 1 9 anos com diagnóstico confirmado de LMC.

Devem ser observados os critérios estabelecidos no Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes (SNT) para a indicação de transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) alogênico aparentado ou não aparentado de medula óssea, de sangue periférico ou de sangue de cordão umbilical, devendo todos os potenciais receptores estar inscritos no Registro Nacional de Receptores de Medula Óssea ou outros precursores hematopoéticos – REREME/INCA/MS.

Nota: Pacientes com LMC com menos de 19 anos de idade devem ser incluídos no PCDT da Leucemia Mieloide Crônica - Crianças e Adolescentes.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Devem ser excluídos deste Protocolo pacientes que apresentarem toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contra-indicação absoluta ao uso dos respectivos medicamentos ou a procedimento, inclusive o TCTH, preconizados neste Protocolo.

7. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Um dos objetivos do tratamento da LMC é alcançar a resposta molecular, avaliada na Escala Internacional (IS, do inglês *International Scale*) e expressa como percentual do gene *BCR::ABL1* em escala logarítmica, conforme a seguir¹³:

Resposta molecular maior (RMM): $BCR::ABL1 \leq 0.1\%$ ou RM3;

Resposta molecular (RM) ou doença indetectável: $BCR::ABL1 \leq 0.01\%$ ou RM4;

Resposta molecular (RM) ou doença indetectável: $BCR::ABL1 \leq 0.0032\%$ ou RM4,5.

Além disso critérios hematológicos e citogenéticos auxiliam no diagnóstico de falha terapêutica, definidas abaixo^{13,14}:

Resposta hematológica completa (RHC): contagem de plaquetas $< 450 \times 10^9/L$; contagem de leucócitos $< 10 \times 10^9/L$ ausência de blastos no sangue periférico menos de 5% de basófilos e baço não palpável.

Resposta citogenética completa (RCC): cromossomo Philadelphia negativo (Ph-).

Resposta citogenética parcial (RCP): Ph+ entre 1% e 35%.

Resposta citogenética menor (RCM): Ph+ entre 36% e 65%.

Resposta citogenética mínima (RCMín): Ph+ entre 66% e 95%.

Ausência de resposta citogenética: Ph+ acima de 95%.

7.1. Tratamento medicamentoso

O tratamento medicamentoso da LMC deve ser feito observando-se a fase da doença, os critérios objetivos de segurança, eficácia e efetividade dos medicamentos, a finalidade do tratamento e o(s) medicamento(s) previamente utilizado(s).

A despeito da disponibilidade dos inibidores de tirosina quinase (ITQ), medicamentos que alteraram sobremaneira a evolução da LMC e os resultados do seu tratamento, o TCTH alogênico continua a ser uma alternativa terapêutica dessa leucemia, mandatória em alguns casos¹³. Então, deve-se proceder à tipagem HLA dos pacientes e sua inclusão no REREME/INCA/MS, para uma eventual busca de seus potenciais doadores, conforme os critérios estabelecidos no Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes (SNT)

A hidroxiureia deve ser utilizada somente para reduzir o número de leucócitos, enquanto os resultados dos exames que confirmem o diagnóstico de LMC estão sendo aguardados¹⁵.

Confirmado o diagnóstico, o mesilato de imatinibe é primeira linha de tratamento dos casos de LMC.

As fases crônica, acelerada e blástica da LMC podem assim se apresentar ao primeiro diagnóstico; como evolutivas de fase anteriormente diagnosticada e tratada (ou seja, de LMC-FC para LMC-FA, de LMC-FC para LMC-FB ou de LMC-FA para LMC-FB); ou como regressivas pelo efeito terapêutico (ou seja, de LMC-FB para LMC-FA, de LMC-FB para LMC-FC e de LMC-FA para LMC-FC)¹⁶. Assim, a sequência de medicamentos varia conforme esse status.

No caso de o efeito terapêutico do ITQ ter feito regredir a fase leucêmica para uma anterior (de LMC-FB para LMC-FA ou LMC-FC; de LMC-FA para LMC-FC) não se modifica nem o medicamento nem a dose já em uso.

Existem três linhas de tratamento para a LMC, que são usadas consecutivamente após constatação de falha terapêutica ou intolerância ou toxicidade. No SUS, adota-se a primeira linha com mesilato de imatinibe, a segunda linha é realizada com dasatinibe ou nilotinibe e a terceira linha com ponatinibe.

7.1.1. Tratamento medicamentoso da LMC em fase crônica

No SUS, o tratamento de 1^a linha de pacientes com LMC em fase crônica é o inibidor da tirosina quinase (ITQ) mesilato de imatinibe. Estudos que avaliaram outros inibidores de ITQ para a 1^a linha terapêutica (nilotinibe e dasatinibe) mostraram que eles promovem uma taxa maior de resposta precoce, porém sem impacto na sobrevida global dos doentes. Os estudos de seguimento de longo prazo, mais adequados, investigaram e comprovaram a segurança apenas para o imatinibe^{17,18}.

A conduta terapêutica inicial não é alterada pela classificação de risco do paciente. Essa classificação importa para predizer a resposta terapêutica, durante o tratamento do paciente. Dessa forma, na ocorrência de toxicidade insuperável ou de falha terapêutica observada no curso do tratamento, é necessário trocar o ITQ. A escolha do próximo ITQ a ser utilizado pelo paciente deverá considerar o perfil clínico de cada indivíduo e as contraindicações e toxicidade de cada fármaco.^{13,16}.

A avaliação da resposta terapêutica pode seguir recomendação já estabelecida na literatura científica^{17,19} (Quadro 3).

Quadro 3 - Avaliação da resposta terapêutica^{17,19}.

| Tempo | Resposta ótima | Alerta | Falha terapêutica |
|--|--|---|---|
| Antes do tratamento (linha de base) | | Alto risco Principal via AAC/Ph+ | |
| 3 meses | $BCR::ABL^{IS} \leq 10\%*$ Ph $\leq 35\%$ (RCC) | $BCR::ABL^{IS} > 10\%*$ Ph+ 36%-95% | Não RHC* Ph+ >95% |
| 6 meses | $BCR::ABL^{IS} \leq 1\%*$ Ph +0% (RCC) | $BCR::ABL^{IS} 1\%-10\%*$ Ph+ 1%-35% (RCP) | $BCR::ABL^{IS} > 10\%*$ Ph+ >35% |
| 12 meses | $BCR::ABL^{IS} \leq 0,1\%*$ (RMM) | $BCR::ABL^{IS} 0,1\%-1\%*$ | $BCR::ABL^{IS} > 1\%*$ Ph+ >0% |
| A qualquer tempo acima de 12 meses. | RMM ou resultado melhor | AAC/Ph- (-7, ou 7q) | Perda de RHC Perda de RCC Perda de RMM (confirmar)** Mutações AAC/Ph+ |

Legenda: Ph: cromossomo Philadelphia, AAC/Ph+: alterações adicionais em células com cromossomo Philadelphia positivo. IS: $BCR::ABL$ na Escala Internacional. BCR : gene breakpoint cluster region protein; ABL : gene Abelson murine leukemia viral oncogene homolog. RCC: resposta citogenética completa. RHC: resposta hematológica completa. RCP: resposta citogenética parcial. RMM: resposta molecular maior. AAC/Ph-: alterações adicionais em células com cromossomo Philadelphia negativo; * Um ou os dois; ** em dois exames consecutivos, dos quais um $\geq 1\%$.

Caso seja detectada falha terapêutica, deve-se proceder a novos exames:

- Mielograma: para determinar a fase da doença;
- Cariótipo: para avaliação da evolução clonal; e
- Pesquisa de mutações de ponto no gene $BCR::ABL$.

O tratamento da LMC em fase crônica se faz em sequência de linhas terapêuticas, conforme a resposta obtida.

No caso de a LMC-FC ser resultante do efeito terapêutico que fez regredir a LMC-FA ou LMC-FB para a LMC-FC, não se modifica nem o medicamento nem a dose já em uso.

1^a linha - Mesilato de Imatinibe

A dose do mesilato de imatinibe preconizada é de 400 mg/dia, tomada com água logo após a maior refeição do dia^{16,20}.

Estudos que avaliaram doses mais elevadas (600 a 800 mg/dia) não comprovaram benefício a longo prazo. Os estudos TOPS11 e CML412 mostraram que os pacientes que usaram 800 mg/dia tinham resposta citogenética e molecular mais precoce, porém com maior toxicidade e interrupção do tratamento comparativamente ao grupo que usou dose maior¹⁶. Também não se observou benefício em termos de sobrevida global com doses mais elevadas.

2^a linha – Dasatinibe ou Nilotinibe

Em caso de falha terapêutica ou de toxicidade insuperável ao mesilato de imatinibe, preconiza-se o dasatinibe ou o nilotinibe, a depender da presença de mutações no gene *BCR::ABL* e do perfil de segurança do medicamento para grupos específicos de paciente¹³.

A dose do dasatinibe preconizada é de 100 mg/dia, uma vez ao dia, durante ou não uma refeição, pela manhã ou à noite²¹. Já a dose do nilotinibe preconizada é de 800 mg/dia (400 mg duas vezes ao dia, com água), pelo menos duas horas após ter ingerido algum alimento, esperando pelo menos uma hora para ingerir novamente algum alimento²².

Não tendo sido detectada nenhuma das mutações descritas no Quadro 4, pode-se optar pelo dasatinibe como o ITQ de 2^a linha, visto que o nilotinibe cursa com menor adesão, por ser administrado em duas tomadas e longe das refeições.

Caso o paciente apresente toxicidade a um dos medicamentos da segunda linha, é possível realizar a troca para outro medicamento de segunda linha, se o perfil de mutação assim o permitir.

No caso de o paciente apresentar falha terapêutica a um medicamento da segunda linha, deve-se seguir para o tratamento de terceira linha com ponatinibe.

3^a linha – Ponatinibe

A 3^a linha terapêutica da LMC-FC é o ponatinibe ou deve-se considerar o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) alogênico, preferencialmente de medula óssea¹³.

O ponatinibe é um ITQ, capaz de inibir tanto a atividade do onco-gene *ABL* selvagem, quanto da forma mutada com T315I²³. Este medicamento está indicado para tratamento de resgate de pacientes com LMC em que houve falha aos ITQ de segunda geração^{24,25};

A dose de ponatinibe preconizada é de 45 mg uma vez ao dia^{23,26}. Pelo seu potencial de toxicidade cardiovascular, que é dose-dependente e pode acometer até 30% dos pacientes, é possível iniciar o tratamento com doses de 15 mg ou 30 mg para aqueles pacientes com perfil aumentado de risco cardiovascular²⁶.

O **Quadro 4** exibe o perfil de sensibilidade aos ITQ para o tratamento de segunda e terceira linhas da LMC na presença de mutações.

Quadro 4 - Tratamento da LMC com inibidores de tirosina quinase de acordo com a presença de mutações^{13,27,28}.

| Mutação | Medicamento | Linha de tratamento |
|---|-------------|---------------------|
| Y253H, E255K/V ou F359V/C/I | Dasatinibe | Segunda linha |
| F317L/V/I/C, T315A ou V299L | Nilotinibe | Segunda linha |
| T315I/ F317L/V/I/C, T315A/ V299L/ Y253H, E255V/K, F359V/I/C | Ponatinibe | Terceira linha |

7.1.2. Tratamento da fase acelerada e da fase blástica

As fases acelerada e blástica da LMC podem assim se apresentar ao primeiro diagnóstico (casos recém-diagnosticados) ou como evolutivas de fase anteriormente diagnosticada e tratada (ou seja, LMC-FC para LMC-FA, de LMC-FC para LMC-FB ou de LMC-FA para LMC-FB) ou como regressivas pelo efeito terapêutico (ou seja, de LMC-FB para LMC-FA)²⁹.

O uso de ITQ no tratamento da LMC em fase acelerada e em crise blástica apresenta resultados inferiores àqueles obtidos quando na fase crônica. Ademais, os estudos que avaliaram o uso de ITQ de segunda linha mostraram taxas de resposta citogenética baixas³⁰⁻³⁴.

O tratamento da LMC em fase acelerada e blástica depende do(s) tratamento(s) prévio(s) a que o paciente se submeteu. Em geral, as opções são semelhantes às dos pacientes com LMC de fase crônica, mas os pacientes com LMC em fase de transformação e blástica são menos propensos a obter uma resposta de longo prazo a qualquer dos medicamentos³⁵. O tratamento também dependerá da elegibilidade do paciente e da disponibilidade de doador para o TCTH³⁶.

É importante ressaltar que a fase blástica da LMC pode ter fenótipo linfoide ou mieloide. Nesta eventualidade, deve-se observar os respectivos protocolos e diretrizes estabelecidos pelo Ministério da Saúde³⁷.

O tratamento da LMC em fases acelerada e blástica se faz em sequência de linhas terapêuticas, conforme os tratamentos anteriores e a resposta obtida¹³.

No caso de o efeito terapêutico ter feito a fase leucêmica regredir para uma anterior (de LMC-FB para LMC-FA ou LMC-FC; de LMC-FA para LMC-FC), não se modifica o esquema terapêutico nem a dose já em uso, ou seja, o tratamento continuará a ser, conforme o caso, o da fase acelerada ou da fase blástica.

1ª linha - Mesilato de Imatinibe

Ao primeiro diagnóstico, a dose recomendada para o tratamento da LMC em fase de transformação é de 600 mg/dia. Na crise blástica, essa dose pode ser elevada até 800 mg/dia. O medicamento deve ser tomado logo após a maior refeição do dia²⁰.

Se o caso é de FA ou FB evolutiva de LMC já tratada, há de se verificar o(s) ITQ já utilizado(s), não podendo ser repetido(s), impondo-se o TCTH alogênico tão logo seja viável.

2ª linha – Dasatinibe ou nilotinibe

Em caso de falha terapêutica ou toxicidade insuperável ao mesilato de imatinibe, preconiza-se o dasatinibe ou o nilotinibe, a depender da fase (se FA ou FB) e da mutação da LMC (conforme **Quadro 3**), da segurança do medicamento especificamente para o paciente e do(s) ITQ já utilizado(s), não podendo ser repetido(s), impondo-se o TCTH alogênico tão logo seja viável¹³.

A dose recomendada do dasatinibe para o tratamento da LMC nas fases de transformação e blástica é de 140 mg/dia. Na crise blástica, essa dose pode ser elevada até 180 mg/dia. O medicamento pode ser ingerido em jejum ou com alimentos, uma vez ao dia, logo após a maior refeição do dia²¹.

O nilotinibe somente é indicado para a LMC em fase de transformação (400 mg duas vezes ao dia), pois não existem dados quanto à sua utilização em fase blástica²².

Caso o paciente apresente toxicidade a um dos medicamentos da segunda linha, é possível realizar a troca para outro medicamento de segunda linha, se o perfil de mutação assim o permitir.

Apesar da falta de uma definição concreta³⁸⁻⁴³, pacientes podem apresentar pior adesão ao nilotinibe, devido ao uso em mais de uma tomada por dia e fora dos horários das refeições^{42,43}.

3^a linha – Fase acelerada

Para os pacientes com LMC em fase acelerada que não se beneficiaram dos tratamentos de 1^a e 2^a linha, o uso de ponatinibe está indicado como 3^a linha de tratamento, antes de se proceder ao TCTH (preferencialmente de medula óssea), no caso de pacientes elegíveis a este procedimento^{44,45}.

Para os pacientes com LMC em fase acelerada evolutiva de fase crônica ou regressiva de fase blástica que são candidatos ao TCTH alogênico, preferencialmente o de medula óssea, preconiza-se como terapia um ITQ (ponatinibe), seguido do TCTH alogênico, preferencialmente o de medula óssea, em vez de se proceder imediatamente ao transplante.

3^a linha – Fase blástica

A 3^a linha terapêutica da LMC-FB é feita com ponatinibe. O transplante não é indicado para caso de LMC em crise blástica, a menos que ela regreda, pelo efeito de poliquimioterapia combinada com ITQ, a uma fase anterior (LMC-FA ou LMC-FC)¹³. Deve-se também observar os protocolos e diretrizes estabelecidos pelo Ministério da Saúde para o tratamento quimioterápico da fase blástica em seu fenótipo mieloide ou linfóide.^{44,45}

Apesar dos riscos de morbidade e mortalidade a curto prazo, o TCTH alogênico é potencialmente curativo em fase de transformação e blástica. Portanto, a conduta inicial de um paciente com LMC em fase de transformação ou blástica inclui tanto a pesquisa de um doador quanto o tratamento com um ITQ^{46,47}.

Procede-se ao TCTH alogênico, preferencialmente de medula óssea, uma vez que uma resposta máxima a um tratamento prévio tenha sido obtida. O raciocínio para esta conduta é que o sucesso do TCTH é mais provável em pacientes com doença relativamente controlada.

Porém, se o doente é elegível para o TCTH alogênico e há doador disponível, o transplante se impõe e, até à realização do transplante, o paciente deverá ser mantido sob tratamento (ITQ ou quimioterapia)¹³.

Nos casos inelegíveis para TCTH, os pacientes devem ser tratados paliativamente, para controle de sintomas e sinais, inclusive das manifestações hematológicas.

O **Quadro 5** resume o tratamento da LMC. Ressalta-se que, no caso de o efeito terapêutico do ITQ ter feito regredir a fase leucêmica para uma anterior (de LMC-FB para LMC-FA ou LMC-FC; de LMC-FA para LMC-FC), não se modifica nem o medicamento nem a dose já em uso.

Quadro 5 - Tratamento da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto.

| FASE | LINHA | MEDICAMENTO | DOSE | OBSERVAÇÃO | |
|---------------------------|----------------|--------------|----------------------------------|-------------|---|
| Todas | NA | Hidroxiureia | Inicial | Manutenção | Para citorredução (controle da leucocitose ou trombocitose). |
| | | | 2 g/dia | 1 a 2 g/dia | Dose inicial de 3 a 4 g/dia se necessário, mas por curto tempo. |
| Crônica | 1 ^a | Imatinibe | 400 mg/dia | NA | Dose mínima de 300 mg/dia. Sem benefício dose maior que 400 mg/dia. |
| | | Interferona | 5 milhões UI/m ² /dia | NA | Alternativa ao Imatinibe. Máximo de 9 milhões UI/dia. |
| | 2 ^a | Dasatinibe | 100 mg/dia | NA | Alternativa ao Nilotinibe. Dose máxima de 140 mg/dia. (*) |
| | | Nilotinibe | 800 mg/dia | NA | Alternativa ao Dasatinibe. Dose máxima de 800 mg/dia. (*) |
| | 3 ^a | Ponatinibe | 45 mg/dia | NA | Em caso de intolerância ou toxicidade dose-dependente, usar dose de 15 mg ou 30 mg. |
| Transformação (acelerada) | 1 ^a | Imatinibe | 600 mg/dia | NA | Dose mínima de 300 mg/dia e máxima de 800 mg/dia. (*) |
| | 2 ^a | Dasatinibe | 140 mg/dia | NA | Alternativa ao Nilotinibe. Dose máxima de 140 mg/dia. (*) |
| | | Nilotinibe | 800 mg/dia | NA | Alternativa ao Dasatinibe. Dose mínima de 600 |

| FASE | LINHA | MEDICAMENTO | DOSE | OBSERVAÇÃO | |
|------------------|----------------|-------------|------------|------------------------------------|--|
| | | | | mg/dia e máxima de 800 mg/dia. (*) | |
| | 3 ^a | Ponatinibe | 45 mg/dia | NA | Em caso de intolerância ou toxicidade dose-dependente, usar dose de 15 mg ou 30 mg |
| Blástica (aguda) | 1 ^a | Imatinibe | 600 mg/dia | NA | Dose diária mínima de 300 mg/dia e máxima de 800 mg/dia. (*) |
| | 2 ^a | Dasatinibe | 140 mg/dia | NA | Dose máxima de 180 mg/dia. (*) |
| | 3 ^a | Ponatinibe | 45 mg/dia | NA | Em caso de intolerância ou toxicidade dose-dependente, usar dose de 15 mg ou 30 mg |

Legenda: NA = não se aplica; TCTH = transplante de células-tronco hematopoéticas;

(*) Dependendo da resposta terapêutica e dos eventos adversos observados, a dose poderá ser ajustada (aumento, redução ou suspensão temporária).

Nota: No caso de o efeito terapêutico ter feito regredir a fase leucêmica para uma anterior (de blástica para de transformação ou crônica; de transformação para crônica) não se modifica nem o medicamento nem a dose já em uso.

7.2. Interações medicamentosas

Todos os ITQ são metabolizados no fígado pelas enzimas do citocromo P450 (CYP), e o uso concomitante de medicamentos que induzem ou inibem as enzimas CYP3A4 ou CYP3A5 pode alterar o efeito dos ITQ¹⁶. As principais interações medicamentosas dos ITQ estão descritas no Quadro 6^{20,21,45,48}.

Quadro 6 - Interações medicamentosas dos ITQ⁴⁹

| ITQ | Aumenta os níveis plasmáticos do ITQ | Diminui os níveis plasmáticos do ITQ | | |
|------------|--|--|--|--|
| Imatinibe | cetoconazol ciclosporina claritromicina | eritromicina, itraconazol toranja (grapefruit) | carbamazepina dexametasona erva de são joão | fenobarbital fenitoína rifampicina rifabutina |
| Dasatinibe | amiodarona, atanazavir cetoconazol, ciclosporina cimetidina, ciprofloxacina claritromicina, cloranfenicol diltiazem, eritromicina indinavir, isoniazida itraconazol, gestodeno nelfinavir, norfloxacina ritonavir, saquinavir, toranja (grapefruit), voriconazol | | Carbamazepina, dexametasona, erva de São João, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina. | |
| Nilotinibe | Amiodarona, atanazavir | Carbamazepina, dexametasona Erva de | | |

| ITQ | Aumenta os níveis plasmáticos do ITQ | Diminui os níveis plasmáticos do ITQ |
|------------|---|---|
| | Cetoconazol, ciclosporina Cimetidina, ciprofloxacina Claritromicina, cloranfenicol Diltiazem, eritromicina Gestodeno, indinavir Isoniazida, itraconazol | São João, fenobarbital Fenitoína, rifabutina Rifampicina |
| Ponatinibe | Inibidores de CYP3A (como amiodarona, cetoconazol, diltiazem, metronidazol, omeprazol, verapamil e outros) | Indutores de CYP3A (como carbamazepina, prednisona, rifampicina e outros) |

Deve-se evitar o uso concomitante do nilotinibe com medicamentos com potencial de alargamento do intervalo QT no eletrocardiograma.

As principais interações medicamentosas com hidroxiureia foram descritas no **Quadro 7**⁵⁰.

Quadro 7 - Interções medicamentosas hidroxiureia⁵⁰

| Considerar trocar a terapia | Evitar a combinação | Monitorar a Terapia |
|--|--|--|
| fingolimode, leflunomida, lenograstima, nivolumabe, palifermina, vacinas vivas | bcg intravesical, deferiprona natalizumabe | anfotericina b, clozapina, denosumabe, ocrelizumabe, promazina, trastuzumabe |

No **Quadro 8** foram apresentadas as principais interações medicamentosas da alfa-interferona⁵¹.

Quadro 8 - Interções medicamentosas da alfa-interferona⁵¹

| Aumenta os níveis plasmáticos dos medicamentos | Podem aumentar toxicidade | Pode reduzir eficácia |
|--|--|-----------------------|
| metadona, teofilina, zidovudina | aldesleukin: risco renal e cardíaco. deferiprona: mielotoxicidade tramadol: risco crises convulsivas | BCG intravesical |

Ressalta-se a importância do acompanhamento dos usuários em relação ao uso dos medicamentos preconizados neste PCDT para que alcancem os resultados positivos em relação à efetividade do tratamento e para monitorar o surgimento de problemas relacionados à segurança. Nesse aspecto, a prática do Cuidado Farmacêutico, por meio de orientação, educação em saúde e acompanhamento contínuo, contribui diretamente para o alcance dos melhores resultados em saúde, ao incentivar o uso apropriado dos medicamentos que sejam indicados, seguros e efetivos, ao estimular a adesão ao tratamento, ao fornecer apoio e informações que promovam a autonomia e o autocuidado dos pacientes. Como a adesão ao tratamento é essencial para que o usuário alcance os resultados esperados, é fundamental que sejam fornecidas, no momento da dispensação dos medicamentos, informações acerca do processo de uso do medicamento, interações medicamentosas e possíveis reações adversas. A integração do Cuidado Farmacêutico aos

protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas é, portanto, fundamental para proporcionar uma assistência à saúde mais segura, efetiva e centrada na pessoa, abordando de forma abrangente as necessidades de cada indivíduo.

7.3. Tratamento em populações específicas

Gestantes

O tratamento da LMC durante a gestação dependerá do momento do tratamento em que a paciente se encontra. Pacientes recém-diagnosticadas com LMC durante ou juntamente com a gestação muitas vezes poderão submeter-se, no primeiro trimestre da gestação, apenas a sessões de leucocitoafereses para controle da hiperleucocitose¹⁶.

Mulheres em idade fértil com indicação de início de tratamento com ITQ devem ser orientadas a iniciarem contracepção. Já as mulheres em uso de ITQ que engravidam devem ser orientadas a interromper o uso desses medicamentos de imediato, vez que são contraindicados durante a gravidez. O uso de ITQ não é recomendado no primeiro trimestre de gestação pelo seu risco teratogênico¹⁶. A diretriz da *European LeukemiaNet* não recomenda o uso de ITQ em nenhuma fase durante a gestação, apesar de reconhecer que, em alguns casos, de LMC-FC sem resposta molecular, o medicamento pode ser iniciado após a 16^a semana de gestação⁹.

A alfa-interferona poderá ser utilizada em gestantes a partir do segundo trimestre da gestação, sempre considerando uma avaliação dos riscos frente aos benefícios.

Os ITQ ou a alfa-interferona não devem ser usados durante a amamentação. Assim, é necessário avaliar a resposta da paciente à doença para definir se a amamentação deve ocorrer e por quanto tempo ela é possível.^{9,52}

7.3.3. Medicamentos

- Alfa-interferona: pó para solução injetável com 5 milhões UI;
- Dasatinibe: comprimido revestido de 20 mg e 100 mg;
- Hidroxiureia: cápsula de 500 mg;
- Mesilato de imatinibe: comprimido revestido de 100 mg e 400 mg;
- Nilotinibe: cápsula de 200 mg;
- Ponatinibe: comprimido de 15 mg e 45 mg.

7.3.4. Esquemas de administração

- Mesilato de Imatinibe: 400 mg uma vez ao dia, por via oral (VO), para tratamento da LMC-FC; 600 mg/dia, VO, para tratamento da LMC-FA; 800 mg/dia, VO, para tratamento da LMC-FB. O medicamento deve ser tomado com água logo após a maior refeição do dia⁴⁹.

- Nilotinibe: 800 mg/dia, VO, divididas em duas doses de 400 mg para tratamento da LMC-FC; 140 mg/dia, VO, para tratamento da LMC-FA ou da LMC-FB. Na crise blástica, essa dose pode ser elevada até 180 mg/dia. O medicamento deve ser tomado com água pelo menos duas horas após ter ingerido algum alimento, esperando pelo menos uma hora para ingerir novamente algum alimento⁵³.

- Dasatinibe: 100 mg, VO, uma vez ao dia para tratamento da LMC-FC; 140 mg/dia, VO, para tratamento da LMC-FA e LMC-FB. Na crise blástica, essa dose pode ser elevada até 180 mg/dia. O medicamento pode ser ingerido em jejum ou com alimentos⁵⁴.

- Ponatinibe: 15 a 45 mg, VO, uma vez ao dia. O medicamento pode ser ingerido em jejum ou com alimentos²³. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros, eles não devem ser mastigados ou dissolvidos ou triturados ou partidos⁴⁵.

- Hidroxiureia: 1 a 2 g/dia (ou 20 a 30 mg/kg/dia) uma vez ao dia⁵⁰.

- Alfa-interferona: 5 milhões UI. O pó liofilizado deve ser reconstituído com 1 mL de água para injeção estéril e apirogênica. O produto deve ser administrado imediatamente após a reconstituição por via intramuscular ou subcutânea. As vias intravenosa, intratecal e intraperitoneal pressupõem a administração por profissional de saúde treinado⁵¹.

Nota: No caso de o efeito terapêutico do ITQ ter feito regredir a fase leucêmica para uma anterior (de LMC-FB para LMC-FA ou LMC-FC; de LMC-FA para LMC-FC), não se modifica nem o medicamento nem a dose já em uso.

7.3.5. Critérios de interrupção por toxicidade

Os **Quadro 9 a 11** descrevem os critérios de interrupção por toxicidade para cada um dos medicamentos preconizados neste PCDT.

Quadro 9 – Controle da toxicidade do mesilato de imatinibe

| Fase | Conduta | |
|---|---|--|
| | Hematológica | |
| Fase crônica | | |
| Neutrófilos < 1.000/mm ³ (no início do tratamento. É tolerado até 500 células/mm ³ , caso o paciente permaneça afebril) ou plaquetas < 50.000/mm ³ | Suspender o medicamento até que a contagem de neutrófilos > 1.500/mm ³ ou de plaquetas ≥ 75.000/mm ³ e reintroduzir o medicamento na mesma dose. Se houver recorrência da toxicidade, suspender o medicamento até que a contagem de neutrófilos > 1.500/mm ³ ou de plaquetas ≥ 75.000/mm ³ e reintroduzir o medicamento na dose de 300 mg/dia. Considerar posterior escalonamento da dose. Em caso de múltiplas recorrências da toxicidade, considerar a troca para o dasatinibe ou o nilotinibe. | |

| Fase | Conduta |
|---|--|
| Hemoglobina < 8,0 g/dL | Suporte transfusional. Ajustar a dose do medicamento somente nos casos recorrentes de anemia sintomáticos ou com necessidade transfusional crônica (não ajustar na anemia aguda). |
| Fase de transformação e crise blástica | |
| Neutrófilos < 500/mm ³ ou plaquetas < 10.000/mm ³ sem sangramento pericárdico | Se a contagem das células sanguíneas for relacionada à doença, manter a dose do medicamento ou considerar o aumento da dose (máximo de 800 mg/dia). Se não relacionada à doença, reduzir a dose em um nível de alteração de dose. Se a toxicidade persistir por 2 semanas, apesar da redução da dose, reduzir a dose do medicamento em 2 níveis. Se persistir por mais 4 semanas, mesmo com a nova dose, suspender o medicamento até que a contagem de neutrófilos esteja > 1.000/mm ³ ou de plaquetas > 20.000/mm ³ e reintroduzir o medicamento na dose de 300 mg/dia. Considerar posterior escalonamento da dose. Em caso de múltiplas recorrências de toxicidade, considerar a troca para o dasatinibe ou o nilotinibe. Avaliar a necessidade de transfusão de plaquetas. Terapia de suporte; diurético; redução ou interrupção temporária ou definitiva do imatinibe. |
| Hemoglobina < 8,0 g/dL | Suporte transfusional. Ajustar a dose do medicamento somente nos casos de toxicidade recorrente sintomática ou com necessidade transfusional crônica (não ajustar a dose em caso de anemia aguda). |
| Não hematológica – condutas gerais | |
| Toxicidade grau 3 | Utilizar medidas específicas listadas a seguir. Se a toxicidade for persistente, tratar como grau 4. |
| Toxicidade grau 4 | Interromper o imatinibe até toxicidade grau 1. Reintroduzir numa dose com 1 nível de alteração de dose (mínimo 300 mg/dia). Considerar troca pelo nilotinibe ou dasatinibe. |
| Não hematológicas – condutas específicas | |
| Diarreia | Terapia de suporte. |
| Edema | Terapia de suporte e diurético. |
| Derrame pleural ou pericárdico | Considerar ecocardiograma; suporte; diurético; interrupção do imatinibe. |
| Intolerância gástrica | Tomar com alimentos e água. |
| Câimbras, artralgias ou mialgias | Tratamento sintomático; Reposição de cálcio ou magnésio. |
| Exantema (<i>rash</i> cutâneo) Graus 1 e 2 | Tratamento tópico e anti-histamínico. |
| Exantema (<i>rash</i> cutâneo) Graus 3 e 4 | Interromper imatinibe, iniciar corticoterapia (prednisona 1 mg/kg), reintroduzir gradualmente (100 mg/semana). |
| Hepática | |
| Grau 2 (Elevação da aspartato aminotransferase/transaminase glutâmico oxalacética [AST (TGO)] ou da alanina aminotransferase/transaminase glutâmico-pirúvica [ALT (TGP)] >2,5x LSN; bilirrubina total > 1,5x LSN) | Interromper todos os outros medicamentos com potencial de hepatotoxicidade e o consumo de álcool; manter a dose do imatinibe ou reduzir a dose de acordo com a situação clínica (ver o nível 1 de alteração de dose). |
| ≥ Grau 3 (Elevação da AST ou ALT > 5x LSN; bilirrubina total > 3x LSN) | Interromper todos os outros medicamentos com potencial de hepatotoxicidade e o consumo de álcool; interromper o imatinibe até que a dosagem de AST ou ALT esteja ≤ 2,5x |

| Fase | Conduta |
|--|---|
| | LSN ou de bilirrubina total esteja $\leq 1,5 \times$ LSN. Reintroduzir com redução da dose (nível 1 de alteração). |
| Níveis de alteração da dose do mesilato imatinibe | |
| Fase crônica - 0 | 400 mg/dia |
| Fase crônica - 1 | 300 mg/dia |
| Fase acelerada/crise blástica - 0 | 12/12 horas |
| Fase acelerada/crise blástica - 1 | 600 mg/dia |
| Fase acelerada/crise blástica - 2 | 400 mg/dia |
| Fase acelerada/crise blástica - 3 | 300 mg/dia |
| Legenda: LSN: limite superior da normalidade. | |
| Adaptado de <i>National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology™ - Chronic myelogenous leukemia⁵⁵⁾.</i> | |
| Quadro 10 – Controle da toxicidade do dasatinibe. | |
| Fase | Conduta |
| Hematológica | |
| Fase crônica | |
| Neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$ ou plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$ | Suspender o medicamento até que a contagem de neutrófilos esteja $> 1.000/\text{mm}^3$ ou de plaquetas $\geq 50.000/\text{mm}^3$. Se tempo para recuperação for ≤ 7 dias, reintroduzir o medicamento na mesma dose, e se > 7 dias, reduzir a dose em 1 nível de alteração. Considerar posterior escalonamento da dose. Em caso de múltiplas recorrências de toxicidade, considerar a troca pelo nilotinibe. |
| Hemoglobina $< 8,0 \text{ g/dL}$ | Suporte transfusional. Ajustar a dose somente nos casos de toxicidade sintomática recorrente ou necessidade transfusional crônica (não ajustar na anemia aguda). |
| Fase acelerada/crise blástica | |
| Neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$ ou plaquetas $< 10.000/\text{mm}^3$ sem sangramento | Se as contagens forem relacionadas à doença, manter dose do medicamento ou aumentar a dose (máximo de 180 mg/dia). Se não relacionadas à doença, suspender o medicamento até que a contagem de neutrófilos esteja $> 500/\text{mm}^3$ ou de plaquetas $\geq 20.000/\text{mm}^3$. Reintroduzir o medicamento com a mesma dose anterior. Se houver recorrência da toxicidade, reduzir a dose do medicamento em 1 nível de alteração de dose. Em caso de nova recorrência, suspender o medicamento e reintroduzi-lo com 2 níveis de alteração dose (ver abaixo). Considerar posterior escalonamento da dose. Em caso de múltiplas recorrências de toxicidade, considerar a troca para o nilotinibe. Avaliar a necessidade de transfusão de plaquetas. |
| Hemoglobina $< 8,0 \text{ g/dL}$ | Suporte transfusional conforme necessidade crônica sintomática. |
| Não hematológica (condutas gerais) | |
| Toxicidade Grau 3 | Utilizar medidas específicas listadas abaixo. Se a toxicidade for persistente, tratar como grau 4. |
| Toxicidade Grau 4 | Interromper até Grau 1. Reintroduzir com dose menor ou trocar para nilotinibe |
| Não hematológica (condutas específicas) | |
| Diarreia | Terapia de suporte. |

| Fase | Conduta |
|---|--|
| Edema | Terapia de suporte, diuréticos. |
| Derrame pleural ou pericárdico | Considerar ecocardiograma para avaliar a função ventricular. Diuréticos, toracocentese de alívio, pericardiocentese. |
| Derrame pleural ou pericárdico Grau 2 Sintomas apesar do uso de diuréticos e \leq 2 toracocenteses de alívio. | Suspender o dasatinibe até melhora dos sintomas e reintroduzi-lo na mesma dose. Se houver recorrência da toxicidade, suspender o dasatinibe até melhora e reintroduzir o medicamento numa dose menor. |
| Derrame Grau 3 | Suspender, prednisona 20 mg/dia por 3 dias, reintroduzir com dose menor ou trocar |
| Intolerância gástrica | Tomar o medicamento durante uma refeição e água (mínimo de 300 mL). Evitar o uso de bloqueador H2 e dos bloqueadores de bomba de prótons. Se necessário, utilizar antiácido 2 horas antes ou 2 horas depois da tomada do dasatinibe. |
| Câimbras, artralgias ou mialgias | Tratamento sintomático; reposição de cálcio ou magnésio. |
| Exantema (rash cutâneo) Grau 1 e 2 | Tratamento tópico e anti-histamínico oral. |
| Exantema (rash cutâneo) Grau 3 e 4 Erupção macular, papular ou vesicular generalizada; descamação cobrindo \geq 50% da superfície corpórea; dermatite bolhosa ou ulcerativa. | Interromper o dasatinibe e iniciar corticoterapia (prednisona 1 mg/kg). Reintroduzir o dasatinibe gradualmente (20 mg/semana). Considerar a troca pelo nilotinibe. |

Níveis de dose do dasatinibe

Fase crônica

| | |
|----------------|------------|
| Fase crônica 0 | 100 mg/dia |
| Fase crônica 1 | 80 mg/dia |

Fase acelerada/crise blástica

| | |
|---------------------------------|------------|
| Fase acelerada/crise blástica 0 | 140 mg/dia |
| Fase acelerada/crise blástica 1 | 100 mg/dia |
| Fase acelerada/crise blástica 2 | 80 mg/dia |

Nota: Em todos os casos de toxicidade grau 4 e nos casos de graus 1 e 2 que acarretam piora considerável da qualidade de vida do paciente, considerar a troca do dasatinibe pelo nilotinibe.

Adaptado de *National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology™ - Chronic myelogenous leukemia*⁵⁵.

Quadro 10 – Controle da toxicidade do nilotinibe.

| Fase | Conduta |
|---|---|
| Hematológica | |
| Fase crônica | |
| Neutrófilos $< 1.000/\text{mm}^3$ ou plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$ | Suspender o medicamento até que a contagem de neutrófilos seja $\geq 1.000/\text{mm}^3$ ou de plaquetas $\geq 50.000/\text{mm}^3$. Se tempo para recuperação for < 14 dias, reintroduzir o medicamento na mesma dose e se for ≥ 14 dias, reduzir a dose do medicamento em 1 nível de alteração de dose. Considerar posterior escalonamento da dose. Em caso de múltiplas recorrências de toxicidade, considerar a troca pelo dasatinibe. |
| Hemoglobina $< 8,0 \text{ g/dL}$ | Suporte transfusional. Ajustar a dose do medicamento somente nos casos de toxicidade sintomática recorrente ou com necessidade transfusional crônica (não ajustar a dose em caso |

| Fase | Conduta |
|--|---|
| Fase acelerada e crise blástica | |
| Neutrófilos < 500/mm ³ ou plaquetas < 20.000/mm ³ sem sangramento | <p>Se a contagem for relacionada à doença, manter a dose do medicamento. Se não relacionada à doença, suspender até a contagem seja de neutrófilos > 1.000/mm³ ou de plaquetas ≥ 20.000/mm³. Se tempo para recuperação for < 14 dias, reintroduzir o medicamento na mesma dose e se for ≥14 dias, reduzir a dose do medicamento em 1 nível de alteração. Considerar posterior escalonamento da dose.</p> <p>Em caso de múltiplas recorrências, considerar a troca pelo dasatinibe.</p> <p>Avaliar a necessidade de transfusão de plaquetas.</p> |
| Hemoglobina < 8,0 g/dL | <p>Suporte transfusional. Ajustar a dose do medicamento somente nos casos de toxicidade sintomática recorrente ou com necessidade transfusional crônica (não ajustar em caso de anemia aguda).</p> |
| Não hematológica (condutas gerais) | |
| Grau 3 | Utilizar medidas as específicas listadas abaixo. Se a toxicidade for persistente, tratar como grau 4. |
| Grau 4 | Interromper o nilotinibe até a toxicidade seja classificada como grau 1. Reintroduzir o medicamento com redução da dose. Considerar troca pelo dasatinibe. |
| Não hematológica (condutas específicas) | |
| Diarreia | Terapia de suporte. |
| Câimbras, artralgias ou mialgias | Tratamento sintomático; reposição de cálcio ou magnésio. |
| Exantema (rash cutâneo) Grau 1 e 2 | Tratamento tópico e anti-histamínico oral. |
| Exantema (rash cutâneo) Grau 3 e 4 Erupção macular, papular ou vesicular generalizada; descamação cobrindo ≥ 50% da superfície corpórea; dermatite bolhosa ou ulcerativa. | <p>Interromper o imatinibe e iniciar corticoterapia (prednisona 1 mg/kg).</p> <p>Reintroduzir o nilotinibe gradualmente (200 mg/semana).</p> <p>Considerar troca pelo dasatinibe.</p> |
| Hepática e pancreática | |
| Grau 2 Elevação da AST (TGO) ou ALT (TGP) >2,5x LSN; bilirrubina total > 1,5x LSN | Interromper todos os outros medicamentos com potencial de hepatotoxicidade e o consumo de álcool; manter a dose do medicamento ou reduzi-la de acordo com a situação clínica. |
| ≥Grau 3 Elevação da AST ou ALT > 5x LSN; bilirrubina total > 3x LSN; amilase > 2x LSN; lipase > 2x LSN | Interromper todos os outros medicamentos com potencial de hepatotoxicidade e o consumo de álcool; interromper o nilotinibe até que a dosagem de AST ou ALT seja ≤ 2,5x LSN, de bilirrubina total ≤ 1,5 x LSN, de amilase ≤ 1,5 x LSN ou de lipase ≤ 1,5 x LSN. Reintroduzir o medicamento com redução de 1 nível de alteração da dose. |
| Cardíaca - Intervalo QT | |
| ECG com QTcF > 480 ms | <p>Suspender o nilotinibe e outros medicamentos com potencial de alargamento do intervalo QT.</p> <p>Dosar magnésio e potássio e, caso estejam abaixos do LSN, proceder à correção dos níveis séricos. Após 2 semanas, se o QTcF estiver < 450 ms e até 20 ms do ECG basal, retornar com a mesma dose do medicamento; mas se o QTcF estiver entre 450 e 480 ms ou > 20 ms do ECG basal, reduzir a dose do medicamento em 1 nível de alteração. Se houver recorrência da toxicidade, considerar a troca pelo dasatinibe ou suspender o nilotinibe por 2 semanas e reintroduzi-lo com redução de 2 níveis de alteração.</p> |
| Níveis de dose do nilotinibe | |

| Fase | Conduta |
|------|---|
| 0 | Nível de dose do nilotinibe: 400 mg, 12/12h |
| -1 | Nível de dose do nilotinibe: 400 mg/dia |
| -2 | Nível de dose do nilotinibe: 200 mg/dia |

Legenda: LSN: limite superior da normalidade; ECG com QTcF: eletrocardiograma com intervalo QT corrigido pela frequência cardíaca.

Adaptado de *National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in OncologyTM - Chronic myelogenous leukemia⁵⁵*.

Quadro 11 – Controle da toxicidade do ponatinibe⁴⁵

| Sinais e Sintomas | Conduta |
|--|---|
| Hematológico | |
| Neutrófilos < 1.000/mm ³ ou plaquetas < 50.000/mm ³ | <p>Na primeira ocorrência, deve-se suspender o tratamento até contagem de neutrófilos ≥ 1.500/mm³ ou plaquetas ≥ 75.000/mm³. Reiniciar tratamento com a dose inicial de 45 mg.</p> <p>Na segunda ocorrência, deve-se suspender o tratamento até contagem de neutrófilos ≥ 1.500/mm³ ou plaquetas ≥ 75.000/mm³. Reiniciar tratamento com dose de 30 mg.</p> <p>Na terceira ocorrência, deve-se suspender o tratamento até contagem de neutrófilos ≥ 1.500/mm³ ou plaquetas ≥ 75.000/mm³. Reiniciar tratamento com dose de 15 mg.</p> |
| Hepática e Pancreática | |
| Elevação da lipase/amilase de Grau 3 ou 4 (> 2,0 x instituição do limite superior ao normal (IULN)) sem sintomas | <p>Na ocorrência em uso de 45 mg, suspender o tratamento até recuperação para < Grau 2 e retomar tratamento com 30 mg.</p> <p>Na ocorrência em uso de 30 mg, suspender o tratamento até recuperação para < Grau 2 e retomar tratamento com 15 mg.</p> <p>Na ocorrência em uso de 15 mg, considerar descontinuar o tratamento.</p> |
| Pancreatite de Grau 3 | <p>Na ocorrência em uso de 45 mg, suspender o tratamento até recuperação para ≤ Grau 1 (< 1,5 x LSN) e retomar tratamento com 30 mg.</p> <p>Na ocorrência em uso de 30 mg, suspender o tratamento até recuperação para ≤ Grau 1 (< 1,5 x LSN) e retomar tratamento com 15 mg.</p> <p>Na ocorrência em uso de 15 mg, considerar descontinuar o tratamento.</p> |
| Pancreatite Grau 4 | Interromper o tratamento. |
| Elevação da transaminase hepática > 3x ao limite superior ao normal para o laboratório (LSN) ou Grau 2 persistente (mais de 7 dias) ou Grau 3 ou maior | <p>Na ocorrência em uso de 45 mg, suspender o tratamento e monitorar a função hepática até recuperação para ≤ Grau 1 (< 3 x LSN) ou para o grau pré-tratamento e retomar tratamento com 30 mg.</p> <p>Na ocorrência em uso de 30 mg, suspender o tratamento e monitorar a função hepática até recuperação para ≤ Grau 1 (< 3 x LSN) ou para o grau pré-tratamento e retomar tratamento com 15 mg.</p> <p>Na ocorrência em uso de 15 mg, descontinuar o tratamento.</p> |
| Elevação de AST ou ALT ≥ 3 x LSN concomitante com uma elevação de bilirrubina > 2x LSN e fosfatase alcalina < 2 x LSN | Interromper o tratamento. |

Legenda: LSN: limite superior da normalidade.

7.3.6. Critérios de interrupção do ITQ (remissão sem tratamento)

O tratamento da LMC com ITQ aumenta a taxa de sobrevida de pacientes, mas não elimina completamente as células neoplásicas da LMC. Por conta disso, a recomendação anterior era de manutenção da terapia com ITQ por tempo indeterminado. No entanto, o uso prolongado de ITQ está associado a importantes eventos adversos que podem comprometer a qualidade de vida dos pacientes como eventos cardiovasculares, dores musculares e outros.

As evidências científicas apontam que a interrupção do ITQ para LMC pode ser segura em um grupo específico de pacientes, desde que sejam seguidos determinados critérios de monitoramento⁵⁶. As diretrizes do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) de 2024 e do LeukemiaNet de 2020 consideram a possibilidade de interrupção do tratamento com ITQ^{13,16}.

Nesse contexto, é preciso considerar também que os estudos clínicos que avaliaram a interrupção do ITQ o fizeram em um grupo restrito de pacientes e em condições rigorosas de monitoramento e acompanhamento. Ainda, alguns pacientes tiveram eventos adversos importantes que provavelmente foram causados pela interrupção¹⁶.

Os critérios que precisam ser atendidos para que a interrupção do tratamento com ITQ possa ser considerada estão apresentados no **Quadro 12**.

Quadro 12 – Critérios para interrupção do tratamento com ITQ^{13,16,57}

| Mandatório |
|--|
| LMC em fase crônica, sem histórico de LMC-FA ou LMC-FB |
| Acesso a PCR quantitativo de alta qualidade utilizando a Escala Internacional (IS), com entrega rápida dos resultados |
| Concordância do paciente com monitoramento mais frequente após a interrupção do tratamento, ou seja, monitoramento mensal nos primeiros 6 meses, a cada 2 meses entre os meses 6 e 12, e a cada 3 meses posteriormente |
| Resposta molecular estável $BCR::ABL1 \leq 0.01\% IS$ por pelo menos 2 anos, documentado por pelo menos 4 testes realizados a cada 3 meses. |
| Paciente motivado e comunicação estruturada entre o clínico e o paciente |
| Critérios mínimos (interrupção permitida) |
| Duração do tratamento com ITQ por pelo menos 5 anos (ou mais de 4 anos com ITQ de segunda geração) ¹³ ou duração do tratamento com ITQ por pelo menos 3 anos ¹⁶ |
| Em uso de ITQ de primeira linha ou em uso de ITQ de segunda linha, por intolerância ao ITQ de primeira linha. |
| Transcritos típicos e13a2 ou e14a2 do BCR-ABL1 |
| Duração da remissão molecular profunda (RM4 ou superior)* superior a 2 anos |
| Nenhuma falha terapêutica anterior |
| Critérios ótimos (recomenda-se considerar interrupção) |
| Duração do tratamento com ITQ por pelo menos 5 anos |
| Duração da remissão molecular profunda superior a 3 anos se PCR $BCR::ABL1 \leq 0.01\% IS$ |
| Duração da remissão molecular profunda superior a 2 anos se PCR $BCR::ABL1 \leq 0.0032\% IS$ |

Fonte: Adaptado de LeukemiaNet (2020).

RM: resposta molecular

A perda de resposta molecular maior (RMM, *BCR::ABL1* ≤0.1% IS), é incomum após 1 ano de remissão sem tratamento. No entanto, o monitoramento contínuo é recomendado, visto que os estudos clínicos acompanharam os pacientes por menos de 10 anos¹³.

As diretrizes do NCCN recomendam a retomada imediata do ITQ dentro de 4 semanas após a perda da RMM com monitoramento molecular mensal até que a RMM seja restabelecida, e, em seguida, a cada 3 meses de forma indefinida para pacientes que reiniciaram a terapia com ITQ após a perda da RMM. Se a RMM não for alcançada após 3 meses da retomada do ITQ, deve-se realizar o teste de mutação do gene *BCR::ABL1*, mantendo o monitoramento molecular mensal por mais 6 meses¹⁶.

8. MONITORAMENTO

Os profissionais que acompanham pacientes em tratamento de LMC devem monitorar e os pacientes devem ser orientados a relatar sintomas sugestivos de eventos adversos como¹⁶:

- Alteração cardiovascular (sintomas como dor no peito, palpitação, dor nas pernas, alteração na visão, entre outros);
- Eletrocardiograma com prolongamento do intervalo QT;
- Hipertensão;
- Hipertensão pulmonar (sintomas como fadiga, falta de ar, entre outros);
- Pneumonite (sintomas como tosse, febre e falta de ar);
- Derrame pleural ou pericárdico (sintomas como dor no peito, tosse, falta de ar);
- Edema;
- Hiperglicemia;
- Pancreatite (sintomas como dor abdominal);
- Dor muscular;
- Osteoporose ou osteopenia;
- Alterações dermatológicas (sintomas como pele seca e exantema/manchas avermelhadas);
- Alterações gastrointestinais (sintomas como diarreia, vômitos e náuseas);
- Nefrotoxicidade;
- Alterações hepáticas.

A monitorização laboratorial da LMC pode ser procedida conforme especificado no **Quadro 13**.

Quadro 13 – Monitoramento laboratorial do tratamento da leucemia mieloide crônica.

| MONITORAMENTO | |
|-----------------------------|---|
| Ao diagnóstico | Cariótipo (com mínimo 20 metáfases Ph+) na MO ou PCR qualitativo para definir tipo de transcripto no SP. |
| Durante o tratamento | PCR quantitativo a cada 3 meses até RMM, após a cada 3 a 6 meses no SP. Cariótipo aos 3, 6 e 12 meses até RCC, após a cada 12 meses na MO |

| | |
|---|--|
| Na falha terapêutica ou progressão leucêmica | PCR quantitativo, análise de mutação e cariótipo. Imunofenotipagem em caso de crise blástica no SP ou na MO. |
| Alerta | Repetir análise molecular e citogenética mais frequentemente. Cariótipo na MO em caso de alterações mielodisplásicas ou alterações citogenéticas adicionais em células Ph negativas. |

Adaptado de *Leukemianet* 2013⁵⁸ MO: medula óssea; PCR: reação em cadeia da polimerase; SP: sangue periférico; RMM: resposta molecular maior; RCC: Resposta Citogenética Completa.

9. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

A APS é a porta de entrada prioritária e ordenadora do cuidado da população. Nas Unidades Básicas de Saúde (UBS), as pessoas adultas podem ser acolhidas de forma preventiva em todas as fases da vida, com escuta qualificada, vínculo com as equipes de saúde e incentivo à mudança de hábitos e estilos de vida.

As UBSs são fundamentais para apoiar as pessoas com sintomas relacionados à Leucemia Mielóide Crônica do Adulto, podendo realizar o encaminhamento para os serviços especializados na Rede de Atenção à Saúde (RAS), sempre que necessário. O Ministério da Saúde também tem investido na capacitação das equipes de Saúde da Família em todo o país, estimulando a busca ativa, o cadastramento e o acompanhamento regular do público adulto. A APS também promove ações de educação em saúde, como rodas de conversa, cartazes e materiais informativos que contribuem para a conscientização da população sobre a importância do cuidado preventivo e contínuo.

Entre as responsabilidades da APS nesse processo, destacam-se: acompanhamento longitudinal e apoio ao seguimento, assegurando que o paciente mantenha consultas, exames de monitoramento e uso correto da medicação, além de vigilância sobre possíveis eventos adversos relatados ao serviço especializado; articulação com a regulação municipal/estadual, contribuindo com informações atualizadas no Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES) e apoiando o fluxo de autorização e monitoramento dos procedimentos, conforme critérios estabelecidos nas diretrizes clínicas; e registro e comunicação no prontuário eletrônico da APS, garantindo interoperabilidade de dados com o serviço especializado, favorecendo auditorias e controle de qualidade do cuidado.

A partir de um cuidado integral e contínuo, com estratégias de escuta qualificada e abordagem preventiva, é fundamental garantir o acesso e o acolhimento da população aos serviços de saúde em todo território nacional. Por isso, recomendamos que a população procure a unidade básica de saúde mais próxima de sua residência ou local de trabalho e mantenham atenção regular à sua agenda de cuidados. Cuidar da saúde vai além do tratamento de doenças - é um compromisso com a qualidade de vida. Mesmo na ausência de sintomas, é importante realizar acompanhamentos periódicos, permitindo que os profissionais de saúde identifiquem precocemente qualquer alteração e promovam os encaminhamentos quando for necessário.

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes deste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso de medicamentos.

Pacientes com LMC devem ser atendidos em hospitais habilitados em Oncologia e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, estadiar, tratar e acompanhar os pacientes. Além da familiaridade que tais hospitais guardam com o estadiamento, o tratamento e controle dos

eventos adversos, eles têm toda a estrutura ambulatorial, de internação, de terapia intensiva, de hemoterapia, de suporte multiprofissional e de laboratórios necessária para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados.

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e a garantia do atendimento aos pacientes, e muito facilita as ações de controle e avaliação. Entre tais ações incluem-se a manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES), a autorização prévia dos procedimentos, o monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada versus autorizada, valores apresentados versus autorizados versus resarcidos) e a verificação dos percentuais da frequência dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem descendente – primeira maior do que segunda e segunda maior do que terceira – sinaliza a efetividade terapêutica). Ações de auditoria devem verificar in loco, por exemplo, a existência e a observância da conduta ou do protocolo adotados no hospital, a regulação do acesso assistencial, a qualidade da autorização, a conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses), a compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico e a capacidade funcional (escala de Zubrod), a compatibilidade da cobrança com os serviços executados, a abrangência e a integralidade assistenciais e o grau de satisfação dos pacientes.

O Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. As exceções atuais e futuras de compras centralizadas pelo Ministério da Saúde estão ou estarão definidas em atos normativos publicados pela União. Os hospitais credenciados pelo SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento. Os procedimentos diagnósticos (Grupo 02 e seus vários subgrupos – clínicos, cirúrgicos, laboratoriais e por imagem), radioterápicos e quimioterápicos (Grupo 03, Subgrupo 01) e cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos cirúrgicos por especialidades e complexidade) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS podem ser acessados, por código ou nome do procedimento e por código da CID-10 para a respectiva neoplasia maligna, no SIGTAP – Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente atualizada.

NOTA 1 – O eventual fornecimento pelo Ministério da Saúde de medicamentos preconizados nesse Protocolo não anula a obrigatoriedade da solicitação, autorização e registros dos respectivos procedimentos em APAC.

NOTA 2 - No caso de o efeito terapêutico ter feito regredir a fase leucêmica para uma anterior (de LMC-FB para LMC-FA ou LMC-FC; de LMC-FA para LMC-FC) não se modifica nem o medicamento nem a dose já em uso, mantendo-se o registro do mesmo procedimento.

Para a autorização do TCTH alogênico aparentado ou não aparentado de medula óssea, de sangue periférico ou de sangue de cordão umbilical, todos os potenciais receptores devem estar inscritos no Registro Nacional de Receptores de Medula Óssea ou outros precursores hematopoéticos – REREME/INCA/MS, e devem ser observadas as normas técnicas e operacionais do Sistema Nacional de Transplantes.

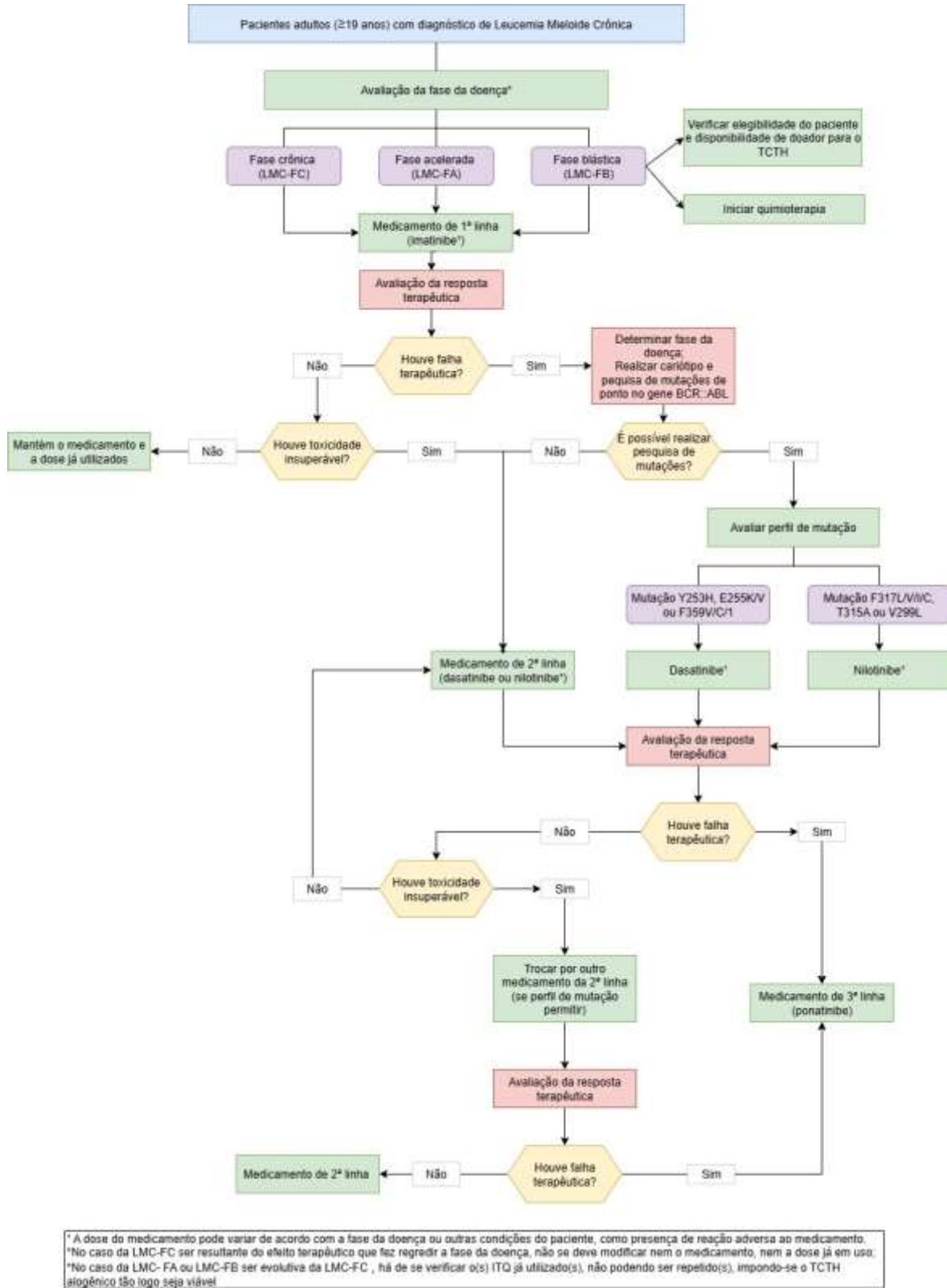
Os receptores transplantados originários dos próprios hospitais transplantadores neles devem continuar sendo assistidos e acompanhados; e os demais receptores transplantados deverão, efetivada a alta do hospital transplantador, ser devidamente reencaminhados aos seus hospitais de origem, para a continuidade da assistência e acompanhamento. A comunicação entre os hospitais deve ser mantida de modo que o hospital solicitante conte, sempre que necessário,

com a orientação do hospital transplantador e este, com as informações atualizadas sobre a evolução dos transplantados.

Para a autorização do TCTH alogênico não aparentado de medula óssea, de sangue periférico ou de sangue de cordão umbilical, do tipo mieloablutivo, todos os potenciais receptores devem estar inscritos no Registro Nacional de Receptores de Medula Óssea ou outros precursores hematopoietícios – REREME/INCA/MS, e devem ser observadas as normas técnicas e operacionais do Sistema Nacional de Transplantes.

Os resultados de todos os casos de LMC submetidos a TCTH mieloablutivo alogênico aparentado ou não aparentado de medula óssea, de sangue periférico ou de sangue de cordão umbilical deverão ter sua evolução registrada no REREME a cada três meses até completar pelo menos 1 (um) ano da realização do transplante.

10. FLUXO DE TRATAMENTO



11. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

Recomenda-se informar o paciente ou seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e eventos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade (TER).

12. REFERÊNCIAS

1. Jabbour, E. & Kantarjian, H. Chronic myeloid leukemia: 2016 update on diagnosis, therapy, and monitoring. *Am J Hematol* **91**, 252–265 (2016).
2. Hehlmann, R., Hochhaus, A. & Baccarani, M. Chronic myeloid leukaemia. *The Lancet* **370**, 342–350 (2007).
3. Chereda, B. & Melo, J. V. Natural course and biology of CML. *Ann Hematol* **94**, 107–121 (2015).
4. Gianelli, U. *et al.* International Consensus Classification of myeloid and lymphoid neoplasms: myeloproliferative neoplasms. *Virchows Archiv* **482**, 53–68 (2023).
5. de Oliveira Santos, M. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. *Revista Brasileira de Cancerologia* **64**, 119–120 (2018).
6. Deininger, M. W. *et al.* Chronic myeloid leukemia, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* **18**, 1385–1415 (2020).
7. Steven H. Swerdlow, Eiias Campo, Nancy Lee Harris Eianne S. Jaffe, Stefano A. Pileri, Harald Stein, J. T. Chronic myeloid leukaemia, BCR-ABL1-posWwe. in *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* 30–36 (World Health Organization Classification of Tumours, Lyon, 2017).
8. Kantarjian, H. M. & Tefferi, A. Classification of accelerated phase chronic myeloid leukemia in the era of the <sc>BCR</sc> :: <sc>ABL1</sc> tyrosine kinase inhibitors: A work in progress. *Am J Hematol* **98**, 1350–1353 (2023).
9. Apperley, J. F. *et al.* 2025 European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* **39**, 1797–1813 (2025).
10. Sokal, J. E. *et al.* Prognostic discrimination in ‘good-risk’ chronic granulocytic leukemia. *Blood* **63**, 789–799 (1984).
11. Hasford, J. *et al.* A New Prognostic Score for Survival of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Treated With Interferon Alfa Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* **90**, 850–859 (1998).

12. Hasford, J. *et al.* Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood* **118**, 686–692 (2011).
13. Hochhaus, A. *et al.* European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* **34**, 966–984 (2020).
14. Baccarani, M. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* **108**, 1809–1820 (2006).
15. Hochhaus, A. *et al.* Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* **28**, iv41–iv51 (2017).
16. Shah, N. P. *et al.* Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* **22**, 43–69 (2024).
17. Cross, N. C. P. *et al.* Laboratory recommendations for scoring deep molecular responses following treatment for chronic myeloid leukemia. *Leukemia* **29**, 999–1003 (2015).
18. Baccarani, M. *et al.* Long-term response to imatinib is not affected by the initial dose in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: final update from the Tyrosine Kinase Inhibitor Optimization and Selectivity (TOPS) study. *Int J Hematol* **99**, 616–624 (2014).
19. Baccarani, M. Calculation of relative risk of CML patients [online] 2010 [last changed 2010/11/08].
20. ANVISA. Mesilato de Imatinibe[bula]. Preprint at (2015).
21. Teve Farmacêutica Ltda. Dasatinibe monoidratado. (2025).
22. Novartis Biociências SA. Tasigna (Nilotinibe) cápsulas [Bula]. Preprint at <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=tasigna> (2024).
23. Incyte Biosciences UK Ltd. Dizeres de texto de bula - Iclusig (ponatinibe). 46 Preprint at (2017).
24. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação - Ponatinibe no tratamento de resgate de pacientes com leucemia mieloide crônica em que houve falha aos inibidores de tirosina quinase de segunda geração. 117 Preprint at (2024).
25. Ministério da Saúde. Portaria SECTICS/MS Nº 6, de 31 de janeiro de 2025. Preprint at (2025).
26. Hochhaus, A. *et al.* European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* **34**, 966–984 (2020).
27. Radich, J. P. *et al.* Chronic myeloid leukemia, version 1.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* **16**, 1108–1135 (2018).
28. Soverini, S., De Benedittis, C., Mancini, M. & Martinelli, G. Best Practices in Chronic Myeloid Leukemia Monitoring and Management. *Oncologist* **21**, 626–633 (2016).

29. Arber, D. A. *et al.* International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* **140**, 1200–1228 (2022).
30. Druker, B. J. *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. *New England Journal of Medicine* **344**, 1038–1042 (2001).
31. Palandri, F. *et al.* Chronic myeloid leukemia in blast crisis treated with imatinib 600 mg: outcome of the patients alive after a 6-year follow-up. *Haematologica* **93**, 1792–1796 (2008).
32. Talpaz, M. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. *Blood* **99**, 1928–1937 (2002).
33. Apperley, J. F. *et al.* Dasatinib in the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in Accelerated Phase After Imatinib Failure: The START A Trial. *Journal of Clinical Oncology* **27**, 3472–3479 (2009).
34. Kantarjian, H. *et al.* Phase 3 study of dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with chronic myeloid leukemia in accelerated phase resistant or intolerant to imatinib: 15-month median follow-up. *Blood* **113**, 6322–6329 (2009).
35. Team., T. A. C. S. medical and editorial content. Treating Chronic Myeloid Leukemia by Phase. Preprint at (2017).
36. Jain, P. *et al.* Prognostic factors and survival outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in blast phase in the tyrosine kinase inhibitor era: Cohort study of 477 patients. *Cancer* **123**, 4391–4402 (2017).
37. Ministério da Saúde. PORTARIA Nº 834, DE 05 DE SETEMBRO DE 2014. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas Da Leucemia Mieloide Aguda Do Adulto. (2014).
38. Boons, C. C. L. M. *et al.* Needs for information and reasons for (non) adherence in chronic myeloid leukaemia: be aware of social activities disturbing daily routines. *Eur J Haematol* **101**, 643–653 (2018).
39. Huguet, F. *et al.* Nilotinib efficacy, safety, adherence and impact on quality of life in newly diagnosed patients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase: a prospective observational study in daily clinical practice. *Br J Haematol* **187**, 615–626 (2019).
40. Sacha, T. *et al.* Quality of life and adherence to therapy in patients with chronic myeloid leukemia treated with nilotinib as a second-line therapy: a multicenter prospective observational study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* **17**, 283–295 (2017).
41. Santoleri, F., Sorice, P., Lasala, R., Rizzo, R. C. & Costantini, A. Patient adherence and persistence with Imatinib, Nilotinib, Dasatinib in clinical practice. *PLoS One* **8**, e56813 (2013).
42. Trivedi, D. *et al.* Adherence and persistence among chronic myeloid leukemia patients during second-line tyrosine kinase inhibitor treatment. *Journal of Managed Care Pharmacy* **20**, 1006–1015 (2014).

43. Yood, M. U. *et al.* Adherence to treatment with second-line therapies, dasatinib and nilotinib, in patients with chronic myeloid leukemia. *Curr Med Res Opin* **28**, 213–219 (2012).
44. Saúde, M. da. Relatório de recomendação - Ponatinibe no tratamento de resgate de pacientes com leucemia mieloide crônica em que houve falha aos inibidores de tirosina quinase de segunda geração. 117 Preprint at <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2025/relatorio-de-recomendacao-no-960-ponatinibe> (2024).
45. Pint Pharma. Iclusig (cloridrato de ponatinibe) [Bula]. 46 Preprint at https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170126136964/anx_136964_pt.pdf (2024).
46. Negrin RS, Schiffer CA, Larson RA, R. A. Treatment of chronic myeloid leukemia in accelerated phase. Waltham, MA. UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-chronic-myeloid-leukemia-in-accelerated-phase> (2017).
47. Negrin RS, Schiffer CA, Larson RA, R. AG. Chronic myeloid leukemia-blast phase: Diagnosis and treatment. UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com/contents/chronic-myeloid-leukemia-blast-phase-diagnosis-and-treatment#H2971472764> (2016).
48. G, N. P. S. A. Dizeres de texto de bula - Tasigna (Nilotinibe). Preprint at (2015).
49. Eurofarma Laboratórios S.A. Dizeres de texto de bula - Mesilato de Imatinibe. Preprint at (2015).
50. Orden Pharma Latina S.p.A. Dizeres de texto de bula - Hydrea (Hidroxiureia). Preprint at (2015).
51. La Roche Ltda. Dizeres de texto de bula - Roferon-A (alfainterferona 2a). Preprint at (2015).
52. Roche. *Roferon A [Alfa-Interferona 2a - Bula]*.
53. Novartis Pharma Stein AG. Dizeres de texto de bula - Tasigna (Nilotinibe). Preprint at (2015).
54. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Dizeres de texto de bula - Sprycel (Dasatinibe). Preprint at (2016).
55. O'Brien S, Berman E, Borghaei H, Deangelo DJ, Devetten MP, Devine S, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: chronic myelogenous leukemia. *J Natl Compr Canc Netw*. **7**, 984–1023 (2009).
56. Kim, J. *et al.* Effect of study-level factors on treatment-free remission rate in patients with chronic myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Hematol* **110**, 683–689 (2019).
57. Pavlovsky, C. *et al.* Treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia: recommendations of the LALNET expert panel. *Blood Adv* **5**, 4855–4863 (2021).
58. Baccarani, M. *et al.* European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* **122**, 872–884 (2013).

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE HIDROXIUREIA

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **hidroxiureia** para o tratamento da leucemia mieloide crônica.

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

Assim, declaro que fui claramente informado (a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras:

diminuição temporária das contagens de glóbulos brancos no sangue;
melhora temporária da qualidade de vida.

Fui também claramente informado (a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso do medicamento:

- não se sabe ainda ao certo os riscos do uso de hidroxiureia na gravidez; portanto, caso engravidie, devo avisar imediatamente o médico;
- homens e mulheres com vida sexual ativa devem usar meios de contracepção adequados durante a terapia com hidroxiureia;
- a hidroxiureia é excretada no leite humano. Pelo potencial de causar reações adversas sérias em lactentes, deve-se decidir entre suspender a amamentação ou o tratamento, levando-se em conta a importância do medicamento para a sobrevivência da mãe;
- efeitos adversos da hidroxiureia - depressão da medula óssea (leucopenia, anemia e trombocitopenia); estomatite, anorexia, náusea, vômitos, diarreia e constipação; erupções maculopapulares, eritema facial e periférico, ulceração da pele, hiperpigmentação, eritema, atrofia da pele e unhas, descamação, pápulas violáceas e alopecia em alguns pacientes após vários anos de terapia de manutenção diária (longa duração) com a hidroxiureia; câncer de pele tem sido raramente observado; letargia, raros casos de cefaleia, tontura, desorientação, alucinações e convulsões; elevação dos níveis séricos de ácido úrico, ureia e creatinina; Febre, calafrios, mal-estar, astenia e elevação de enzimas hepáticas; raramente pode ocorrer reações pulmonares agudas (infiltrados pulmonares difusos, fibrose e dispneia).
- contraindicado em casos de alergia (hipersensibilidade) aos componentes do medicamento;
- risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem e com o uso concomitante de outros medicamentos.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido (a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

() Sim () Não

| | |
|--|-------|
| Local: | Data: |
| Nome do paciente: | |
| Cartão Nacional de Saúde: | |
| Nome do responsável legal: | |
| Documento de identificação do responsável legal: | |
| Assinatura do paciente ou do responsável legal | |
| Médico responsável: | CRM: |
| Assinatura e carimbo do médico | |
| Data: _____ | |

Relatório preliminar

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE ALFA-INTERFERONA

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **alfa-interferona** para o tratamento da leucemia mieloide crônica.

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

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

- diminuição das contagens de glóbulos brancos no sangue;
- chance de controle da doença por longo prazo.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso do medicamento:

- não se sabe ainda ao certo os riscos do uso de interferona alfa na gravidez; portanto, caso engravidie, devo avisar imediatamente o médico. No entanto, o interferona alfa pode ser a opção mais segura de tratamento caso ocorra gravidez, em comparação com os medicamentos antineoplásicos alternativos.

- homens e mulheres com vida sexual ativa devem usar meios de contracepção adequados durante a terapia com interferona alfa;

- não existem dados sobre a excreção do interferona alfa no leite humano. Como muitos medicamentos são excretados no leite humano e pelo o potencial de causar reações adversas sérias em lactentes, deve-se decidir entre suspender a amamentação ou o tratamento, levando-se em conta a importância do medicamento para a sobrevivência da mãe;

- efeitos adversos da alfa-interferona - Sintomas gerais: a maioria dos pacientes apresenta sintomas semelhantes aos de gripe, tais como: fadiga, febre, calafrios, anorexia, mialgia, cefaleia, artralgias e sudorese. Estes sintomas são geralmente reduzidos ou eliminados pelo uso do paracetamol e tendem a diminuir com a continuação do tratamento, embora esta possa levar à letargia, fraqueza e fadiga. Trato gastrintestinal: anorexia, náusea, vômitos, alterações do paladar, boca seca, perda de peso, diarreia e dor abdominal leve a moderada, constipação, flatulência; foram relatados casos isolados de reativação de úlcera péptica e sangramento gastrintestinal sem risco de vida para o paciente; alterações das funções hepáticas, caracterizadas por elevação de transaminases/transférases, fosfatase alcalina, desidrogenase lática e bilirrubina. Sistema nervoso: parestesia, tontura, vertigem, distúrbios visuais, diminuição da capacidade mental, esquecimento, depressão, sonolência, confusão, distúrbios de comportamento, como ansiedade e nervosismo, e distúrbios do sono; complicações raras incluem comportamento suicida, sonolência profunda, convulsões, coma, reações adversas cerebrovasculares, impotência transitória e retinopatia isquêmica. Sistemas cardiovascular e pulmonar: episódios de hipotensão e hipertensivos passageiros, edema, cianose, arritmias, palpitações e dor no peito; tosse e dispneia de caráter moderado raramente foram observadas. Pele, mucosas e anexos: reações cutâneas no local da administração, reaggravamento de herpes labial, exantema, prurido, ressecamento cutâneo e das mucosas, rinorreia, epistaxe e alopecia. Raramente observou-se diminuição da função renal, elevações dos níveis séricos de ureia, creatinina e ácido úrico. Pode ocorrer leucopenia transitória, trombocitopenia e anemia.

- contraindicado em casos de alergia (hipersensibilidade) aos componentes do medicamento;

- risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem e com o uso concomitante de outros medicamentos.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for

interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

() Sim () Não

| | | |
|---|-------|-----|
| Local: | Data: | |
| Nome do paciente: | | |
| Cartão Nacional de Saúde: | | |
| Nome do responsável legal: | | |
| Documento de identificação do responsável legal: _____ Assinatura do paciente ou do responsável legal | | |
| Médico responsável: | CRM: | UF: |
| _____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____ | | |

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE MESILATO DE IMATINIBE

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **mesilato de imatinibe** para o tratamento da leucemia mieloide crônica.

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

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

- diminuição das contagens de glóbulos brancos no sangue;
- chance de controle da doença por longo prazo;
- melhora da qualidade de vida.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso do medicamento:

- o mesilato de imatinibe é utilizado para o tratamento da LMC em fases crônica, de transformação e blástica;
- o mesilato de imatinibe não pode ser usado durante a gravidez pelo risco de má-formação do feto;
 - homens e mulheres com vida sexual ativa devem usar meios de contraceção adequados durante a terapia com mesilato de imatinibe;
 - o mesilato de imatinibe é excretado no leite humano. Devido à incerteza sobre a segurança do medicamento em lactentes, deve-se decidir entre suspender a amamentação ou o tratamento, levando-se em conta a importância do medicamento para a sobrevivência da mãe.

As seguintes situações podem ser sinais de efeitos secundários graves e devem ser imediatamente comunicadas ao meu médico:

- efeitos adversos: astenia, cefaleia, tontura, alterações no paladar, parestesia, insônia, náusea, vômitos, diarreia, mialgia, cãibras musculares, artralgia, erupção cutânea, edemas superficiais periorbitários ou dos membros inferiores, alopecia, conjuntivite, hiperlacrimação, dispneia, epistaxe, neutropenia, trombocitopenia e anemia são frequentes. Raramente ocorrem derrame pleural, ascite, edema pulmonar e aumento rápido de peso com ou sem edema superficial, desidratação, hiperuricemia, hipocalcemia, gota, hipofosfatemia, hipercalemia, hiponatremia, depressão, ansiedade, diminuição da libido, confusão mental, hemorragia cerebral, síncope, neuropatia periférica, hipoestesia, sonolência, enxaqueca, comprometimento da memória, edema macular, papiledema, hemorragia retiniana, hemorragia vítreo, glaucoma, vertigem, zumbido, insuficiência cardíaca, edema pulmonar, taquicardia, pericardite, tamponamento cardíaco, hematoma, hipertensão, hipotensão, rubor, extremidades frias, tromboembolismo, fibrose pulmonar, pneumonite intersticial, hemorragia gastrintestinal, melena, ascite, úlcera gástrica, gastrite, eructação, boca seca, colite, diverticulite, obstrução intestinal, pancreatite, icterícia, hepatite, hiperbilirrubinemia, insuficiência hepática, petequias, sufusão, aumento da sudorese, urticária, onicoclase, reações de fotossensibilidade, púrpura, hipotriose, queilite, hiperpigmentação da pele, hipopigmentação da pele, psoríase, dermatite esfoliativa, erupções bolhosas, angioedema, erupção cutânea vesicular, síndrome de Stevens-Johnson, dermatose neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet), dor ciática, rigidez articular e muscular, necrose avascular, osteonecrose de quadril, insuficiência renal, dor renal, polaciúria, hematúria, ginecomastia, edema escrotal, menorragia, dor no mamilo e disfunção sexual.

- contraindicado em casos de alergia (hipersensibilidade) aos componentes do medicamento;

- risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem e com o uso concomitante de outros medicamentos.

Devo informar ao meu médico qualquer uso de medicamentos, suplementos nutricionais ou produtos naturais durante o uso do mesilato de imatinibe.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido (a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

() Sim () Não

| | | |
|---|-------|-----|
| Local: | Data: | |
| Nome do paciente: | | |
| Cartão Nacional de Saúde: | | |
| Nome do responsável legal: | | |
| Documento de identificação do responsável legal: _____ Assinatura do paciente ou do responsável legal | | |
| Médico responsável: | CRM: | UF: |
| _____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____ | | |

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE DASATINIBE

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **dasatinibe** para o tratamento da leucemia mieloide crônica.

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

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

- diminuição das contagens de glóbulos brancos no sangue;
- chance de controle da doença por longo prazo;
- melhora da qualidade de vida.

Fui também claramente informado (a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso do medicamento:

- o dasatinibe é utilizado para o tratamento da LMC em fases crônica, de transformação e blástica;
- o dasatinibe não pode ser usado durante a gravidez pelo risco de má-formação do feto;
- homens e mulheres com vida sexual ativa devem usar meios de contraceção adequados durante a terapia com dasatinibe;
- o dasatinibe pode ser excretado no leite humano. Devido à incerteza sobre a segurança do medicamento em lactentes, deve-se decidir entre suspender a amamentação ou o tratamento, levando-se em conta a importância do medicamento para a sobrevivência da mãe.

As seguintes situações podem ser sinais de efeitos secundários graves e devem ser imediatamente comunicadas ao meu médico:

- dor no peito, dificuldade em respirar, tosse e desmaio; hemorragias inesperadas ou formação de manchas arroxeadas na pele sem ter tido uma lesão; presença de sangue no vômito, nas fezes ou na urina; fezes enegrecidas; sinais de infecção, como febre ou calafrios.

- efeitos adversos muito frequentes (afetam mais de 1 doente em cada 10): Infecções, incluindo infecção bacteriana, viral e fúngica; Coração e pulmões: falta de ar, tosse; Problemas digestivos: diarreia, náusea e vômitos; Pele, cabelo, olhos e sintomas gerais: erupção na pele, febre, inchaço em volta das mãos e dos pés, dores de cabeça, sensação de cansaço ou fraqueza, hemorragia; Dor: dores musculares, dor abdominal (barriga); Os exames podem mostrar: baixo número de plaquetas, baixo de número de glóbulos brancos (neutropenia), anemia, líquido em volta dos pulmões;

- efeitos adversos frequentes (afetam 1 a 10 doentes em cada 100): Infecções: pneumonia, infecção viral por herpes, infecção das vias respiratórias superiores, infecção grave do sangue ou dos tecidos (incluindo desfechos fatais); Coração e pulmões: palpitações, insuficiência cardíaca congestiva, disfunção cardíaca, pressão arterial elevada, pressão sanguínea aumentada nas artérias que fornecem sangue aos pulmões; Problemas digestivos: perda do apetite, alteração do paladar, acúmulo de líquido no abdome, inflamação do cólon (intestinos), prisão de ventre, azia, ulceração na boca, gastrite; Pele, cabelo, olhos e sintomas gerais: aumento de peso por retenção de líquidos, inchaço (edema) generalizado, perda de peso, sensação de formigamento, prurido, pele seca, acne, inflamação da pele, ruído persistente nos ouvidos, queda de cabelo, transpiração excessiva, alterações da visão (incluindo visão turva e visão distorcida), secura ocular, hematomas (manchas arroxeadas), depressão, insônia, vermelhidão, tonturas, sonolência; Dor: dor nas articulações, fraqueza muscular, dor no peito, dor em volta das mãos e dos pés, arrepios, rigidez nos músculos e nas articulações, espasmos musculares; Os exames podem mostrar: líquido em volta do coração, líquido nos pulmões, arritmia, neutropenia febril, alterações em todas as células sanguíneas, hemorragia gastrointestinal, níveis elevados de ácido úrico no sangue.

- efeitos secundários pouco frequentes (afetam 1 a 10 doentes em cada 1.000): Coração e pulmões: ataque cardíaco (incluindo desfechos fatais), inflamação da membrana que reveste o coração (pericardite), ritmo cardíaco irregular, dor no peito por falta de fornecimento de sangue ao coração (angina), pressão arterial baixa,

- estreitamento das vias respiratórias que pode provocar dificuldades em respirar, asma; Problemas digestivos: inflamação do pâncreas, úlcera péptica, inflamação do tubo digestivo, abdome (barriga) inchado, fissura na pele do canal anal, dificuldade em engolir, inflamação da vesícula biliar, bloqueio dos ductos biliares; Pele, cabelo, olhos e sintomas gerais: reações alérgicas, incluindo nódulos vermelhos e moles na pele (eritema nodoso), ansiedade, confusão, alterações do humor, diminuição do desejo sexual, desmaios, tremor, inflamação do olho que provoca vermelhidão ou dor, uma doença na pele caracterizada por placas vermelhas, moles e bem definidas, acompanhadas de febre de início rápido e elevação do número de células brancas no sangue (dermatose neutrofílica febril aguda), sensibilidade à luz, alteração na coloração da pele, inflamação do tecido subcutâneo, úlceras na pele, bolhas na pele, alterações nas unhas, alterações nos pés e mãos, insuficiência renal, aumento da frequência em urinar, aumento das mamas nos homens, menstruações irregulares, desconforto e fraqueza geral, intolerância à temperatura; Dor: inflamação das veias que pode provocar vermelhidão, sensibilidade ao toque e inchaço, inflamação do tendão; Cérebro: perda de memória; Os exames podem mostrar: resultados anormais nos testes sanguíneos e possível diminuição da função dos rins, pela destruição rápida de células tumorais (síndrome de lise tumoral), níveis baixos de albumina no sangue, hemorragia no cérebro, atividade elétrica irregular do coração, aumento do coração, inflamação do fígado, presença de proteínas na urina, creatinofosfoquinase aumentada (uma enzima normalmente encontrada no coração, no cérebro e nos músculos esqueléticos).

- efeitos adversos raros (afetam 1 a 10 doentes em cada 10.000): Coração e pulmões: aumento do ventrículo direito no coração, inflamação do músculo do coração, conjunto de condições que resultam na interrupção do fornecimento de sangue ao músculo cardíaco (síndrome coronariana aguda); Problemas digestivos: obstrução do intestino; Pele, cabelo, olhos e sintomas gerais: convulsões, inflamação do nervo óptico que pode provocar perda total ou parcial da visão, diminuição da visão, manchas azul-arroxeadas na pele; Cérebro: AVC (acidente cerebrovascular), episódio temporário de disfunção neurológica provocado por perda de fluxo sanguíneo, paralisia do nervo facial; Os exames podem mostrar: produção insuficiente de células vermelhas do sangue.

- outros efeitos adversos que foram comunicados (frequência desconhecida) incluem: inflamação dos pulmões, alterações nos vasos sanguíneos que fornecem sangue aos pulmões e coágulos de sangue nos vasos sanguíneos (trombose).

- contraindicado em casos de alergia (hipersensibilidade) aos componentes do medicamento;

- risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem e com o uso concomitante de outros medicamentos.

Devo informar ao meu médico qualquer uso de medicamentos, suplementos nutricionais ou produtos naturais durante o uso do dasatinibe.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido (a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

Sim () Não ()

| | |
|---|------------|
| Local: | Data: |
| Nome do paciente: | |
| Cartão Nacional de Saúde: | |
| Nome do responsável legal: | |
| Documento de identificação do responsável legal: | |
| <hr/> <p style="text-align: center;">Assinatura do paciente ou do responsável legal</p> | |
| Médico responsável: | CRM: _____ |
| | UF: _____ |
| <hr/> <p style="text-align: center;">Assinatura e carimbo do médico</p> | |
| Data: _____ | |

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE NILOTINIBE

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **nilotinibe** para o tratamento da leucemia mieloide crônica.

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

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

- diminuição das contagens de glóbulos brancos no sangue;
- chance de controle da doença por longo prazo;
- melhora da qualidade de vida.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso do medicamento:

- o nilotinibe é utilizado para o tratamento da LMC em fases crônica e de transformação, mas não em fase blástica;
- o nilotinibe não pode ser usado durante a gravidez pelo risco de má-formação do feto;
- homens e mulheres com vida sexual ativa devem usar meios de contraceção adequados durante a terapia com nilotinibe;
- o nilotinibe pode ser excretado no leite humano. Devido à incerteza sobre a segurança do medicamento em lactentes, deve-se decidir entre suspender a amamentação ou o tratamento, levando-se em conta a importância do medicamento para a sobrevivência da mãe.

As seguintes situações podem ser sinais de efeitos secundários graves e devem ser imediatamente comunicadas ao meu médico:

- aumento de peso rápido, inchaço das mãos, tornozelos, pés ou face; dor no peito, pressão arterial elevada, ritmo cardíaco irregular, coloração azul nos lábios, língua ou pele; dificuldade em respirar, tosse, chiado no peito, inchaço dos pés ou pernas; hemorragias inesperadas ou formação de manchas arroxeadas na pele sem ter tido uma lesão; presença de sangue no vômito, nas fezes ou na urina; fezes enegrecidas; sinais de infecção, como febre ou calafrios; visão turva, perda de visão; dor abdominal, náusea, obstipação, abdome distendido; pele e olhos amarelos, urina de cor escura; sede excessiva, elevado volume urinário, aumento do apetite com perda de peso, cansaço; dor, desconforto, fraqueza ou cãibras nos músculos das pernas, úlceras nas pernas ou braços que cicatrizam lentamente ou que não cicatrizam, e mudanças visíveis de cor (azulada ou palidez) ou diminuição da temperatura afetando todo um membro (perna ou braço) ou sua extremidade (dedos dos pés e das mãos).

- efeitos adversos muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 doentes): dores de cabeça; cansaço; dor muscular; prurido, eritema, urticária; náusea; nível elevado de bilirrubina no sangue (disfunção hepática); nível elevado de lipase no sangue (disfunção pancreática).

- efeitos adversos frequentes (podem afetar até 1 em 10 doentes): diarreia, vômitos, desconforto abdominal, desconforto gástrico após as refeições, flatulência, inchaço ou distensão do abdome; dor óssea, dor nas articulações, espasmos musculares, dor nas extremidades, dor nas costas, dor ou desconforto num lado do corpo; irritação, inchaço, secreção, prurido ou vermelhidão nos olhos, olhos secos; vermelhidão da pele, pele seca, acne, verrugas, diminuição da sensibilidade da pele; perda de apetite, alterações do paladar, aumento de peso; perda de cabelo; tontura, insônia, ansiedade; suores noturnos, sudorese excessiva; palpitações (sensação de batimento cardíaco rápido).

- efeitos adversos pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 doentes): lesões dolorosas na pele; inchaço nas pálpebras; sangramento do nariz; sintomas gripais; sensação de formigamento ou adormecimento na pele; alterações visuais; sensação de alteração de

temperatura do corpo (incluindo sensação de calor e sensação de frio); placas espessadas da pele vermelhas e descamação.

- outros efeitos adversos que foram comunicados (frequência desconhecida) incluem: perda de memória, humor alterado ou depressivo, perda de energia, sensação geral de mal-estar; infecção bacteriana da pele; monilíase bucal; bolhas, quistas na pele, pele oleosa, adelgaçamento da pele, manchas escuras da pele, descoloração da pele; sensibilidade aumentada da pele; sensibilidade dentária, hemorragia (sangramento), sensibilidade e aumento do tamanho das gengivas; boca seca, garganta inflamada e aftas; tremores; dor e inchaço de articulações (gota); fraqueza muscular; inconsciência; dificuldade e dor ao urinar, sensação exagerada de necessidade de urinar; produção de urina frequente, cor anormal da urina; sensação de endurecimento do peito, períodos menstruais extensos, inchaço dos mamilos; dores de cabeça graves, acompanhadas por náusea, vômitos e sensibilidade à luz; azia; desenvolvimento mamário nos homens; síndrome das pernas inquietas (uma vontade irresistível de mover uma parte do corpo, normalmente as pernas, acompanhada por sensações desconfortáveis).

- contraindicado em casos de alergia (hipersensibilidade) aos componentes do medicamento;

- risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem e com o uso concomitante de outros medicamentos.

Devo informar ao meu médico qualquer uso de medicamentos, suplementos nutricionais ou produtos naturais durante o uso do nilotinibe.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato. () Sim () Não

| | | |
|---|-------|-----|
| Local: | Data: | |
| Nome do paciente: | | |
| Cartão Nacional de Saúde: | | |
| Nome do responsável legal: | | |
| Documento de identificação do responsável legal: | | |
| <hr/> Assinatura do paciente ou do responsável legal | | |
| Médico responsável: | CRM: | UF: |
| <hr/> Assinatura e carimbo do médico | | |
| Data: _____ | | |

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE PONATINIBE

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **ponatinibe** para o tratamento da leucemia mieloide crônica.

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

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

- diminuição das contagens de glóbulos brancos no sangue;
- chance de controle da doença por longo prazo;
- melhora da qualidade de vida.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso do medicamento:

- o ponatinibe é utilizado para o tratamento da LMC em fases crônica, acelerada e blástica;
- o ponatinibe não pode ser usado durante a gravidez pelo risco de má-formação do feto;
- homens e mulheres com vida sexual ativa devem usar meios de contraceção adequados durante a terapia com ponatinibe;
- o ponatinibe pode ser excretado no leite humano. Devido à incerteza sobre a segurança do medicamento em lactentes, deve-se decidir entre suspender a amamentação ou o tratamento, levando-se em conta a importância do medicamento para a sobrevivência da mãe.

As seguintes situações podem ser sinais de efeitos secundários graves e devem ser imediatamente comunicadas ao meu médico:

- dor no peito, dificuldade em respirar, tosse e desmaio; hemorragias inesperadas ou formação de manchas arroxeadas na pele sem ter tido uma lesão; presença de sangue no vômito, nas fezes ou na urina; fezes enegrecidas; sinais de infecção, como febre ou calafrios.
- efeitos adversos muito frequentes (afetam mais de 1 doente em cada 10): Infecções do trato respiratório superior; hipertensão; dispneia e tosse; dor abdominal, diarreia, vômito, constipação, náuseas; erupção cutânea, pele seca; dor óssea, artralgia, mialgia, dores nas extremidades, dor nas costas, espasmos musculares; fadiga, astenia, edema periférico, estado febril, dor; insônia; dores de cabeça e tonturas; redução do apetite; Os exames podem mostrar: baixo número de plaquetas, baixo de número de glóbulos brancos (neutropenia), anemia; lipase aumentada, Aumento da alanina aminotransferase (TGP), Aumento do aspartato aminotransferase (TGO)
- efeitos adversos frequentes (afetam 1 a 10 doentes em cada 100): Infecções: pneumonia, sepse, foliculite e celulite; pancitopenia, neutropenia febril, diminuição da contagem de linfócitos; hipotireoidismo; desidratação, retenção de líquidos, hipocalcemia, hiperglicemia,

hiperuricemia, hipofosfatemia, hipertrigliceridemia, hipocaliemia, diminuição de peso, hiponatremia; acidente vascular cerebral, infarto cerebral, neuropatia periférica, letargia, enxaqueca, hiperestesia, hipoestesia, parestesia, acidente isquêmico transitório; visão desfocada, olho seco, edema periorbital, edema de pálpebra, conjuntivite; insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, doença da artéria coronária, angina de peito, derrame pericárdico, fibrilação atrial, fração de ejeção diminuída, síndrome coronariana aguda, flutter atrial; doença oclusiva arterial periférica, isquemia periférica, estenose arterial periférica, claudicação intermitente, trombose venosa profunda, fogachos, rubores; embolia pulmonar, derrame pleural, epistaxe, disfonia, hipertensão pulmonar; Aumento bilirrubina no sangue, aumento da fosfatase alcalina no sangue, aumento da gama-glutamiltransferase; erupção pruriginosa, erupção espoliativa, eritema, alopecia, prurido, esfoliação cutânea, suores noturnos, hiperidrose, petequia, equimose, dor da pele, dermatite esfoliativa, hiperqueratose, hiperpigmentação cutânea; dor musculoesquelética, dor cervical, dor torácica musculoesquelética; disfunção erétil; calafrios, estado gripal, dor torácica não cardíaca, nódulo palpável, edema facial.

- efeitos secundários pouco frequentes (afetam 1 a 10 doentes em cada 1.000): síndrome de lise tumoral; estenose da artéria cerebral, hemorragia cerebral, hemorragia intracraniana; trombose das veias retinianas, oclusão de veia da retina, oclusão de artéria da retina, insuficiência visual; isquemia do miocárdio, mal-estar cardíaco, miocardiopatia isquêmica, arterioespasmo coronário, disfunção ventricular esquerda; circulação periférica deficiente, infarto esplênico, embolia venosa, trombose venosa, crise hipertensiva, estenose da artéria renal; hepatotoxicidade, falência hepática, icterícia.

- efeitos adversos raros (afetam 1 a 10 doentes em cada 10.000): não consta em bula a identificação de eventos adversos raros ou muito raros.

- contraindicado em casos de alergia (hipersensibilidade) aos componentes do medicamento;

- risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem e com o uso concomitante de outros medicamentos.

Devo informar ao meu médico qualquer uso de medicamentos, suplementos nutricionais ou produtos naturais durante o uso do dasatinibe.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido (a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

Sim () Não ()

| | |
|---|------------|
| Local: | Data: |
| Nome do paciente: | |
| Cartão Nacional de Saúde: | |
| Nome do responsável legal: | |
| Documento de identificação do responsável legal: | |
| <hr/> <p style="text-align: center;">Assinatura do paciente ou do responsável legal</p> | |
| Médico responsável: | CRM: _____ |
| | UF: _____ |
| <hr/> <p style="text-align: center;">Assinatura e carimbo do médico</p> | |
| Data: _____ | |

APÊNDICE 1 - METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

1. Escopo e finalidade do Protocolo

A atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Leucemia Mieloide Crônica (LMC) no adulto foi oriunda da decisão de incorporação do ponatinibe para tratamento de resgate de pacientes com LMC em que houve falha aos inibidores de tirosina quinase de segunda geração, por meio da portaria Portaria SECTICS/MS nº 6/2025..

Considerando a versão do PCDT publicada por meio da Portaria Conjunta SAES/SECTICS/MS nº 04, esta atualização rápida focou na inclusão de ponatinibe no âmbito do SUS.

2. Equipe de elaboração e partes interessadas

Esta informação será apresentada no Relatório Final após Consulta Pública e Deliberação Final da Conitec.

3. Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização do PCDT da Leucemia Mieloide Crônica no Adulto foi apresentada na XX^a Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em XXX de 202X. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS); Secretaria de Atenção Especializada em Saúde (SAES) e Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA). O PCDT foi aprovado para avaliação da Conitec e a proposta foi apresentada aos membros do Comitê de PCDT da Conitec em sua XXX^a Reunião Ordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto.

4. Busca da evidência e recomendações

O processo de desenvolvimento desse PCDT seguiu recomendações das Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde, que preconiza o uso do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), que classifica a qualidade da informação ou o grau de certeza dos resultados disponíveis na literatura em quatro categorias (Quadro A).

Quadro A – Níveis de evidências de acordo com o sistema GRADE.

| Nível | Definição | Implicações |
|-------------|---|--|
| Alto | Há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado | É improvável que trabalhos adicionais irão modificar a confiança na estimativa do efeito. |
| Moderado | Há confiança moderada no efeito estimado. | Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa. |
| Baixo | A confiança no efeito é limitada. | Trabalhos futuros provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito. |
| Muito baixo | A confiança na estimativa de efeito é muito limitada. Há importante grau de incerteza nos achados. | Qualquer estimativa de efeito é incerta. |

Fonte: Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

QUESTÃO 1: O uso do ponatinibe no tratamento de pacientes adultos com LMC, após falha de resposta ou intolerância aos ITQs de 2^a geração (nilotinibe ou dasatinibe), é eficaz, seguro e custo-efetivo?

Recomendação: Adotou-se a deliberação da Conitec, em recomendar a incorporação no SUS de ponatinibe para tratamento de resgate de pacientes com leucemia mieloide crônica em que houve falha aos inibidores de tirosina quinase de segunda geração, conforme Relatório de Recomendação nº 960/2025, disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2025/relatorio-de-recomendacao-no-960-ponatinibe>.

A estrutura da pergunta de pesquisa, conforme acrônimo PICO, está descrita no **Quadro B.**

Quadro B - Pergunta PICO ponatinibe (população, intervenção, comparação e outcomes [desfecho]).

| | |
|---------------------|---|
| População | Pacientes adultos com LMC apresentando progressão ou intolerância aos ITQs de 2 ^a geração. |
| Intervenção | Ponatinibe |
| Comparadores | Tratamento de suporte após a falha ou intolerância ao tratamento com um ITQ de 2 ^a geração |

| | |
|-------------------------------|--|
| Desfechos (outcomes) | Resposta Citogenética Completa ou Parcial (RCC ou RCP), Resposta Molecular (RM), Resposta Hematológica (RH), Sobrevida Livre de Progressão (SLP), Sobrevida Global (SG) e desfechos de segurança |
| Delineamento de estudo | ECR, revisões sistemáticas e metanálises |

Métodos e resultados da busca:

Para responder essa pergunta, foi utilizada a síntese de evidências apresentada no Relatório de Recomendação nº 960/2025 da Conitec. As versões mais recentes das diretrizes clínicas e referências previamente utilizadas foram consultadas e incorporadas, quando aplicável, com o objetivo de alinhar os conteúdos do PCDT às evidências e recomendações atualizadas.

Colaboração externa

Esta informação será apresentada no Relatório Final após Consulta Pública e Deliberação Final da Conitec Aplicabilidade e publicação.

APÊNDICE 2 - HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DO PROTOCOLO

| Número do Relatório da diretriz clínica (Conitec) ou Portaria de Publicação | Principais alterações | Tecnologias avaliadas pela Conitec | |
|---|-----------------------------|--|---|
| | | Incorporação ou alteração do uso no SUS | Não incorporação ou não alteração no SUS |
| Relatório Recomendação XXX de nº | Atualização de conteúdo | Ponatinibe para tratamento de resgate de pacientes com leucemia mieloide crônica em que houve falha aos inibidores de tirosina quinase de segunda geração, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde [Portaria SECTICS/MS nº 6/2025] | Ponatinibe para tratamento de resgate de pacientes com leucemia mieloide crônica em que houve falha de inibidores de tirosinoquinase de segunda geração [Portaria SECTICS/MS nº 61/ 2023] |
| Portaria Conjunta SAES-SCTIE/MS nº 04/2021 | Atualização do conteúdo | | |
| Portaria SAS/MS nº 1.219/2013 | Primeira versão da diretriz | | |



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



DISQUE
SAÚDE **136**