

Brasília, DF | Junho de 2026

Relatório de Recomendação

PROTOCOLOS & DIRETRIZES

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
Leucemia Mieloide Crônica do Adulto

2026 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 em Saúde - SCTIE

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@saude.gov.br

Elaboração

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

Comitê Gestor

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

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

Marco Legal

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispondo 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 agravamento à saúde de que se trata, 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 em 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 dezessete membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da SCTIE – 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, Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, pertencente à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde - Rebrats e organização da sociedade civil, constituída há mais de 2 (dois) anos e atuante na área da respectiva especialidade ou patologia. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/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 asciminibe para o tratamento de pacientes adultos com leucemia mieloide crônica cromossomo Ph⁺, em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais inibidores da tirosina quinase, conforme Portaria SCTIE/MS nº 1/2026.

Deliberação inicial

Os membros do Comitê de PCDT presentes na 152ª Reunião da Conitec, realizada no dia 12 de junho de 2026, 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 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. O número estimado de casos novos de leucemia para o Brasil, para cada ano do triênio de 2026 a 2028, é de 12.220 casos, com risco estimado de 5,71 por 100 mil habitantes. Desse total, são estimados 6.540 casos em homens e 5.680 em mulheres. Esses valores correspondem aos riscos estimados de 6,27 casos novos a cada 100 mil homens e de 5,17 a cada 100 mil mulheres⁵.

Este Protocolo visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos da leucemia mieloide crônica do adulto.

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 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.

4.1.1. Caracterização da LMC em Fase Crônica

A LMC-FC apresenta-se com leucocitose (12 a 1.000×10^9 células/L, com mediana de 100×10^9 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 $\times 10^9$ /L. A trombocitopenia não é comum⁷.

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 prognóstico⁸.

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 anos⁸.

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)⁹.

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 grupos⁹.

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

Fonte: Adaptado de Kantarjian, 2023⁹.

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 sobrevida¹¹.

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 terapia¹².

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 2006¹³.

Os escores Sokal, Euro e EUTOS foram substituídos pelo escore EUTOS *Long Term Survival* (ELTS) que prediz a probabilidade de óbito por LMC em pacientes em uso de ITQ¹⁰.

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 EUTOS¹¹⁻¹⁴.

Critério	Fórmula de cálculo	Definição de risco
Sokal et al. 1984	$\exp [0,0116 \times \text{idade (em anos)} - 43,4] + [0,0345 \times \text{tamanho do baço (em cm)} - 7,51] + [0,188 \times (\text{plaquetas (109/L)/700})^2 - 0,563] + [0,0887 \times \text{blastos (em \%)} - 2,10]$	Baixo risco: menor que 0,8 Risco intermediário: entre 0,8 e 1,2 Alto risco: maior que 1,2
Hasford et al. 1998	$[0,6666 \times \text{idade (0 quando idade <50 anos; 1 caso contrário)}] + [0,0420 \times \text{tamanho do baço (em cm)}] + [0,0584 \times \text{blastos (em \%)}] + [0,0413 \times \text{eosinófilos (em \%)}] + [0,2039 \times \text{basófilos (0 quando basófilos <3\%; 1 caso contrário)}] + [1,0956 \times \text{contagem de plaquetas (0 quando plaquetas <1.500 x 109/L; 1 caso contrário)}] \times 1.000]$	Baixo risco: menor ou igual 780 Risco intermediário: entre 781 e 1.480 Alto risco: maior que 1.480
EUTOS	$[7 \times \text{basófilos (em \%)}] + [4 \times \text{baço (em cm)}]$ O escore EUTOS avalia a probabilidade de não se atingir remissão molecular completa aos 18 meses: $\exp [-2,1007 + 0,0700 \times \text{basófilos} + 0,0402 \times \text{tamanho do baço (em cm)}] / [1 + \exp (-2,1007 + 0,0700 + \text{basófilos} + 0,0402 \times \text{tamanho do baço (em cm)})]$	Baixo risco (pontuação menor que 87) e alto risco (pontuação maior ou igual a 87)
ELTS-Score	$0.0025 \times (\text{idade e anos completos}/10)^3 + 0.0615 \times \text{tamanho do baço abaixo da margem costal} + 0.1052 \times \text{blastos no sangue periférico} + 0.4104 \times (\text{plaquetas}/1000)^{-0.5}$	Baixo risco: menor ou igual a 15680 Risco intermediário: Maior que 1.5680 e menor ou igual a 2.2185 Alto risco: Maior que 2.2185

Legenda: Exp: expoente.

Fonte: Sokal *et.al.* 1984¹¹, Hasford *et.al.* 1998¹², Hasford *et.al.* 2011¹³, ELN Foundation¹⁴ 2025.

O risco pelo EUTOS *long-term survival* (ELTS) pode ser calculado on-line por meio do link: https://www.leukemia-net.org/leukemias/cml/elts_score/

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Devem ser incluídos nesse PCDT todos os pacientes com idade maior ou igual 18 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 progenitoras hematopoéticas (TCPH) 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 diagnosticados com Leucemia Mieloide Crônica antes dos 18 anos de idade deverão ser acompanhados conforme as recomendações deste PCDT da Leucemia Mieloide Crônica de Crianças e Adolescentes até completarem 18 anos, quando deverão passar a ser acompanhados de acordo com o disposto no PCDT da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto. Ressalta-se que, quando ocorrer a transição do cuidado para a hematologia do adulto, esta deverá ser planejada e realizada conforme a organização local da rede de atenção à saúde, asseguradas a segurança assistencial, a continuidade do tratamento e a adequada comunicação entre as equipes envolvidas.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Devem ser excluídos deste Protocolo pacientes que apresentarem toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicação absoluta ao uso dos respectivos medicamentos ou aos procedimentos, inclusive o TCPH, 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 seguir¹⁵:

Resposta molecular maior (RMM): BCR::ABL1 menor ou igual a 0.1% ou RM3;

Resposta molecular (RM) ou doença indetectável: BCR::ABL1 menor ou igual a 0.01% ou RM4;

Resposta molecular (RM) ou doença indetectável: BCR::ABL1 menor ou igual a 0.0032% ou RM4,5.

Alcançar resposta molecular, principalmente RM4 e RM4,5 está associado alta taxa de sobrevida global em 8 anos¹⁶. Além disso critérios hematológicos e citogenéticos auxiliam no diagnóstico de falha terapêutica, definidas abaixo^{15,17}:

Resposta hematológica completa (RHC): contagem de plaquetas menor que $450 \times 10^9/L$; contagem de leucócitos menor que $10 \times 10^9/L$; 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 (RCMin): Ph+ entre 66% e 95%.

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

Uma vez que muitos pacientes permanecerão em uso de medicamento por muitos anos, além das respostas molecular, citogenética e hematológica, o tratamento também tem por objetivos minimizar os eventos adversos, controlar as comorbidades e otimizar a qualidade de vida¹⁰.

7.1. Tratamento medicamentoso

O tratamento medicamentoso da LMC é orientado pela 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 da tirosina quinase (ITQ), medicamentos que alteraram sobremaneira a evolução da LMC e os resultados do seu tratamento, o TCPH alogênico continua a ser uma alternativa terapêutica dessa leucemia, mandatória em alguns casos¹⁵. Então, deve-se proceder à tipagem Antígeno Leucocitário Humano (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 aguardados¹⁸.

Confirmado o diagnóstico, o mesilato de imatinibe é primeira linha de tratamento dos casos de LMC, independente da fase da doença na qual o paciente se encontra.

As fases crônica, acelerada e blástica da LMC podem assim se apresentar ao momento do diagnóstico; podem também representar a progressão de fase anteriormente diagnosticada e tratada (como de LMC-FC para LMC-FA, de LMC-FC para LMC-FB ou de LMC-FA para LMC-FB); ou ainda corresponder a uma regressão decorrente da resposta ao tratamento (como de LMC-FB para LMC-FA, de LMC-FB para LMC-FC e de LMC-FA para LMC-FC)¹⁹. Assim, a sequência de medicamentos varia conforme esse status.

Nos casos em que o tratamento com ITQ resulta em regressão da fase leucêmica para uma anterior (como de LMC-FB para LMC-FA ou LMC-FC; de LMC-FA para LMC-FC) recomenda-se a manutenção do medicamento e da dose já em uso, não sendo indicada sua modificação.

Existem três linhas de tratamento para a LMC, que são usadas consecutivamente após constatação de falha terapêutica ou intolerância ou toxicidade. Este Protocolo recomenda o tratamento da primeira linha com mesilato de imatinibe, da segunda linha com dasatinibe ou nilotinibe e da terceira linha com ponatinibe ou asciminibe.

7.1.1. Tratamento medicamentoso da LMC em fase crônica

No SUS, o tratamento de 1ª linha de pacientes com LMC em fase crônica é o inibidor da tirosina quinase (ITQ) mesilato de imatinibe. Estudos que avaliaram outros inibidores da ITQ para a 1ª linha terapêutica (nilotinibe e dasatinibe) mostraram que eles promovem uma taxa maior de resposta precoce, porém sem impacto na sobrevida global dos pacientes. Os estudos de seguimento de longo prazo, mais adequados, investigaram e comprovaram a segurança apenas para o imatinibe^{20,21}.

A conduta terapêutica inicial não é alterada pela classificação de risco do paciente. Essa classificação importa para prever a resposta terapêutica, durante o tratamento do paciente. Dessa forma, na ocorrência de toxicidade insuperável (conforme item *Critérios de interrupção por toxicidade*) 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 a fase da LMC, o perfil clínico de cada indivíduo e as contraindicações e toxicidade de cada fármaco.^{15,19}.

A avaliação da resposta terapêutica pode seguir recomendação já estabelecida na literatura científica^{20,22} (**Quadro 3**).

Quadro 3 - Avaliação da resposta terapêutica^{20,22}.

Tempo	Resposta ótima	Alerta	Falha terapêutica
Antes do tratamento (linha de base)		Alto risco Principal via AAC/Ph+	
3 meses	BCR::ABL ^{IS} menor ou igual a 10%* Ph menor ou igual a 35% (RCC)	BCR::ABL ^{IS} maior que 10%* Ph+ entre 36% e 95%	Não RHC* Ph+ maior que 95%
6 meses	BCR::ABL ^{IS} menor ou igual a 1%* Ph + de 0% (RCC)	BCR::ABL ^{IS} entre 1% e 10%* Ph+ entre 1% e 35% (RCP)	BCR::ABL ^{IS} maior que 10%* Ph+ maior que 35%
12 meses	BCR::ABL ^{IS} menor ou igual a 0,1%* (RMM)	BCR::ABL ^{IS} entre 0,1% e 1%*	BCR::ABL ^{IS} maior que 1%* Ph+ maior que 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 realizar novos exames:

- a) Mielograma: para determinar a fase da doença;
- b) Cariótipo: para avaliação da evolução clonal; e
- c) 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.

Nos casos em que a LMC-FC decorra de regressão de fases mais avançadas (LMC-FA ou LMC-FB) em resposta ao tratamento, recomenda-se a manutenção do medicamento e da dose já em uso, não sendo indicada modificação.

1ª 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 ^{19,23}.

Estudos que avaliaram doses mais elevadas (600 a 800 mg/dia) do mesilato de imatinibe não comprovaram benefício a longo prazo. Os estudos TOPS11 e CML412 mostraram que os pacientes em uso de 800 mg/dia tinham resposta citogenética e molecular mais precoce, porém com maior toxicidade e interrupção do tratamento comparativamente ao grupo que usou dose menor¹⁹. Também não se observou benefício em termos de sobrevida global com doses mais elevadas.

2ª 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 paciente¹⁵.

A dose do dasatinibe preconizada é de 100 mg/dia, uma vez ao dia, durante ou não uma refeição, pela manhã ou à noite²⁴. 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, sendo necessário, pelo menos, intervalo de uma hora para ingerir novamente algum alimento²⁵.

Não tendo sido detectada nenhuma das mutações descritas no quadro 4, a opção entre os dois medicamentos deve considerar as possíveis comorbidades do paciente com o objetivo de reduzir eventos adversos, bem como a comodidade posológica, visando maior adesão ao tratamento. Para pacientes com diabetes, doença arterial e hepática, o dasatinibe é preferível. Para pacientes com doença pulmonar, o uso de nilotinibe é preferível.²⁶

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 ou asciminibe.

3ª linha – Ponatinibe ou asciminibe

A 3ª linha terapêutica da LMC-FC é realizada com ponatinibe ou asciminibe ou deve-se considerar o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCPH) alogênico, preferencialmente de medula óssea ¹⁵.

O ponatinibe é um ITQ, capaz de inibir tanto a atividade do onco-gene *ABL* selvagem, quanto da forma mutada com T315I ²⁷. Este medicamento está indicado para tratamento de resgate de pacientes com LMC em que houve falha aos ITQ de segunda geração ou intolerância ao asciminibe ^{28,29}.

A dose de ponatinibe preconizada é de 45 mg uma vez ao dia ^{27,30}. 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 cardiovascular ³⁰. Caso o paciente alcance resposta molecular (*BCR::ABL1* menor ou igual a 1%), recomenda-se que a dose seja reduzida para 15 mg por dia afim de reduzir os eventos cardiovasculares. ³¹

O asciminibe também é um ITQ, cujo mecanismo de ação é, diferente dos demais, sendo um inibidor específico do bolso de miristoil da tirosina quinase ABL1. ³² Este medicamento está indicado para o tratamento de pacientes com LMC previamente tratados com dois ou mais ITQs ou que apresentem intolerância ao ponatinibe.

A dose de asciminibe preconizada é de 80 mg por dia, podendo ser administrada uma vez ao dia ou em duas doses de 40 mg em intervalos de 12 horas. ³² Caso o paciente apresente eventos adversos, a dose pode ser reduzida pela metade: em pacientes em uso de 80 mg ao dia, reduz-se a dose para 40 mg; em pacientes em uso de 40 mg ao dia, reduz-se a dose para 20 mg. ³²

Devido ao perfil de toxicidade do ponatinibe, recomenda-se, preferencialmente, o uso de asciminibe como medicamento de terceira linha para os pacientes idosos (60 anos ou mais), pacientes com doença cardiovascular e pacientes com risco cardiovascular alto ou muito alto segundo o escore de risco global de Framingham. A calculadora de risco de Framingham está disponível em <https://www.bibliomed.com.br/calculadoras/scorefram/index.cfm>.

Para os demais pacientes, recomenda-se o ponatinibe como alternativa de tratamento de terceira linha.

Caso o paciente apresente intolerância ou toxicidade a um dos medicamentos da terceira linha, recomenda-se realizar a troca entre medicamentos de terceira linha, se o perfil metabólico do paciente e perfil de mutação assim o permitir.

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 da tirosina quinase de acordo com a presença de mutações ^{13,31,32}

Mutação	Medicamento	Linha de tratamento
Y253H, E255K/V, F359V/C/1 ou M244V	Dasatinibe	Segunda linha
F317L/V/I/C, T315A, V299L ou M244V	Nilotinibe	Segunda linha

Mutação	Medicamento	Linha de tratamento
T315I/ F317L/V/I/C, T315A/ V299L/ Y253H, E255V/K, F359V/I/C ou M244V	Ponatinibe	Terceira linha
Y253H, E255K/V, V299L, F317L/V/I/C, T315A	Asciminibe	Terceira linha
A337V/T, L340Q, A344P, A433D, G463D/S, P465S/Q, V468F, F497L, I502L/N, V506L/M	Imatinibe, dasatinibe, nilotinibe e ponatinibe	De acordo com o ITQ

Legenda: ITQ: inibidor da tirosina quinase.

Fonte: Radich et al. 2018, Soverini et al. 2016, Hochhaus et al. 2020.

7.1.2. Tratamento da fase acelerada e da fase blástica

As fases acelerada e blástica da LMC podem se apresentar ao primeiro diagnóstico inicial ou como evolução de fase anteriormente diagnosticada e tratada (como de LMC-FC para LMC-FA, de LMC-FC para LMC-FB ou de LMC-FA para LMC-FB) ou como regressão de fase (ou seja, de LMC-FB para LMC-FA)³³.

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 baixas³⁴⁻³⁸.

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 medicamentos³⁹. O tratamento também dependerá da elegibilidade do paciente e da disponibilidade de doador para o TCPH⁴⁰.

É importante ressaltar que a fase blástica da LMC pode ter fenótipo linfóide ou mieloide. Nesta eventualidade, deve-se observar os respectivos protocolos e diretrizes estabelecidos pelo Ministério da Saúde⁴¹.

O tratamento da LMC em fases acelerada e blástica se faz em sequência de linhas terapêuticas, conforme os tratamentos anteriores e a resposta obtida¹⁵.

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 diagnóstico inicial, 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 dia²³.

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 TCPH 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 TCPH alogênico tão logo seja viável¹⁵.

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 dia²⁴.

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 blástica²⁵.

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 concreta⁴²⁻⁴⁷, pacientes podem apresentar pior adesão ao nilotinibe, devido ao uso em mais de uma tomada por dia e fora dos horários das refeições^{46,47}.

3ª linha – Fase acelerada

Para os pacientes com LMC em fase acelerada que não se beneficiaram dos tratamentos de 1ª e 2ª linha, o uso de ponatinibe está indicado como 3ª linha de tratamento, antes de se proceder ao TCPH (preferencialmente de medula óssea), no caso de pacientes elegíveis a este procedimento^{48,49}.

Para os pacientes com LMC-FA evolutiva de LMC-FC ou regressiva de LMC-FB e candidatos ao TCPH alogênico, preconiza-se como terapia um ITQ (ponatinibe), seguido do TCPH alogênico, preferencialmente o de medula óssea, em vez de se proceder imediatamente ao transplante.

O asciminibe não possui indicação aprovada em bula para tratamento de pacientes na fase acelerada.

3ª linha – Fase blástica

A 3ª 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 regrida, pelo efeito de poliquimioterapia combinada com ITQ, a uma fase anterior (LMC-FA ou LMC-FC)¹⁵. 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 linfoide.^{48,49}

Apesar dos riscos de morbidade e mortalidade a curto prazo, o TCPH 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^{50,51}.

Procede-se ao TCPH 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 TCPH é mais provável em pacientes com doença relativamente controlada.

Porém, se o paciente é elegível para o TCPH alogênico e há doador disponível, o transplante se impõe. Até a realização do transplante, o paciente deverá ser mantido sob tratamento (ITQ ou quimioterapia)¹⁵.

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

O asciminibe não possui indicação aprovada em bula para tratamento de pacientes na fase blástica.

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 ³ .
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. Em caso de resposta molecular maior, reduzir para 15 mg.

FASE	LINHA	MEDICAMENTO	DOSE	OBSERVAÇÃO	
	3 ^a	Asciminibe	80 mg/dia	NA	Em caso de intolerância ou toxicidade dose-dependente, usar metade da dose (40 mg ou 20 mg/dia)
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 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; TCPH = transplante de células progenitoras hematopoéticas;

^a O tratamento deve ser interrompido se o número de leucócitos diminuir para menos de 2.500/mm³, ou a contagem de plaquetas for inferior a 100.000/mm³⁵²

(*) 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.

Fonte: Bula dos medicamentos^{23,32,52-56}.

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 ITQ¹⁹. As principais interações medicamentosas dos ITQ estão descritas no **Quadro 6**^{23,24,32,49,54}.

Quadro 6 - Interações medicamentosas dos ITQ^{23,32,53,54,56}

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, atazanavir 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, atazanavir Cetoconazol, ciclosporina Cimetidina, ciprofloxacina Claritromicina, cloranfenicol Diltiazem, eritromicina Gestodeno, indinavir Isoniazida, itraconazol	Carbamazepina, dexametasona Erva de 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)
Asciminibe		Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, medicamentos para dor ou sedativos como fentanila, rifampicina, erva de são- joão,

Fonte: Bula dos medicamentos.^{23,32,53,54,56}

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

Deve-se evitar a administração de asciminibe com rosuvastatina. Se não for possível trocar a estatina, recomenda-se reduzir a dose da rosuvastatina.

Deve-se ter cautela durante a administração de asciminibe com medicamentos de baixo índice terapêutico como varfarina e digoxina e com medicamentos que aumentam o intervalo QT.³²

As principais interações medicamentosas com hidroxiureia foram descritas no **Quadro 7**⁵⁷.

Quadro 7 - Interações medicamentosas hidroxiureia

Considere 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

Fonte: Bula do medicamento ⁵⁷

No **Quadro 8** foram apresentadas as principais interações medicamentosas da alfa-interferona ⁵⁸.

Quadro 8 - Interações medicamentosas da alfa-interferona

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

Fonte: Bula do medicamento. ⁵⁸

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 leucocitoaféreses para controle da hiperleucocitose ¹⁹.

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 teratogênico¹⁹. 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 16ª semana de gestação¹⁰.

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.^{10,59}

7.3.3. Medicamentos

- Alfa-interferona: pó para solução injetável com 5 milhões UI;
- Asciminibe: comprimido revestido de 20 mg e 40 mg;
- 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 dia⁶⁰.

- 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 alimento⁶¹.

- 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 alimentos⁶².

- Ponatinibe: 15 a 45 mg, VO, uma vez ao dia. O medicamento pode ser ingerido em jejum ou com alimentos²⁷. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros, eles não devem ser mastigados ou dissolvidos ou triturados ou partidos⁴⁹.

- Asciminibe: 80 mg, VO uma vez ao dia, no mesmo horário, ou 40 mg duas vezes ao dia em intervalos de 12 horas. O medicamento deve ser administrado pelo menos 2 horas após qualquer alimento e 1 hora antes de ingerir alimentos. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros, eles não devem ser quebrados, esmagados ou mastigados.³²

- Hidroxiureia: 1 a 2 g/dia (ou 20 a 30 mg/kg/dia) uma vez ao dia⁵⁷.

- Alfa-interferona: 5 milhões UI. O pó liofilizado deve ser reconstituído com 1 mL de água para injeção estéril e apirrogênica. 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 treinado⁵⁸.

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 13** descrevem os critérios de interrupção ou redução de dose por toxicidade para cada um dos medicamentos preconizados neste PCDT.

Quadro 9 – Controle da toxicidade do mesilato de imatinibe, conforme as fases da Leucemia Mieloide Crônica.

Fase	Conduta
Hematológica	
Fase crônica	
Neutrófilos menor que 1.000/mm ³ (no início do tratamento. É tolerado até 500 células/mm ³ , caso o paciente permaneça afebril) ou plaquetas menor que 50.000/mm ³ .	Suspender o medicamento até que a contagem de neutrófilos seja maior que 1.500/mm ³ ou de plaquetas maior ou igual a 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 seja maior que 1.500/mm ³ ou de plaquetas maior ou igual a 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.
Hemoglobina menor que 8,0 g/dL	Suporte transfusional. Ajustar a dose do medicamento somente nos casos recorrentes de anemia com sintomas ou com necessidade transfusional crônica (não ajustar na anemia aguda).
Fase de transformação e crise blástica	
Neutrófilos menor que 500/mm ³ ou plaquetas menor que 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 maior que 1.000/mm ³ ou de plaquetas maior que 20.000/mm ³ e reintroduzir o medicamento na dose de 300 mg/dia. Considerar posterior escalonamento da dose.

Fase	Conduta
	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 menor que 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, artralguas ou mialgias	Tratamento sintomático; Reposição de cálcio ou magnésio.
Exantema (rash cutâneo) Graus 1 e 2	Tratamento tópico e anti-histamínico.
Exantema (rash 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)] maior que 2,5 vezes o LSN; bilirrubina total maior que 1,5 vezes o 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).
maior ou igual a Grau 3 (Elevação da AST ou ALT maior que 5 vezes o LSN; bilirrubina total maior que 3 vezes o 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 menor ou igual a 2,5 vezes o LSN ou de bilirrubina total esteja menor ou igual 1,5 vezes o 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.

Fonte: Adaptado de *National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology™ - Chronic myelogenous leukemia*⁶³.

Quadro 10 – Controle da toxicidade do dasatinibe, conforme as fases da Leucemia Mieloide Crônica.

Fase	Conduta
Hematológica	
Fase crônica	
Neutrófilos menor que 500/mm ³ ou plaquetas menor que 50.000/mm ³	Suspender o medicamento até que a contagem de neutrófilos esteja maior que 1.000/mm ³ ou de plaquetas maior ou igual 50.000/mm ³ . Se tempo para recuperação for menor ou igual a 7 dias, reintroduzir o medicamento na mesma dose, e se maior que 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 menor que 8,0 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 menor que 500/mm ³ ou plaquetas menor que 10.000/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 maior que 500/mm ³ ou de plaquetas maior ou igual a 20.000/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 menor que 8,0 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 do medicamento em caso de anemia aguda).
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.
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 menor ou igual a 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);

Fase	Conduta
	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, artralguas ou mialgias	Tratamento sintomático; reposição de cálcio ou magnésio.
Exantema (<i>rash</i> cutâneo) Graus 1 e 2	Tratamento tópico e anti-histamínico oral.
Exantema (<i>rash</i> cutâneo) Graus 3 e 4 Erupção macular, papular ou vesicular generalizada; descamação cobrindo maior ou igual a 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.

Fonte: Adaptado de *National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in OncologyTM - Chronic myelogenous leukemia*⁶³.

Quadro 11 – Controle da toxicidade do nilotinibe, conforme as fases da Leucemia Mieloide Crônica.

Fase	Conduta
Hematológica	
Fase crônica	
Neutrófilos menor que 1.000/mm ³ ou plaquetas menor que 50.000/mm ³	Suspender o medicamento até que a contagem de neutrófilos seja maior ou igual a 1.000/mm ³ ou de plaquetas menor ou igual a 50.000/mm ³ . Se tempo para recuperação for menor que 14 dias, reintroduzir o medicamento na mesma dose e se for maior ou igual a 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 menor que 8,0 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 de anemia aguda).
Fase acelerada e crise blástica	
Neutrófilos menor que 500/mm ³ ou plaquetas menor que 20.000/mm ³ sem sangramento	Se a contagem for relacionada à doença, manter a dose do medicamento. Se não relacionada à doença, suspender até a contagem seja de neutrófilos maior que 1.000/mm ³ ou de plaquetas maior ou igual a 20.000/mm ³ . Se tempo para recuperação for menor que 14 dias, reintroduzir o medicamento na mesma dose e se for maior ou igual a 14 dias, reduzir a dose do medicamento em 1 nível de alteração. Considerar posterior escalonamento da dose. Em caso de múltiplas recorrências, considerar a troca pelo dasatinibe. Avaliar a necessidade de transfusão de plaquetas.
Hemoglobina menor que 8,0	Suporte transfusional. Ajustar a dose do medicamento somente nos

Fase	Conduta
g/dL	casos de toxicidade sintomática recorrente ou com necessidade transfusional crônica (não ajustar em caso de anemia aguda).
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) Graus 1 e 2	Tratamento tópico e anti-histamínico oral.
Exantema (rash cutâneo) Graus 3 e 4 Erupção macular, papular ou vesicular generalizada; descamação cobrindo maior ou igual a 50% da superfície corpórea; dermatite bolhosa ou ulcerativa.	Interromper o imatinibe e iniciar corticoterapia (prednisona 1 mg/kg). Reintroduzir o nilotinibe gradualmente (200 mg/semana). Considerar troca pelo dasatinibe.
Hepática e pancreática	
Grau 2 Elevação da AST (TGO) ou ALT (TGP) menor que 2,5 vezes o LSN; bilirrubina total maior que 1,5 vezes o 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.
Graus 3 e 4 Elevação da AST ou ALT maior que 5 vezes o LSN; bilirrubina total maior que 3 vezes o LSN; amilase maior que 2 vezes o LSN; lipase maior que 2 vezes o 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 menor ou igual a 2,5 vezes o LSN, de bilirrubina total menor ou igual a 1,5 vezes o LSN, de amilase menor ou igual a 1,5 vezes o LSN ou de lipase menor ou igual a 1,5 vezes o LSN. Reintroduzir o medicamento com redução de 1 nível de alteração da dose.
Cardíaca - Intervalo QT	
ECG com QTcF maior que 480 ms	Suspender o nilotinibe e outros medicamentos com potencial de alargamento do intervalo QT. Dosar magnésio e potássio e, caso estejam abaixo do LSN, proceder à correção dos níveis séricos. Após 2 semanas, se o QTcF estiver menor que 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 maior que 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.
Níveis de dose do nilotinibe	
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.

Fonte: Adaptado de *National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology™ - Chronic myelogenous leukemia*⁶³.

Quadro 12 – Controle da toxicidade do ponatinibe

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

Legenda: LSN: limite superior da normalidade.

Fonte: Bula do medicamento⁵⁶

Quadro 13 – Controle da toxicidade do asciminibe.

Sinais e Sintomas	Conduta
Hematológico	
Neutrófilos menor que 1.000/mm ³ (10 ⁹ /L) ou plaquetas menor que 50.000/mm ³	Deve-se suspender o tratamento até que a contagem de neutrófilos alcance valor maior ou igual a 1000/mm ³ ou plaquetas maior ou igual a 50.000/mm ³ . Reiniciar tratamento com a dose inicial de 45 mg.

Sinais e Sintomas	Conduta
	Se a neutropenia e/ou trombocitopenia for resolvida dentro de duas semanas, reiniciar asciminibe na dose inicial. Caso contrário, reiniciar asciminibe em dose reduzida. No caso de neutropenia e/ou trombocitopenia graves, sempre reiniciar o tratamento com dose reduzida.
Hepática e Pancreática	
Elevação assintomática de amilase ou lipase maior que 2 vezes o LSN	Deve-se suspender o tratamento até resolução para menos que 1,5 vezes do LSN e reiniciar com dose reduzida. Se as reações retornarem mesmo em dose reduzida, deve-se descontinuar permanentemente o tratamento com asciminibe. Se a elevação da amilase ou lipase não for resolvida, descontinuar permanentemente o tratamento com asciminibe.
Não hematológicas	
Reações adversas de grau 3 ou superior	Deve-se suspender o tratamento até resolução para grau 1 ou inferior. Após, iniciar asciminibe com dose reduzida. Se não for resolvido, descontinuar permanentemente o tratamento com asciminibe.

Legenda: LSN: limite superior da normalidade.

Fonte: Bula do medicamento³²

Os graus de reação descritos nos Quadros 9 a 13 descrevem a gravidade dos sintomas conforme os Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos. Assim, Grau 1 se refere a sintomas leves cuja intervenção não é indicada; Grau 2 se refere a reações moderadas que necessitam de intervenção mínima local ou não invasiva; Grau 3 indica sintomas graves ou clinicamente relevantes, mas não imediatamente fatais, mas com indicação de hospitalização; Grau 4 indica risco de vida, necessitando intervenção urgente e Grau 5 indica óbito relacionado a reação ao medicamento.⁶⁴

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 monitoramento⁶⁵. As diretrizes do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) de 2024 e do LeukemiaNet de 2020 e de 2025 consideram a possibilidade de interrupção do tratamento com ITQ^{10,15,19}.

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 interrupção¹⁹.

Os critérios que precisam ser atendidos para que a interrupção do tratamento com ITQ possa ser considerada estão apresentados no **Quadro 14**.

Quadro 14 – Critérios para interrupção do tratamento com inibidor de tirosina quinase^{10,19,66}

Mandatário
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 a cada 4 semanas nos primeiros 6 meses, a cada 2 meses entre os meses 6 e 12, e a cada 3 a 6 meses posteriormente
Resposta molecular estável $BCR::ABL1$ menor ou igual a 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
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 $BCR::ABL1$ menor ou igual a 0.01% IS
Duração da remissão molecular profunda superior a 2 anos se PCR $BCR::ABL1$ menor ou igual a 0.0032% IS

Fonte: Adaptado de LeukemiaNet (2020) e LeukemiaNet (2025).

Legenda: RM: resposta molecular

A perda de resposta molecular maior (RMM, $BCR::ABL1 \leq 0.1\%$ 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 anos¹⁵.

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 meses¹⁹.

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 como¹⁹:

- 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.

O monitoramento cardiovascular deve ser feito para todos os pacientes em uso de ITQ. Se o risco de cardiotoxicidade for elevado, sugere-se o uso de medicamento cardioprotetor⁶⁷. Para esse perfil de paciente, em caso de tratamento com a terceira linha, sugere-se o uso do asciminibe.

Devido à cardiotoxicidade dos ITQs, recomenda-se que medidas de prevenção a eventos cardiovasculares sejam implementadas sempre que possível. A abordagem preventiva engloba^{67,68}:

- a) Conscientização: compreensão dos fatores de risco cardiovascular, bem como dos sinais e sintomas de Doença Cardiovascular;
- b) Controle da pressão arterial: monitoramento domiciliar da pressão arterial e o tratamento da hipertensão arterial sistêmica, se assim diagnosticado;
- c) Cessação do tabagismo e controle dos níveis séricos de colesterol;
- d) Controle do diabetes e recomendação para uma alimentação saudável;
- e) Prática de atividade física moderada (maior que 120 minutos por semana);
- f) Monitoramento de sinais por medida do Índice Tornozelo-Braquial, eletrocardiografia e ecocardiografia.

A toxicidade cardiovascular pode acontecer em torno de 30% dos pacientes, podendo ser dose-dependente. Por isso, antes do início do tratamento com a terceira linha, é necessário realizar avaliação cardiovascular do paciente. Pacientes com risco cardiovascular alto ou muito alto devem preferencialmente usar asciminibe. Caso o paciente utilize o ponatinibe, é necessário adequar a dose para aqueles com perfil aumentado de risco cardiovascular⁶⁹. O controle da hipertensão arterial sistêmica, da dislipidemia e do diabetes, bem como a cessação do tabagismo, deve ser enfatizado com objetivo de reduzir o risco de eventos de oclusão arterial (EOA)⁶⁹. O monitoramento da resposta ao tratamento é realizado por hemograma a cada duas semanas até resposta hematológica completa. O monitoramento molecular é recomendado a cada 6 a 8 semanas até resposta molecular maior¹⁰. A monitorização laboratorial da LMC pode ser procedida conforme especificado no **Quadro 15**.

Quadro 15 – 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 transcrito no SP.
Durante o tratamento	PCR quantitativo a cada 3 meses até RMM, após a cada intervalo de 6 a 8 semanas no SP.
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.

Fonte: Adaptado de *Leukemianet* 2013⁷⁰

Legenda: MO: medula óssea; PCR: reação em cadeia da polimerase; SP: sangue periférico; RMM: resposta molecular maior; RCC: Resposta Citogenética Completa.

9. REGULAÇÃO, CONTROLE E AVALIAÇÃO PELO GESTOR

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 ressarcidos) 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 TCPH 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 hematopoiéticos – 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 TCPH alogênico não aparentado de medula óssea, de sangue periférico ou de sangue de cordão umbilical, do tipo mieloablativo, todos os potenciais receptores devem estar inscritos no Registro Nacional de Receptores de Medula Óssea ou outros precursores hematopoiéticos – 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 TCPH mieloablativo 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

A **Figura 1** descreve o algoritmo de tratamento dos pacientes adultos com LMC.

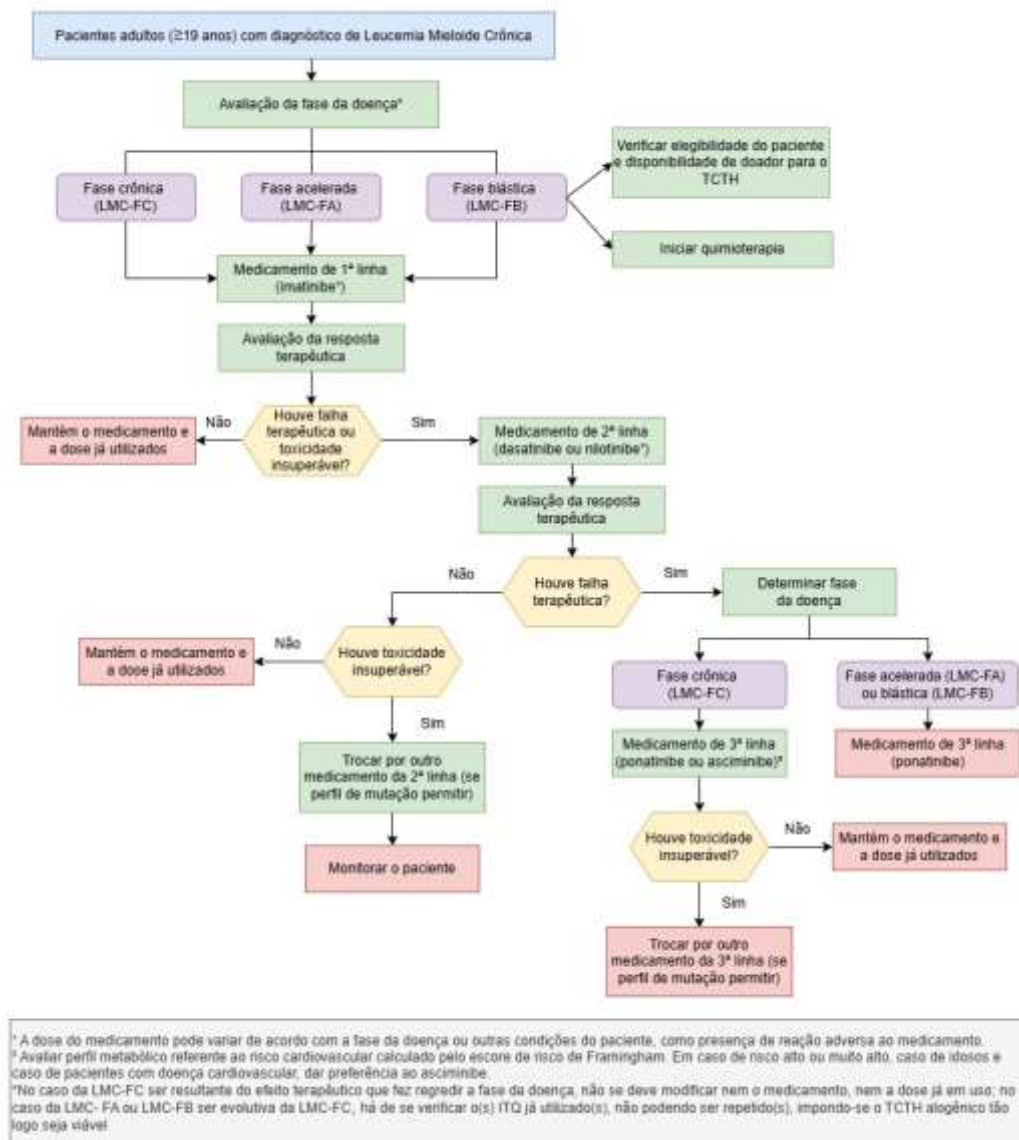


Figura 1. Algoritmo de tratamento dos pacientes adultos com LMC.

11. 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. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2026: incidência de câncer no Brasil. Preprint at <https://ninho.inca.gov.br/jspui/handle/123456789/17914> (2026).

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. Jabbour, E. & Kantarjian, H. Chronic myeloid leukemia: 2016 update on diagnosis, therapy, and monitoring. *Am. J. Hematol.* **91**, 252–265 (2016).
8. Steven H. Swerdlow, Elias Campo, Nancy Lee Harris Elaine S. Jaffe, Stefano A. Piileri, 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).
9. Kantarjian, H. M. & Tefferi, A. Classification of accelerated phase chronic myeloid leukemia in the era of the <scp>BCR</scp> :: <scp>ABL1</scp> tyrosine kinase inhibitors: A work in progress. *Am. J. Hematol.* **98**, 1350–1353 (2023).
10. Apperley, J. F. *et al.* 2025 European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* **39**, 1797–1813 (2025).
11. Sokal, J. E. *et al.* Prognostic discrimination in ‘good-risk’ chronic granulocytic leukemia. *Blood* **63**, 789–799 (1984).
12. 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).
13. 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).
14. ELN Foundation. The EUTOS long-term survival (ELTS) score. https://www.leukemia-net.org/leukemias/cml/elts_score/.
15. Hochhaus, A. *et al.* European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* **34**, 966–984 (2020).
16. Hehlmann, R. *et al.* Deep Molecular Response Is Reached by the Majority of Patients Treated With Imatinib, Predicts Survival, and Is Achieved More Quickly by Optimized High-Dose Imatinib: Results From the Randomized CML-Study IV. *Journal of Clinical Oncology* **32**, 415–423 (2014).
17. 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).
18. Hochhaus, A. *et al.* Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* **28**, iv41–iv51 (2017).
19. 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).
20. Cross, N. C. P. *et al.* Laboratory recommendations for scoring deep molecular responses following treatment for chronic myeloid leukemia. *Leukemia* **29**, 999–1003 (2015).

21. 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).
22. Baccarani, M. Calculation of relative risk of CML patients [online] 2010 [last changed 2010/11/08].
23. ANVISA. Mesilato de Imatinibe[bula]. Preprint at (2015).
24. Teve Farmacêutica Ltda. Dasatinibe monoidratado. (2025).
25. Novartis Biociências SA. Tasigna (Nilotinibe) cápsulas [Bula]. Preprint at <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=tasigna> (2024).
26. Lipton, J. H. *et al.* Long-term safety review of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia - What to look for when treatment-free remission is not an option. *Blood Rev.* **56**, 100968 (2022).
27. Incyte Biosciences UK Ltd. Dizeres de texto de bula - Iclusig (ponatinibe). 46 Preprint at (2017).
28. 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).
29. Ministério da Saúde. Portaria SECTICS/MS Nº 6, de 31 de janeiro de 2025. Preprint at (2025).
30. Hochhaus, A. *et al.* European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* **34**, 966–984 (2020).
31. Cortes, J. *et al.* Ponatinib dose-ranging study in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a randomized, open-label phase 2 clinical trial. *Blood* **138**, 2042–2050 (2021).
32. Novartis. *Scemblix® (Asciminibe) Comprimidos Revestidos de 20 Mg e 40 Mg. Bula.* (ANVISA, 2025).
33. 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).
34. 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).
35. 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).
36. 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).
37. 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).

38. 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).
39. Team., T. A. C. S. medical and editorial content. Treating Chronic Myeloid Leukemia by Phase. Preprint at (2017).
40. 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).
41. Ministério da Saúde. *PORTARIA Nº 834, DE 05 DE SETEMBRO DE 2014. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas Da Leucemia Mieloide Aguda Do Adulto.* (2014).
42. 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).
43. 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).
44. 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).
45. 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).
46. 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).
47. 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).
48. 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).
49. 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).
50. 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).
51. 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).
52. S.p.A, O. P. L. Dizeres de texto de bula - Hydrea (Hidroxiureia). Preprint at (2015).

53. P, A. P. L. Dizeres de texto de bula - Sprycel (Dasatinibe). Preprint at (2016).
54. G, N. P. S. A. Dizeres de texto de bula - Tasigna (Nilotinibe). Preprint at (2015).
55. Ltda, L. R. Dizeres de texto de bula - Roferon-A (alfainterferona 2a). Preprint at (2015).
56. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). *Dupixent (Dupilumabe) Solução Injetável 200mg e 300mg. Bula.* (2024).
57. Orden Pharma Latina S.p.A. Dizeres de texto de bula - Hydrea (Hidroxiureia). Preprint at (2015).
58. La Roche Ltda. Dizeres de texto de bula - Roferon-A (alfainterferona 2a). Preprint at (2015).
59. Roche. *Roferon A [Alfa-Interferona 2a - Bula]*.
60. Eurofarma Laboratórios S.A. Dizeres de texto de bula - Mesilato de Imatinibe. Preprint at (2015).
61. Novartis Pharma Stein AG. Dizeres de texto de bula - Tasigna (Nilotinibe). Preprint at (2015).
62. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Dizeres de texto de bula - Sprycel (Dasatinibe). Preprint at (2016).
63. 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).
64. National Cancer Institute. U.S.DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. *Common Terminology Criteria for Adverse Events CTCE) V 4.0.*
65. 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).
66. 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).
67. Sacha, T. & Krawczyk, K. Ponatinib in the treatment of patients with chronic myeloid leukemia and increased cardiovascular risk: A review of management strategies. *Hematol. Transfus. Cell Ther.* **47**, 103675 (2025).
68. Manouchehri, A. *et al.* Tyrosine Kinase Inhibitors in Leukemia and Cardiovascular Events. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **40**, 301–308 (2020).
69. Hochhaus, A. *et al.* European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* **34**, 966–984 (2020).
70. Baccarani, M. *et al.* European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* **122**, 872–884 (2013).

APÊNDICE 1 - METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mieloide Crônica no Adulto após incorporação do asciminibe no SUS - versão 2026

1. Escopo e finalidade do Protocolo

O objetivo desta atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Leucemia Mieloide Crônica (LMC) no adulto foi incluir ao asciminibe para o tratamento de pacientes adultos com leucemia mieloide crônica cromossomo Ph+, em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais inibidores da tirosina quinase, incorporado ao SUS conforme Portaria SCTIE/MS nº 1/2026.

Considerando a versão do PCDT aprovado por meio do Relatório de Recomendação nº 1077/2025, esta atualização rápida focou na inclusão do asciminibe no âmbito do SUS.

2. 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 135ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em 14 de abril de 2026. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE); Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS); Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES); e Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA). O PCDT foi aprovado para avaliação da Conitec.

3. Busca da evidência e recomendações

Considerando a versão do PCDT da LMC no adulto aprovada por meio do Relatório de Recomendação nº 1077/2025, esta atualização rápida focou na inclusão do asciminibe no âmbito do SUS.

As evidências e pergunta de pesquisa avaliadas no momento da incorporação do asciminibe, incluído nesta atualização, encontram-se no Relatório de Recomendação nº 1065/2026, disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2026/relatorio-final/relatorio-de-recomendacao-no-1065-asciminibe-para-o-tratamento-de-pacientes-adultos-com-leucemia-mieloide-cronica>.

QUESTÃO 1: Asciminibe é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos com leucemia mieloide crônica cromossomo Philadelphia positivo (LMC Ph+), em fase crônica, resistente ou intolerante ao tratamento com pelo menos duas linhas terapêuticas com inibidores da tirosina quinase (ITQs)?

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

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

População	Pacientes com leucemia mieloide crônica cromossomo Philadelphia positivo (LMC Ph+), em fase crônica, adultos, e previamente tratados com dois ou mais inibidores da tirosina quinase (ITQs)
Intervenção	Asciminibe
Comparadores	Ponatinibe (principal) e inibidores de segunda geração (nilotinibe e dasatinibe)
Desfechos (outcomes)	Eficácia: Resposta molecular, resposta molecular maior, sobrevida livre de eventos, sobrevida global Segurança: Eventos adversos, eventos adversos oclusivos, eventos adversos de grau 3 ou 4
Delineamento de estudo	Revisões sistemáticas com ou sem metanálise e ensaios clínicos randomizados. Na ausência desses, estudos observacionais comparativos.

Métodos e resultados da busca:

Para responder essa pergunta, foi utilizada a síntese de evidências apresentada no Relatório de Recomendação nº 1065/2025 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.

4. Equipe de elaboração e partes interessadas

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

Atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mieloide Crônica no Adulto após incorporação do ponatinibe no SUS - versão 2025

5. 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.

6. 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 128ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em 19 de agosto de 2025. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE); Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES) e Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS). A SAES solicitou a alteração do critério de inclusão de 19 anos para 18 anos e, para tal, foi incluída nota sobre a transição do cuidado em pacientes diagnosticados antes dessa idade.

7. 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.

Nível	Definição	Implicações
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 2ª 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 2ª geração.
Intervenção	Ponatinibe
Comparadores	Tratamento de suporte após a falha ou intolerância ao tratamento com um ITQ de 2ª 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.

8. Consulta Pública

A Consulta Pública nº 75/2025, do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Leucemia Mieloide Crônica no Adulto, recebeu 35 contribuições durante o período de 29 de setembro a 20 de outubro de 2025. Foram enviados 8 anexos. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec em <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/contribuicoes/2025/contribuicao-da-cp-75-2025-pcdt-da-leucemia-mieloide-cronica-do-adulto>

9. Equipe de elaboração e partes interessadas

Colaboração externa

O Protocolo foi atualizado pelo Instituto Vértice da Universidade Federal de São Paulo.

Os membros do Grupo Elaborador e os participantes das reuniões de elaboração do referido PCDT estão descritos no **Quadro C**.

Quadro C. Membros do Grupo Elaborador e participantes das reuniões de elaboração.

Participante
Aline Evangelista**
Bianca de Oliveira Cata Preta**
Bruna Bento dos Santos**
Bruno Kosa L. Duarte
Cecília de Oliveira Carvalho Faria**
Carla Boquimpani*
Cynthia Carolina Duarte Andrade
Daniela de Oliveira Melo**
Eduardo David Gomes de Sousa
Francine Amaral Machado Nascimento da Silva
Glaucia Teles Araújo
Ingrid Luise Soares Pinto*
Márcia Gabriela Fuisa Martins Silva

Participante
Marta da Cunha Lobo Souto Maior
Paula Stoll
Stéfani Sousa Borges**
Suyanne Camille Caldeira Monteiro

*Membros votantes na reunião de escopo e/ou recomendação; **Metodologistas.

Declaração e Manejo de Conflitos de Interesse

Todos os membros votantes e metodologistas do Grupo Elaborador declararam seus conflitos de interesse, utilizando a Declaração de Potenciais Conflitos de Interesse (**Quadro D**).

Quadro D. Questionário de conflitos de interesse das diretrizes clínico-assistenciais.

1. Você já aceitou de uma instituição que pode se beneficiar ou se prejudicar financeiramente algum dos benefícios abaixo?	
a) Reembolso por comparecimento a eventos na área de interesse da diretriz	() Sim () Não
b) Honorários por apresentação, consultoria, palestra ou atividades de ensino	() Sim () Não
c) Financiamento para redação de artigos ou editorias	() Sim () Não
d) Suporte para realização ou desenvolvimento de pesquisa na área	() Sim () Não
e) Recursos ou apoio financeiro para membro da equipe	() Sim () Não
f) Algum outro benefício financeiro	() Sim () Não
2. Você possui apólices ou ações de alguma empresa que possa de alguma forma ser beneficiada ou prejudicada com as recomendações da diretriz?	
() Sim () Não	
3. Você possui algum direito de propriedade intelectual (patentes, registros de marca, royalties) de alguma tecnologia ligada ao tema da diretriz?	
() Sim () Não	
4. Você já atuou como perito judicial na área tema da diretriz?	
() Sim () Não	
5. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo citado abaixo cujos interesses possam ser afetados pela sua atividade na elaboração ou revisão da diretriz?	
a) Instituição privada com ou sem fins lucrativos	() Sim () Não
b) Organização governamental ou não-governamental	() Sim () Não
c) Produtor, distribuidor ou detentor de registro	() Sim () Não
d) Partido político	() Sim () Não
e) Comitê, sociedade ou grupo de trabalho	() Sim () Não
f) Outro grupo de interesse	() Sim () Não
6. Você poderia ter algum tipo de benefício clínico?	
() Sim () Não	

7. Você possui uma ligação ou rivalidade acadêmica com alguém cujos interesses possam ser afetados?	() Sim () Não
8. Você possui profunda convicção pessoal ou religiosa que pode comprometer o que você irá escrever e que deveria ser do conhecimento público?	() Sim () Não
9. Existe algum aspecto do seu histórico profissional, que não esteja relacionado acima, que possa afetar sua objetividade ou imparcialidade?	() Sim () Não
10. Sua família ou pessoas que mantenha relações próximas possui alguns dos conflitos listados acima?	() Sim () Não

O resumo dos conflitos de interesse dos membros do Grupo Elaborador e participantes das reuniões de elaboração está no **Quadro E**.

Quadro E. Declaração de conflitos de interesse dos membros do Grupo Elaborador e participantes das reuniões de elaboração.

Participante	Conflitos de interesses declarados		Decisão tomada
	Questão	Descrição geral	
Aline Evangelista	-	-	Declarar e participar
Bianca de Oliveira Cata Preta	-	-	Declarar e participar
Bruna Bento dos Santos	-	-	Declarar e participar
Bruno Kosa Lino Duarte	-	-	Declarar e participar
Carla Boquimpani	1b	Honorários por apresentação, consultoria, palestra ou atividades de ensino	Declarar e participar
Cecília de Oliveira Carvalho Faria	-	-	Declarar e participar
Daniela de Oliveira Melo	-	-	Declarar e participar
Ingrid Louise Soares Pinto	1b	Honorários por apresentação, consultoria, palestra ou atividades de ensino	Declarar e participar
Stéfani Sousa Borges	-	-	Declarar e participar

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 de Recomendação XX/2026	Atualização do conteúdo	Asciminibe para o tratamento de pacientes adultos com leucemia mieloide crônica cromossomo Philadelphia positivo, em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais inibidores da tirosina quinase [Relatório de Recomendação nº 1065/2025; Portaria SCTIE/MS nº 1/2026]	-
Relatório de Recomendação 1078/2025	Atualização do 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 [Relatório de Recomendação nº 960/2024; Portaria SECTICS/MS nº 6/2025]	Bosutinibe para o tratamento de segunda linha de pacientes com leucemia mieloide crônica com cromossomo Philadelphia positivo com resistência ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo imatinibe [Relatório de Recomendação nº 972; Portaria SECTICS/MS nº 42/2025] Ponatinibe no tratamento de resgate de pacientes com leucemia mieloide crônica em que houve falha de inibidores de tirosinaquinase de segunda geração [Relatório de Recomendação nº 845/2023; Portaria SECTICS/MS nº 61/2023]
Portaria Conjunta SAES-SCTIE/MS nº 04/ 2021	Atualização do conteúdo	Reação em cadeia da polimerase – transcriptase reversa (RT-PCR) qualitativa e quantitativa (RT-qPCR) e Hibridização in situ (ISH) para o diagnóstico e monitoramento da Leucemia Mieloide Crônica (LMC) e da Leucemia Linfoblástica Aguda cromossoma Philadelphia positivo (LLA Ph+) [Relatório de Recomendação nº 475/2019; Portaria SCTIE/MS nº 57/2019]	
Portaria SAS/MS nº 1.219/ 2013	Primeira versão da diretriz		