

Brasília, DF | Agosto de 2026

Relatório de Recomendação

PROTOCOLOS & DIRETRIZES

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
Melanoma Cutâneo

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 e Ambiente, Secretaria de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE).

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 7.646/2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação em 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 elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Melanoma Cutâneo é uma demanda proveniente da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, a partir da mudança de formato das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Cutâneo publicadas por meio da Portaria Conjunta SAES-SCTIE/MS nº 19/2022.

Este PCDT abordará os procedimentos e esquemas terapêuticos atualmente disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS). As novas tecnologias em fase de avaliação ou que serão demandadas para análise pela Conitec serão incluídas nas versões subsequentes para garantir a sua atualização constante.

Deliberação inicial

Os membros do Comitê de PCDT presentes na 154ª Reunião da Conitec, realizada no dia 6 de agosto de 2026, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo.

Relatório preliminar

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS MELANOMA CUTÂNEO

1. INTRODUÇÃO

O Melanoma Cutâneo é uma neoplasia que se forma a partir da transformação dos melanócitos, células produtoras de melanina originárias embriologicamente da crista neural. Além da pele, os melanócitos estão presentes nos olhos (mucosas uveal e conjuntival), ouvidos, trato gastrointestinal (esôfago superior e mucosa ano-retal), meninges e nas mucosas oral, nasofaríngea, anorretal e genital^{1,2}. O melanoma cutâneo é proveniente da pele, podendo ser maligno extensivo superficial, nodular, lentigo maligno e lentiginoso acral. Cerca de dois terços desses tumores se desenvolvem na pele normal e os demais têm origem de nevos melanocíticos pré-existent³.

Essa neoplasia resulta de múltiplas e progressivas alterações no DNA celular, que podem ser causadas por ativação de proto-oncogenes, por mutações ou deleções de genes supressores tumorais, ou por alteração estrutural dos cromossomos⁴. Trata-se da forma mais agressiva e letal dos cânceres de pele^{5,6} e pode ser a causa de metástases de tumor primário desconhecido, quando há regressão espontânea². Na fase inicial, o tumor apresenta crescimento radial, principalmente intraepidérmico, seguida por uma fase de crescimento vertical (nodular), com invasão da derme e dos vasos, podendo evoluir para a fase de disseminação metastática⁷. A patogênese do melanoma cutâneo parece envolver duas vias principais: a exposição cumulativa ao sol no local do futuro câncer em pessoas sensíveis ao sol; e a exposição precoce ou intermitente ao sol e propensão do nevo, promovido por fatores genéticos^{6,8,9}. Cerca de 30% dos melanomas cutâneos derivam de nevos benignos (melanocíticos), e essa estimativa pode chegar a 50% em pacientes com numerosos nevos^{6,8,9}.

O Melanoma Cutâneo é o 12º tipo de câncer mais frequente no mundo, com uma taxa de incidência ajustada por idade de 3,0 por 100.000 pessoas¹⁰. Tem sido observado um aumento expressivo da incidência de melanoma cutâneo entre populações de pele clara em todo o mundo¹¹⁻¹³, provavelmente em função da interação de fatores ambientais, comportamentais e fenotípicos¹⁴⁻¹⁷. No Brasil, segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA) do Ministério da Saúde, foram estimados cerca de 4.930 casos entre os homens e 4.430 casos entre as mulheres para cada ano do triênio 2026-2028¹⁸. Dado o crescimento expressivo da população e o aumento da expectativa de vida, estima-se que o número total de indivíduos diagnosticados com melanoma cutâneo continuará a crescer nas próximas décadas^{6,19}.

Um dos fatores de risco para o desenvolvimento de melanoma cutâneo é a presença dos fototipos I e II de Fitzpatrick, ou seja, pessoas de pele clara, que se queimam facilmente em vez de se bronzear quando expostas ao sol^{20,21}. Entretanto, em contraste com o melanoma disseminado superficialmente na pele, o melanoma dos tipos nodular e mucoso parece ser independente da exposição à radiação ultravioleta (UV)⁶. Dentre os diversos fatores de risco para o desenvolvimento do melanoma cutâneo, destacam-se: nevos displásicos, nevos melanocíticos congênitos, grande número de nevos comuns (mais de 50), lentigo maligno, histórico pessoal ou familiar de melanoma, exposição solar intermitente, queimaduras solares (especialmente durante a infância) e uso de câmaras de bronzamento artificial^{6,11,12,20-24}. Adicionalmente, o estado imunológico do indivíduo pode afetar o desenvolvimento do melanoma cutâneo, uma vez que

esta neoplasia parece ser mais comum em pacientes imunodeprimidos devido a história de transplante de órgão, infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV), neoplasia hematológica, ou que estejam em uso de medicamento imunossupressor^{6,25}.

A média de idade dos pacientes com melanoma cutâneo varia entre 57anos e 64 anos em todo o mundo, e a localização anatômica da lesão neoplásica pode variar conforme a idade^{6,26}. Além disso, a idade abaixo de 45 anos é considerada um fator de risco específico para mulheres^{6,27}. Há diferenças na apresentação do melanoma entre homens e mulheres. Nos homens, os melanomas cutâneos são mais frequentemente localizados na cabeça, pescoço e tronco, com ulceração e maior espessura do índice de *Breslow*, além de maior incidência e taxa de mortalidade duas vezes maior quando comparado com mulheres^{6,26,28}. A menor mortalidade em mulheres pode ser reflexo tanto da prevenção primária, como comportamento mais adequado ao sol e proteção UV, quanto prevenção secundária, incluindo maior adesão aos serviços de saúde^{6,29}. Embora a melhor sobrevida observada entre as mulheres seja atribuída ao diagnóstico precoce e tratamento em estágios iniciais da doença (estádios I e II), essa sobrevida diminui se houver metástase^{6,26}.

Desse modo, os esforços para reduzir a incidência de melanoma cutâneo têm focado na identificação de indivíduos de alto risco para desenvolver essa neoplasia e em modificações comportamentais quanto à exposição solar. Para o melanoma cutâneo, a prevenção constitui-se basicamente na proteção solar, evitando-se a exposição entre 10 horas e 16 horas, com o uso de barreiras físicas como chapéu, guarda-sol e camiseta, bem como a não utilização de bronzeamento artificial, já proibido no Brasil³⁰⁻³². O INCA orienta a realização do autoexame da pele de forma periódica em busca de lesões suspeitas, uma vez que o diagnóstico precoce representa alta chance de cura e desempenha um importante papel no aumento da sobrevida. Portanto, sinais de alerta devem estimular o indivíduo a procurar orientação médica, e campanhas longas de prevenção contra o melanoma cutâneo podem reduzir a incidência e a mortalidade pela doença^{6,11,16,33,34}.

Entre as neoplasias de pele, o melanoma apresenta o pior prognóstico. A estimativa mundial de sobrevida em cinco anos é de 69%, sendo de 73% nos países desenvolvidos e de 56% nos países em desenvolvimento¹³. O principal fator prognóstico do melanoma cutâneo é o estadiamento histopatológico, que depende da profundidade de invasão da lesão primária (espessura de *Breslow*) e da presença de ulceração³⁵. As lesões primárias localizadas nas extremidades do corpo são associadas com um melhor prognóstico em comparação àquelas centrais, em áreas como cabeça, pescoço ou tronco^{23,36}. Fatores prognósticos desfavoráveis são idade avançada, sexo masculino e padrão de crescimento nodular^{23,36-39}. Em pacientes com melanoma estágio IV, a desidrogenase láctica sérica (também chamada lactatodesidrogenase - LDH) elevada, doença visceral (com exceção do pulmão), maior idade no momento do diagnóstico, acometimento de mais de um órgão e mais de uma metástase foram fatores prognósticos associados com menor sobrevida⁴⁰. Em uma coorte que incluiu 589 pacientes com melanoma em estágio IV, o número de metástases foi o fator preditor de sobrevida mais relevante e a mediana de sobrevida foi de nove meses, sendo que a sobrevida em cinco anos foi de 9%⁴⁰.

A Atenção Primária à Saúde (APS), como porta de entrada preferencial e ordenadora do cuidado na rede de atenção à saúde, exerce papel fundamental na promoção da saúde, na prevenção de doenças, na identificação de fatores de risco e na detecção precoce, oportunizando, desta forma, a promoção de intervenções oportunas e o encaminhamento adequado para o nível especializado de atenção à saúde quando necessário. O vínculo contínuo com os usuários e a atuação direta no território, princípios e diretrizes basilares da APS, possibilitam uma abordagem longitudinal e integral, favorecendo, por conseguinte, melhores desfechos terapêuticos e o prognóstico dos casos, além de fortalecer a coordenação do cuidado ao longo do tempo.

Este Protocolo visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos do melanoma cutâneo, com base nas evidências científicas disponíveis, de modo a garantir a segurança, a efetividade e a reprodutibilidade das intervenções, e orientar condutas e protocolos assistenciais.

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)

C43 Melanoma maligno

- C43.0 Melanoma maligno do lábio
- C43.1 Melanoma maligno da pálpebra, incluindo as comissuras palpebrais
- C43.2 Melanoma maligno da orelha e do conduto auditivo externo
- C43.3 Melanoma maligno de outras partes e partes não especificadas da face
- C43.4 Melanoma maligno do couro cabeludo e do pescoço
- C43.5 Melanoma maligno do tronco
- C43.6 Melanoma maligno do membro superior, incluindo ombro
- C43.7 Melanoma maligno do membro inferior, incluindo quadril
- C43.8 Melanoma maligno invasivo da pele
- C43.9 Melanoma maligno de pele, não especificado

D03 Melanoma *in situ*

- D03.0 Melanoma *in situ* do lábio
- D03.1 Melanoma *in situ* da pálpebra, incluindo o canto
- D03.2 Melanoma *in situ* da orelha e do conduto auditivo externo
- D03.3 Melanoma *in situ* de outras partes e partes não especificadas da face
- D03.4 Melanoma *in situ* do couro cabeludo e do pescoço
- D03.5 Melanoma *in situ* do tronco
- D03.6 Melanoma *in situ* dos membros superiores, incluindo ombro
- D03.7 Melanoma *in situ* dos membros inferiores, incluindo quadril
- D03.8 Melanoma *in situ* de outras localizações
- D03.9 Melanoma *in situ*, não especificado

4. DIAGNÓSTICO

4.1. Diagnóstico clínico

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.

O ponto de partida do diagnóstico é uma lesão de pele suspeita. Geralmente, o paciente se queixa do surgimento de uma nova lesão pigmentada ou de modificações de tamanho, forma ou cor de um nevo melanocítico pré-existente. Lesões pigmentadas suspeitas devem ser examinadas com boa luz (com ou sem magnificação) e devem ser avaliadas segundo os critérios clínicos ABCDE⁴¹ (**Quadro 1**) ou da lista de sete pontos⁴² (**Quadro 2**). Estes critérios indicam suspeita de melanoma cutâneo quando estão presentes em lesões melanocíticas e podem ser detectados nas fases iniciais de desenvolvimento do tumor²². A presença de qualquer característica mais relevante da lista de sete pontos ou quaisquer das características dos critérios clínicos ABCDE é indicação para encaminhamento do paciente a um médico especialista, que pode ser dermatologista ou cirurgião plástico⁴³. A equipe assistente deve estar familiarizada com os sete pontos e os critérios clínicos ABCDE para avaliar lesões melanóticas⁴³. A presença de características menos relevantes deve gerar suspeita⁴³.

Quadro 1 - Critérios clínicos ABCDE

Critério	Descrição
A	Assimetria geométrica em dois eixos
B	Borda irregular
C	Pelo menos duas Cores diferentes na lesão
D	Diâmetro máximo > 6 mm
E	Evolução/mudança no aspecto da lesão

Fonte: Adaptado das Diretrizes para tratamento de melanoma cutâneo na Escócia⁴³

Quadro 2 - Identificação de melanoma com sete pontos

Características mais relevantes	Características menos relevantes
Mudança em tamanho de lesão	Inflamação
Pigmentação irregular	Sensação alterada ou de coceira
Borda irregular	Lesão maior do que as outras
	Exsudação/crostas da lesão

Fonte: Adaptado das Diretrizes para tratamento de melanoma cutâneo na Escócia⁴³.

Para a avaliação clínica do paciente, estudos demonstram maior especificidade da dermatoscopia em relação ao exame da lesão a olho nu. A dermatoscopia permite visualizar a distribuição da melanina e analisar mais detalhadamente lesões pigmentares, permitindo diferenciar outras doenças clinicamente confundidas com melanoma, como carcinomas basocelulares pigmentados e ceratoses seborreicas. Esse método é de extrema utilidade quando empregado por profissional experiente³⁴. São critérios dermatoscópicos sugestivos do diagnóstico de melanoma cutâneo: pigmentação assimétrica, pseudópodes (estrias irregulares na periferia da

lesão), véu cinza azulado (áreas de regressão tumoral) e arquitetura vascular atípica^{35,44}. As lesões de pele pigmentadas que forem referidas para avaliação ou identificadas durante consulta podem ser avaliadas usando dermatoscópio desde que existam profissionais da saúde treinados nessa técnica e conforme disponibilidade deste equipamento⁴³.

4.2. Diagnóstico histopatológico

Em pacientes com lesões suspeitas de melanoma cutâneo deve-se realizar biópsia excisional da lesão com margens de 1 mm a 2 mm de pele normal e com bainha de gordura. A ampliação de margem é recomendada a depender da profundidade de invasão da lesão, e será abordada no item *Tratamento cirúrgico*. Devido ao tamanho ou localização da lesão, a biópsia incisional só pode ser realizada caso a excisional não seja viável. Então, o local da biópsia deve ser a porção mais enegrecida ou mais elevada da lesão. Raspagens (*shavings*) e curetagens são contraindicadas como métodos para biópsia porque impossibilitam a avaliação de toda a espessura tumoral e a realização do estadiamento por exame histopatológico^{22,43}.

A profundidade da invasão neoplásica, medida da camada granulosa da pele até a base da lesão, é conhecida por índice ou espessura de *Breslow*: menor que 1 mm, de 1,1 mm a 2 mm, de 2,1 mm a 4 mm e maior que 4 mm. Já os níveis de *Clark* definem a profundidade com base na camada da pele invadida pelo melanoma: limitada à epiderme ou à junção epidermodérmica (melanoma *in situ* – nível I); invasão até a derme superficial - papilar (nível II); invasão de toda a derme profunda - papilar (nível III); invasão de toda a derme reticular (nível IV); e invasão do tecido subcutâneo – hipoderme (nível V)².

O laudo do exame histopatológico deve conter as seguintes informações: espessura de *Breslow*; presença ou ausência de ulceração; taxa mitótica dermal; avaliação do *status* da margem profunda e periférica; presença ou ausência de microssatelite; existência de desmoplasia pura; e existência de invasão linfovascular ou angiolinfática⁴⁵.

Os quatro tipos mais comuns de melanoma cutâneo são ^{2,43}:

- Melanoma maligno extensivo superficial: trata-se de lesão pigmentada assimétrica com pigmentação variável e contorno irregular. Neste tipo de melanoma, pode haver crescimento da lesão, mudança em sua sensação ou cor, formação de crostas, sangramento ou inflamação.
- Melanoma nodular: tem apresentação mais breve e maior tendência a sangrar ou ulcerar.
- Melanoma lentigo maligno: ocorre com maior frequência em pele queimada pelo sol na cabeça e no pescoço de pacientes mais velhos. Esse tipo de melanoma tem lesão pré-invasiva (*in situ*) e por longo período, chamada de lentigo maligno. Esta lesão pode progredir para um melanoma lentigo maligno invasivo.
- Melanoma lentiginoso acral: ocorre nas palmas das mãos (palmar), solas dos pés (plantar) e debaixo das unhas (sub-ungueal).

Também existem outros dois tipos de melanoma cutâneo mais raros: o melanoma desmoplástico e o melanoma hipermelanocítico de baixo grau⁴³.

Quando não diagnosticado e não tratado precocemente, o tumor pode aumentar de tamanho, em extensão e profundidade, com progressiva alteração da cor e formas originais.

Outras características podem levar ao diagnóstico, tais como ulceração, sangramento ou sintomas como prurido, dor e inflamação^{3,46}.

O risco de metástase pode ser previsto por meio da espessura do tumor, uma vez que quanto maior este for, maior é o risco para espalhamento e recorrência do melanoma cutâneo. De forma semelhante, a ulceração e alta taxa de divisão celular são associadas com pior prognóstico^{23,36}. Entretanto, há sinais de atividade melanocítica para mais (aumento) ou para menos (redução ou mesmo sumiço da lesão melanótica).

4.3. Avaliação molecular

O conhecimento dos fatores genéticos e moleculares relacionados ao melanoma cutâneo vem tendo papel relevante no seu diagnóstico, tratamento e prognóstico. A identificação de indivíduos geneticamente predispostos e dos genes envolvidos, bem como a intervenção em vias de sinalização específicas, têm possibilitado novos métodos de diagnóstico, tratamento e acompanhamento, agindo nas vias intracelulares que possibilitam o desenvolvimento do tumor na doença metastática.

As mutações nos genes CDKN2A e CDK4 foram detectadas em algumas famílias com melanoma hereditário, conferindo um risco aumentado para esta neoplasia³⁵. Contudo, a existência de uma mutação universal para todos os melanomas cutâneos ainda é desconhecida. Em amostras, as mutações identificadas estavam presentes nas vias de sinalização da proteína quinase ativada por mitógeno (MAP quinase)^{6,47,48}, da fosfoinositol 3-quinase (PI3K) e da Wnt^{6,49,50}. As duas mutações mais comuns, nos genes BRAF e NRAS, ativam a via da MAP quinase enquanto o NF1 é um gene supressor tumoral que contribui para a regulação da ativação de RAS^{6,51}. Para classificação genômica, sugerem-se quatro subgrupos de melanomas: mutações em BRAF, RAS, NF1, e tipo selvagem triplo (definido pela ausência)^{6,52}.

Após avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), a terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) não foi incorporação ao Sistema Único de Saúde (SUS). Em serviços de saúde que dispõe de terapia alvo anti-BRAF, a avaliação genética da mutação BRAFV600E pode ser realizada, se disponível.

4.4. Estadiamento

A difusão do tumor na pele e tecidos adjacentes definirá o tratamento clínico e o prognóstico dos pacientes. O estadiamento é feito considerando aspectos clínicos e patológicos. Determina-se o estágio do melanoma cutâneo por meio da análise do tumor (T), do número de nodos metastáticos (N), e de metástases distantes (M)^{23,53}.

O estadiamento clínico inclui o estadiamento microscópico do tumor primário (espessura de *Breslow*) e a avaliação clínica, por imagem e por biópsia, se indicada, para a detecção de metástases^{43,45}. A partir do estadiamento clínico, é possível definir os seguintes critérios, adotando-se as categorias e subcategorias discriminadas nos **Quadros 3 e 4**:

- presença ou ausência de ulceração;

- tamanho do tumor em relação à profundidade na derme (categoria T, definido patologicamente – pT1 a pT4);
- acometimento linfático, que pode ser no próprio linfonodo (cl clinicamente detectado ao exame físico ou por imagem, ou pelo linfonodo sentinela) e no sistema linfático (metástases em trânsito, satélites ou microssatélites), cuja categorização varia de N0 a N3; e
- metástases à distância (categoria M0 ou M1).

Os níveis séricos de LDH são descritos como sufixo à categoria M, isto é, normal (0) ou elevado (1)³⁵.

A despeito do número de lesões, metástases em trânsito, satélites e microssatélites representam um critério de categorização de invasão linfática (categoria N). As metástases em trânsito são lesões macroscópicas localizadas além de 2 cm do tumor primário ou da drenagem linfática ou em direção a ela. As metástases satélites são lesões macroscópicas localizadas além de 2 cm do tumor primário. Já as metástases microssatélites são células malignas isoladas, consideradas independentemente da sua distância do tumor primário e do tamanho do agrupamento celular. São metástases linfáticas microscópicas, cuja presença indica risco aumentado de recorrência neoplásica⁴⁸.

Este Protocolo preconiza o sistema de estadiamento do câncer da União Internacional Contra o Câncer (*Union for International Cancer Control* - UICC), descrito na Classificação de Tumores Malignos, que utiliza as categorias T (tumor), N (acometimento linfonodal) e M (metástase à distância), chamada simplificada de TNM. De acordo com a classificação TNM proposta pela UICC 8ª edição⁵⁴, os casos com metástases em trânsito, satélites ou microssatélites categorizam-se como N1c, N2c ou N3c com base no número de linfonodos regionais acometidos pelo melanoma, correspondendo respectivamente, a nenhum, um e dois ou mais linfonodos comprometidos⁵⁴.

Adicionalmente, o estadiamento patológico inclui não só o estadiamento microscópico do tumor primário, como também dados patológicos sobre os linfonodos regionais após a biópsia do linfonodo sentinela ou o esvaziamento linfático à procura de acometimento de linfonodo regional^{43,45}.

Pacientes classificados nos estádios 0 e IA (respectivamente, Tis – melanoma *in situ* - e T1) sem metástases regionais ou distantes clinicamente detectáveis, não precisam de avaliação patológica de linfonodo para completar o estadiamento patológico. Nesses casos, basta usar a notação cN0 para designar a categorização linfática clínica no estadiamento patológico^{43,45}.

Nos casos de melanoma em estádios clínicos I e II, não é necessário que o paciente realize rotineiramente exames de imagem, devendo estes serem solicitados conforme sua indicação clínica. Pacientes que, após biópsia, forem diagnosticados como tendo lesões com espessura menor que 0,8 mm, tipicamente têm tumores com pouco acesso a vasos linfáticos e sanguíneos. Dessa forma, a probabilidade de metástases locorregionais ou distais ter ocorrido é baixa²³.

Exames séricos não são rotineiramente indicados para o estadiamento de pacientes assintomáticos. No entanto, pacientes com melanoma cutâneo em estágio IV devem realizar a dosagem de LDH, uma vez que é parte da classificação de rotina⁴³. Nos estádios III e IV, é recomendada a realização de tomografia computadorizada (TC) de tórax, abdômen e pelve. Pacientes com lesões em pescoço, face ou couro cabeludo têm indicação para realizar TC de região cervical. A realização de ressonância magnética (RM) de crânio deve ser considerada nos pacientes em estágio IIIB, IIIC e IIID e deve ser realizada nos pacientes em estágio IV, e para recorrência de doença metastática à distância, mesmo em pacientes assintomáticos⁴⁵. As imagens

devem ser realizadas com contraste intravenoso, a menos que contraindicado. Nas TC de tórax para metástases pulmonares, o contraste é desnecessário⁴⁵.

A tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-CT) vem sendo utilizada de maneira crescente no estadiamento de pacientes com melanoma cutâneo de alto risco, especialmente para candidatos à ressecção de metástases²³. Contudo, uma vez que esse procedimento não foi avaliado pela Conitec, seu uso não é preconizado por este Protocolo.

O estágio III caracteriza que houve invasão dos linfonodos regionais, pele próxima ou vasos linfáticos. Já o estágio IV indica câncer metastático²³, inclusive por invadir linfonodos não regionais. Os pulmões e a pleura são geralmente os primeiros locais com metástases viscerais do melanoma cutâneo. Outros locais onde pode haver invasão metastática são o cérebro, fígado, ossos, trato gastrointestinal e linfonodos não regionais^{23,55}.

Quadro 3 - Definições de categorias T, N e M.

Categorização do tumor primário		
Categoria T	Espessura	Status de Ulceração
TX: Espessura do tumor primário não pode ser avaliada (por exemplo, diagnóstico em material obtido por curetagem).	Não aplicável	Não aplicável
T0: Sem evidência de tumor primário (por exemplo, melanoma primário desconhecido ou completamente regredido).	Não aplicável	Não aplicável
Tis: melanoma <i>in situ</i>	Não aplicável	Não aplicável
T1	≤ 1 mm	Desconhecido ou não especificado
T1a	< 0,8 mm	Sem ulceração
T1b	< 0,8 mm 0,8 mm – 1,0 mm	Com ulceração Com ou sem ulceração
T2	> 1,0 mm - 2,0 mm	Desconhecido ou não especificado
T2a	> 1,0 mm – 2,0 mm	Sem ulceração
T2b	> 1,0 mm – 2,0 mm	Com ulceração
T3	> 2,0 mm - 4,0 mm	Desconhecido ou não especificado
T3a	> 2,0 mm – 4,0 mm	Sem ulceração
T3b	> 2,0 mm – 4,0 mm	Com ulceração
T4	> 4,0 mm	Desconhecido ou não especificado
T4a	> 4,0 mm	Sem ulceração
T4b	> 4,0 mm	Com ulceração
Extensão para linfonodos regionais ou metástases linfáticas		
Categoria N	Número de linfonodos regionais acometidos pelo melanoma	Presença de metástases em trânsito, satélites ou microssatélites.
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados (por exemplo, biópsia de linfonodo sentinela não realizada ou linfonodos regionais previamente removidos por outra razão).	Não

Extensão para linfonodos regionais ou metástases linfáticas		
Categoria N	Número de linfonodos regionais acometidos pelo melanoma	Presença de metástases em trânsito, satélites ou microssatélites.
N0	Sem metástase em linfonodos regionais.	Não
N1	Metástase em um linfonodo regional ou metástase regional intralinfática em metástases nodais.	
N1a	Apenas metástases microscópicas (cl clinicamente ocultas).	Não
N1b	Metástases macroscópicas (cl clinicamente aparente).	Não
N1c	Metástases satélites ou em trânsito sem metástase em linfonodo regional.	Sim
N2	Metástase em dois ou três linfonodos regionais ou metástase regional intralinfática com metástases linfonodais.	
N2a	Apenas metástases nodais microscópicas.	Não
N2b	Metástase nodal macroscópica.	Não
N2c	Metástases satélites ou em trânsito com apenas uma metástase em linfonodo regional.	Sim
N3	Metástase em quatro ou mais linfonodos regionais ou infiltração metastática em linfonodos regionais ou metástases em trânsito, satélites com metástase em dois ou mais linfonodos regionais.	
N3a	Apenas metástases nodais microscópicas.	Não
N3b	Metástase nodal macroscópica.	Não
N3c	Metástases satélites ou em trânsito com duas ou mais metástases em linfonodo regional.	Sim
Metástases à distância		
Categoria M	Local Anatômico	Nível sérico de Desidrogenase Láctica (DHL)
M0	Sem evidência de metástase à distância.	Não aplicável
M1	Evidência de metástase à distância.	Conforme a seguir
M1a	Metástase para pele, tecido subcutâneo ou linfonodos além dos linfonodos regional.	Não informado ou não especificado
M1a(0)		Não elevado
M1a(1)		Elevado
M1b	Metástases em pulmão.	Não informado ou não especificado
M1b(0)		Não elevado
M1b(1)		Elevado
M1c	Metástases em outros locais fora do SNC.	Não informado ou não especificado
M1c(0)		Não elevado
M1c(1)		Elevado
M1d	Metástases em SNC.	Não informado ou não especificado
M1d(0)		Não elevado
M1d(1)		Elevado

Fonte: Adaptado de UICC (2017)⁵⁴.

Legenda: Em melanoma categorizado como pT1cM0, deve-se anotar cN0 em vez de pNX, na ausência de linfonodos regionais acometidos. Outros termos que devem ser usados é: p = patológico; c = clínico; DHL=desidrogenase láctica; M=metástase; N=nodo (linfonodo); SNC=sistema nervoso central. Já os sufixos para a categoria M são: (0) DHL não elevada e (1) DHL elevada; T=tumor.

Quadro 4 - Estadiamento clínico e patológico do melanoma cutâneo

ESTÁDIO	T	N	M
Estadiamento clínico			
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b ou T2a	N0	M0
IIA	T2b ou T3a	N0	M0
IIB	T3b ou T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
III	Qualquer T, Tis	≥ N1	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1
Estadiamento patológico			
0	Tis	N0	M0
IA	T1a ou T1b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b ou T3a	N0	M0
IIB	T3b ou T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
III	Qualquer T	≥ N1	M0
IIIA	T1a, T1b ou T2a	N1a ou N2a	M0
IIIB	T1a, T1b ou T2a T2b - T3a	N1b/c ou N2b	M0
		N1a/b/c, N2a/b	M0
IIIC	T1a/b, T2a/b, T3a T3b, T4a T4b	N2c ou N3a/b/c	M0
		≥ N1	M0
		N1a/b/c, N2a/b/c	M0
IIID	T4b	N3a/b/c	M0
IV	Qualquer T, Tis	Qualquer N	M1

Fonte: Adaptado de UICC (2017)⁵⁴.

Legenda: M=metástase; N=nodo (linfonodo); Sufixos para a categoria M: (0) DHL não elevada, (1) DHL elevada; T=tumor; Tis= melanoma *in situ*.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Devem ser incluídos nesse PCDT todos os pacientes com idade igual ou maior a 18 anos e que apresentarem, pelo menos, um dos critérios a seguir:

- Lesões suspeitas de melanoma cutâneo⁵⁶;
- qualquer tipo de melanoma cutâneo invasivo ou variantes melanocíticas intradérmicas atípicas⁵⁶.

Adicionalmente, os pacientes devem apresentar os seguintes critérios de inclusão específicos para cada modalidade de tratamento:

- Para terapia sistêmica ou ressecção cirúrgica de metástases à distância: pacientes com melanoma cutâneo em estágio IV limitado ou disseminado.
- Para radioterapia: pacientes com melanoma cutâneo em casos selecionados de estágio III pós-cirurgia, estágio IV disseminado (irressecável) e pacientes sob cuidados paliativos.

Nota: Este Protocolo não inclui pacientes com diagnóstico de outros tipos de câncer de pele, como o carcinoma basocelular e carcinoma de células escamosas (epidermoide)⁵⁶ ou de melanomas não cutâneos, como melanoma primário de mucosa ou melanoma ocular⁴⁵.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes que apresentem intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação a medicamento neste Protocolo deverão ser excluídos ao uso do respectivo medicamento preconizado.

7. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

O tratamento é definido após a confirmação histopatológica e o estadiamento do caso^{13,33,55}. As modalidades terapêuticas do melanoma cutâneo incluem tratamento cirúrgico (excisão com margens ampliadas, investigação de linfonodo sentinela, esvaziamento linfático e ressecção de metástases à distância), terapia sistêmica e radioterapia²³.

Sabe-se que o melanoma tem característica imunogênica e que pode haver regressão tumoral, possivelmente por resposta imunológica do hospedeiro⁵⁷. A regressão histológica é definida como a área dentro do tumor em que as células neoplásicas desapareceram ou diminuíram em número na derme (e epiderme), sendo substituídas por fibrose, novos vasos e infiltrado inflamatório⁵⁷⁻⁵⁹. Em casos de melanoma, é possível observar regressão com frequência entre 10% e 35% dos casos^{57,60}. Uma revisão sistemática com meta-análise demonstrou que pacientes com regressão tumoral de melanoma tiveram menor probabilidade de terem linfonodo sentinela positivo [*odds ratio* (OR) de 0,56; com intervalo de confiança de 95% (IC95%) de 0,41 a 0,77] em comparação com pacientes sem regressão⁵⁷. Em outras palavras, o risco de metástase de melanoma para o linfonodo sentinela foi significativamente menor em pacientes com regressão histológica em comparação com aqueles sem regressão⁵⁷. Ademais, pacientes com regressão histológica de melanoma primário tiveram menor probabilidade de morrer [risco relativo (RR) de 0,77; com IC95% de 0,61 a 0,97] do que aqueles sem regressão histológica⁶¹. Contudo, ainda não é possível formular recomendações no que se refere a esse achado.

Também é possível que um melanoma secundário (em linfonodos ou visceral) apareça mesmo sem local primário evidente, o que é conhecido como melanoma de sítio primário desconhecido e suspeita-se que essa manifestação ocorra devido à regressão histológica⁶².

7.1. Tratamento cirúrgico

7.1.1. Excisão com margens ampliadas

No momento do diagnóstico, a maioria dos pacientes com melanoma cutâneo apresenta-se com a neoplasia nos estádios iniciais IA (T1a, N0, M0) e IIA (T2a ou T3a, N0, M0), tanto no

Brasil quanto em países desenvolvidos^{13,22,35}. Nesses pacientes, o tratamento cirúrgico é curativo em 70% a 90% dos casos.

Após a biópsia de excisão do melanoma, de acordo com o diagnóstico e o estadiamento, é realizada a excisão radical da cicatriz remanescente com ampliação de margens^{7,16,22}. No caso de tumor metastático, são necessários exames adicionais para determinar a melhor conduta. A ampliação de margens é necessária, uma vez que a excisão com margens estreitas pode ser acompanhada de recidiva local, pela frequência de possíveis lesões satélites^{16,22}.

As margens clínicas recomendadas em tratamento cirúrgico para excisão com margens ampliadas de melanoma primário variam conforme a espessura do tumor (**Quadro 5**).

Quadro 5 – Margens para excisão com margens ampliadas de melanoma cutâneo.

Espessura do tumor	Margens cirúrgicas recomendadas
<i>In situ</i>	0,5 cm – 1,0 cm
Menor ou igual a 1,0 mm	1,0 cm
Entre 1,0 e 2,0 mm	1,0 cm – 2,0 cm
Entre 2,1 e 4,0 mm	2,0 cm
Maior que 4,0 mm	2,0 cm

Fonte: Adaptado de NCCN (2021)⁴⁵.

Uma revisão sistemática com meta-análise publicada em 2021 avaliou a excisão de melanoma cutâneo com margens consideradas estreitas (1 cm a 2 cm) e largas (3 cm a 5 cm) e apontou que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para os desfechos: recorrência loco regional (RR 1,09; IC95% 0,98 a 1,22; P = 0,12), recorrência local (RR 1,20; IC95% 0,66 a 2,21; P = 0,55), metástases em trânsito (RR 1,30; IC95% 0,86 a 1,97; P = 0,21), risco de desenvolver metástase linfonodal regional (RR 1,04; IC95% 0,91 a 1,18; P = 0,56), risco de desenvolver metástase a distância (RR 0,55; IC95% 0,72 a 1,24; P = 0,68), morte (RR 1,00; IC95% 0,93 a 1,07; P = 0,97), nem morte por causa de melanoma (RR 1,11; IC95% 0,96 a 1,28; P = 0,16). Houve diferença entre os grupos tratados com margens estreitas *versus* largas para o risco de precisar de enxerto de pele, que foi significativamente menor para o grupo que passou por excisão estreita (RR 0,30; IC95% 0,19 – 0,49; P < 0,05)⁶³.

Esses achados estão consonantes com os descritos em diretrizes internacionais^{23,45,64}, e recomenda-se que sejam utilizados os parâmetros de extensão de margens especificados no **Quadro 5** para a excisão com ampliação de margens. A **Figura 1** descreve o fluxograma para tratamento de pacientes com melanoma cutâneo nos estádios 0 e IA.

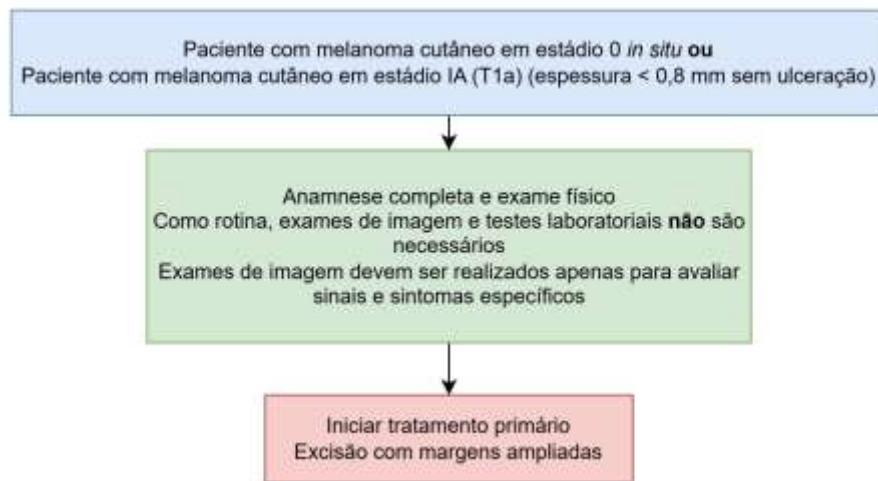


Figura 1 - Fluxograma de tratamento de pacientes com melanoma cutâneo em estádios 0 e IA.

Fonte: Adaptado de NCCN (2021)⁴⁵.

7.1.2. Investigação de linfonodo sentinela

Os locais mais prováveis para os quais células de melanoma cutâneo podem se disseminar, sem contar a pele próxima à lesão primária, são os linfonodos regionais. Como os linfonodos sentinela (linfonodos de drenagem imediata) são os primeiros a receber a linfa drenada do local onde o melanoma cutâneo se encontra, eles apresentam o maior risco de invasão regional^{23,43,65}. Portanto, a presença ou ausência dessas células no linfonodo sentinela é preditora de recorrência neoplásica e de sobrevida de pacientes com melanoma cutâneo²³.

A linfocintilografia pré-operatória deve ser realizada com tecnécio associado a corante azul patente e gama-probe intraoperatório para determinar o primeiro linfonodo de drenagem da cadeia linfonodal acometida pelo tumor. Em seguida, devem ser realizados a biópsia do linfonodo sentinela (determinado pela linfocintilografia) e o exame histopatológico do material biopsiado. Ressalta-se que o uso de amostras congeladas para biópsia pode reduzir a sensibilidade do exame, além de ser necessário sacrificar parte do linfonodo para obtenção de material confiável. Esses fatores prejudicam a detecção de células de melanoma ou células metastáticas isoladas^{7,66}.

Como a biópsia do linfonodo sentinela permite a avaliação do acometimento linfático regional, caso esta não identifique metástase, a possibilidade de não ocorrer doença metastática na respectiva cadeia linfática é superior a 95%. A retirada de amostra do linfonodo sentinela preserva os pacientes da morbidade associada a disseções linfáticas extensas e desnecessárias⁶⁷, sendo indicada para os pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo com espessura tumoral maior que 1,0 mm⁴³. Para pacientes com a doença em estágio IB, T1b (espessura de *Breslow* menor que 0,8 mm, com ulceração; ou de 0,8 mm a 1 mm, com ou sem ulceração) ou ocasionalmente com lesão classificada como T1a em que o tumor tem espessura menor que 0,8 mm, se existirem fatores de mau prognóstico, como invasão linfovascular e ulceração, os riscos e benefícios do procedimento devem ser discutidos com o paciente.

A **Figura 2** descreve o fluxograma para tratamento de casos de melanoma cutâneo em estágio IB (T1b).

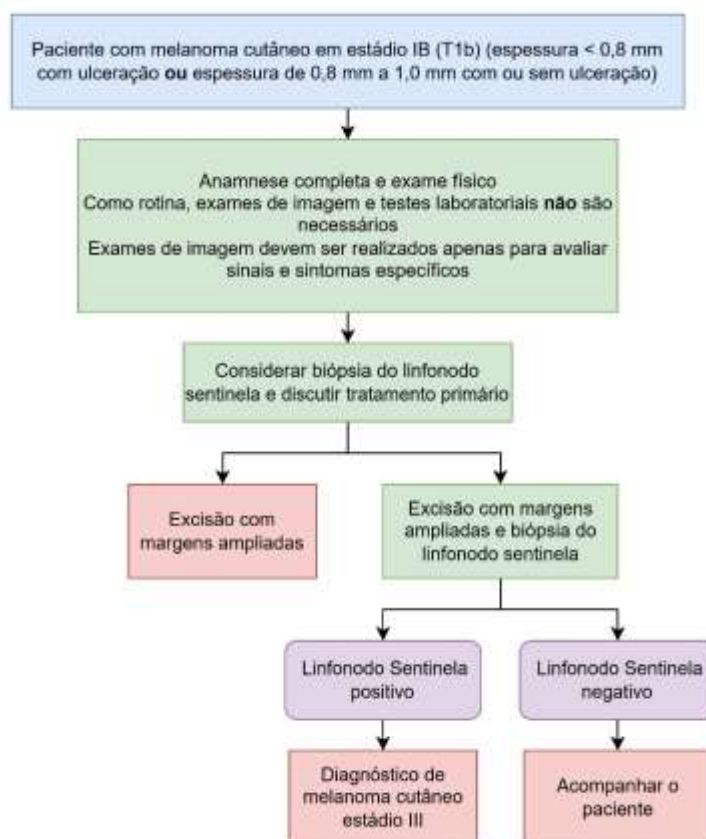


Figura 2 - Fluxograma de tratamento de pacientes com melanoma cutâneo em estágio IB (T1b).

Fonte: Adaptado de NCCN (2021)⁴⁵.

A **Figura 3** descreve o fluxograma de tratamento dos pacientes em estádios IB (T2a) ou II (T2b ou mais alto).

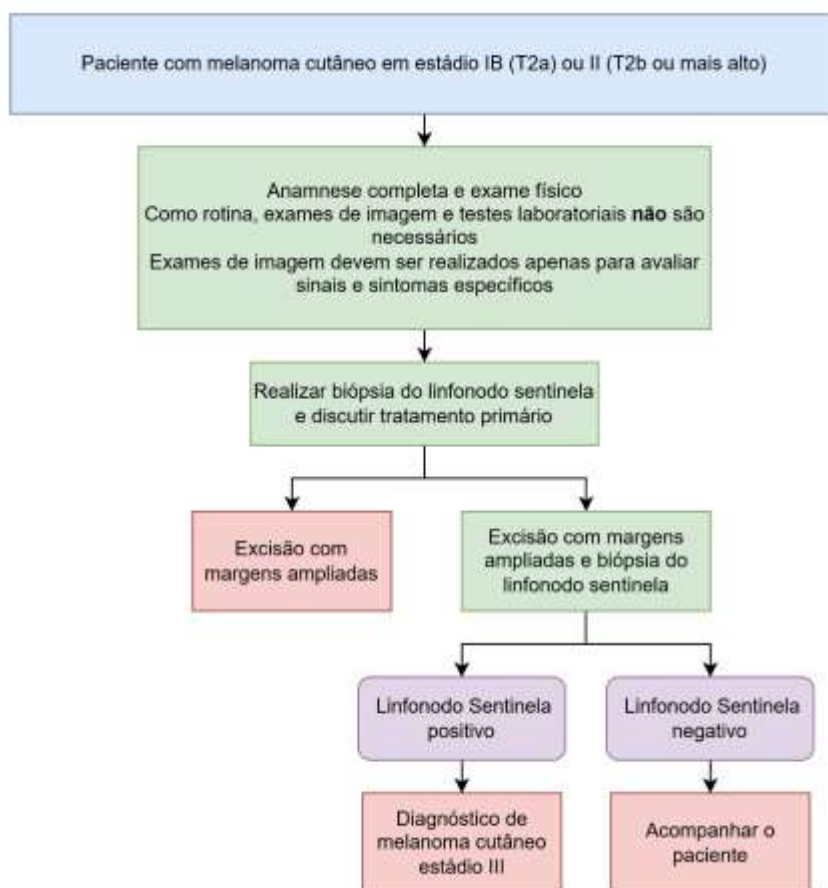


Figura 3 - Fluxograma de tratamento de pacientes com melanoma cutâneo estádios IB (T2a) ou II (T2b ou mais alto).

Fonte: Adaptada de NCCN (2021)⁴⁵.

7.1.3. Esvaziamento linfático e ressecção

A linfadenectomia completa não é mais rotineiramente recomendada para pacientes com linfonodo sentinela positivo. É recomendada a vigilância da cadeia nodal com ultrassonografia, a cada 4 meses nos primeiros 2 anos, e a cada 6 meses por mais 3 anos, até completar 5 anos⁶⁸⁻⁷⁰.

Historicamente, a presença de linfonodo sentinela positivo era considerada indicação de linfadenectomia regional. Contudo, dois ensaios clínicos randomizados, que compararam a dissecação linfonodal completa com observação clínica (acompanhada de palpação e ultrassonografia do linfonodo) em caso de recorrência, não demonstraram qualquer melhora na sobrevida relacionada ao melanoma ou sobrevida livre de metástases. Os pacientes indicados para observação apresentaram menores índices de linfedema (24,1% versus 6,3%)^{69,71}. Por outro lado, o esvaziamento linfonodal diminuiu a recorrência local^{56,72}. Assim, os resultados desses estudos reforçam a observação e o acompanhamento com ultrassonografia da região afetada, de modo que a dissecação linfonodal completa seja reservada aos casos de recidiva, mediante o acompanhamento ecográfico^{55,72}.

Pacientes com recidiva em linfonodos regionais devem ser submetidos à dissecação de todos os linfonodos da respectiva cadeia de drenagem, embora não se tenha na literatura registro

de um benefício evidente de sobrevida global. A presença de invasão linfática pode significar doença sistêmica e confere ao paciente um prognóstico pior, estando associada a uma sobrevida em torno de 40% em 5 anos^{22,55}.

As diretrizes terapêuticas escocesas recomendam a linfadenectomia completa em pacientes com biópsia positiva no linfonodo sentinela⁴³. Tal procedimento cirúrgico envolve a remoção completa de todos os linfonodos da cadeia de drenagem para análise patológica completa⁴³. Assim, a remoção cirúrgica de toda a região ao redor do linfonodo é indicada para metástases de linfonodos regionais (estádio III)²³. Após esse procedimento, existe o risco de linfedema, por isso, os pacientes devem ter acesso aos serviços de um especialista na área⁴³.

O tratamento de pacientes com melanoma cutâneo estágio III está esquematizado na **Figura 4**.

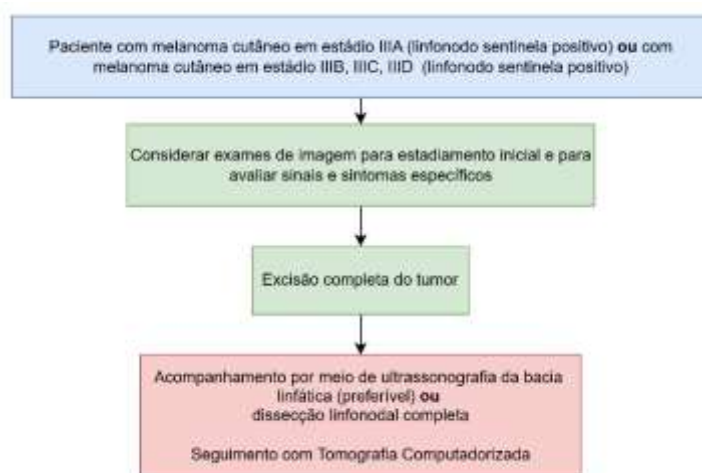


Figura 4 - Fluxograma de tratamento de pacientes com melanoma cutâneo em estágio III.

Fonte: Adaptado de NCCN (2021)⁴⁵.

7.1.4. Ressecção de metástases à distância

Se, após os exames de estadiamento, houver suspeita de doença metastática, pode ser realizada punção aspirativa com agulha fina guiada por exame de imagem ou biópsia aberta da área suspeita para confirmação histopatológica. Quando um desses exames for positivo para malignidade, deve-se considerar as alternativas terapêuticas a seguir, de acordo com os achados:

- Metástase solitária ou limitada: ressecção ou terapia sistêmica, principalmente quando há progressão da metástase;
- metástases disseminadas não acometendo o sistema nervoso central (SNC): terapia sistêmica;
- metástases disseminadas acometendo o SNC: tratamento cirúrgico, radioterapia e, caso indicada, terapia sistêmica.

A ressecção de metástases à distância pode ser indicada para alguns casos selecionados⁷³. A metastasectomia pode ser uma alternativa para pacientes cujas metástases estejam em pele

distante, linfonodo ou víscera (melanoma cutâneo em estágio IV)⁴³. A conduta deve ser individualizada, sendo que o procedimento cirúrgico pode ter caráter paliativo (tratando sintomas e melhorando a qualidade de vida) ou curativo⁷³.

O tratamento de pacientes com melanoma cutâneo em estágio IV limitado, isto é, operável e ressecável, está resumido na **Figura 5**.

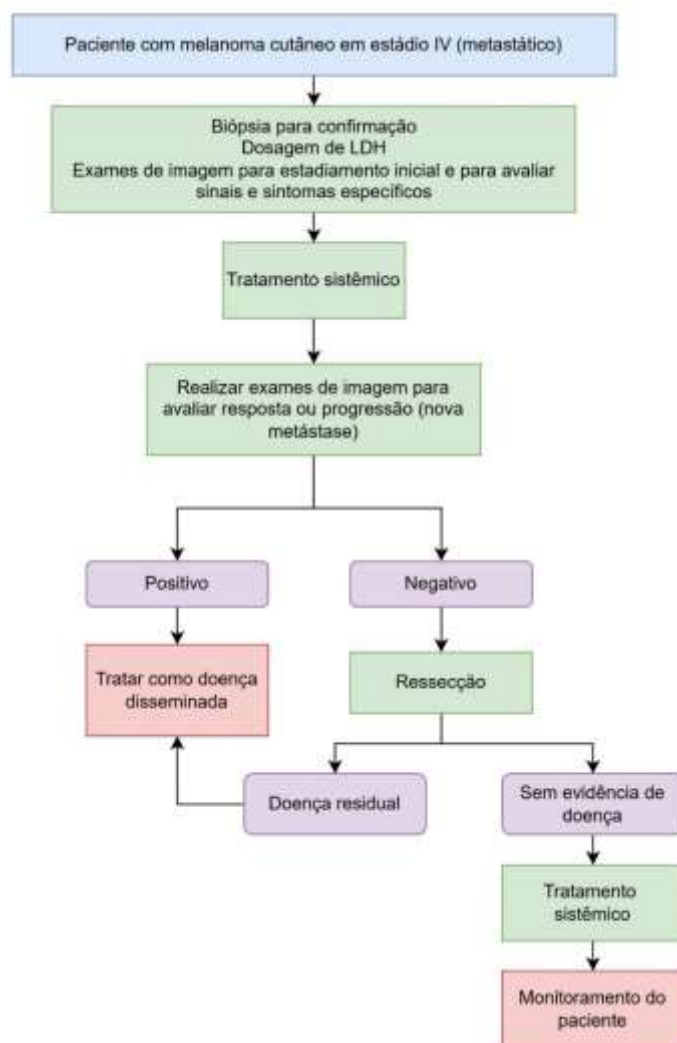


Figura 5 - Fluxograma de tratamento de pacientes com melanoma em cutâneo estágio IV limitado (operável e ressecável).

Legenda: LDH = lactatodesidrogenase

Fonte: Adaptado de NCCN (2021)⁴⁵.

7.2. Tratamento medicamentoso

Os tratamentos preconizados neste Protocolo são baseados na literatura científica atual, levando em conta as tecnologias em saúde com indicação relacionada ao melanoma cutâneo aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e recomendados pelo Ministério da Saúde após avaliação da Conitec – com a exceção de casos excepcionais, para os

quais se admitiu o uso *off-label*, tido como consagrado na prática clínica – e que demonstram impacto na história natural da doença, com o objetivo principal de reduzir a mortalidade pelo melanoma.

Este PCDT abordará os esquemas terapêuticos atualmente disponíveis no SUS. Alguns medicamentos citados no texto não possuem recomendação favorável de incorporação e, portanto, não estão disponíveis como alternativas terapêuticas no SUS. Os esquemas terapêuticos já incorporados ao SUS estão destacados nos quadros de acordo com as linhas de tratamento. As novas tecnologias em fase de avaliação ou que serão demandadas para análise pela Conitec serão incluídas nas versões subsequentes para garantir a sua atualização constante.

7.2.1. Tratamento neoadjuvante e adjuvante

A alfainterferona não é mais indicada para o tratamento do melanoma e a terapia sistêmica não foi avaliada pela Conitec como tratamento neoadjuvante ou adjuvante. Por isso, este Protocolo não preconiza qualquer tratamento sistêmico nessas finalidades.

7.2.2. Tratamento da doença metastática ou irresssecável

Diretrizes nacionais e internacionais especificam alternativas de tratamento da doença avançada, com base na presença de mutações detectadas pelos testes moleculares realizados no momento do diagnóstico. Pacientes com mutações específicas ou expressão de biomarcador teriam indicação de uso das terapias alvo, como os inibidores de BRAF (dabrafenibe + trametinibe, encorafenibe + binimetinibe, vemurafenibe + cobimetinibe) ou inibidores da MEK, bem como imunoterapias, como anti-CTLA-4 (ipilimumabe) e anti-PD-1 (nivolumabe ou pembrolizumabe), caso não apresentem a mutação em BRAF.

A Conitec avaliou a evidência de eficácia e segurança do ipilimumabe no tratamento do melanoma metastático ou não cirúrgico. Contudo, a recomendação final da Comissão e decisão do Ministério da Saúde foi a de não incorporação do ipilimumabe para tratamento de pacientes com melanoma cutâneo metastático⁷⁴.

Posteriormente, foram avaliadas as principais evidências científicas disponíveis na literatura sobre a eficácia e segurança das chamadas terapias-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe e trametinibe) e das chamadas imunoterapias (pembrolizumabe, nivolumabe e ipilimumabe) em comparação à quimioterapia com dacarbazina para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não cirúrgico e metastático. Conforme o Relatório de Recomendação nº 541 de julho de 2020, a recomendação final da Conitec foi favorável à incorporação da classe anti-PD1 (nivolumabe ou pembrolizumabe) para tratamento de primeira linha do melanoma avançado não cirúrgico e metastático, conforme a assistência oncológica no SUS⁷⁵.

Esta avaliação considerou três revisões sistemáticas com meta-análise em rede, cujos resultados mostraram que todas as terapias foram superiores à dacarbazina nos desfechos de sobrevida livre de progressão e de sobrevida global, exceto o dabrafenibe. Além disso, o uso combinado apresentou melhor efeito terapêutico do que o uso isolado das terapias⁷⁵⁻⁷⁸. No que se refere à sobrevida livre de progressão, não houve diferença entre diferentes medicamentos da mesma classe terapêutica, nem entre as terapias-alvo e imunoterapias combinadas dentro da

mesma classe⁷⁵. Quanto à sobrevida global, as imunoterapias isoladas anti-PD-1 reduziram o risco de morte em 54%, representando o segundo melhor resultado, atrás apenas da combinação de nivolumabe com ipilimumabe⁷⁵. A taxa de sobrevida global em cinco anos para imunoterapia isolada (nivolumabe ou pembrolizumabe) foi de 70%, em contraste com cerca de 40% dos pacientes tratados com dacarbazina⁷⁵. A mediana de sobrevida foi de 36 meses para pacientes em uso de imunoterapia isolada (nivolumabe ou pembrolizumabe), comparada a 11 meses entre aqueles usando dacarbazina⁷⁵. Em relação à segurança, observou-se menor risco de eventos adversos de graus 3 e 4 com imunoterapia isolada (nivolumabe ou pembrolizumabe), porém sem significância estatística^{75,76}.

Considerando as indicações em bula, não é necessário verificar a presença positiva de expressão de PD-L1 para início do tratamento com nivolumabe ou pembrolizumabe. O tratamento de pacientes com melanoma cutâneo estágio IV irresssecável ou disseminado, isto é, com metástases à distância, está esquematizado na **Figura 6**.

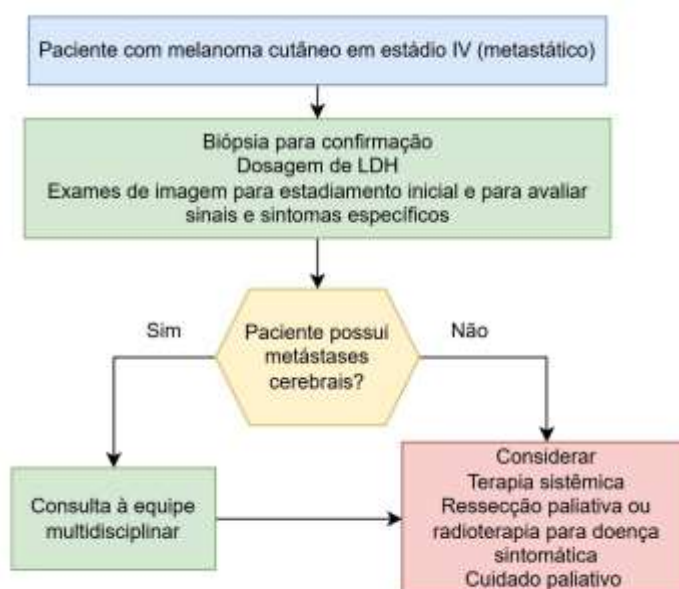


Figura 6 - Fluxograma de tratamento de pacientes com melanoma cutâneo em estágio IV disseminado (irressecável).

Fonte: Adaptado de NCCN (2021)⁴⁵.

O **Quadro 6** elenca os possíveis esquemas para pacientes com melanoma cutâneo avançado.

Quadro 6. Esquemas terapêuticos para quimioterapia avançada em pacientes com melanoma cutâneo.

Possíveis esquemas
1ª linha: Preferenciais: Nivolumabe ou pembrolizumabe em monoterapia Alternativos:

Possíveis esquemas
Dacarbazina CVD: cisplatina + vimblastina + dacarbazina ^a Carboplatina + paclitaxel
2ª linha Paclitaxel seguido de carboplatina + paclitaxel Dacarbazina CVD: cisplatina + vimblastina + dacarbazina ^a

Fonte: Elaboração própria.

Nota: ^a Se paciente jovem e com bom PS.

7.2.2.1. Nivolumabe e pembrolizumabe

Antes do início do tratamento com nivolumabe ou pembrolizumabe, deve-se realizar anamnese completa do paciente, verificando-se a história pessoal e familiar de doenças autoimunes, infecciosas ou endócrinas. Os seguintes exames devem ser realizados: dosagens de transaminase glutâmica oxalacética (TGO), transaminase glutâmica pirúvica (TGP), bilirrubina total, cortisol, creatinina sérica, hormônio estimulante da tireoide (TSH), triiodotironina (T3) e tiroxina (T4), hemograma completo e painel metabólico (dosagens de triglicerídeos e colesterol); pesquisa de hepatites A, B e C e HIV, rastreio de infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB) ou investigação da tuberculose e outras infecções ativas⁷⁹.

A dose recomendada de nivolumabe é de 3 mg/kg, administrada por via intravenosa durante 60 minutos a cada 2 semanas. Alternativamente, pode-se utilizar 240 mg por via intravenosa a cada 2 semanas ou 480 mg, por via intravenosa, a cada 4 semanas.

Em pacientes com insuficiência hepática leve e moderada prévia ao tratamento, não é necessário ajuste de dose. Caso o paciente apresente insuficiência hepática grave (bilirrubina total acima de 3 vezes o limite superior normalidade, independente do valor de TGO), seu uso deve ocorrer com cautela.

A insuficiência renal prévia ao tratamento não justifica o ajuste de dose. Porém, caso ela ocorra durante o tratamento (como o surgimento de nefrite ou disfunção renal), deve-se considerar o nível de creatinina do paciente:

- Se a creatinina estiver entre 1,5 e 6 vezes acima do limite superior da normalidade, deve-se interromper o tratamento, e iniciar a terapia com prednisona 0,5 mg/kg a 1 mg/kg dia. Se o nível de creatinina se mantiver ou aumentar, pode-se aumentar dose de corticosteroide para 1 mg/kg a 2 mg/kg;
- Se a creatinina estiver mais que seis vezes acima do limite superior da normalidade, deve-se interromper definitivamente o tratamento, e iniciar a terapia com prednisona 1 mg/kg a 2 mg/kg.

Já para o pembrolizumabe, a dose recomendada é de 2 mg/kg, administrada por infusão intravenosa por 30 minutos a cada 3 semanas. Alternativamente, pode-se utilizar 200 mg, por via intravenosa, a cada 3 semanas ou 400 mg, por via intravenosa, a cada 6 semanas.

Em caso de insuficiência hepática leve, não é necessário ajuste de dose. Caso a insuficiência hepática seja moderada ou grave, deve-se interromper o uso do medicamento se o paciente apresentar metástase hepática e aumento $\geq 50\%$ do valor basal de TGO /TGP, persistindo por pelo menos 1 semana.

Caso as enzimas hepáticas (TGO/TGP) estejam de 3 a 5 vezes acima do limite superior da normalidade ou a bilirrubina total estiver de 1,5 a 3 vezes acima do valor de referência, deve-se interromper o tratamento até que os valores atinjam a normalidade. Deve-se administrar prednisona 0,5 mg/kg/dia a 1 mg/kg/dia até que o quadro se normalize.

Já se as enzimas hepáticas (TGO/TGP) atingirem valores 5 vezes acima do limite superior da normalidade, deve-se interromper o medicamento, e administrar prednisona 0,5 mg/kg/dia a 1 mg/kg/dia até que o quadro se normalize.

Em casos de insuficiência renal, não é necessário ajuste de dose.

O tratamento com nivolumabe ou pembrolizumabe deve ser mantido enquanto um benefício clínico for observado ou até que o tratamento não seja mais tolerado pelo paciente. Como não há diferença entre os dois medicamentos quanto à eficácia e à segurança, este Protocolo preconiza que seja ofertado, preferencialmente, o medicamento com menor custo de tratamento.

7.2.2.2. Quimioterapia

A quimioterapia com dacarbazina consiste em 250 mg/m² de D1 a D5 ou 1.000 mg/m² no D1 por via intravenosa, a cada 3 semanas.

O esquema de quimioterapia combinada com cisplatina, vimblastina e dacarbazina (CVD) consiste em cisplatina 20 mg/m² no D1 a D4, vimblastina 2 mg/m² no D1 ao D4, dacarbazina 800 mg/m² no D1, por via intravenosa, a cada 3 semanas.

Já a carboplatina deve ser usada em área sob a curva (AUC) 5-6 associada ao paclitaxel 175 mg/m², por via intravenosa no D1, a cada 3 semanas.

Esses esquemas devem ser mantidos até toxicidade limitante ou progressão da doença.

7.3. Radioterapia

O melanoma é considerado um tumor resistente à radioterapia quando comparado a outros tipos de câncer⁸⁰⁻⁸². Embora o tratamento curativo seja o cirúrgico, com a ressecção completa da lesão primária, com ou sem o esvaziamento linfático regional, a radioterapia mantém-se útil para casos selecionados de tumores irresssecáveis, quando o resultado estético do tratamento cirúrgico for desfavorável, principalmente na região da face, da cabeça e do pescoço⁸⁰⁻⁸². Ademais, a radioterapia também pode ser usada em pacientes com metástases no cérebro; em caso de tumores muito extensos, previamente à intervenção cirúrgica; para alívio de sintomas; em caso de linfonodomegalias maciças (maior que 3 cm), com quatro ou mais linfonodos acometidos; ou extensão extra-nodal²³.

A radioterapia definitiva pode ser uma opção terapêutica de pacientes com melanoma *in situ*, com melanoma do tipo lentigo maligno inoperável ou com alto risco cirúrgico da ressecção completa⁴⁵.

O uso de radioterapia adjuvante na cadeia nodal, em pacientes de alto risco de recorrência nodal, após ressecção linfática, diminui a recidiva local do melanoma, mas não aumenta a sobrevida global dos pacientes^{23,45,80-82}. São considerados fatores de alto risco que indicam

considerar radioterapia nodal adjuvante: extensão extracapsular, número elevado de linfonodos positivos (≥ 1 linfonodo parotídeo, ≥ 2 linfonodos cervical ou axilar, ≥ 3 linfonodos inguinofemoral), tamanho (≥ 3 cm linfonodo cervical ou axilar, ou ≥ 4 cm linfonodo inguinofemoral), localização (cabeça e pescoço). Devem ser considerados o potencial de recorrência local e, benefícios e riscos, inclusive os eventos adversos da radioterapia^{43,83}.

A radioterapia também permanece como uma modalidade de tratamento paliativo, principalmente no SNC, na coluna vertebral e nos ossos⁸⁰⁻⁸². A radioterapia paliativa pode ser empregada em casos de metástases regionais, no que se refere à doença linfonodal irresssecável e metástases satélites ou em trânsito; e à doença residual local, satélite ou em trânsito após tratamento prévio⁴⁵.

Embora a radioterapia possa ser considerada em casos com alto risco de recidiva local após a linfadenectomia radical, ela não está isenta de toxicidade adicional e o seu risco-benefício deve ser amplamente discutido com os pacientes antes de sua utilização. Novas modalidades terapêuticas e técnicas de radioterapia ainda estão sendo consolidadas para avaliação da melhor eficácia terapêutica⁸⁰⁻⁸².

7.4. Tratamento em populações específicas

A gravidez pode vir acompanhada de uma atividade maior de melanócitos, o que pode causar mudanças na pigmentação da pele. A relação entre melanoma e gravidez permanece controversa quanto aos desfechos clínicos. Uma meta-análise identificou aumento de 17% da mortalidade nos casos de melanoma associado à gravidez, variando entre 3% e 33% no desfecho de sobrevida global. Para a sobrevida livre de doença, estimou-se um aumento de 50% da probabilidade de recorrência da doença em casos de melanoma associado à gravidez, variando de 19% a 90%⁸⁴. Por isso, mulheres que desejam engravidar após a excisão de melanoma em estágio I ou II devem ser aconselhadas a postergar a gravidez por dois anos após o procedimento cirúrgico, por causa do risco aumentado de recorrência⁴³.

É importante que a equipe assistente saiba diagnosticar o melanoma mesmo em pacientes grávidas, uma vez que um nevo modificado durante a gravidez pode ser confundido com um achado normal. Assim, deve-se realizar biópsia de qualquer lesão pigmentada que sofra alteração durante a gravidez, sendo recomendado o mesmo tratamento para os indivíduos, independente da gravidez^{43,85}. A biópsia excisional com margens largas pode ser feita com segurança, sob anestesia local, em qualquer momento da gravidez. Esse procedimento permite a análise histopatológica, o prognóstico, e é potencialmente curativo, por isso não deve ser adiado para o período pós-parto⁸⁵⁻⁸⁷.

7.5. Cuidado Paliativo

Cuidados paliativos consistem, segundo a *International Association for Hospice & Palliative Care* (IAHPC), em "cuidados holísticos ativos, ofertados a pessoas de todas as idades que se encontram em intenso sofrimento relacionado à sua saúde, proveniente de doença severa, especialmente aquelas que estão no final da vida". Seu objetivo é melhorar a qualidade de vida dos pacientes, suas famílias e seus cuidadores⁸⁸.

Em consonância, a Política Nacional de Cuidados Paliativos (PNCP) estabelece princípios que orientam a organização e a oferta dessa abordagem no SUS, reafirmando a valorização da vida e o reconhecimento da morte como um processo natural⁸⁹. Entre eles, destacam-se o respeito à autonomia, valores, crenças e práticas culturais e religiosas da pessoa; a oferta precoce e contínua dos cuidados paliativos ao longo do curso da doença, de forma integrada ao tratamento; o reconhecimento e o controle do sofrimento em suas dimensões física, psicoemocional, espiritual e social, centrado na pessoa e em sua família e a atuação de equipes multiprofissionais em caráter interdisciplinar.

O controle de sintomas físicos constitui componente essencial dessa abordagem e deve ser realizado de forma contínua e centrada na pessoa, por meio sua da identificação e tratamento. A dor pode ser um sintoma em pacientes com melanoma cutâneo e seu controle adequado está associado a melhor qualidade de vida desses pacientes. Assim, em qualquer etapa do tratamento, deve-se oferecer o acesso às estratégias medicamentosas e não medicamentosas disponíveis no SUS para controle da dor, conforme preconizado no PCDT da dor crônica vigente, ou em documentos congêneres publicados pelo Ministério da Saúde. Além das estratégias medicamentosas e não medicamentosas, considerando as particularidades da doença, deve-se ter especial atenção à necessidade de ajuste de doses, monitoramento de eventos adversos e revisão periódica das prescrições. Avaliar e conduzir apropriadamente, e em paralelo, sintomas físicos, tais como a dor, bem como aqueles de fundos psicológicos, sociais e espirituais, que impactam a qualidade de vida das pessoas, é parte do escopo dos cuidados paliativos.

Nesse contexto, os cuidados paliativos configuram-se como uma abordagem aplicável a todos os espaços de cuidado e níveis de atenção à saúde. Não se restringem à atuação de equipes especializadas, devendo ser incorporados às práticas dos diferentes profissionais e pontos da Rede de Atenção à Saúde (RAS), conforme suas competências e a complexidade das necessidades identificadas. Assim, a articulação entre os níveis de atenção, por meio de fluxos pactuados, comunicação efetiva e referência adequada, é essencial para garantir a continuidade e a integralidade do cuidado.

O modelo integral de cuidados paliativos evidencia a articulação dinâmica entre as terapêuticas modificadoras da doença e a abordagem paliativa ao longo do percurso de adoecimento, podendo ser desenvolvidos de forma concomitante. À medida que a doença evolui e a efetividade dos tratamentos curativos diminui, a abordagem paliativa é progressivamente ampliada, incluindo o apoio à pessoa em cuidados paliativos e seus familiares e cuidadores, com acompanhamento também no período de luto.

Nesse sentido, o Planejamento Antecipado de Cuidados também é parte essencial dessa abordagem, auxiliando a elaboração de um plano terapêutico em consonância com os objetivos de cuidado, valores e preferências da pessoa⁹⁰.

7.6. Cuidado Farmacêutico

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.

8. MONITORAMENTO

Pacientes sob tratamento devem ser monitorizados para avaliar a resposta terapêutica nos locais de doença prévia, com exames de imagem (TC, preferencialmente) periódicos. Em caso da chamada imunoterapia, deve-se observar atentamente os eventos adversos específicos e os respectivos critérios de acompanhamento laboratorial e por imagem, assim como os parâmetros de avaliação da resposta tumoral.

Pacientes que apresentaram qualquer tipo de evento adverso, inclusive intolerância grave, de graus 3 e 4 aos medicamentos, de acordo com a *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) versão 5⁹¹ (**Quadro 7**), devem ter a dose do respectivo medicamento reduzida após avaliação médica. Nesses casos, o paciente deve retornar ao tratamento apenas quando a toxicidade estiver nos graus 1 ou 2. Pacientes que também não tolerarem doses reduzidas devem ter o seu tratamento interrompido. Essa conduta deve considerar o medicamento utilizado, o evento adverso em questão e o benefício atingido. A classificação da gravidade dos eventos adversos está especificada no **Material Suplementar**.

Quadro 7 - Eventos adversos e interações dos medicamentos preconizados por este Protocolo.

Medicamentos	Eventos adversos mais comuns	Interações medicamentosas
Nivolumabe ⁹² .	Diarreia, náusea; diminuição do apetite (anorexia); dor músculo-esquelética, artralgia; erupção cutânea, prurido; hipertensão arterial; hipotireoidismo, hipertireoidismo; infecção no trato respiratório superior; neuropatia periférica, dor de cabeça, tontura; neutropenia; pneumonite, dispneia, tosse; reação infusional, hipersensibilidade.	Uso anterior de corticosteroide sistêmico e outros imunossupressores.
Pembrolizumabe ⁹³ .	Anemia; arritmia cardíaca (incluindo fibrilação atrial); cefaleia; diarreia, dor abdominal, náusea, vômitos, constipação intestinal; dispneia, tosse; dor músculo-esquelética, artralgia; erupção cutânea, prurido; fadiga, astenia, edema, pirexia; hipotireoidismo; pneumonia;	Uso anterior de corticosteroides sistêmicos e outros imunossupressores

Medicamentos	Eventos adversos mais comuns	Interações medicamentosas
	reação relacionada infusional; redução do apetite.	

O acompanhamento dos pacientes é feito de acordo com o seu estadiamento clínico, conforme o **Quadro 8**. De maneira geral, após cinco anos, todos os pacientes devem ser seguidos anualmente – a menos que tenham também nevos displásicos, casos em que se recomendam consultas a cada seis meses. O risco de um segundo tumor primário aumenta significativamente nos pacientes com esses nevos e história familiar de melanoma. O exame anual deve continuar por, pelo menos, dez anos, e preferencialmente por toda a vida, porque as recidivas tardias surgem em aproximadamente 3% dos pacientes. O seguimento contínuo é recomendado também para pacientes com nevos displásicos³⁵.

Quadro 8 - Periodicidade de acompanhamento de pacientes com melanoma cutâneo conforme o estágio

Estádio	Acompanhamento
0	Não necessita seguimento após tratamento inicial, avaliação dos resultados e orientações ⁴³ .
IA-IIA	Exame físico a cada 6 meses a 12 meses nos primeiros 5 anos; após, anualmente. Exames de imagem não são recomendados como rotina, devendo ser realizados apenas caso o paciente apresente sintoma sugestivo de possível metástase.
IIB-IIC	Exame físico a cada 3 meses a 6 meses por 2 anos após o diagnóstico. Em seguida, a cada 6 meses a 12 meses por 3 anos. Após estes períodos, o exame físico deve ser realizado anualmente. Exames de imagem podem ser solicitados a cada 3 meses a 12 meses, conforme a condição clínica do paciente nos primeiros 3 anos. Após este período, devem ser solicitados conforme indicação médica.
III e além	Acompanhamento a cada 3 meses por 5 anos ⁴³ .

O monitoramento dos pacientes em uso de nivolumabe ou pembrolizumabe inclui o exame clínico a cada visita, avaliando sinais e sintomas de eventos adversos, surgimento do diabetes melito ou doença tireoidiana.

Antes de cada ciclo, deve-se realizar dosagens de triglicerídeos e colesterol, TGO, TGP e bilirrubina total, creatinina sérica, TSH, T3 e T4, glicose sérica, hemograma completo.

Conforme eventuais sinais e sintomas, deve-se considerar a avaliação cardiovascular, pulmonar e por imagem⁹⁴.

O nivolumabe e o pembrolizumabe podem interferir no sistema imunológico do paciente e o predispor a um maior risco de infecções, sendo necessário o rastreamento da ILTB e a investigação da tuberculose ativa antes do início do tratamento.

Antes do início do uso de nivolumabe e pembrolizumabe e com objetivo de realizar o planejamento terapêutico adequado, deve-se considerar as seguintes condutas:

- Deve-se pesquisar a ocorrência de tuberculose (TB) ativa e ILTB.
- Além do exame clínico para avaliação de TB ativa e ILTB, exames complementares devem ser solicitados. A radiografia simples de tórax deve ser

realizada para excluir a possibilidade de TB ativa, independente de sinais e sintomas.

- Para avaliação da ILTB, deve-se realizar a prova tuberculínica (PT, com o derivado proteico purificado – PPD) ou o teste de liberação de interferon-gama (IGRA), ressaltando-se que o IGRA está disponível para aqueles pacientes que atenderem aos critérios de indicação específicos para realização desse exame.

- Deve-se iniciar o tratamento da ILTB em pacientes com $PT \geq 5$ mm ou IGRA reagente, quando for excluída a possibilidade de TB ativa. Quando existirem alterações radiográficas compatíveis com TB prévia não tratada ou contato próximo com caso de TB pulmonar nos últimos dois anos, o tratamento da ILTB também deve ser iniciado, sem necessidade de realizar o IGRA ou a PT.

- Os esquemas de tratamento para TB ativa e ILTB devem seguir o Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil e demais orientações do Ministério da Saúde. Recomenda-se o início do uso de nivolumabe ou pembrolizumabe após quatro semanas do início do tratamento de ILTB. No caso de TB ativa, a critério da equipe de saúde assistente, o início de uso de nivolumabe ou pembrolizumabe pode ocorrer concomitantemente ou após quatro semanas do início do tratamento da TB ativa.

- Nos casos de troca do nivolumabe e pembrolizumabe, não é necessário repetir as condutas preconizadas para início de tratamento.

Durante o acompanhamento da pessoa em uso de nivolumabe ou pembrolizumabe, deve-se considerar as seguintes condutas, **ressaltando-se que a dispensação dos medicamentos para a doença de base não deve ser condicionada à apresentação desses exames:**

- Não se deve repetir a PT ou IGRA de pacientes com $PT \geq 5$ mm ou IGRA reagente, pacientes que realizaram o tratamento para ILTB (em qualquer momento da vida) e sem nova exposição (novo contato), bem como de pacientes que já se submeteram ao tratamento completo da TB.

- Para que o uso de nivolumabe ou pembrolizumabe não influencie o resultado dos exames, pacientes que realizaram a PT antes do início do tratamento com nivolumabe ou pembrolizumabe devem manter o monitoramento com a PT. Já pacientes que realizaram o IGRA antes do início do tratamento com nivolumabe ou pembrolizumabe devem manter o monitoramento com o IGRA.

- Não se deve repetir o tratamento da ILTB em pacientes que já realizaram o tratamento para ILTB em qualquer momento da vida, bem como pacientes que já se submeteram ao tratamento completo da TB, exceto quando em caso de nova exposição.

- Enquanto estiverem em uso de medicamentos com risco de reativação da ILTB, recomenda-se o acompanhamento periódico para identificação de sinais e sintomas de TB e rastreio anual da ILTB. No caso de pessoas com $PT < 5$ mm ou IGRA não reagente, recomenda-se repetir a PT ou IGRA anualmente, especialmente em locais com alta carga de tuberculose.

- Deve-se repetir a radiografia simples de tórax apenas se houver suspeita clínica de TB ativa ou na investigação da ILTB quando $PT \geq 5$ mm ou IGRA reagente. Nas situações em que o IGRA é indeterminado, como pode se tratar de problemas na coleta e transporte do exame, considerar repetir o exame em uma nova amostra.

9. REGULAÇÃO/CONTROLE/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.

Casos de melanoma cutâneo 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, tratamento e controle de 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, pois serve como ferramenta fundamental para coordenar a oferta de atendimento aos pacientes, além de orientar as ações de controle e avaliação. Estas incluem, entre outras: 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); a verificação dos percentuais das frequências dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem descendente - primeira maior do que segunda maior do que terceira – sinaliza a efetividade terapêutica), entre outras. Ações de auditoria devem verificar in loco, por exemplo, a existência e a observância da conduta ou 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 capacidade funcional (escala ECOG); a compatibilidade da cobrança com os serviços executados; a abrangência e a integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos pacientes.

O acesso aos medicamentos oncológicos no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) é organizado pelo Componente da Assistência Farmacêutica em Oncologia (AF-ONCO), instituído pela Portaria GM/MS nº 8.477/2025, e regulamentado por atos normativos complementares, os quais estabelecem, por exemplo, diretrizes relativas à autorização prévia para a dispensação ou administração de medicamentos oncológicos, às normas de registro e processamento da Autorização de Procedimento de Alta Complexidade exclusivamente relacionada ao tratamento sistêmico do câncer (a APAC Onco exclusiva), ao regramento relativo à implantação de Centrais de Diluição de medicamentos oncológicos, entre outros, e definem as responsabilidades das três esferas de gestão e dos serviços oncológicos na implementação deste Componente.

Os estabelecimentos de saúde credenciados pelo SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pela assistência prestada, devendo registrar os respectivos procedimentos, incluindo os relativos à administração e à dispensação de medicamentos oncológicos, permitindo o monitoramento, o controle da produção assistencial, a rastreabilidade e a qualificação do financiamento, independentemente da modalidade de aquisição adotada.

Deve-se verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) a modalidade de oferta para cada medicamento oncológico: aquisição centralizada, negociação nacional ou aquisição descentralizada. A APAC Onco exclusiva é o instrumento de registro do tratamento sistêmico do câncer, indispensável para o adequado registro e processamento no âmbito do Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde (SIA/SUS). Para a administração e a dispensação de medicamentos oncológicos de aquisição centralizada, de

altíssimo custo ou de outros medicamentos sujeitos à verificação do cumprimento dos critérios de elegibilidade para uso, é obrigatório o registro da solicitação de autorização prévia no respectivo sistema de informação. No caso de medicamentos infusionais, deve-se atentar à possibilidade de compartilhamento de doses e à observância das normas vigentes relativas às centrais de diluição.

O **Quadro 9** elenca alguns dos profissionais que podem avaliar e acompanhar pacientes com melanoma, a depender da disponibilidade local na atenção especializada à saúde.

Quadro 9 - Divisão de atribuições entre especialistas conforme a disponibilidade de profissionais

Profissional	Atribuições
Dermatologista	Para vigilância de indivíduos com maior risco de melanoma com base no fenótipo do nevo, histórico familiar, sensibilidade ao sol e outros fatores. Para detecção precoce de lesões pigmentadas suspeitas, particularmente em indivíduos com risco aumentado de ter melanoma. Para a vigilância da pele e o monitoramento de longo prazo de pacientes com melanoma cutâneo, para detectar possíveis novos melanomas primários. Para a avaliação clínica e biópsia de lesões de pele suspeitas de melanoma. Para discutir a conduta terapêutica em equipe de especialistas. Para o tratamento cirúrgico de melanoma cutâneo inicial.
Cirurgião Oncológico e outros Cirurgiões Especialistas	Para detecção precoce de lesões pigmentadas suspeitas, particularmente em indivíduos com risco aumentado de ter melanoma. Para a avaliação clínica e biópsia de lesões de pele suspeitas de melanoma. Para discutir a conduta terapêutica em equipe de especialistas. Para o tratamento cirúrgico de melanoma cutâneo em qualquer estágio tumoral ou recidivado, inclusive biópsia de linfonodo sentinela, com ou sem linfadenectomia. Para tratamento cirúrgico paliativo de metástases viscerais e no SNC. Para acompanhar os pacientes tratados cirurgicamente.
Oncologista Clínico e Oncologista Pediátrico	Para a avaliação clínica e encaminhamento de casos de lesões de pele suspeitas de melanoma. Para discutir a conduta terapêutica em equipe de especialistas. Para avaliar, indicar e encaminhar casos para radioterapia. Para avaliar indicar, prescrever e monitorar tratamento sistêmico. Para acompanhar os pacientes tratados.
Médico Nuclear	Para linfocintilografia pré-operatória se for realizado biópsia de linfonodo sentinela. Para interpretação dos respectivos exames cintilográficos.
Médico Patologista	Para diagnosticar e estabelecer o estadiamento patológico (a partir de material de biópsia, biópsia de congelação e peça cirúrgica, do tumor primário e de locais de metástases regionais e à distância).
Radioterapeuta (Radioncologista)	Para discutir a conduta terapêutica em equipe de especialistas. Para avaliar, indicar, prescrever e monitorar a radioterapia. Para acompanhar os pacientes tratados.

Fonte: Adaptado de Swetter et al¹.

Os procedimentos diagnósticos (Grupo 02 e seus vários subgrupos – clínicos, cirúrgicos, laboratoriais e por imagem), radioterápicos e quimioterápicos (Grupo 03, Subgrupo 01), cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos cirúrgicos por especialidades e complexidade) e de medicamentos antineoplásicos com registro individualizado (Grupo 06, Subgrupo 05) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS, a Tabela 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.

Relativamente ao sítio primário ou secundário, os procedimentos cirúrgicos da tabela do SUS aplicáveis a pacientes com diagnóstico melanoma cutâneo encontram-se no Grupo 04 e podem ser acessados por código ou nome do procedimento e por código da CID-10.

Os procedimentos radioterápicos da tabela do SUS aplicáveis a pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo são os seguintes:

- 03.04.01.011-1 - Internação p/ radioterapia externa (cobaltoterapia/acelerador linear)
- 03.04.01.040-5 - Radioterapia de pele
- 03.04.01.052-9 - Radioterapia de metástase em sistema nervoso central
- 03.04.01.053-7 - Radioterapia de plasmocitoma / mieloma / metástases em outras localizações

Os procedimentos da Tabela do SUS para a quimioterapia de melanoma cutâneo são os seguintes:

Quimioterapia paliativa – adulto

03.04.02.023-0 - Quimioterapia do melanoma maligno avançado

Quimioterapia adjuvante (profilática) – adulto

03.04.05.032-6 - Quimioterapia de melanoma maligno

10. REFERÊNCIAS

1. Swetter S, Wells M, Albertini J, Elston D. Cutaneous Melanoma [Internet]. Medscape. 2019. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1100753-overview>
1. Swetter S, Wells M, Albertini J, Elston D. Cutaneous Melanoma [Internet]. Medscape; 2019. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/1100753-overview>
2. Ribas A, Read P, Slingluff Jr C. Cutaneous Melanoma. Em: DeVita Jr V, Lawrence T, Rosenberg S, organizadores. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. USA: Wolters Kluwer Health; 2015. p. 1510–60.
3. Kang S, Amagai M, Bruckner A, Enk A, Margolis D, McMichael J. Fitzpatrick's Dermatology. 9º ed. McGraw-Hill Education; 2019.
4. Polsky D, Cordon-Cardo C. Oncogenes in melanoma. *Oncogene*. 2003;22(20):3087–91.
5. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2018. Atlanta: American Cancer Society; 2018.
6. Dimitriou F, Krattinger R, Ramelyte E, Barysch MJ, Micaletto S, Dummer R. The World of Melanoma: Epidemiologic, Genetic, and Anatomic Differences of Melanoma Across the Globe. *Current Oncology Reports*. 2018;20(11):87.

7. Nasierowska-Guttmejer A, Biernat W, Wisniewski P, Kordek R, Wysocki W, Jeziorski A. Sentinel lymph node biopsies in patients with malignant melanoma qualifying principles and histopathological assessment. *Nowotwory Journal of Oncology*. 2017;67(1):41–7. doi:10.5603/NJO.2017.0006
8. Bevona C, Goggins W, Quinn T, Fullerton J, Tsao H. Cutaneous melanomas associated with nevi. *Archives of Dermatology*. 2003;139(12):1620–4.
9. Haenssle HA, Mograby N, Ngassa A, Buhl T, Emmert S, Schon MP. Association of Patient Risk Factors and Frequency of Nevus-Associated Cutaneous Melanomas. *JAMA Dermatology*. 2016;152(3):291–8.
10. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*. 2015;136(5):E359–86.
11. Bakos L, Wagner M, Bakos RM, Leite CSM, Sperhackle CL, Dzekaniak KS. Sunburn, sunscreens, and phenotypes: some risk factors for cutaneous melanoma in southern Brazil. *International Journal of Dermatology*. 2002;41(9):557–62.
12. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *European Journal of Cancer*. 2005;41(14):2040–59.
13. Boyle P, Maisonneuve P, Dore JF. Epidemiology of malignant melanoma. *British Medical Bulletin*. 1995;51(3):523–47.
14. Mendes GLQ, Koifman RJ, Koifman S. Mortality frequency and trends attributed to melanoma in Brazil from 1980-2005. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A*. 2010;73(13–14):850–7.
15. Simard EP, Ward EM, Siegel R, Jemal A. Cancers with increasing incidence trends in the United States: 1999 through 2008. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2012;62(2):118–28.
16. Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(10):998–1012.
17. Little EG, Eide MJ. Update on the current state of melanoma incidence. *Dermatologic Clinics*. 2012;30(3):355–61.
18. Martins LFL, Chaves GV, Oliveira JFP, Souza LBL de, Chagas Neto P, Carvalho FN de, et al. Perfil Epidemiológico de la Incidencia de Cáncer en el Brasil y Regiones: Estimaciones para el Trienio 2026-2028. *Rev Bras Cancerol*. 2026;72:e. doi:https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2026v72n2.5587ES
19. Whiteman DC, Green AC, Olsen CM. The Growing Burden of Invasive Melanoma: Projections of Incidence Rates and Numbers of New Cases in Six Susceptible Populations through 2031. *Journal of Investigative Dermatology*. 2016;136(6):1161–71.
20. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *European Journal of Cancer*. 2005;41(1):45–60.
21. Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. *Lancet*. 2005;365(9460):687–701.

22. Doherty G, Way L. Cirurgia: Diagnóstico e Tratamento. 11º ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
23. Burns D, George J, Aucoin D, Bower J, Burrell S, Gilbert R. The Pathogenesis and Clinical Management of Cutaneous Melanoma: An Evidence-Based Review. *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences*. 2019;50(3):460–9.
24. Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In Vivo*. 2014;28(6):1005–11.
25. Kubica AW, Brewer JD. Melanoma in immunosuppressed patients. *Mayo Clinic Proceedings*. 2012;87(10):991–1003.
26. Joosse A, Collette S, Suci S, Nijsten T, Patel PM, Keilholz U. Sex is an independent prognostic indicator for survival. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(18):2337–46.
27. Liu F, Bessonova L, Taylor TH, Ziogas A, Meyskens FL, Anton-Culver H. A unique gender difference in early onset melanoma implies that in addition to ultraviolet light exposure other causative factors are important. *Pigment Cell and Melanoma Research*. 2013;26(1):128–35.
28. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2017;67(1):7–30.
29. Courtenay WH. Constructions of masculinity and their influence on men's well-being: a theory of gender and health. *Social Science and Medicine*. 2000;50(10):1385–401.
30. Ghiasvand R, Weiderpass E, Green AC, Lund E, Veierød MB. Sunscreen Use and Subsequent Melanoma Risk: A Population-Based Cohort Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(33):3976–83.
31. Watts CG, Drummond M, Goumas C, Schmid H, Armstrong BK, Aitken JF. Sunscreen Use and Melanoma Risk Among Young Australian Adults. *JAMA Dermatology*. 2018;154(9):1001–9.
32. Green AC, Williams GM, Logan V, Strutton GM. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(3):257–63.
33. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncology*. 2002;3(3):159–65.
34. Cestari TF, Miozzo A, Brodt C, Pacheco F, Bakos L. Evaluation of ultraviolet-B susceptibility in the population of Rio Grande do Sul, Brazil. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 1997;9(1001):S140.
35. Freedberg I, Eisen A, Wolff K, Austen K, Goldsmith L, Katz S. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 6º ed. McGraw-Hill Professional; 2003.
36. Canadian Cancer Society. *Melanoma*. 2019.
37. Callender GG, Egger ME, Burton AL, Scoggins CR, Ross MI, Stromberg AJ. Prognostic implications of anatomic location of primary cutaneous melanoma of 1 mm or thicker. *American Journal of Surgery*. 2011;202(6):655–9.
38. Balch CM, Soong S, Gershenwald JE, Thompson JF, Coit DG, Atkins MB. Age as a prognostic factor in patients with localized melanoma and regional metastases. *Annals of Surgical Oncology*. 2013;20(12):3961–8.

39. Thompson JF, Soong SJ, Balch CM, Gershenwald JE, Ding S, Coit DG. Prognostic significance of mitotic rate in localized primary cutaneous melanoma: an analysis of patients in the multi-institutional American Joint Committee on Cancer melanoma staging database. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(16):2199–205.
40. Neuman HB, Patel A, Ishill N, Hanlon C, Brady MS, Halpern AC. A single-institution validation of the AJCC staging system for stage IV melanoma. *Annals of Surgical Oncology*. 2008;15(7):2034–41.
41. Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS, Friedman RJ, McCarthy WH, Osman I. Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria. *JAMA*. 2004;292(22):2771–6.
42. Healsmith MF, Bourke JF, Osborne JE, Graham-Brown RA. An evaluation of the revised seven-point checklist for the early diagnosis of cutaneous malignant melanoma. *British Journal of Dermatology*. 1994;130(1):48–50.
43. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Cutaneous Melanoma [Internet]. Edinburgh: SIGN; 2017. (SIGN Publication No. 146). Disponível em: <http://www.sign.ac.uk>
44. Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *British Journal of Dermatology*. 2008;159(3):669–76.
45. Swetter SM, Thompson JA, Albertini MR, Barker CA, Baumgartner J, Boland G. NCCN Guidelines Insights: Melanoma: Cutaneous, Version 2.2021: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* [Internet]. 2021;19(4):364–76. Disponível em: <https://jncn.org/view/journals/jncn/19/4/article-p364.xml>
46. Atkins MB, Hsu J, Lee S, Cohen GI, Flaherty LE, Sosman JA. Phase III trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, and interferon alfa-2b with cisplatin, vinblastine, and dacarbazine alone in patients with metastatic malignant melanoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(35):5748–54.
47. Sullivan RJ, Flaherty K. MAP kinase signaling and inhibition in melanoma. *Oncogene*. 2013;32(19):2373–9.
48. Nissan MH, Pratilas CA, Jones AM, Ramirez R, Won H, Liu C. Loss of NF1 in cutaneous melanoma is associated with RAS activation and MEK dependence. *Cancer Research*. 2014;74(8):2340–50.
49. Hayward NK, Wilmott JS, Waddell N, Johansson PA, Field MA, Nones K. Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. *Nature*. 2017;545(7653):175–80.
50. Kulikova K, Kibardin A, Gnuchev N, Georgiev G, Larin S. Wnt signaling pathway and its significance for melanoma development. *Current Topics in Medicine*. 2012;107–11.
51. Sullivan RJ. The role of mitogen-activated protein targeting in melanoma beyond BRAFV600. *Current Opinion in Oncology*. 2016;28(2):185–91.
52. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell*. 2015;161(7):1681–96.
53. Bastian BC. The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. *Annual Review of Pathology*. 2014;9:239–71.

54. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours [Internet]. 8^o ed. John Wiley & Sons; 2017. Disponível em: <https://www.legeforeningen.no/contentassets/201604933ce448e888a101ab969a4205/tnm-classification-of-malignant-tumours-8th-edition.pdf>
55. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Spatz A. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline--Update 2012. *European Journal of Cancer*. 2012;48(15):2375–90.
56. Dinnes J, Deeks JJ, Chuchu N, Ferrante di Ruffano L, Matin RN, Thomson DR. Dermoscopy, with and without visual inspection, for diagnosing melanoma in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;(12). doi:10.1002/14651858.CD011902.pub2
57. Ribero S, Gualano MR, Osella-Abate S, Scaioli G, Bert F, Sanlorenzo M. Association of Histologic Regression in Primary Melanoma With Sentinel Lymph Node Status: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatology*. 2015;151(12):1301–7.
58. Requena C, Botella-Estrada R, Traves V, Nagore E, Almenar S, Guillen C. Problems in defining melanoma regression and prognostic implication. *Actas Dermo-Sifiliograficas*. 2009;100(9):759–66.
59. Kang S, Barnhill RL, Mihm MCJ, Sober AJ. Histologic regression in malignant melanoma: an interobserver concordance study. *Journal of Cutaneous Pathology*. 1993;20(2):126–9.
60. Ribero S, Moscarella E, Ferrara G, Piana S, Argenziano G, Longo C. Regression in cutaneous melanoma: a comprehensive review from diagnosis to prognosis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2016;30(12):2030–7.
61. Gualano MR, Osella-Abate S, Scaioli G, Marra E, Bert F, Faure E. Prognostic role of histological regression in primary cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Dermatology*. 2018;178(2):357–62.
62. Kamposioras K, Pentheroudakis G, Pectasides D, Pavlidis N. Malignant melanoma of unknown primary site. To make the long story short. A systematic review of the literature. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2011;78(2):112–26.
63. Hanna S, Lo SN, Saw RPM. Surgical excision margins in primary cutaneous melanoma: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Surgical Oncology*. 2021;47(7):1558–74.
64. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2015;26(Suppl 5):v126–32.
65. Damsky WE, Rosenbaum LE, Bosenberg M. Decoding melanoma metastasis. *Cancers* [Internet]. 2011;3(1):126–63. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24212610>
66. Jonjic N, Rajkovic Molek K, Seili-Bekafigo I, Grbac Ivankovic S, Girotto N, Jurisic D. Predictive Value of Intraoperative Sentinel Lymph Node Imprint Cytology Analysis for Metastasis in Patients with Melanoma. *Acta Dermatovenerologica Croatica*. 2017;25(2):99–106.
67. Wright F, Spithoff K, Easson A, Murray C, Toye J, McCready D. Primary excision margins and sentinel lymph node biopsy in clinically node-negative melanoma of the trunk or extremities. *Clinical Oncology*. 2011;23(9):572–8.

68. Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK, Curiel-Lewandrowski C, Elder DE, Gershenwald JE, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1º de janeiro de 2019;80(1):208–50. doi:10.1016/j.jaad.2018.08.055
69. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RHI, Mozzillo N, Zager JS. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(23):2211–22. doi:10.1056/NEJMoa1613210
70. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trials Study Group. Therapeutic Value of Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients With Melanoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 1º de setembro de 2022;157(9):835–42. doi:10.1001/jamasurg.2022.2055
71. Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer N, Berking C. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncology*. 2016;17(6):757–67.
72. Ranieri JM, Wagner JD, Wenck S, Johnson CS, Coleman JJ. The prognostic importance of sentinel lymph node biopsy in thin melanoma. *Annals of Surgical Oncology*. 2006;13(7):927–32.
73. Wong SL, Coit DG. Role of surgery in patients with stage IV melanoma. *Current Opinion in Oncology*. 2004;16(2):155–60.
74. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação nº 391 de outubro de 2018 - Ipilimumabe para tratamento de pacientes com melanoma metastático [Internet]. 2018. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Ipilimumabe_MelanomaMetastatico_FINAL.pdf
75. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação nº 541 de 2020 - Terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e imunoterapia (ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado [Internet]. 2020. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_541_TerapiaAlvo_Melanoma_Final_2020.pdf
76. Pike E, Hamidi V, Saeterdal I, Odgaard-Jensen J, Klemp M. Multiple treatment comparison of seven new drugs for patients with advanced malignant melanoma: a systematic review and health economic decision model in a Norwegian setting. *BMJ Open*. 2017;7(8):e014880.
77. Pasquali S, Hadjinicolaou AV, Chiarion Sileni V, Rossi CR, Mocellin S. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;2(2):CD011123.
78. Zoratti MJ, Devji T, Levine O, Thabane L, Xie F. Network meta-analysis of therapies for previously untreated advanced BRAF-mutated melanoma. *Cancer Treatment Reviews*. 2019;74:43–8.
79. Lu M, Zhang L, Li Y, Wang H, Guo X, Zhou J, et al. Recommendation for the diagnosis and management of immune checkpoint inhibitor related infections. *Thoracic Cancer*. 2020;11(3):805–9. doi:10.1111/1759-7714.13313

80. Khan MK, Khan N, Almasan A, Macklis R. Future of radiation therapy for malignant melanoma in an era of newer, more effective biological agents. *OncoTargets and Therapy*. 2011;4:137–48.
81. Khan N, Khan MK, Almasan A, Singh AD, Macklis R. The evolving role of radiation therapy in the management of malignant melanoma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2011;80(3):645–54.
82. Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J, Fisher R, Di Iulio J, Smithers BM. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncology*. 2012;13(6):589–97.
83. Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J, Fisher R, Iulio JD, Smithers BM, et al. Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 1º de setembro de 2015;16(9):1049–60. doi:10.1016/S1470-2045(15)00187-4 PubMed PMID: 26206146.
84. Kyrgidis A, Lallas A, Moscarella E, Longo C, Alfano R, Argenziano G. Does pregnancy influence melanoma prognosis? A meta-analysis. *Melanoma Research*. 2017;27(4):289–99.
85. Still R, Brennecke S. Melanoma in pregnancy. *Obstetric Medicine*. 2017;10(3):107–12. doi:10.1177/1753495X17695001
86. Australian Cancer Network Melanoma Guidelines Revision Working Party. Australian Cancer Network Melanoma Guidelines Revision Working Party. Wellington; 2008.
87. Broer N, Buonocore S, Goldberg C, Truini C, Faries MB, Narayan D. A proposal for the timing of management of patients with melanoma presenting during pregnancy. *Journal of Surgical Oncology*. 2012;106(1):36–40.
88. The International Association for Hospice and Palliative Care - IAHP. Global Consensus based palliative care definition [Internet]. [Internet]. Houston; 2018. Disponível em: <https://iahpc.org/what-we-do/research/consensus-based-definition-of-palliative-care/definition/>
89. Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria de Consolidação no 02, de 28 de setembro de 2017. Anexo XLIV - Política Nacional de Cuidados Paliativos - PNCP [Internet]. [Internet]. 2017. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0002_03_10_2017.html#ANEXOIX
90. Ministério da Saúde. Manual de Cuidados Paliativos [Internet]. [Internet]. 2o ed. São Paulo: Maria Perez Soares D'Alessandro (ed.) ... [et al.]; 2023. 424 p. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/guias-e-manuais/2023/manual-de-cuidados-paliativos-2a-edicao/@download/file/manual-paliativos_HSL%20Digital_Set23.pdf
91. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 [Internet]. 2010. Disponível em: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_60
92. Bristol-Myers Squibb Farmaceutica LTDA. OPDIVO (nivolumabe) solucao injetavel 10 mg/mL [Internet]. 2021. Disponível em:

<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351308360201510/?substancia=25853&situacaoRegistro=V>

93. MSD. KEYTRUDA (pembrolizumabe) solucao injetavel 100 mg/4 mL [Internet]. 2021. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351643945201574/?substancia=25930&situacaoRegistro=V>
94. Management of Immune Checkpoint Inhibitor-Related Toxicities | NCCN Continuing Education [Internet]. [citado 8 de julho de 2026]. Disponível em: [https://education.nccn.org/node/96963teria for Adverse Events](https://education.nccn.org/node/96963teria%20for%20Adverse%20Events).

Material Suplementar - Gravidade dos eventos adversos de acordo com a *Common Terminology Criteria for Adverse Events*.

Grau	Descrição
1	Leve: assintomático ou com sintomas leves; somente observação clínica ou diagnóstica; intervenção não é indicada.
2	Moderado: indica-se intervenção não invasiva, local ou mínima; as atividades diárias básicas instrumentais (por exemplo, preparar refeições, fazer compras, usar o telefone, etc.) apropriadas à idade estão limitadas.
3	Grave: medicamento significativo, mas não ameaça a vida imediatamente; indica-se ou prolonga-se a hospitalização; incapacitante; atividades diárias básicas de autocuidado limitadas (por exemplo, tomar banho, trocar de roupa, alimentar-se, usar o banheiro, tomar medicamentos; e não estar confinado à cama).
4	Consequências ameaçam a vida: indica-se intervenção urgente.
5	Morte relacionada a eventos adversos.

Fonte: Traduzido livremente e adaptado de CTCAE Versão 5.

APÊNDICE 1 - METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

1. Escopo e finalidade do Protocolo

A elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Melanoma Cutâneo iniciou-se com a demanda oriunda da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde para alteração do formato do documento e para incluir orientações sobre os esquemas quimioterápicos a serem preconizados pelo SUS.

Este PCDT aborda os procedimentos e esquemas terapêuticos atualmente disponíveis no SUS. Alguns medicamentos citados no texto não possuem recomendação favorável de incorporação e, portanto, não estão indicados como alternativas terapêuticas no SUS. Os esquemas terapêuticos já incorporados ao SUS estão destacados de acordo com as linhas de tratamento. As novas tecnologias em saúde em fase de avaliação ou que serão demandadas para análise pela Conitec serão incluídas nas versões subsequentes para garantir a sua atualização constante.

O grupo desenvolvedor destas diretrizes foi composto por um painel de especialistas sob coordenação do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

Todos os participantes do processo de elaboração do PCDT preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, que foram enviados ao Ministério da Saúde para análise prévia às reuniões de escopo e formulação de recomendações.

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

A proposta de elaboração do PCDT do Melanoma Cutâneo foi apresentada na 137ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em 21 de julho de 2026. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE); Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES); Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA) e Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS). A proposta foi aprovada para avaliação da Conitec.

3. Busca da evidência e recomendações

O objetivo desta elaboração rápida foi incluir orientações sobre os esquemas quimioterápicos a serem preconizados pelo SUS. Para identificá-los, foi realizado um levantamento do tratamento medicamentoso (quimioterapia) preconizado em três diretrizes clínicas e em três protocolos de unidades prestadoras de serviço ao SUS, quais sejam:

- Diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), 2025;

- Diretrizes da *European Society for Medical Oncology* (ESMO), 2025;
- Diretriz da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), 2025;
- Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), 2019;
- Instituto Nacional do Câncer (INCA), 2022.

Após o levantamento dos medicamentos preconizados por cada diretriz e seus critérios de uso, os dados foram apresentados a um painel de especialistas convidados, a fim de auxiliar a discussão.

A reunião para discussão ocorreu, em caráter virtual, no dia 25 de junho de 2026. Não foram considerados medicamentos que não possuíam registro válido pela Anvisa, que não foram avaliados pela Conitec para a indicação ou que, após avaliação pela Conitec, receberam recomendação desfavorável à sua incorporação ao SUS.

Por fim, o texto foi revisado e as informações oriundas da discussão com o painel de especialistas foram incluídas.

4. Equipe de elaboração e partes interessadas

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

Atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Maligno – 2023

1. Escopo e finalidade das diretrizes

A revisão das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Melanoma Cutâneo teve como base as DDT publicadas por meio da Portaria SAS/MS nº 357, de 08 de abril de 2013 e a estrutura de PCDT definida pela Portaria SAS/MS nº 375, de 10 de novembro de 2009.

Foi estabelecido que as recomendações diagnósticas, de tratamento ou acompanhamento que utilizassem tecnologias previamente disponibilizadas no SUS não teriam questões de pesquisa definidas, por se tratar de práticas clínicas estabelecidas, exceto em casos de incertezas atuais sobre seu uso, casos de desuso ou oportunidades de desinvestimento.

Os consultores especialistas apontaram para a necessidade de atualização do texto das DDT com os novos estudos dos medicamentos biológicos indicados para o tratamento do melanoma cutâneo, bem como a revisão dos dados de incidência da doença.

2. Equipe de elaboração

2.1. Colaboração externa

Além dos representantes do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), outros técnicos participaram do desenvolvimento deste Protocolo, sendo metodologistas do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC), colaboradores e especialistas no tema. Todos os presentes do Grupo Elaborador preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, que foram enviados ao Ministério da Saúde, como parte dos resultados.

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

A proposta de atualização destas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Cutâneo foi apresentada à 94ª Reunião Ordinária da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em outubro de 2021. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE), Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES) e Secretaria Especial de Saúde Indígena (SESAI). Os membros presentes recomendaram que estas DDT fossem encaminhadas para o Grupo Elaborador, para que procedessem às adequações necessárias conforme sugerido e que retornassem para posterior apreciação nesta Subcomissão; e, caso aprovadas, fossem submetidas à apreciação da Conitec.

2.3. Consulta pública

A Consulta Pública nº 33/2022, para a atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Cutâneo, foi realizada entre os dias 20/05/2021 e 08/06/2021. Foram recebidas 89 contribuições, que podem ser verificadas em: <http://conitec.gov.br/images/Consultas/Contribuicoes/2022/20220609_CP_CONITEC_033_2022_DDT_do_Melanoma.pdf>.

3. Busca da evidência e recomendações

A primeira atualização do texto das DDT foi realizada em 2017 e foi definida a necessidade de avaliação da incorporação dos medicamentos (terapias-alvo e imunoterapia) para o tratamento de melanoma avançado (irressecável ou metastático).

Após a recomendação final da Conitec favorável à incorporação dos medicamentos nivolumabe ou pembrolizumabe para a doença metastática, foi realizada nova busca sistematizada na base de dados PubMed e no Google scholar, no mês de junho de 2021, para avaliar as evidências de revisões sistemáticas e diretrizes clínicas de outros países. A literatura foi recuperada, triada, selecionada e lida em sua integridade por somente um revisor. A qualidade

dos estudos e o nível de evidência não foram avaliados, uma vez que não foi formulada nenhuma pergunta PICO para essa etapa do processo.

De acordo com os resultados encontrados, a minuta das DDT foi atualizada, a fim de incluir dados epidemiológicos e novos estudos, principalmente relacionados ao tratamento adjuvante.

Relatório preliminar

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	Alteração do formato das diretrizes para PCDT		
Portaria Conjunta SAES-SCTIE/MS nº 19/2022; Relatório de Recomendação nº 757	Alteração do título das DDT para Melanoma Cutâneo; Atualização do estadiamento para a 8ª atualização do sistema TNM da UICC	Imunoterapia (nivolumabe, pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático [Portaria SCTIE/MS nº 23/2020; Relatório de Recomendação nº 541]	Terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e imunoterapia (ipilimumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático [Portaria SCTIE/MS nº 23/2020; Relatório de Recomendação nº 541] Ipilimumabe para tratamento de pacientes com melanoma metastático com progressão após quimioterapia [Portaria SCTIE/MS nº 58/2018; Relatório de Recomendação nº 391]
Portaria SAS/MS nº 357, de 08 de abril de 2013	Primeira versão das diretrizes de Melanoma Maligno Cutâneo	Alfainterferona para quimioterapia adjuvante do melanoma cutâneo em estágio clínico III [Portaria SCTIE/MS nº 3/2013; Relatório de Recomendação nº 17]	