MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO EM SAÚDE

PORTARIA CONJUNTA SAES/SCTIE Nº 101, DE 19 DE OUTUBRO DE 2026.

Aprova o Protocolo de Uso do Blinatumomabe no tratamento da leucemia linfoblástica aguda de células B e cromossomo Philadelphia negativo.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE E A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO EM SAÚDE, no uso das atribuições que lhes conferem o Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo de Uso do Blinatumomabe no tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda de Células B e Cromossomo Philadelphia Negativo.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito de uso do Blinatumomabe no tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda de Células B e Cromossomo Philadelphia Negativo, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais (efeitos ou eventos adversos) relacionados ao uso do Blinatumomabe no tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda de Células B e Cromossomo Philadelphia Negativo.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme suas competências e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no Anexo a esta Portaria, disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º.

Art. 4º Fica revogada a Portaria Conjunta SAES/SECTICS nº 33, de 20 de dezembro de 2023, publicada no Diário Oficial da União nº 243, de 22 de dezembro de 2023, Seção 1, pág. 168.

Art. 5º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MOZART JULIO TABOSA SALES
FERNANDA DE NEGRI

ANEXO

PROTOCOLO DE USO DO BLINATUMOMABE NO TRATAMENTO DA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE CÉLULAS B E CROMOSSOMO PHILADELPHIA NEGATIVO

1. INTRODUÇÃO

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é uma neoplasia maligna heterogênea que afeta as células precursoras linfoides B e T, sendo predominantemente do subtipo B (85%)[1]. Inexiste estimativa atualizada brasileira sobre a LLA. Em crianças, dados de 2009 apontam uma incidência entre 5,5 e 6,3 por 100 mil habitantes.[2] Entre 2018 e 2022 o Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH) registrou 15.890 atendimentos de leucemia linfoblástica[3]. O Instituto Nacional do Câncer (INCA), estimou que o número de casos novos de leucemia no Brasil, para cada ano do triênio de 2026 a 2028, será de 12.220casos. Dentre esses casos, 6.540 foram estimados para homens e 5.680 para mulheres. Essa estatística reflete um risco estimado de 4,81 casos novos para cada 100 mil homens e 3,49 para cada 100 mil mulheres[4]. Observou-se que, entre os indivíduos com leucemia linfoblástica, a mortalidade foi mais elevada na faixa etária de 70 a 80 anos[5]. A sua forma aguda representa 25% dos cânceres em crianças, correspondendo a aproximadamente 75% a 80% das leucemias agudas nessa faixa etária, enquanto nos adultos, sua prevalência é de cerca de 40% dos casos[6–9].

Atualmente, na leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B), são reconhecidos mais de 20 subtipos, cuja prevalência varia conforme a faixa etária e estão associados a perfis distintos de expressão gênica. Esses subtipos são impulsionados por três mecanismos genéticos iniciais: aneuploidia cromossômica, rearranjos que desregulam oncogenes ou codificam fatores de transcrição quiméricos e mutações pontuais[9,10]. A patogênese da doença envolve a proliferação clonal anômala de células linfoides imaturas, que infiltram a medula óssea, o sangue periférico e, em alguns casos, tecidos extramedulares[1]. A classificação da LLA-B, conforme a Organização Mundial da Saúde (OMS), incorpora tanto os subtipos reconhecidos quanto categorias baseadas em alterações genéticas e cromossômicas específicas, fundamentais para compreender a fisiopatologia, estratificar risco e orientar o planejamento terapêutico[11,12]. O **Quadro 1** apresenta a classificação da LLA-B, conforme a OMS. Ressalta-se, contudo, que a disponibilidade desses exames pode variar nos serviços vinculados ao Sistema Único de Saúde (SUS).

Quadro 1 – Classificação da leucemia linfoblástica aguda de células B

Linfoma/leucemia linfoblástica de células B
- Leucemia/linfoma linfoblástico B, não especificado de outra forma (NEO)
- Linfoma/leucemia linfoblástica de células B com hipodiploidia
- Linfoma/leucemia linfoblástica de células B com hiperdiploidia elevada
- Leucemia/linfoma linfoblástico B com iAMP21
- Leucemia/linfoma linfoblástico B com fusão *BCR :: ABL1*
- Leucemia/linfoma linfoblástico B com características semelhantes a *BCR :: ABL1*
- Leucemia/linfoma linfoblástico B com rearranjo do gene *KMT2A*
- Leucemia/linfoma linfoblástico B com fusão *ETV6 :: RUNX1*
- Leucemia/linfoma linfoblástico B com características semelhantes a *ETV6 :: RUNX1*
- Leucemia/linfoma linfoblástico B com fusão *TCF3 :: PBX1*
- Leucemia/linfoma linfoblástico B com fusão *IGH :: IL3*

Linfoma/leucemia linfoblástica de células B
- Leucemia/linfoma linfoblástico B com fusão *TCF3 :: HLF*
- Leucemia/linfoma linfoblástico B com outras anormalidades genéticas definidas

Fonte: Adaptado de Alaggio, et al, 2022[12]

O tipo de alteração genética mais comum na LLA são as translocações, nas quais partes do DNA de um cromossomo se rompem e se unem a outro, formando genes de fusão. Outro mecanismo de alteração envolve mudanças no número de cromossomos: a hiperdiploidia, quando há aumento do número de cromossomos, e a hipodiploidia, quando há perda em relação aos 46 cromossomos normais. A frequência dessas alterações depende da faixa etária e pode influenciar diretamente o prognóstico[11]. No **Quadro 2**, essas alterações estão organizadas de acordo com a faixa etária e estratificadas conforme o impacto prognóstico.

Quadro 2 – Classificação das translocações e alterações genéticas da LLA-B

Anormalidade	**Alteração genética**	**Frequência nos adultos (%)**	**Frequência nas crianças e adolescentes (%)**	**Prognóstico**
t(1::19)(q23::p13)	TCF3-PBX1	4-5	4-5	Favorável
t(12::21)(p13::q22)	*ETV6::RUNX1*	2	25	Favorável
Hiperdiploidia	-	7	25	Favorável
Cromossomo Ph	*BCR::ABL1*	25	2-4	Desfavorável
BCR-ABL1-like	Várias	10-30	15	Desfavorável
t(v11::q23) [rearranjo MLL]	Rearranjos envolvendo o gene *KMT2A*	10	2-5	Desfavorável

Legenda: t – translocação; p – braço curto do cromossomo; q – braço longo do cromossomo; v – variante; Cromossomo Ph – cromossomo Philadelphia
Fonte: Adaptado de Bhojwani, et al (2015) e Kantarjian, et al (2025)[13,14].

Na LLA-B, além das anormalidades genéticas, outros fatores prognósticos, como idade, contagem de leucócitos no sangue periférico, subtipo imunofenotípico, presença da doença no sistema nervoso central (SNC) e resposta à quimioterapia, são utilizados para estratificar o risco da doença[15–17].

As taxas de cura e de sobrevivência da LLA-B, principalmente em crianças, têm apresentado melhora nas últimas décadas, o que é atribuído aos avanços na compreensão da genética molecular e da patogênese da doença, à incorporação do monitoramento da doença residual mínima (DRM), ao aperfeiçoamento dos algoritmos de tratamento adaptados à classificação de risco, à introdução de novas tecnologias direcionadas e ao uso do transplante alogênico de células progenitoras hematopoiéticas (TCPH)[18].

A remissão completa, desejável após o tratamento, é definida como a presença de menos de 5% de blastos na medula óssea e sinais de recuperação hematopoiética[15]. No entanto, em alguns casos, uma pequena quantidade de blastos residuais (≥ 0,01%) permanece na medula óssea, caracterizando a DRM[15,18–22]. A DRM, reconhecida como um dos fatores de impacto prognóstico, é um parâmetro utilizado na avaliação da resposta terapêutica, sendo monitorada após as fases de indução, de consolidação e em momentos adicionais, de acordo com o regime terapêutico adotado[15,18–20,22].

Ao contrário da remissão completa, a recidiva engloba a presença de 5% ou mais de blastos imunofenotipicamente relacionados à doença na medula óssea ou no sangue periférico, podendo também manifestar-se pelo reaparecimento de sintomas

clínicos e citopenias[23]. Em muitos casos, contudo, a recidiva é precedida pela persistência de DRM positiva, identificada por imunofenotipagem de hemopatias (citometria de fluxo) ou por métodos moleculares, como a reação em cadeia da polimerase (PCR), mesmo na ausência de manifestações clínicas[23–25]. A detecção precoce da DRM possibilita a introdução de imunoterapias, como o blinatumomabe, no tratamento, uma vez que cerca de 30% a 50% dos adultos mantêm DRM positiva após a terapia inicial de indução/consolidação[15,23].

Em outro cenário, a população pediátrica atinge um prognóstico mais favorável, onde mais de 95% alcançam a remissão inicial, e 75% a 85% permanecem livres de doenças após cinco anos, devido à maior tolerância e capacidade metabólica, o que possibilita a administração de doses mais intensas dos quimioterápicos em relação aos adultos[14,26–28]. Contudo, a recidiva ainda ocorre em 15% a 20% das crianças, e sua gravidade é determinada pelo tempo entre o diagnóstico e a recidiva, do local acometido (medula óssea ou tecidos extramedulares, como o SNC) e de características citogenéticas e imunofenotípicas[26]. De acordo com essas características as recidivas em crianças são classificadas em risco padrão ou alto risco. O **Quadro 3** apresenta os critérios considerados na classificação de risco da recidiva em crianças.

Quadro 3 – Definição do tempo até recidiva, em crianças, conforme o grupo Berlin-*Frankfurt-Munster Relapse Study Group e o International study for the treatment of childhood relapsed ALL - IntReALL*

Tempo	Depois do diagnóstico primário	Depois de completar a terapia primária
Muito precoce	< 18 meses	-
Precoce	> 18 meses	< 6 meses
Tardio	-	> 6 meses

Fonte: Adaptado de Locatelli et al., (2012) e Blincyto, (2026)[29,30].

O **Quadro 4** apresenta a classificação de risco da recidiva em crianças contemplando tempo, local e imunofenótipo.

Quadro 4 – Classificação de risco de recidiva, em crianças, segundo o grupo *Berlin-Frankfurt-Münster e o International study for the treatment of childhood relapsed ALL – IntReALL*

Parâmetros	Local de Recidiva		Tempo até recidiva		
	Medula óssea	Extramedular	Muito precoce	Precoce	Tardia
MOI	≥ 25% blastos	-	AR	AR	RP
EMI	-	✓	AR	RP	RP
EMI e MOI combinados	≥ 5% a < 25% de blastos	✓			

Legenda: MOI – Medula Óssea Isolada; EMI – Extramedular Isolada; AR – Alto Risco; RP – Risco Padrão.

Fonte: Adaptado de Parker et al, (2010); Locatelli et al, (2021)[26,31].

A recidiva de alto risco (AR) é a segunda maior causa de mortalidade relacionada ao câncer em crianças e, embora a abordagem terapêutica com quimioterapia agressiva tenha o objetivo de prevenir uma nova recidiva, cerca de 20% das crianças evoluem para óbito devido à resistência ao tratamento ou aos eventos adversos agudos e tardios da quimioterapia[15,26].

Em pacientes pediátricos, na primeira recidiva medular de AR e com positividade para o CD19, o protocolo de tratamento de resgate pode incluir o anticorpo biespecífico blinatumomabe, que tem demonstrado eficácia quando associado à quimioterapia[9,32,33.] Nesses casos, recomenda-se a administração do blinatumomabe no terceiro ciclo de consolidação[26,34]. No âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), o blinatumomabe foi incorporado em 2022 para o tratamento de LLA-B pediátrica, com cromossomo Philadelfia negativo, em primeira recidiva medular de alto risco[33].

No que se refere aos pacientes adultos, o tratamento da LLA-B também envolve múltiplas estratégias, incluindo agentes quimioterápicos e imunoterápicos. Em 2025, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) ampliou a indicação do blinatumomabe para o tratamento de pacientes adultos com LLA-B, cromossomo Philadelphia negativo, que apresentam DRM positiva e alcançaram remissão completa[34]. Assim, quando há remissão total da doença após a quimioterapia, mas a DRM persiste, o blinatumomabe pode ser empregado. Embora a bula contemple o uso do blinatumomabe em um ciclo de indução seguido por três ciclos adicionais de tratamento de consolidação, a recomendação da Conitec considera até dois ciclos de uso[30,34].

Apesar de o cuidado do paciente com LLA-B ocorrer principalmente em serviços especializados, ressalta-se que a Atenção Primária à Saúde (APS), como porta de entrada preferencial e ordenadora do cuidado na Rede de Atenção à Saúde (RAS), 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 para o uso do blinatumomabe no tratamento da leucemia linfoblástica aguda de células B e cromossomo Philadelphia negativo, para pacientes pediátricos e adultos, conforme incorporações para cada indicação no Sistema Único de Saúde.

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

- C91.0 - Leucemia linfoblástica aguda
- C83.5 - Linfoma linfoblástico

Nota: Apesar de a LLA e o linfoma linfoblástico serem entidades nosológicas equivalentes, diferenciando-se somente pelo local primário da doença e sua forma de apresentação, este PU adotará a abreviação LLA para ambas.

3. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da doença pode ser desafiador, por isso é fundamental que o profissional possa identificar e reconhecer marcadores de determinantes sociais como identidade de gênero, de raça, orientação sexual, etnia, questões laborais e iniquidades sociais e econômicas como os indicadores de saúde que podem contribuir ou desenvolver situações de agravos e condições de adoecimento.

A avaliação diagnóstica compreende os seguintes critérios:

- Imunofenotipagem das células blásticas do sangue periférico, medula óssea ou líquor, geralmente com perfil antigênico CD10+ e CD19+, embora em alguns adultos possam ser observados casos CD10-[24,25,35,36].

- Identificação do cromossomo Ph no sangue periférico ou na medula óssea por exame de citogenética convencional ou FISH ou teste molecular[11], conforme disponibilidade do serviço.

Para pacientes pediátricos em primeira recidiva AR deve ser realizada a classificação de risco (**Quadro 4**).

Em todos os pacientes, para determinação da DRM, recomenda-se a realização da imunofenotipagem de hemopatias malignas (por marcador), que envolve a citometria de fluxo, disponível na RAS para todas as faixas etárias[15,26,31].

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes que apresentarem diagnóstico de LLA-B por imunofenotipagem com confirmação da presença da linhagem linfoide sem expressão de antígenos de linhagem mieloide que caracterizem uma leucemia aguda de fenótipo misto, que deve ser diferenciada entre as linhagens B (B derivada, CD19+), **e** cromossomo Philadelphia negativo **e** um dos seguintes critérios:

- Pacientes com idade até 18 anos (19 anos incompletos) com primeira recidiva do tratamento para LLA-B derivada classificada como medular de alto risco após tratamento de primeira linha com quimioterapia de indução, seguida por dois ciclos de quimioterapia de consolidação; **OU**

- Pacientes adultos (18 anos completos ou mais) com doença residual mínima positiva e que atingiram remissão completa.

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes com intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação conhecida ao fármaco ou aos componentes da fórmula (mono-hidrato de ácido cítrico, di-hidrato de trealose, cloridrato de lisina, polissorbato 80 e hidróxido de sódio) serão excluídos do uso do medicamento preconizado neste Protocolo.

Nota: A bula vigente do blinatumomabe informa que há experiência limitada com o medicamento em pacientes com LLA ativa isolada no sistema nervoso central (SNC).

6. TRATAMENTO

6.1. Leucemia Linfoblástica Aguda B Pediátrica em Primeira Recidiva Medular de Alto Risco

No tratamento da LLA-B em primeira recidiva, a quimioterapia intratecal profilática e a avaliação do liquor são preconizadas antes e durante a terapia com blinatumomabe, a fim de prevenir a recidiva de LLA no SNC[18,30,37].

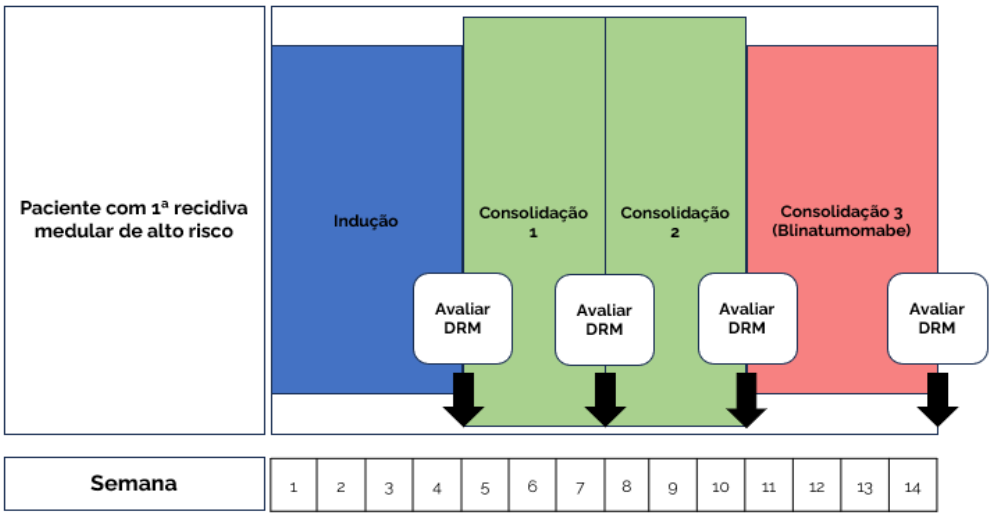
Os esquemas terapêuticos e de resgate para pacientes com primeira recidiva medular AR envolvem esquemas quimioterápicos que antecedem o tratamento com blinatumomabe[11].

Para esses pacientes, é indicado o esquema de quimioterapia de indução seguido de dois ciclos de consolidação. A fase de indução consiste no processo de redução da carga de células leucêmicas para alcançar a remissão, enquanto a fase de consolidação visa a eliminar todas as células leucêmicas remanescentes, prevenindo a recidiva da doença[11].

No terceiro ciclo de consolidação, recomenda-se a administração do blinatumomabe[33]. A avaliação da DRM é necessária para acompanhar a resposta ao tratamento em cada ciclo e orientara decisão terapêutica em momentos-chave do tratamento. As evidências atuais recomendam sua mensuração em marcos clínicos específicos, em vez de monitoramento a cada ciclo, incluindo:[38,39]

- **4ª semana**: ao final do ciclo de indução, com critério de doença residual mínima inferior a 10^{-4} blastos na medula;
- **7ª e 10ª semanas**: ao término do 1º e 2º ciclos de consolidação, mantendo como referência a DRM < 10^{-4};
- **14ª semana**: após o 3º ciclo de consolidação com blinatumomabe, devendo ser realizada nova avaliação, considerada negativa quando < 10^{-4} células blásticas (**Figura 1**).

Figura 1 - Esquema de tratamento para LLA-B na população pediátrica derivada, 1ª recidiva medular de alto risco



Legenda: DRM – Doença Residual Mínima

Fonte: Adaptado de Locatelli et al., (2021), NCCN (2025) e DuVall et al., (2026)[26,38,39].

Os pacientes incluídos deverão ser registrados e acompanhados regularmente por um hospital especializado em oncologia.

6.2. Leucemia Linfoblástica Aguda B, cromossomo Philadelphia negativo, com doença residual mínima positiva em adultos

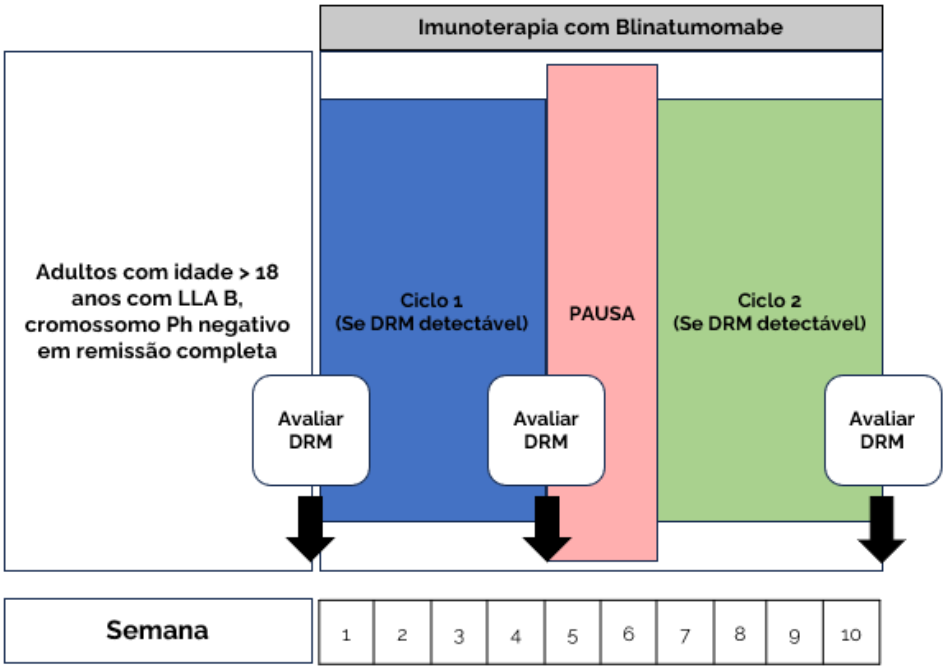
O tratamento da LLA-B em adultos, cromossomo Ph negativo, envolve uma fase intensiva com quimioterapia, que antecede a avaliação pela imunoterapia com blinatumomabe. A quimioterapia é geralmente organizada em ciclos/blocos, que variam de acordo com o protocolo adotado pelo serviço[11].

Ao término da fase intensiva, a equipe médica deve avaliar se o paciente atingiu a remissão completa (menos de 5% de blastos na medula óssea e sinais de recuperação hematopoietica). Nos casos em que não há recuperação hematológica plena — caracterizada pela impossibilidade de atingir contagem de plaquetas > 100.000/µL ou neutrófilos > 1.000/µL —, a resposta pode ser classificada como resposta completa com recuperação hematológica incompleta (CRi)[11,35].

Em alguns casos, mesmo diante da remissão completa, a DRM pode permanecer detectável (≥ 0,01% de blastos na medula ou no sangue periférico). Nessas situações, devido ao maior risco de recidiva, recomenda-se a terapia pós-remissão com blinatumomabe, por até dois ciclos[11,34].

Para avaliação da resposta ao blinatumomabe, a DRM deve ser determinada após o primeiro ciclo de tratamento. Caso permaneça positiva, é indicada a realização de um segundo ciclo, após o intervalo de duas semanas. Ao final do tratamento, a DRM deve ser reavaliada para assegurar a consolidação da remissão (**Figura 2**)[34].

Figura 2 - Esquema de tratamento para LLA-B na população adulta cromossomo Ph negativo em remissão completa com DRM positiva



Legenda: DRM – Doença Residual Mínima

Fonte: Adaptado de RR nº 1014 (2025)[34].

Os pacientes incluídos deverão ser registrados e acompanhados regularmente por um hospital especializado em oncologia.

6.3. Blinatumomabe

O blinatumomabe é um anticorpo biespecífico ativador de células T, que se liga simultaneamente ao complexo proteico CD3, presente na superfície das células T, e à proteína CD19, expresso nas células B[30,40]. Sua atividade antitumoral é policlonal, independente da presença de receptores específicos de células T ou da apresentação de antígenos peptídicos pelas células tumorais, não necessitando do reconhecimento via moléculas de HLA[30].

Ao promover a formação de uma sinapse citolítica entre células T e células tumorais, o blinatumomabe induz a liberação de enzimas proteolíticas capazes de destruir células CD19+, tanto em proliferação quanto em repouso. Além disso, está associado à regulação transitória de moléculas de adesão celular, ao aumento da produção de proteínas citolíticas, à liberação de citocinas inflamatórias e à expansão clonal de células T, culminando na eliminação das células malignas CD19+[30].

Contudo, pode haver limitação no tratamento de LLA ativa no SNC com blinatumomabe e outros sítios extramedulares. Devido ao seu elevado peso molecular, a penetração através da barreira hematoencefálica é restrita. Há evidências de que o padrão de recidiva ou progressão extramedular isolada (particularmente no SNC) pode ocorrer de forma discordante, exigindo triagem clínica rigorosa e tratamento profilático adequado nesses sítios.[41]

6.3.1. Apresentação

- Blinatumomabe: pó liofilizado para solução injetável contendo 38,5 mcg e 10 mL de solução estabilizante intravenosa.

6.3.2. Esquemas de administração

A dose a ser administrada deve ser calculada de acordo com as características de cada paciente, conforme **Quadro 5**. Pacientes com peso ≥ 45 kg devem receber uma dose fixa. Já pacientes com peso menor que 45 kg devem receber dose calculada

segundo sua área de superfície corporal (ASC), até o limite definido. O medicamento deve ser administrado sob infusão intravenosa contínua, à taxa de fluxo constante e em bomba de infusão contínua[26].

Quadro 5 – Dose preconizada de blinatumomabe para tratamento de LLA-B cromossomo Ph negativo

Ciclo	**Dia**	**Paciente com peso < 45 kg**	**Paciente com peso ≥ 45 kg**
	01 – 28	15 mcg/m^2/dia (não exceder 28 mcg/dia)	28 mcg/dia
	29 – 42	Intervalo de 14 dias livres de tratamento	

Legenda: kg – quilograma; mcg – microgramа; m^2 – metro quadrado.

Nota: A) Para pacientes pediátricos com LLA-B em primeira recidiva de alto risco, a administração do blinatumomabe deve ser realizada no 3º ciclo de consolidação.

B) Para pacientes adultos com LLA-B, cromossomo Ph negativo e DRM positiva, recomenda-se a administração do blinatumomabe em até dois ciclos. Não há indicação de ajustes de dose para pacientes com insuficiência renal, hepática, independentemente da idade.

Fonte: Adaptado de Locatelli et al, (2021)[26].

O registro do medicamento recomenda a hospitalização dos pacientes pediátricos com LLA-B em primeira recidiva AR por, no mínimo, 9 dias durante o primeiro ciclo com blinatumomabe e nos primeiros 2 dias a partir do segundo ciclo. Para adultos com LLA-B, cromossomo Ph negativo e DRM positiva, recomenda-se hospitalização por, no mínimo, 3 dias no primeiro ciclo e 2 dias no segundo ciclo. Além disso, recomenda que o paciente seja acompanhado por um profissional de saúde durante todo o período de administração do medicamento. A necessidade de manutenção da internação deve ser avaliada pela equipe profissional responsável pelo paciente[30].

A solução deve ser infundida em bomba de infusão sob fluxo constante. A bomba de infusão deve ser programável, bloqueável, não elastomérica e possuir alarme. Ainda, o blinatumomabe deve ser administrado por cateter com lúmen exclusivo. As bolsas de infusão devem ser infundidas durante tempos de infusão definidos no tópico *Preparo do medicamento*. Ao final da infusão, qualquer solução de blinatumomabe não utilizada no equipo ou bolsa de infusão deve ser descartada[30].

6.3.3. Recomendações de pré medicação

Para crianças e adolescentes com LLA-B em primeira recidiva, recomenda-se a pré-medicação com 5 mg/m^2 de dexametasona até a dose máxima de 20 mg, por via intravenosa (IV), antes do ciclo com blinatumomabe e ao reiniciar uma infusão após uma interrupção de 4 horas ou mais[30].

Nos adultos com LLA-B cromossomo Ph negativo e DRM positiva, a pré-medicação poderá ser realizada com 100 mg de prednisona IV ou dexametasona 16 mg, 1 hora antes da primeira dose de cada ciclo de blinatumomabe[30].

6.3.4. Preparo do medicamento

Todo o preparo do blinatumomabe, da reconstituição à administração, deve estar de acordo com as boas práticas vigentes, com especial atenção à assepsia, já que o medicamento não contém antimicrobianos. O preparo deve ser realizado em fluxo laminar ou câmara de segurança biológica, garantindo a manutenção da esterilidade durante todo o processo[30].

Além do frasco que contém 38,5 mcg de blinatumomabe na forma de pó liofilizado para solução injetável, o medicamento contém um frasco com 10 mL de solução estabilizante IV. Esta solução não deve ser utilizada para reconstituir o blinatumomabe, sua função é garantir a estabilidade do medicamento na bolsa de infusão IV[30].

Instruções para reconstituição[30]:

1) Adicionar 3 mL de água estéril para injetáveis sem conservantes ao longo das paredes do frasco. Não adicionar diretamente sobre o pó liofilizado.

2) Girar suavemente o conteúdo do frasco. Não agitar. Evitar formação de espuma em excesso.

3) A solução deve estar totalmente reconstituída, límpida a discretamente opalescente e de incolor a discretamente amarela. A solução não deve ser utilizada caso se apresente turva ou com precipitado.

4) O volume final após reconstituição será de 3,1 mL. A concentração final será de 12,5 mcg/mL. É importante utilizar esses valores para cálculo de dose e evitar subdose ou sobredose.

Preparo da bolsa de infusão[30]:

1) Adicionar assepticamente 270 mL de cloreto de sódio 0,9% à bolsa de infusão IV vazia. Caso já esteja preenchida, o volume inicial deve ser ajustado para 270 mL, adicionando o que falta ou removendo o excesso de cloreto de sódio 0,9%.

2) Transferir assepticamente 5,5 mL da solução estabilizante IV à bolsa de infusão IV (com cloreto de sódio 0,9%). Misturar delicadamente a bolsa para evitar formação de espuma.

3) Transferir assepticamente o blinatumomabe reconstituído para a bolsa de infusão IV que contém a mistura cloreto de sódio 0,9% + solução estabilizante IV. Misturar delicadamente a bolsa para evitar formação de espuma.

4) Acoplar assepticamente o equipo de infusão compatível à bolsa (de infusão IV preenchida) com o filtro de linha estéril apirogênico e de baixa ligação a proteínas de 0,2 micra.

5) Remover o ar da bolsa. Não preencher o equipo com nenhuma outra solução, a não ser a solução contida dentro da bolsa.

Para o preparo da bolsa e ajuste da taxa de infusão de pacientes com peso superior e inferior a 45kg, deve-se seguir as orientações dos **Quadros 6** e **7**, respectivamente.

Quadro 6 – Preparo da solução e ajuste da taxa de infusão do blinatumomabe para pacientes com peso ≥ 45 kg

Cloreto de sódio 0,9% (volume inicial)			270mL
Solução Estabilizante IV			5,5mL
Dose	**Duração da Infusão**	**Taxa de Infusão**	**Blinatumomabe reconstituído**
28 mcg/dia	24 horas	10 mL/hora	2,6 mL[a]
	48 horas	5 mL/hora	5,2 mL[b]
	72 horas	3,3 mL/hora	8 mL[c]
	96 horas	2,5 mL/hora	10,7 mL[d]

Legenda:IV – intravenoso ; mcg – micrograma; mL – mililitro.

Notas: a. Um frasco de blinatumomabe é necessário para a preparação de todas essas doses.

b. Dois frascos de blinatumomabe são necessários para a preparação da dose de 28 mcg/dia infundida durante 48 horas a uma taxa de 5 mL/hora.

c. Três frascos de blinatumomabe são necessários para a preparação da dose de 28 mcg/dia infundida durante 72 horas a uma taxa de 3,3 mL/hora.

d. Quatro frascos de blinatumomabe são necessários para a preparação da dose de 28 mcg/dia infundida durante 96 horas a uma dose de 2,5 mL/hora.

Fonte: Adaptado de Blincyto (2026)[30].

Quadro 7 – Preparo da solução e ajuste da taxa de infusão do blinatumomabe para pacientes com peso < 45 kg

Cloreto de sódio 0,9% (volume inicial)	270mL
Solução Estabilizante IV	5,5mL

Dose	**Duração da Infusão**	**Taxa de Infusão**	**ASC (m^2)**	**Blinatumomabe reconstituído**
15 mcg/m^2/dia	24 horas	10 mL/hora	1,5 -1,59	2,1 mL[a]
			1,4 – 1,49	2,0 mL[a]
			1,3 – 1,39	1,8 mL[a]
			1,2 – 1,29	1,7 mL[a]
			1,1 – 1,19	1,6 mL[a]
			1,0 – 1,09	1,4 mL[a]
			0,9 – 0,99	1,3 mL[a]
			0,8 – 0,89	1,1 mL[a]
			0,7 – 0,79	1,0 mL[a]
			0,6 – 0,69	0,86 mL[a]
			0,5 – 0,59	0,72 mL[a]
			0,4 – 0,49	0,59 mL[a]
	48 horas	5 mL/hora	1,5 -1,59	4,2 mL[b]
			1,4 – 1,49	3,9 mL[b]
			1,3 – 1,39	3,7 mL[b]
			1,2 – 1,29	3,4 mL[b]
			1,1 – 1,19	3,1 mL[b]
			1,0 – 1,09	2,8 mL[a]
			0,9 – 0,99	2,6 mL[a]
			0,8 – 0,89	2,3 mL[a]
			0,7 – 0,79	2,0 mL[a]
			0,6 – 0,69	1,7 mL[a]
			0,5 – 0,59	1,4 mL[a]
			0,4 – 0,49	1,2 mL[a]
	72 horas	3,3 mL/hora	1,5 -1,59	6,3 mL[c]
			1,4 – 1,49	5,9 mL[c]
			1,3 – 1,39	5,5 mL[d]
			1,2 – 1,29	5,1 mL[d]
			1,1 – 1,19	4,7 mL[d]
			1,0 – 1,09	4,2 mL[d]
			0,9 – 0,99	3,8 mL[d]
			0,8 – 0,89	3,4 mL[d]
			0,7 – 0,79	3,0 mL[d]
			0,6 – 0,69	2,6 mL[a]
			0,5 – 0,59	2,2 mL[a]

Dose	Duração da Infusão	Taxa de Infusão	ASC (m^2)	Blinatumomabe reconstituído
			0,4 – 0,49	1,8 mL[a]
	96 horas	2,5 mL/hora	1,5 -1,59	8,4 mL[e]
			1,4 – 1,49	7,9 mL[e]
			1,3 – 1,39	7,3 mL[e]
			1,2 – 1,29	6,8 mL[e]
			1,1 – 1,19	6,2 mL[e]
			1,0 – 1,09	5,7 mL[e]
			0,9 – 0,99	5,1 mL[f]
			0,8 – 0,89	4,6 mL[f]
			0,7 – 0,79	4,0 mL[f]
			0,6 – 0,69	3,4 mL[f]
			0,5 – 0,59	2,9 mL[f]
			0,4 – 0,49	2,3 mL[a]

Legenda: ASC - área da superfície corporal; mcg – microgramma; m^2 – metro quadrado; mL - mililitro.

Notas: a. Um frasco de blinatumomabe necessário para a preparação de todas essas doses.

b. Dois frascos de blinatumomabe necessários para a preparação da dose de 15 mcg/m^2/dia infundida durante 48 horas a uma taxa de 5 mL/hora para pacientes de ASC superior a 1,09 m^2.

c. Três frascos de blinatumomabe necessários para a preparação da dose de 15 mcg/m^2/dia infundida durante 72 horas a uma taxa de 3,3 mL/hora para pacientes com ASC superior a 1,39 m^2.

d. Dois frascos de blinatumomabe necessários para a preparação da dose de 15 mcg/m^2/dia infundida durante 72 horas a uma taxa de 3,3 mL/hora para pacientes com ASC de 0,70 m2 a 1,39 m^2.

e. Três frascos de blinatumomabe necessários para a preparação da dose de 15 mcg/m^2/dia infundida durante 96 horas a uma taxa de 2,5 mL/hora para pacientes com ASC superior a 0,99 m^2.

f. Dois frascos de blinatumomabe necessários para a preparação da dose de 15 mcg/m^2/dia infundida durante 96 horas a uma taxa de 2,5 mL/hora para pacientes com ASC de 0,50 m2 a 0,99 m^2.

Fonte: Adaptado de Blincyto (2026)[30].

6.3.5. Cuidados com a bomba de infusão e o dispositivo intravenoso

Diante do uso contínuo da bomba de infusão por 24 horas diárias, durante um período de 28 dias, recomenda-se atenção a determinados cuidados, especialmente aos pacientes que receberão a terapia fora do ambiente hospitalar[42]:

- Certificar que o equipo esteja sempre conectado à bomba de infusão;
- Não permitir que o equipo se enrosque ou torça a qualquer momento;
- Não se deitar sobre o equipo;
- Não alterar as configurações da bomba de infusão;
- Não puxar a linha e nem desconectar a bomba de infusão;
- Caso note sangue na linha, primeiramente procurar o serviço de quimioterapia durante o horário de funcionamento e, fora destes, a emergência;
- Se a bomba de infusão parar de funcionar inesperadamente ou se a bolsa de infusão se esvaziar muito rapidamente, entrar em contato com a equipe de enfermagem;

- Manter a bomba de infusão, o equipo e o curativo do cateter sempre secos;
- Antes do banho, proteger/cobrir a bomba de infusão e o curativo do cateter com filme adesivo, evitando contato com a água, conforme a orientação da enfermagem;
- Entrar em contato com a equipe de enfermagem se tiver alguma dúvida sobre o funcionamento da bomba de infusão.

6.3.6. Armazenamento e estabilidade

As condições de armazenamento e o tempo de estabilidade do blinatumomabe estão descritos no **Quadro 8**.

Quadro 8 – Condições de armazenamento e estabilidade do blinatumomabe

Solução	Temperatura	Estabilidade[1]
Conteúdo do frasco lacrado	Entre 2°C e 8°C	60 meses
	30°C	8 horas
Conteúdo do frasco reconstituído	Entre 2°C e 8°C	24 horas
	30°C	4 horas
Conteúdo da bolsa IV (considerar o tempo de infusão)	Entre 2°C e 8°C	10 dias
	30°C	96 horas

Nota: Independentemente da temperatura de armazenamento, deve-se proteger da luz os frascos e bolsas.

Legenda: 1 – Após a data de fabricação

Fonte: Adaptado de Blincyto (2026)[30].

Se a bolsa IV contendo a solução de blinatumomabe para infusão não for administrada dentro dos prazos e temperaturas indicados, ela deverá ser descartada e não deve ser refrigerada novamente.

6.4. Tratamento em populações específicas

Gravidez: a segurança e a eficácia do blinatumomabe não foram estabelecidas em mulheres grávidas. O blinatumomabe é classificado como categoria B de risco devido à limitação de estudos adequados em gestantes, e por não haver dados conclusivos sobre potenciais desfechos relacionados à sua segurança. Dessa forma, mulheres em idade fértil devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e por, no mínimo, 48 horas após a última dose de blinatumomabe[30].

Pessoas idosas: a segurança e a eficácia do blinatumomabe foram semelhantes entre pacientes ≥ 65 anos de idade e pacientes com idade inferior a 65 anos. Entretanto, os pacientes idosos podem apresentar maior vulnerabilidade a eventos neurológicos graves, incluindo a síndrome de liberação de citocinas (SLC) e a síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunes (SNICA), que podem se manifestar como distúrbios cognitivos, encefalopatia ou confusão[30,43,44].

Amamentação: a excreção do blinatumomabe no leite materno não foi estabelecida. Em razão do risco potencial para o lactente, a amamentação deve ser interrompida durante o tratamento e mantida suspensa por, pelo menos, 48 horas após a administração da última dose. Se houver exposição ao blinatumomabe durante a gravidez, os linfócitos B do lactente devem ser monitorados antes de iniciar a administração de vacinas com vírus vivos. Vacinas com vírus vivos podem ser administradas quando os linfócitos B estiverem dentro do intervalo normal[30].

Imunização: a segurança do uso de vacinas de vírus vivos durante ou após o tratamento com blinatumomabe não foi avaliada. Recomenda-se evitar a administração desse tipo de vacina por, no mínimo, duas semanas antes do início da terapia, ao longo de todo o tratamento e até a recuperação dos linfócitos B para valores normais após o último ciclo[30].

Histórico ou doença do SNC pré-estabelecida: A experiência com LLA com envolvimento ativo do SNC ou com histórico de alterações neurológicas é restrita, não permitindo conclusões definitivas quanto à segurança e eficácia nesse subgrupo[30].

6.5. Eventos adversos e interações medicamentosas

O uso do blinatumomabe requer monitoramento pelos profissionais de saúde responsáveis pelo cuidado dos pacientes, devido à possibilidade de ocorrência de reações adversas. Deve-se atentar, sobretudo, para aquelas de maior gravidade e para as mais frequentes, a fim de garantir o cuidado clínico adequado e, quando necessário, a interrupção do tratamento. Em algumas situações, pode ser necessário ajuste terapêutico, conforme descrito no **Quadro 9.**

As reações adversas graves relatadas são: infecções (22,6%), eventos neurológicos (12,2%), neutropenia/neutropenia febril (19,1%), síndrome de liberação de citocinas (2,7%) e síndrome de lise tumoral (0,8%). Além disso, entre as reações adversas mais comuns observadas durante o tratamento destacam-se a pirexia (70,8%), infecções por agente patogênico não identificado (41,4%), reações relacionadas à infusão (33,4%), dor de cabeça (32,7%), anemia (23,3%), trombocitopenia (21,6%), edema (21,4%), neutropenia (20,8%), neutropenia febril (20,4%), erupção cutânea (18,0%), elevação das enzimas hepáticas (17,2%), tosse (15,0%), infecções bacterianas (14,1%), tremor (14,1%), síndrome de liberação de citocinas (13,8%), leucopenia (13,8%), redução dos níveis de imunoglobulinas (13,4%), viroses infecciosas (13,3%), hipotensão (13,0%), dor nas costas (12,5%), calafrios (11,7%), taquicardia (10,6%), insônia (10,4%), dor nas extremidades (10,1%) e infecções fúngicas (9,6%)[30].

Na população pediátrica, os eventos adversos graves notificados com maior frequência foram pirexia (11,4%), neutropenia febril (11,4%), síndrome de liberação de citocinas (5,7%), sepse (4,3%), infecção relacionada com o dispositivo (4,3%), superdosagem (4,3%), convulsões (2,9%), insuficiência respiratória (2,9%), hipoxia (2,9%), pneumonia (2,9%) e falência de múltiplos órgãos (2,9%). Ressalta-se que as reações adversas em pacientes pediátricos tratados com blinatumomabe foram semelhantes às observadas em pacientes adultos, reforçando o perfil de segurança já estabelecido para essa terapia[30].

O blinatumomabe não altera diretamente a atividade do CYP450. No entanto, a elevação transitória das citocinas pode afetar a atividade desse grupo de enzimas. Modelos farmacocinéticos indicam que esse efeito é inferior a 30%, com duração de menos de uma semana, e que a alteração na exposição a substratos sensíveis ao CYP450 não ultrapassa o dobro. Dessa forma, a elevação de citocinas induzida pelo blinatumomabe apresenta baixo potencial para interações medicamentosas clinicamente relevantes[30].

6.6. Critérios de interrupção do tratamento

A interrupção do tratamento com blinatumomabe deve ser decidida pela equipe médica, conforme o protocolo adotado. As principais causas para essa interrupção incluem eventos adversos neurológicos, síndrome de liberação de citocinas, reações à infusão, síndrome de lise tumoral e pancreatite. As orientações sobre a interrupção do tratamento nestas condições clínicas podem ser consultadas no item *Monitoramento*[30].

6.7. Benefícios esperados

O tratamento com blinatumomabe busca os seguintes benefícios:

- **Aumento da sobrevida global (SG) –** intervalo compreendido entre o início do tratamento e o óbito por qualquer causa, independentemente da condição clínica do paciente na última avaliação, incluindo aqueles submetidos ou não ao TCTH e com ou sem ocorrência de recidiva[26,45].

- **Aumento da sobrevida livre de doença (SLD)** – tempo decorrido entre a remissão após o tratamento medicamentoso e a detecção de blastos leucêmicos por citologia, seja no sangue periférico, na medula óssea ou em sítios extramedulares[26,45].

- **Negatividade/redução da doença residual mínima –** a DRM é relacionada à presença de células imaturas remanescentes à quimioterapia ou radioterapia (≥ 0,01% de blastos à nível medular ou periférico), que resulta na recidiva da doença. Geralmente, manifesta-se como uma pequena quantidade de blastos disfuncionais na medula óssea e, mais raramente, no sangue periférico[15,21]. Em pacientes pediátricos, espera-se a redução progressiva da DRM em todas as fases do tratamento, enquanto em adultos o objetivo é alcançar a negatividade da DRM após os ciclos com blinatumomabe[21,34].

6.8. Avaliação da remissão

A remissão completa ocorre quando a presença de blastos na medula for menor que 5% e a hematopoiese estiver em regeneração[15]. A DRM indetectável é definida, por citometria de fluxo, como a ausência de células leucêmicas na medula óssea em nível mínimo de sensibilidade de 10^{-4} após um ciclo de tratamento. Esse ponto de corte pode variar quando se utiliza a técnica de PCR, que apresenta maior sensibilidade[22,26].

6.9. Detecção de falha terapêutica

Na LLA-B pediátrica em primeira recidiva medular de alto risco, considera-se falha terapêutica quando, após o 3º ciclo de consolidação com o uso de blinatumomabe, o paciente apresentar DRM igual ou maior a 10^{-4} blastos[16,22,26].

Já na LLA-B em adultos com doença residual mínima positiva, considera-se falha terapêutica quando, após dois ciclos de uso do blinatumomabe, o paciente apresentar DRM igual ou maior a 10^{-4} blastos[16,22,26,34].

6.10. Critérios de resposta

6.10.1. Leucemia Linfoblástica Aguda B Pediátrica em Primeira Recidiva Medular de Alto Risco

É considerada resposta ao tratamento quando, ao final dos ciclos de indução e dos 1º e 2º ciclos de consolidação, o paciente apresenta DRM $\leq 10^{-3}$ blastos ou quando, ao final do 3º ciclo de consolidação, o paciente apresenta DRM $\leq 10^{-4}$ blastos[19,24,4321,26,45].

6.10.2. Leucemia Linfoblástica Aguda B, cromossomo Philadelphia negativo com doença residual mínima positiva em adultos

Após a administração de blinatumomabe em um ou dois ciclos, considera-se resposta ao tratamento, se o paciente apresentar DRM $\leq 10^{-4}$ blastos[21,34].

7. TRANSPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOÉTICAS ALOGÊNICO (TCPH-ALO)

A indicação de TCPH deve observar o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes vigente e as idades mínima e máxima atribuídas aos respectivos procedimentos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS.

O TCPH é o padrão ouro no tratamento de pacientes com LLA-B cromossomo Ph- e a avaliação da sua indicação deve ser considerada precocemente no planejamento terapêutico. A tipagem do antígeno leucocitário humano (HLA) deve ser considerada nos estágios iniciais em pacientes elegíveis ao TCPH-ALO, incluindo parentes próximos (como irmãos, pais e filhos)[46].

Nota: Durante o tratamento do paciente, deve ser identificado e consultado um centro transplantador para realização do TCPH-ALO posterior ao tratamento com blinatumomabe, garantindo continuidade assistencial.

8. MONITORAMENTO

Diante dos eventos adversos previamente descritos, recomenda-se o monitoramento dos seguintes sinais, sintomas e parâmetros clínicos/laboratoriais durante o uso do blinatumomabe[30,47].

- **Eventos neurológicos**: incluindo a Síndrome de Neurotoxicidade Associada ao Tratamento com Terapias Associadas a Células Imunes Efetoras (ICANS), são monitorados por meio dos sintomas relatados pelos pacientes e pela aplicação diária de escalas padronizadas, como a *Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy* (ICE), que avalia funções cognitivas e linguísticas[30,47]. Há pouca experiência no uso de blinatomumabe em pacientes com histórico de eventos neurológicos. Sugere-se considerar profilaxia de convulsão antes do início do tratamento para pacientes em maior risco, como os pacientes com síndrome de Down[*30*];
- **Infecções graves**: sepse, pneumonia, bacteremia, infecções oportunistas, e infecções relacionadas ao uso do cateter, ameaçadoras à vida ou fatais[30,47];
- **Síndrome de Liberação de Citocinas (SLC):** caracterizada por pirexia, astenia, cefaleia, hipotensão, náusea e alterações laboratoriais como o aumento da bilirrubina total[30,47];
- **Linfohistiocitose hemofagocítica (HLH)/Síndrome semelhante à linfohistiocitose hemofagocítica associada às células imunes efetoras (IEC-HS):** febre, hiperferritinemia, esplenomegalia, coagulopatia com hipofibrinogenemia, citopenias, hemofagocitose e transaminite[30,47];
- **Síndrome da lise tumoral (SLT):** requer o monitoramento da função renal e dos níveis séricos de cálcio[30,47];
- **Neutropenia e neutropenia febril:** frequentemente observadas no momento do diagnóstico e mais prevalentes durante a terapia de indução com blinatumomabe, representam causa significativa de morbimortalidade[1,19]. O monitoramento deve ser realizado por meio da avaliação periódica da contagem de leucócitos e da contagem absoluta de neutrófilos[30,47]. Diante desse cenário, recomenda-se considerar o uso profilático de fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) na fase de indução[1,19], de acordo com protocolos institucionais. Na suspeita de infecção bacteriana, é indicado que a coleta de hemoculturas seja realizada em todos os lúmens de cateter venoso central, garantindo volume adequado e rigorosas técnicas antissépticas[32,48,49]. Além disso, devem ser realizados exames clínicos frequentes e adotadas medidas para prevenir superinfecções fúngicas, considerando os eventos adversos do uso prolongado de antimicrobianos. A decisão sobre o uso de antimicrobianos deve ser individualizada, considerando padrões locais de resistência bacteriana e a epidemiologia vigente, para otimizar a eficácia terapêutica e reduzir riscos[32,50].
- **Alterações metabólicas:** aumento dos níveis séricos de potássio, ácido úrico e fosfato[30,47];
- **Função hepática:** dosagem sérica das enzimas a alanina aminotransferase (ALT), o aspartato aminotransferase (AST), a gama-glutamil transferase (GGT), e a bilirrubina total do sangue antes do início e durante o tratamento[30,47];

- **Pancreatite:** avaliação de dor abdominal intensa localizada no epigástrio, frequentemente irradiando para o dorso, acompanhada de náuseas e vômitos; a dosagem da Proteína C Reativa (PCR) é utilizada para monitorar a gravidade, enquanto amilase e lipase são medidas para confirmar o diagnóstico[30,47];
- **Leucoencefalopatia**: especialmente em pacientes submetidos à irradiação craniana e quimioterapia antileucêmica (incluindo altas doses de metotrexato ou citarabina intratecal)[30,47];
- **Redução de níveis séricos de magnésio e glicose[30,47].**

Os pacientes que apresentarem alguma destas manifestações devem ser avaliados para interrupção ou ajuste terapêutico, conforme descrito no **Quadro 9**.

Quadro 9 – Ocorrência de eventos adversos e critérios de interrupção do tratamento com blinatumomabe

Evento	**Grau***	**Conduta**	
		Paciente com peso ≥ 45 kg	**Paciente com peso < 45 kg**
Síndrome de Liberação de Citocina (SLC)	Grau 3	Interrompa o uso de blinatumomabe até resolução, então reinicie blinatumomabe a 9 mcg/dia. Aumente para 28 mcg/dia após 7 dias caso a toxicidade não recorra.	Interrompa o uso de blinatumomabe até resolução, então reinicie blinatumomabe a 5 mcg/m^2 /dia. Aumente para 15 mcg/m^2/dia após 7 dias caso a toxicidade não recorra.
	Grau 4	Interrompa o uso de blinatumomabe permanentemente.	
Eventos neurológicos, incluindo a Síndrome de Neurotoxicidade Associada a Células Efetoras Imunes (ICANS)	Convulsão	Descontinue o blinatumomabe permanentemente caso ocorra mais de uma convulsão.	
	ICANS grau 2	Considere a administração de corticoides e/ou a realização de outras ações, conforme clinicamente indicado.	
	Eventos neurológicos, incluindo ICANS Grau 3	Interrompa o blinatumomabe até que o evento neurológico seja no máximo Grau 1 (leve) e por pelo menos 3 dias, então reinicie o blinatumomabe a 9 mcg/dia. Aumente para 28 mcg/dia após 7 dias caso a toxicidade não recorra. Para o reinício, pré-medique com 24 mg de dexametasona com redução gradual em 4 dias. Como profilaxia secundária, considere o uso de anticonvulsivante apropriado. Se a toxicidade ocorreu com a dose de 9 mcg/dia, ou se a toxicidade levar mais de 7 dias para se resolver,	Interrompa o blinatumomabe até que o evento neurológico seja no máximo Grau 1 (leve) e por pelo menos 3 dias, então reinicie o blinatumomabe a 5 mcg/m^2/dia. Aumente para 15 mcg/m^2/dias após 7 dias caso a toxicidade não recorra. Considere uso de anticonvulsivante apropriado. Se a toxicidade ocorreu com a dose de 5 mcg/m^2/dia, ou se a toxicidade levar mais de 7 dias para se resolver, interrompa o uso de blinatumomabe permanentemente.

Evento	Grau*	Conduta	
		Paciente com peso ≥ 45 kg	**Paciente com peso < 45 kg**
		interromper o uso de blinatumomabe permanentemente.	
		No caso de ICANS, administre corticoides e mantenha o cuidado de acordo com as diretrizes vigentes	
	Eventos neurológicos, incluindo ICANS Grau 4	Interrompa o uso de blinatumomabe permanentemente. No caso de ICANS, administre corticoides e mantenha o cuidado de acordo com as diretrizes vigentes.	
Outras reações adversas clinicamente relevantes	Grau 3 (excluindo infecções)	Interrompa o uso de blinatumomabe até que a reação adversa seja no máximo Grau 1 (leve), então reinicie o blinatumomabe a 9 mcg/dia. Aumente para 28 mcg/dia após 7 dias se a toxicidade não recidivar.	Interrompa o uso de blinatumomabe até que a reação adversa seja no máximo Grau 1 (leve), então reinicie o blinatumomabe a 5 mcg/m^2/dia. Aumente para 15 mcg/m^2/dia após 7 dias se a toxicidade não recidivar.
	Grau 4	Considere a interrupção de blinatumomabe permanentemente.	

Legenda: *Com base nos Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (CTCAE). Grau 3 é grave, e Grau 4 é de risco à vida; kg = quilograma; mcg = microgramа; m^2 = metro quadrado.

Nota: Não foram conduzidos estudos específicos de farmacocinética que indiquem a necessidade de ajustes de dose em pacientes com insuficiência renal ou hepática. Da mesma forma, não há evidências que justifiquem modificações em indivíduos idosos, uma vez que os dados disponíveis demonstraram perfil de segurança e eficácia comparável ao observado em pacientes com idade inferior a 65 anos.

Fonte: Adaptado de Blincyto (2026)[30].

Além do uso racional do blinatumomabe, o sucesso do tratamento está intrinsecamente ligado ao apoio e à orientação que os cuidadores e responsáveis recebem para os cuidados domiciliares. Por isso, é fundamental que a equipe multidisciplinar esteja preparada para oferecer o suporte necessário, garantindo que o paciente seja bem cuidado no seu domicílio.

8.1. Doença Residual Mínima

O monitoramento da DRM tem como principal objetivo avaliar a resposta ao tratamento após as fases de indução, de consolidação e em momentos adicionais, de acordo com o regime terapêutico indicado. Para esta avaliação, recomenda-se a realização da imunofenotipagem de hemopatias malignas (por marcador), que envolve a citometria de fluxo, disponível na RAS para todas as faixas etárias, método que permite identificar a presença de blastos residuais em níveis microscópicos[15,21].

A detecção da DRM é determinante para se prever o desempenho dos tratamentos já empregados e para a definição de estratégias terapêuticas adicionais. A obtenção de um status de DRM negativa (< 0,01% de blastos na medula ou no sangue periférico) pode estar associada a uma melhora significativa da sobrevida[15,21].

Em todos os pacientes, a DRM deve ser monitorada em todos os ciclos do esquema terapêutico, conforme descrito no tópico *Abordagem terapêutica*[21,34].

Os procedimentos devem ser solicitados conforme avaliação médica e protocolo terapêutico adotado.

9. REGULAÇÃO, CONTROLE E AVALIAÇÃO PELO GESTOR

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

Casos de LLA-B, cromossomo Ph negativo, 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 possuem 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 APS é a principal porta de entrada e a coordenadora do cuidado da RAS, atuando de forma territorializada e próxima às comunidades. Cabe a ela a detecção precoce de sinais e sintomas sugestivos de condições clínicas, relacionados aos fatores de risco e à vulnerabilidade, viabilizando intervenções oportunas e resolutivas. Além do acolhimento e atendimento clínico, a APS promove ações de educação em saúde voltadas a pacientes e familiares, abordando os riscos, a adesão ao tratamento e o reconhecimento de sinais de agravamento. É também o espaço privilegiado para o acompanhamento longitudinal, com monitoramento periódico do controle clínico, ajuste de condutas terapêuticas e identificação de comorbidades que possam impactar a evolução da saúde. Por meio de ações de promoção à saúde, tais como o incentivo à prática de atividade física segura, a alimentação saudável e o controle ambiental, a atenção primária contribui para minimizar ou eliminar fatores de risco que determinam a patogênese, prevenir o agravamento de doenças e melhorar a qualidade de vida das pessoas.

A organização e a regulação dos fluxos de encaminhamento para a atenção especializada devem assegurar que casos de maior complexidade, suspeitas diagnósticas ou demandas por terapias específicas sejam avaliados em tempo oportuno. A articulação com os demais pontos da Rede de Atenção à Saúde fortalece a coordenação do cuidado, promove o uso racional dos recursos e contribui para melhores desfechos clínicos.

Assim, o fortalecimento da APS no cuidado das condições de saúde amplia o acesso, qualifica a resolutividade e consolida uma abordagem integral, contínua e centrada na pessoa, em consonância com as diretrizes nacionais e a organização da rede assistencial.

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

O Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. A exceção é feita ao mesilato de imatinibe para a quimioterapia do tumor do estroma gastrointestinal (GIST), da leucemia mieloide crônica e da leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo; do nilotinibe e do dasatinibe para a quimioterapia da leucemia mieloide crônica; do rituximabe para a poliquimioterapia

do linfoma folicular e do linfoma difuso de grandes células B; e dos trastuzumabe e pertuzumabe para a quimioterapia do carcinoma de mama, que são adquiridos pelo Ministério da Saúde e fornecidos aos hospitais habilitados em oncologia no SUS, por meio das secretarias estaduais de saúde. Os procedimentos quimioterápicos da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS ("Tabela do SUS") não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais as terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados pelo SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento.

Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento de medicamento antineoplásico é do hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

Os procedimentos diagnósticos (Grupo 02 e seus vários subgrupos – clínicos, cirúrgicos, laboratoriais e por imagem), radioterápicos e quimioterápicos (Grupo 03, Subgrupo 01) e cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos cirúrgicos por especialidades e complexidade) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS podem ser acessados, por código ou nome do procedimento e por código da CID-10 para a respectiva neoplasia maligna, no SIGTAP − Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp), com versão mensalmente atualizada e disponibilizada.

A indicação de TCPH deve observar o vigente Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes e as idades mínima e máxima atribuídas aos respectivos procedimentos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS.

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

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

Os resultados de todos os casos de LLA-B, cromossomo Ph negativo, submetidos a TCPH mieloablativo halogênico aparentado ou não aparentado de medula óssea, de sangue periférico ou de sangue de cordão umbilical deverão ter sua evolução registrada no REREME a cada três meses até completar pelo menos 1 (um) ano da realização do transplante.

10. REFERÊNCIAS

1. Basquiera AL, Seiwald MC, Best Aguilera CR, et al. Expert Recommendations for the Diagnosis, Treatment, and Management of Adult B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Latin America. *JCO Glob Oncol*. Epub ahead of print May 2023. DOI: 10.1200/GO.22.00292.
2. Azevedo-Silva F, Reis R de S, de Oliveira Santos M, et al. Evaluation of childhood acute leukemia incidence and underreporting in Brazil by capture-recapture methodology. *Cancer Epidemiol* 2009; 33: 403–405.
3. Canto M, Ferreira J, Rosa F, et al. PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA LEUCEMIA LINFOIDE NO BRASIL. *Hematol Transfus Cell Ther* 2023; 45: S163.

4. Martins LFL, Chaves GV, Oliveira JFP, et al. Perfil Epidemiológico da Incidência de Câncer no Brasil e Regiões: Estimativas para o Triênio 2026-2028. *Revista Brasileira de Cancerologia*; 72. Epub ahead of print 3 February 2026. DOI: 10.32635/2176-9745.RBC.2026v72n2.5587.
5. Observatório de Oncologia. Indicadores de oncologia em geral , https://observatoriodeoncologia.com.br/indicadores/2024/indicadores-de-oncologia-em-geral/ (2024, accessed 18 March 2026).
6. Pui C-H, Evans WE. Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine* 2006; 354: 166–178.
7. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *New England Journal of Medicine* 2015; 373: 1541–1552.
8. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394–424.
9. Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2020; 105: 2524–2539.
10. Roberts KG, Mullighan CG. The Biology of B-Progenitor Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2020; 10: a034835.
11. ABRALE. Manual - Tudo sobre a Leucemia Linfoide Aguda . 2019; 48.
12. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36: 1720–1748.
13. Bhojwani D, Yang JJ, Pui C-H. Biology of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Clin North Am* 2015; 62: 47–60.
14. Kantarjian H, Jabbour E. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: 2025 Update on Diagnosis, Therapy, and Monitoring. *Am J Hematol* 2025; 100: 1205–1231.
15. Horton T, Steuber C. Risk group stratification and prognosis for acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma in children and adolescents, https://www.uptodate.com/contents/prognostic-factors-and-risk-group-stratification-for-acute-lymphoblastic-leukemia-lymphoblastic-lymphoma-in-children-and-adolescents (2019, accessed 18 May 2026).
16. Brown PA, Shah B, Advani A, et al. Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2021; 19: 1079–1109.
17. Stelljes M, Marks DI, Giebel S. Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies* 2024; 649–657.
18. Brown P, Inaba H, Annesley C, et al. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2020; 18: 81–112.
19. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2016; 27: v69–v82.
20. Short NJ, Jabbour E, Albitar M, et al. Recommendations for the assessment and management of measurable residual disease in adults with acute lymphoblastic leukemia: A consensus of North American experts. *Am J Hematol* 2019; 94: 257–265.
21. Kruse A, Abdel-Azim N, Kim HN, et al. Minimal Residual Disease Detection in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Int J Mol Sci*; 21. Epub ahead of print 1 February 2020. DOI: 10.3390/IJMS21031054.
22. Dekker SE, Leonard J, Muffly L. SOHO State of the Art Updates and Next Questions: Measurable Residual Disease in Acute Lymphoblastic Leukemia - Optimization and Innovation in 2022 and Beyond. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2022; 22: 878–882.

23. Kantarjian H, Aldoss I, Jabbour E. Management of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Review. *JAMA Oncol* 2025; 11: 771–778.
24. Ikoma-Colturato MRV, Bertolucci CM, Conti-Spilari JE, et al. Multicentric standardization of minimal/measurable residual disease in B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia using next-generation flow cytometry in a low/middle-level income country. *Br J Haematol* 2023; 200: 381–384.
25. Valerio Ikoma-Colturato MR, Furtado FM, de Oliveira E, et al. How I Investigate Measurable Residual Disease in B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia After Therapy With Bi-Specific Monoclonal Antibodies and 19CAR-T Cells. *Int J Lab Hematol* 2025; 47: 398–406.
26. Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, et al. Effect of Blinatumomab vs Chemotherapy on Event-Free Survival Among Children With High-risk First-Relapse B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; 325: 843–854.
27. Brady SW, Roberts KG, Gu Z, et al. The genomic landscape of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2022; 54: 1376–1389.
28. Lee SHR, Yang W, Gocho Y, et al. Pharmacotypes across the genomic landscape of pediatric acute lymphoblastic leukemia and impact on treatment response. *Nat Med* 2023; 29: 170–179.
29. Locatelli F, Schrappe M, Bernardo ME, et al. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2012; 120: 2807–2816.
30. Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda. BLINCYTO® (Blinatumomabe). *Bula de Medicamento*.
31. Parker C, Waters R, Leighton C, et al. Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3): An open-label randomised trial. *The Lancet* 2010; 376: 2009–2017.
32. Podpeskar A, Crazzolara R, Kropshofer G, et al. Supportive methods for childhood acute lymphoblastic leukemia then and now: A compilation for clinical practice. *Front Pediatr*; 10. Epub ahead of print 12 September 2022. DOI: 10.3389/FPED.2022.980234.
33. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IEstratégicosD de G e I de T em Saúde. Blinatumomabe para leucemia linfoblástica aguda (LLA) B derivada pediátrica em primeira recidiva medular de alto risco — Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC. 2022; 72.
34. Brasil. Ministério da Saúde S de CT e I do CE-I da S-SD de G e I de T em S de A de T em SC. Relatório de Recomendação No 1014 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec): Blinatumomabe no tratamento de pacientes adultos com leucemia linfoblástica aguda de células B, cromossomo Philadelphia negativo, com doença residual. . 2025; 86.
35. Gökbuget N, Boissel N, Chiaretti S, et al. Diagnosis, prognostic factors, and assessment of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel. *Blood* 2024; 143: 1891–1902.
36. Farias MG, Castro SM de. Diagnóstico laboratorial das leucemias linfóides agudas. *J Bras Patol Med Lab* 2004; 40: 91–98.
37. Hatta Y, Hayakawa F, Yamazaki E. JSH practical guidelines for hematological malignancies, 2018: I. leukemia-3. acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma (ALL/LBL). *Int J Hematol* 2020; 112: 439–458.
38. NCCN. Acute Lymphoblastic Leukemia. *Guidelines for Patients* 2025; 1–76.
39. DuVall AS, McNeer J, Cheung MC, et al. ASH 2026 Guidelines for Frontline Management of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adolescents and Young Adults. *Blood Adv*. Epub ahead of print 11 February 2026. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021006469.
40. Einsele H, Borghaei H, Orlowski RZ, et al. The BiTE (bispecific T-cell engager) platform: Development and future potential of a targeted immuno-oncology therapy across tumor types. *Cancer* 2020; 126: 3192–3201.

41. Aldoss I, Otoukesh S, Zhang J, et al. Extramedullary disease relapse and progression after blinatumomab therapy for treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2022; 128: 529–535.
42. A.C.Carmargo Cancer Center. Orientações para pacientes: Imunoterapia - Blinatumomabe . 2021; 17.
43. Shimony S, Luskin MR. SOHO State of the Art Updates and Next Questions | Approach to Older Adults With Phildadelphia-Chromosome Negative Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2024; 24: 133–140.
44. Jabbour E, Haddad FG, Kantarjian H. Treatment of Older Patients With ALL. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*; 45. Epub ahead of print June 2025. DOI: 10.1200/EDBK-25-473298.
45. Locatelli F, Eckert C, Hrusak O, et al. Blinatumomab overcomes poor prognostic impact of measurable residual disease in pediatric high-risk first relapse B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*; 69. Epub ahead of print 1 August 2022. DOI: 10.1002/PBC.29715.
46. Larson RA, Connor RF. Induction therapy for Philadelphia chromosome negative acute lymphoblastic leukemia in adults. . *UpToDate*.
47. European Public Assessment Report. Blicynto - Medicine overview , https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/blincyto-epar-product-information_pt.pdf (2025).
48. Meryk A, Kropshofer G, Bargehr C, et al. Which Type of Empiric Antibiotic Therapy is Appropriate? A 20-Year Retrospective Study of Bloodstream Infections in Childhood Cancer. *Infect Dis Ther* 2021; 10: 789–800.
49. Huber S, Hetzer B, Crazzolara R, et al. The correct blood volume for paediatric blood cultures: a conundrum? *Clinical Microbiology and Infection* 2020; 26: 168–173.
50. Sasse EC, Sasse AD, Brandalise SR, et al. Colony stimulating factors for prevention of myelosupressive therapy induced febrile neutropenia in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Cochrane Database Syst Rev*; 2005. Epub ahead of print 20 July 2005. DOI: 10.1002/14651858.CD004139.PUB2.

APÊNDICE 1

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Atualização do Protocolo de Uso após incorporação de blinatumomabe para adultos com leucemia linfoblástica aguda de células B, cromossomo Philadelphia negativo, com doença residual mínima positiva no SUS - versão 2025

1. Escopo e finalidade do Protocolo

O objetivo desta atualização do Protocolo de Uso (PU) do blinatumomabe no tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda de células B e cromossomo Philadelphia negativo foi ampliar o uso de blinatumomabe, incorporado ao SUS conforme Portaria SECTICS/MS nº 51/2025 e o Relatório de Recomendação nº 1014, de julho de 2025.

Considerando a versão do PU do binatumomabe para Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) B Derivada Pediátrica em Primeira Recidiva Medular de Alto Risco publicada por meio da Portaria Conjunta SAES-SCTIE/MS nº 33, de 2023, esta atualização rápida focou na ampliação do uso de blinatumomabe no âmbito do SUS.

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

A proposta de atualização do PU do blinatumomabe no tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda de células B e cromossomo Philadelphia negativo foi apresentada na 133ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em 10 de fevereiro 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

Considerando a versão do PU do Blinatumomabe para Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) B Derivada Pediátrica em Primeira Recidiva Medular de Alto Risco publicada por meio da Portaria Conjunta SAES-SCTIE/MS nº 33, de 2023, esta atualização rápida teve foco na ampliação do uso de blinatumomabe para adultos com Leucemia Linfoblástica Aguda de células B, cromossomo Philadelphia negativo, com doença residual mínima positiva.

As evidências e pergunta de pesquisa avaliadas no momento da incorporação de blinatumomabe, incluído nesta atualização, encontram-se no Relatório de Recomendação nº 1014/2025, disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2025/relatorio_blinatumomabe_drm.pdf

Processo de atualização do Protocolo de Uso de Blinatumomabe

Para a atualização do documento, foi realizada uma busca sistemática por diretrizes clínicas nacionais e internacionais publicadas nos últimos cinco anos (2021-2025). A estrutura da pergunta de pesquisa de acordo com o acrônimo PICAR (população, intervenção, comparador, atributos das diretrizes clínicas e recomendações) está descrita no **Quadro A**.

Quadro A - Pergunta PICAR (população, intervenção, comparador, atributos das diretrizes clínicas e recomendações)

População	Pacientes adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B, cromossomo Philadelphia negativo, com doença residual mínima positiva
Intervenção	Blinatumomabe
Comparador	Quimioterapia convencional ou outro tratamento ativo
Atributos das diretrizes	Diretrizes clínicas elaboradas com base em revisão sistemática da literatura
Recomendações	Recomendações sobre a utilização do blinatumomabe no tratamento de pacientes adultos com LLA de células B, cromossomo Philadelphia negativo, com doença residual mínima positiva

Fonte: autoria própria

Métodos e resultado da busca:

Com base na pergunta PICAR definida, foi realizada a busca nas seguintes bases de dados: MEDLINE (via Pubmed), Embase, LILACS (via BVS) e Scielo. As estratégias de busca para cada base estão descritas no **Quadro B**. Todas as buscas foram conduzidas em 01/09/2025.

Quadro B - Estratégia de busca, de acordo com a base de dados, para identificação de diretrizes clínicas sobre o uso de blinatumomabe

Base	Estratégia (01/09/2025)	Resultados
MEDLINE (via Pubmed)	(((((("blinatumomab" [Supplementary Concept]) OR (blinatumomab[Title/Abstract])) OR (Blincyto[Title/Abstract])) OR (MT-103 antibody[Title/Abstract])) OR (antibody MT-103[Title/Abstract])) OR (MEDI-538[Title/Abstract])) AND (((((((("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]) OR (Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma[Title/Abstract])) OR (Acute Lymphoblastic Leukemia[Title/Abstract])) OR (Acute Lymphoid Leukemia[Title/Abstract])) OR (Leukemia, Acute Lymphoblastic[Title/Abstract])) OR (Acute Lymphoblastic Leukemia[Title/Abstract])) OR (Lymphoblastic Leukemia, Acute, Adult[Title/Abstract])) OR (Leukemia, Lymphoblastic, Acute, Philadelphia-Positive[Title/Abstract])))) AND ("Guideline" [Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[Mesh] OR Guidelines as Topic OR "Practice Guideline" [Publication Type] OR Practice Guideline OR "Health Planning Guidelines"[Mesh] OR Health Planning Guidelines OR Guidelines as Topics OR Clinical Practice Guideline OR "Clinical Protocols"[Mesh] OR Protocol, Clinical OR Clinical Protocol OR Protocols, Clinical OR Treatment Protocols OR Treatment Protocol OR Protocols, Treatment OR Clinical Research Protocol OR Research Protocols, Clinical OR Protocols, Clinical Research OR Research Protocol, Clinical OR Clinical Research Protocols OR Protocol, Clinical Research OR "Consensus"[Mesh] OR Consensus OR "Consensus Development Conference, NIH" [Publication Type] OR "Consensus Development Conference" [Publication Type] OR "Consensus Development Conferences, NIH as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Standard of Care"[Mesh] OR Standard of Care OR Care Standard OR Care Standards OR Standards of Care)	127

Base	Estratégia (01/09/2025)	Resultados
Embase	('acute lymphoblastic leukemia'/exp OR 'calla-positive leukaemia' OR 'calla-positive leukemia' OR 'l1 acute lymphocytic leukaemia' OR 'l1 acute lymphocytic leukemia' OR 'l2 acute lymphocytic leukaemia' OR 'l2 acute lymphocytic leukemia' OR 'acute lymphatic leukaemia' OR 'acute lymphatic leukemia' OR 'acute lympho-blastic leukemia' OR 'acute lymphoblastic leukaemia' OR 'acute lymphoblastic leukemia' OR 'acute lymphoblastic leukemia/lymphoma' OR 'acute lymphoblastic leukemias' OR 'acute lymphocyte leukaemia' OR 'acute lymphocyte leukemia' OR 'acute lymphocytic leukaemia' OR 'acute lymphocytic leukemia' OR 'acute lymphoid leukaemia' OR 'acute lymphoid leukemia' OR 'leukaemia, calla-positive' OR 'leukaemia, acute lymphatic' OR 'leukaemia, acute lymphoblastic' OR 'leukaemia, lymphocytic, acute' OR 'leukaemia, lymphocytic, acute, l1' OR 'leukaemia, lymphocytic, acute, l2' OR 'leukaemia, null-cell' OR 'leukemia, calla-positive' OR 'leukemia, acute lymphatic' OR 'leukemia, acute lymphoblastic' OR 'leukemia, lymphocytic, acute' OR 'leukemia, lymphocytic, acute, l1' OR 'leukemia, lymphocytic, acute, l2' OR 'leukemia, null-cell' OR 'lymphatic leukaemia, acute' OR 'lymphatic leukemia, acute' OR 'lymphoblastic leukaemia, acute' OR 'lymphoblastic leukemia, acute' OR 'null-cell leukaemia' OR 'null-cell leukemia') AND ('blinatumomab'/exp OR 'amg 103' OR 'amg103' OR 'blinatumomab' OR 'blincyto' OR 'medi 538' OR 'medi538' OR 'mt 103' OR 'mt103') AND ('practice guideline'/exp OR 'guidelines' OR 'guidelines as topic' OR 'practice guideline' OR 'practice guidelines' OR 'practice guidelines as topic') AND ([embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)) (AND ('article'/it OR 'review'/it)) AND (2021:py OR 2020:py OR 2022:py OR 2023:py OR 2025:py)	17
LILACS (via BVS)	(mh:("Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras" OR "Leucemia Linfoblástica" OR "Leucemia Linfocítica Aguda" OR "Leucemia Linfoide Aguda" OR "Linfoma Linfoblástico" OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma" OR "Acute Lymphoblastic Leukemia" OR "Acute Lymphocytic Leukemia" OR "Leukemia, Lymphoblastic, Acute, Philadelphia-Positive" OR "Lymphoblastic Leukemia, Acute, Adult" OR "Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras" OR "Leucemia Linfoblástica" OR "Leucemia Linfocítica Aguda")) AND (blinatumomabe OR blinatumomab) AND db:("LILACS") AND instance:"lilacsplus"	3
Scielo	(blinatumomab) AND (Acute Lymphoblastic Leukemia)	3

Fonte: autoria própria

A elegibilidade foi avaliada em duas etapas por dois revisores independentes. A primeira etapa consistiu na avaliação de título e resumo de cada estudo, utilizando a plataforma Rayyan®[2]. Na segunda etapa, realizou-se a leitura de texto completo, mantendo-se diretrizes clínicas que abordassem a utilização de blinatumomabe no tratamento de pacientes adultos com leucemia linfoblástica aguda de células B, cromossomo Philadelphia negativo, com doença residual mínima positiva. As divergências, quando necessário, foram discutidas até chegar a um consenso ou discutidas com um terceiro pesquisador.

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

Inclusão:

- Diretrizes clínicas que abordem o uso de blinatumomabe no tratamento de pacientes adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B, cromossomo Philadelphia negativo, com doença residual mínima positiva;
- Diretrizes que considerem como comparadores: quimioterapia convencional ou qualquer tratamento ativo;
- Diretrizes clínicas elaboradas com base em revisão sistemática da literatura, explicitando a metodologia utilizada;
- Publicações disponíveis em inglês, espanhol ou português.

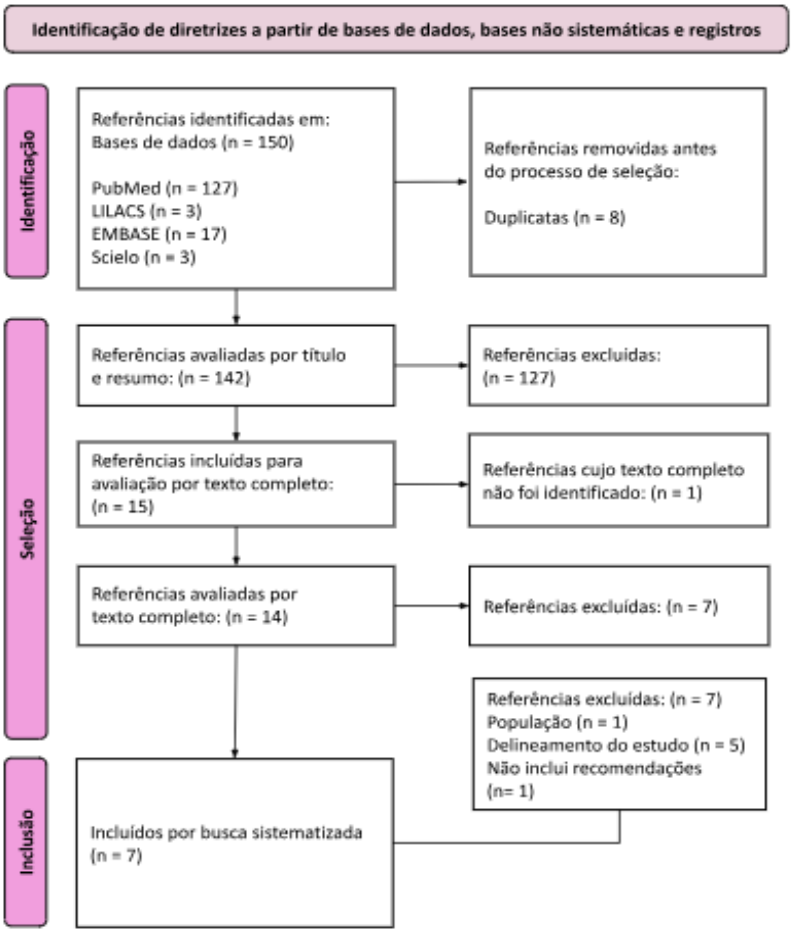
Exclusão:

- Diretrizes cujos textos não estejam disponíveis publicamente ou que requerem acesso pago, caso não sejam obtidas por outros meios oficiais;
- Documentos de opinião de especialistas ou consensos não estruturados que não descrevam metodologia explícita de busca e avaliação da evidência científica.

Resultados da busca:

Foram identificadas 150 publicações. Após o processo de exclusão de duplicatas e de elegibilidade por título e resumo, 15 referências foram selecionadas para avaliação por texto completo. Após a leitura completa dos textos, foram incluídas nesta avaliação sete publicações. A **Figura A**, adaptada do modelo de fluxograma disponibilizado pela plataforma PRISMA, resume os resultados do processo de elegibilidade e o **Quadro C** apresenta as referências excluídas na elegibilidade por leitura de texto completo com os seus respectivos motivos de exclusão.

Figura A - Fluxograma de seleção de diretrizes clínicas sobre o blinatumomabe



Fonte: adaptado de Page et al. (2021)[3].

Diante das especificidades encontradas na literatura, foi realizada uma busca manual complementar com a finalidade de identificar materiais que não haviam sido localizados. Dessa forma, foram acrescentadas 41 referências adicionais.

Quadro C - Estudos excluídos na fase de elegibilidade por leitura de texto completo e motivo da exclusão

Documento não emite recomendações
BERNHARDT, Melanie B. et al. Blinatumomab use in pediatric ALL: taking a BiTE out of preparation, administration and toxicity challenges. Journal of Oncology Pharmacy Practice, v. 27, n. 2, p. 376-388, 2021.
Documento não emite recomendações para a população de interesse
MATHEWS, Vikram et al. Management of B-cell lineage acute lymphoblastic leukemia: expert opinion from an Indian panel via Delphi consensus method. Frontiers in Oncology, v. 13, p. 1171568, 2023.
Delineamento do estudo
BETANCUR NOSSA, Diego Fernando. Cuidados a la persona con cáncer y neutropenia. 2023. Tese de Doutorado. Universidad Nacional de Colombia.
DARRAH, Justin; SUN, Weili. Current Management and New Developments in the Treatment of ALL. In: Biology and Treatment of Leukemia and Bone Marrow Neoplasms. Cham: Springer International Publishing, 2021. p. 75-96.
KOTECHA, Rishi S. Updates in infant acute lymphoblastic leukemia and the potential for targeted therapy. Hematology, v. 2022, n. 1, p. 611-617, 2022.
SENAPATI, Jayastu et al. SOHO state of the art updates and next questions| Next questions: acute lymphoblastic leukemia. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia, v. 24, n. 6, p. 333-339, 2024.
ZUPANEC, Sue; BEAUCHEMIN, Melissa; RAU, Rachel E. Navigating B-ALL in the Era of Blinatumomab. American Society of Clinical Oncology Educational Book, v. 45, n. 3, p. e472778, 2025.

Fonte: autoria própria.

4. Consulta Pública

A Consulta Pública nº 29/2026, do Protocolo de Uso do blinatumomabe no tratamento da leucemia linfoblástica aguda de células B e cromossomo Philadelphia negativo, recebeu 229 contribuições durante o período de 08 de abril a 27 de abril de 2026. Foram enviados 12 anexos. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec em https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/contribuicoes/2026/contribuicao-cp-29-2026-pu-blinatumomabe-leucemia-linfoblastica-aguda

5. Equipe de elaboração e partes interessadas

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

Declaração e Manejo de Conflitos de Interesse

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

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

Perguntas	**Respostas**	**Caso tenha respondido sim, informar:**
1. Considerando o tema, responda: você, seu cônjuge ou familiar de até 2° grau (pais, filhos, avós, netos ou irmãos):		
a. Possui diagnóstico da doença?	( ) Sim ( ) Não	Quem possui o diagnóstico (se é você ou qual seu vínculo com a pessoa diagnosticada).
b. Já fez, faz ou pretende usar alguma tecnologia relacionada ao tema ou tem expectativa de benefício direto com o tema?	( ) Sim ( ) Não	Se faz uso atualmente ou quando fez o uso; e quem fez ou faz uso da tecnologia (se é você ou qual seu vínculo com a pessoa que faz ou fez uso da tecnologia em avaliação).
c. Participa ou participou de associação de pacientes ou sociedade médica relacionada à condição clínica no tema?	( ) Sim ( ) Não	Nome da associação de pacientes ou sociedade médica; quem participa ou participou (se é você ou qual seu vínculo com o membro da associação); e se participa atualmente ou nos últimos 24 meses.
d. Participa ou participou de associação de pacientes ou sociedade médica relacionada à condição clínica em análise as quais recebem recursos da empresa detentora do registro de tecnologia no tema?	( ) Sim ( ) Não	Nome da associação de pacientes ou sociedade médica; quem participa ou participou (se é você ou qual seu vínculo com o membro da associação); e se participa atualmente ou nos últimos 24 meses.
e. Recebe ou recebeu doação de empresa detentora do registro de tecnologia relacionada no tema?	( ) Sim ( ) Não	Quem recebeu a doação (se foi você ou qual seu vínculo com quem recebeu), o nome da empresa e quando foi realizada a doação.
f. Participa ou participou de pesquisa clínica primária relacionada direta ou indiretamente ao tema?	( ) Sim ( ) Não	Quem participa ou participou da pesquisa (se foi você ou qual seu vínculo com o participante), se a pesquisa está em andamento ou quando foi e quais são as tecnologias e a condição clínica analisadas pela pesquisa.
2. Considerando o tema, responda: você, seu cônjuge ou familiar de até 2° grau (pais, filhos, avós, netos ou irmãos), atualmente ou nos últimos 24 meses:		
a. Participou de congressos, simpósios, palestras, ou demais eventos, referentes ao tema em avaliação, mas sem apoio financeiro da empresa detentora do registro de tecnologia no tema	( ) Sim ( ) Não	Tipo de conflito e quem possui o conflito (se é ou foi você ou qual seu vínculo com a pessoa)
b. Atua profissionalmente ou possui participação acionária ou investimentos financeiros diretos em empresa que fabrica, comercializa ou concorre com produtos relacionados à atividade fim da organização e possui interesses diretos no tema?	( ) Sim ( ) Não	Tipo do conflito, o nome da empresa e quem possui o conflito (se é ou foi você ou qual seu vínculo com a pessoa).
c. Recebe ou recebeu honorários periódicos para prestação de consultoria ou palestras de empresa	( ) Sim ( ) Não	Tipo de conflito, o nome da empresa e quem possui o conflito (se é ou foi você ou qual seu vínculo com a pessoa).

Perguntas	Respostas	Caso tenha respondido sim, informar:
detentora do registro de tecnologia para a condição de saúde?		
d. Recebe ou recebeu financiamento de empresa com interesse comercial no tema (empresa detentora do registro de tecnologia para a condição de saúde)?	( ) Sim ( ) Não	Quem possui o conflito (se é ou foi você ou qual seu vínculo com a pessoa) e o nome da empresa ou origem do financiamento.
e. Possui ou possuiu cargo de gestão ou representação em empresa detentora do registro de tecnologia para a condição de saúde?	( ) Sim ( ) Não	Quem possui o conflito (se é ou foi você ou qual seu vínculo com a pessoa), o cargo e o nome da empresa.
f. Possui ou possuiu patente ou royalties de tecnologia para a condição de saúde?	( ) Sim ( ) Não	Quem possui o conflito (se é ou foi você ou qual seu vínculo com a pessoa), a tecnologia com patente ou royalties.
g. Recebe ou recebeu suporte financeiro ou fomento à pesquisa ou financiamento para redação de artigos ou editoriais provenientes de empresa detentora do registro de tecnologia relacionada ao tema?	( ) Sim ( ) Não	Quem possui o conflito (se é ou foi você ou qual seu vínculo com a pessoa) e o nome da empresa ou origem do financiamento e atividade de destino do financiamento.
h. Recebe ou recebeu apoio financeiro de viagens (para curso, viagem, entre outros eventos) de empresa interessada no tema?	( ) Sim ( ) Não	Tipo de conflito e quem possui o conflito (se é ou foi você ou qual seu vínculo com a pessoa)
3. Há algum outro fato ou situação não elencada anteriormente que possa interferir na imparcialidade das suas atividades desenvolvidas no âmbito da Conitec?	( ) Sim ( ) Não	Descrever a situação.

6. Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - Relatório de Recomendação n° 1014 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec): Blinatumomabe no tratamento de pacientes adultos com leucemia linfoblástica aguda de células B, cromossomo Philadelphia negativo, com doença residual. 2025. p. 86. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2025/relatorio_blinatumomabe_drm.pdf
2. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. Vol. 5, Systematic Reviews. 2016. p. 210.
3. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ [Internet]. 29 de março de 2021 [citado 8 de julho de 2025];372. Disponível em: https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71

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 nº 1107/2026	Ampliação do escopo para incluir pacientes adultos	Blinatumomabe para pacientes adultos com leucemia linfoblástica aguda de células B, cromossomo Philadelphia negativo, com doença residual mínima positiva, que atingiram a remissão completa, conforme Protocolo do Ministério da Saúde [Portaria SECTICS/MS nº 51/2025; Relatório de Recomendação nº 1014/2025].	Blinatumomabe para pacientes adultos com leucemia linfoblástica aguda de células B, cromossomo Philadelphia negativo e com doença recidivada ou refratária [Portaria SECTICS/MS nº 52/2025; Relatório de Recomendação nº 1013/2025]
Portaria Conjunta SAES-SECTICS/MS nº 33/2023 [Relatório de Recomendação nº 806/2023]	Primeira versão da diretriz	Blinatumomabe para leucemia linfoblástica aguda (LLA) B derivada pediátrica em primeira recidiva medular de alto risco [Portaria SCTIE/MS nº 51/2022; Relatório de Recomendação nº 725/2022].	