

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA DO ADULTO

Já se encontra em vigor a **Portaria Conjunta n.º 4, de 1 de março de 2021**, da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES) e da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) do Ministério da Saúde, que aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Leucemia Mieloide Crônica (LMC) do Adulto.

Destacam-se alguns pontos relevantes. A saber:

“A LMC ocorre em três fases distintas: crônica (FC), de transformação ou acelerada (FT) e blástica ou aguda (FB). Atualmente a classificação das neoplasias mieloides e leucemias agudas da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2017 é o sistema mais aceito para o diagnóstico e classificação da LMC” (BRASIL, 2021, p. 4).

“O tratamento medicamentoso da LMC deve ser feito observando-se a fase da doença, os critérios objetivos de segurança, eficácia e efetividade dos medicamentos, a finalidade do tratamento e o(s) medicamento(s) previamente utilizado(s)” (BRASIL, 2021, p. 7).

“A despeito da disponibilidade dos inibidores de tirosinoquinase (ITQ), medicamentos que alteraram sobremaneira a evolução da LMC e os resultados do seu tratamento, o TCTH alogênico continua a ser uma alternativa terapêutica dessa leucemia, mandatória em alguns casos” (BRASIL, 2021, p. 8).

“A hidroxiureia deve ser utilizada somente para reduzir o número de leucócitos, enquanto os resultados dos exames, que confirmem o diagnóstico de LMC, estão sendo aguardados” (HOCHHAUS *et al.*, 2017 *apud* BRASIL, 2021, p. 8).

“Confirmado o diagnóstico, o mesilato de imatinibe é **primeira linha de tratamento dos casos de LMC**” (BRASIL, 2021, p. 8, grifo nosso).

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

No caso de o efeito terapêutico do ITQ ter feito regredir a fase leucêmica para uma anterior (de FB para FT ou FC; de FT para FC) não se modifica nem o medicamento nem a dose já em uso (BRASIL, 2021, p. 8).

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

O uso de ITQ no tratamento da LMC em fase de transformação e em crise blástica apresenta resultados inferiores àqueles obtidos quando na fase crônica (BRASIL, 2021, p. 12).

“É importante ressaltar que a fase blástica da LMC pode evoluir para leucemia mieloide aguda ou leucemia linfoblástica aguda. Nesta eventualidade, deve-se observar os respectivos protocolos e diretrizes estabelecidos pelo Ministério da Saúde” (BRASIL, 2021, p. 12).

Linhas de tratamento

Quadro 1 – Tratamento da leucemia mieloide crônica do adulto

LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA DO ADULTO RESUMO DO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO					
FASE	LINHA	MEDICAMENTO	DOSE		OBSERVAÇÃO
Todas	NA	Hidroxiureia	Inicial	Manutenção	Para citorredução
			2 g/dia	1-2 g/dia	Dose inicial de 3-4 g/dia se necessário, mas por curto tempo
Crônica	1ª	Imatinibe	400 mg/dia	NA	Dose diária mínima de 300 mg/dia e máxima de 600 mg/dia
		Interferona	5 milhões UI/m ² /dia	NA	Alternativa ao imatinibe. Máximo de 9 milhões UI/dia
	2ª	Dasatinibe	100 mg/dia	NA	Alternativa ao nilotinibe. Dose máxima de 140 mg/dia (*)
		Nilotinibe	800 mg/dia	NA	Alternativa ao dasatinibe. Dose máxima de 800 mg/dia
	3ª	Qualquer	NA	NA	Conduta de responsabilidade do hospital
Transformação (acelerada)	1ª	Imatinibe	600 mg/dia	NA	Dose diária mínima de 300 mg/dia e máxima de 800 mg/dia
	2ª	Dasatinibe	140 mg/dia	NA	Alternativa ao nilotinibe. Dose máxima de 140 mg/dia (*)
		Nilotinibe	800 mg/dia	NA	Alternativa ao dasatinibe. Dose máxima de 800 mg/dia
	3ª	Qualquer	NA	NA	Conduta de responsabilidade do hospital
Blástica (aguda)	1ª	Imatinibe	600 mg/dia	NA	Dose diária mínima de 300 mg/dia e máxima de 800 mg/dia
	2ª	Dasatinibe	140 mg/dia	NA	Dose máxima de 140 mg/dia (*)
	3ª	Qualquer	NA	NA	Conduta de responsabilidade do hospital

Fonte: Adaptado de Brasil, 2021, p. 15-16.

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

O tratamento deve ser mantido enquanto não se observar falha, progressão ou toxicidade graus 3 ou 4, nas respectivas linhas terapêuticas. Não se indica a interrupção do tratamento fora de estudos clínicos.

NOTA 1 – O mesilato de imatinibe (para uso em 1ª linha), além do dasatinibe e do nilotinibe (para uso em 2ª linha), padronizados neste PCDT, são, hoje, adquiridos pelo Ministério da Saúde e fornecidos pelas Secretarias de Saúde para os hospitais e, por estes, aos usuários do Sistema Único de Saúde (SUS).

NOTA 2 – O fornecimento pelo Ministério da Saúde não anula a obrigatoriedade à solicitação, à autorização e aos registros dos respectivos procedimentos em autorização de procedimento ambulatorial (APAC).

NOTA 3 – Em caso de LMC em FB, o uso do mesilato de imatinibe (1ª linha) ou de dasatinibe (2ª linha) pode ser associado a outros antineoplásicos e, assim, o fornecimento do imatinibe ou de dasatinibe pode ser concomitante à autorização de APAC para os seguintes procedimentos da tabela do SUS para a LMC no adulto.

NOTA 4 – No caso de o efeito terapêutico regredir a fase leucêmica para uma anterior (de FB para FT ou FC; de FT para FC), não se modifica nem o medicamento nem a dose já em uso, mantendo-se o registro do mesmo procedimento.

Monitoramento:

Quadro 2 – Monitoramento laboratorial do tratamento da leucemia mieloide crônica com o imatinibe

MONITORAMENTO	
Ao diagnóstico	Cariótipo (com mínimo 20 metáfases pH+) na MO ou PCR qualitativa para definir tipo de transcrito no SP
Durante o tratamento	PCR quantitativo a cada 3 meses até RMM, após a cada 3 a 6 meses no SP. Cariótipo aos 3, 6 e 12 meses até RCC, após a cada 12 meses na MO
Na falha terapêutica ou progressão leucêmica	PCR quantitativa, análise de mutação e cariótipo. Imunofenotipagem em caso de crise blástica no SP ou na MO
Alerta	Repetir análise molecular e citogenética mais frequentemente. Cariótipo na MO em caso de alterações mielodisplásicas ou alterações citogenéticas adicionais em células pH-

Fonte: Adaptado de Leukemianet, 2013 *apud* Brasil, 2021, p. 20-21.

Legendas: MO: medula óssea; PCR: reação em cadeia de polimerase; SP: sangue periférico; RMM: resposta molecular maior; RCC: resposta citogenética completa.

Referência

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. **Portaria conjunta nº 4, de 1º de março de 2021.** Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da leucemia mieloide crônica do adulto. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/20210318_PORTAL_Portaria_Conjunta-PCDT_LMC_Adulto.pdf. Acesso em: 26 mar. 2021.