

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

DAYVID HENRIQUE OLIVEIRA BRITO

**LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA E TERAPIA COM  
INIBIDORES DE TIROSINA QUINASE: UMA  
REVISÃO DA LITERATURA**

RECIFE/2023

# **LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA E TERAPIA COM INIBIDORES DE TIROSINA QUINASE: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à  
Disciplina TCC II do Curso de Biomedicina do  
Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA, como  
parte dos requisitos para conclusão do curso.

Orientador: Prof. Dr. Andriu dos Santos Catena.

RECIFE/2023

Ficha catalográfica elaborada pela  
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 2338/ O.

B862l Brito, Dayvid Henrique Oliveira.  
Leucemia mielóide crônica e terapia com inibidores de tirosina  
quinase: uma revisão da literatura/ Dayvid Henrique Oliveira Brito. - Recife:  
O Autor, 2023.  
34 p.

Orientador(a): Dr. Andriu dos Santos Catena.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário  
Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Biomedicina, 2023.

Inclui Referências.

1. Leucemia Mielóide Crônica. 2. Oncologia. 3. Doença  
Hematológica. 4. Inibidores. 5. Tratamentos. I. Centro Universitário  
Brasileiro - UNIBRA. II. Título.

CDU: 616-071

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus por este trabalho, por me manter forte e nunca me abandonar, por ser sempre minha rocha e nunca me deixar desistir;

Sinto-me mais preparado do que nunca para esta nova fase da minha vida que se inicia graças a Deus e aos meus familiares que me apoiaram ao longo desta batalha de quatro anos e me ajudaram a vencê-la com muita garra, força e determinação;

Também me sinto grato a todos que ajudaram a tornar possível esse final feliz, seja direta ou indiretamente.

Agradeço a todos os meus professores que me ajudaram nesses árduos quatro anos e compartilharam um pouco de sua sabedoria comigo e em especial ao meu orientador Prof. Dr. Andriu. Sinto-me mais preparado do que nunca para esta nova etapa da minha vida.

*"Os rios não bebem sua própria água; as árvores não comem seus próprios frutos. O sol não brilha para si mesmo; e as flores não espalham sua fragrância para si. Viver para os outros é uma regra da natureza. (...) A vida é boa quando você está feliz; mas a vida é muito melhor quando os outros estão felizes por sua causa".*

*(PAPA FRANCISCO)*

## RESUMO

A leucemia mielóide crônica (LMC) é uma doença hematológica clonal caracterizada pela disseminação de células neoplásicas mielóides na medula óssea e na corrente sanguínea. A transcrição da fusão BCR-ABL é produzida como resultado da presença do cromossomo Filadélfia (Ph). Tanto a neoplasia mielóide quanto a instabilidade genômica são causadas pela ativação patogênica de BCR-ABL. Os inibidores de tirosina quinase (ITQs), que impedem a formação de BCR-ABL, são eficazes em restabelecer a hematopoiese normal e oferecer alívio hematológico, citogenético e molecular. O monitoramento preciso do paciente possibilitado por esses medicamentos pode ajudar nisso. Os inibidores de tirosina quinase (ITQs) são medicamentos inovadores para o controle da progressão da doença de LMC. Por muitos anos, muitas abordagens terapêuticas foram usadas para controlar a LMC. O interferon alfa foi a principal opção de tratamento até a criação dos ITQs, sendo posteriormente complementado com o transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). Então, novos horizontes terapêuticos surgiram com o advento da era do imatinibe. Os ITQs de segunda e terceira geração são usados com sucesso em vários estágios da doença de LMC em pacientes incapazes de tolerar o imatinibe ou resistentes a ele. ITQs como imatinibe, nilotinibe, dasatinibe, bosutinibe e ponatinibe têm excelentes vantagens de sobrevida para pacientes com LMC. Os efeitos colaterais relacionados ao ITQ podem afetar o resultado clínico, particularmente com o uso prolongado de medicamentos. Em contrapartida, o transplante alogênico de células-tronco (alo-SCT) não é mais o único tipo de terapia capaz de garantir a sobrevivência a longo prazo. Atualmente, o aloenxerto é reservado principalmente para pacientes com doença em fase avançada ou doença em fase crônica resistente à terapia com ITQ, em oposição à posição central que ocupava no algoritmo de tratamento há 20 anos.

**Palavras-chave:** Leucemia Mielóide Crônica, oncologia, doença hematológica, Inibidores, Tratamentos.

## ABSTRACT

Chronic myeloid leukemia (CML) is a clonal hematologic disease characterized by the spread of myeloid neoplastic cells in the bone marrow and bloodstream. The BCR-ABL fusion transcript is produced as a result of the presence of the Philadelphia (Ph) chromosome. Both myeloid neoplasia and genomic instability are caused by pathogenic activation of BCR-ABL. Tyrosine kinase inhibitors (TKIs), which prevent the formation of BCR-ABL, are effective in restoring normal hematopoiesis and offering hematologic, cytogenetic, and molecular relief. The precise patient monitoring made possible by these drugs can help with this. Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are innovative drugs for controlling the progression of CML disease. For many years, many therapeutic approaches have been used to manage CML. Interferon alpha was the main treatment option until the creation of TKIs, and was later complemented with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Then, new therapeutic horizons emerged with the advent of the imatinib era. Second- and third-generation TKIs are used successfully in various stages of CML disease in patients unable to tolerate or resistant to imatinib. TKIs such as imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib, and ponatinib have excellent survival advantages for patients with CML. TKI-related side effects can affect clinical outcome, particularly with long-term drug use. In contrast, allogeneic stem cell transplantation (allo-SCT) is no longer the only type of therapy able to guarantee long-term survival. Allograft is currently reserved primarily for patients with advanced-stage disease or chronic-stage disease resistant to TKI therapy, as opposed to the central position it occupied in the treatment algorithm 20 years ago.

**Keywords:** Chronic Myeloid Leukemia, oncology, hematological disease, Inhibitors, Treatments.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>09</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>12</b>
2.1. Objetivo geral.....	12
2.2. Objetivo específico.....	12
<b>3. REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>13</b>
3.1. Leucemia mielóide crônica.....	13
3.2. Diagnóstico.....	14
3.3. Inibidores de tirosina quinase (ITQ).....	15
3.3.1 Imatinibe.....	16
3.3.2 Dasatinibe.....	17
3.3.3 Nilotinibe.....	18
3.3.4 Bosutinibe.....	20
3.3.5 Ponatinibe.....	21
3.4 Protocolos para o tratamento da LMC (SUS).....	24
<b>4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO.....</b>	<b>26</b>
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÕES.....</b>	<b>27</b>
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>37</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>38</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A leucemia mieloide crônica (LMC) é frequentemente associada ao cromossomo Filadélfia (Ph+), que é o produto da translocação recíproca balanceada t(9;22)(q34;q11). Como resultado dessa translocação, a proteína de fusão BCR-ABL1 é criada. Esta proteína tem atividade de quinase constitutiva, que é muito crítica para a patogênese da LMC. Desde que os inibidores de tirosina quinase (ITQs) de pequenas moléculas foram incorporados à terapia de LMC na clínica nas últimas duas décadas, o prognóstico para pacientes com LMC na fase crônica (FC) melhorou consideravelmente (ITO et al., 2021).

Nas décadas de 80 a 90 o transplante de células-tronco hematopoiéticas (HSC) era a única terapia curativa para pacientes com LMC com uma sobrevida média de 3-5 anos a partir do momento do diagnóstico; no entanto, a expectativa de vida dos pacientes com LMC está se aproximando da população em geral. Como resultado, a LMC não é mais considerada uma doença potencialmente fatal, mas sim uma condição crônica. As monoterapias com ITQ podem não ser capazes de erradicar completamente as células leucêmicas Ph+ e, como as respostas aceleradas (FA) ou da fase blástica (FB) da doença são tipicamente transitórias, o tratamento com ITQ é necessário para o resto da vida (ITO et al., 2021).

Os inibidores de tirosina quinase (ITQs), que impedem a formação de BCR-ABL, são eficazes em restabelecer a hematopoiese normal e oferecer alívio hematológico, citogenético e molecular. O monitoramento preciso do paciente possibilitado por esses medicamentos pode ajudar nisso. Se o BCR-ABL não for controlado pelos inibidores, a doença pode avançar para a fase acelerada ou blástica. Em três anos, a morte resulta dessa tendência (ALADAĞ; HAZNEDAROĞLU., 2019).

Imatinibe é um inibidor de primeira geração, seguido por nilotinib, dasatinib, bosutinib, radotinib e ponatinib, que são inibidores de segunda e terceira geração respectivamente. O imatinibe foi minuciosamente investigado em termos de farmacocinética, farmacodinâmica e farmacogenética, seguido pelo dasatinibe e pelo nilotinibe. No entanto, existem lacunas na literatura sobre ponatinibe, bosutinibe e radotinibe (PUSHPAM; BAKHSHI., 2020).

As proteínas Src, Abl, Jak, Ras e Raf estão entre o grupo variado de quinases intracelulares conhecidas como "TKs não receptoras", que têm funções comparáveis às TKs receptoras. A transfosforilação direcionada é um componente chave da ativação dos TKs não receptores, que também envolve interações e agregação de proteínas intracelulares. A proliferação, diferenciação, sobrevivência e impulsos metabólicos das células – todos os quais estão frequentemente ligados ao câncer – são governados por vias TK (DE NOVELLIS et al., 2021).

O exame dos critérios de resposta hematológica, citogenética e molecular, que mostram a resposta ao tratamento, é recomendado para o tratamento da LMC pela European LeukemiaNet (ELN). O Ministério da Saúde oferece o mesilato de imatinibe como terapia de primeira linha, com a opção de mudar os pacientes intolerantes ou resistentes a esse ITQ (cerca de 30–40%) para terapia de segunda linha usando inibidores de segunda geração mais eficazes, nilotinibe e dasatinib. Após a confirmação da resposta citogenética completa, o teste de PCR será realizado para diagnóstico e monitoramento de acordo com o mais recente Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Leucemia Mielóide Crônica (BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2013).

Infelizmente, nem na forma de código nem na forma descritiva em relação à Leucemia Mielóide Crônica, o teste de PCR está incluído na tabela SIGTAP, impedindo o reembolso do procedimento e a utilização pelos centros primários. Por isso, é impossível avaliar as respostas moleculares, essenciais para identificar os pacientes que não reagem à terapia de primeira linha e que necessitam de uma mudança na terapia para evitar a progressão da doença (BOQUIMPANI et al., 2021).

Como resultado, muitos pacientes recém-diagnosticados com LMC em fase crônica (FC) agora rotineiramente atingem taxas de sobrevivência próximas às dos controles da mesma idade. Transplante alogênico de células-tronco (alo-SCT), que até a virada do século representava o único tratamento com a capacidade de fornecer sobrevida livre de doença a longo prazo para pacientes com LMC, agora é indicado apenas para uma minoria de pacientes em FC, embora continue sendo uma modalidade curativa importante para muitos pacientes com LMC em FA (CRADDOCK., 2018).

Portanto, o objetivo desta pesquisa é avaliar a eficácia, os efeitos

colaterais dos tratamentos citados e os protocolos adotados pelo SUS para a doença em questão.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Explorar métodos de tratamentos com inibidores de tirosina quinase (ITQs) na leucemia mielóide crônica (LMC) e realizar comparações desde, efeitos colaterais à níveis de eficácia a longo prazo, com embasamento em artigos científicos.

### **2.2 Objetivos específicos**

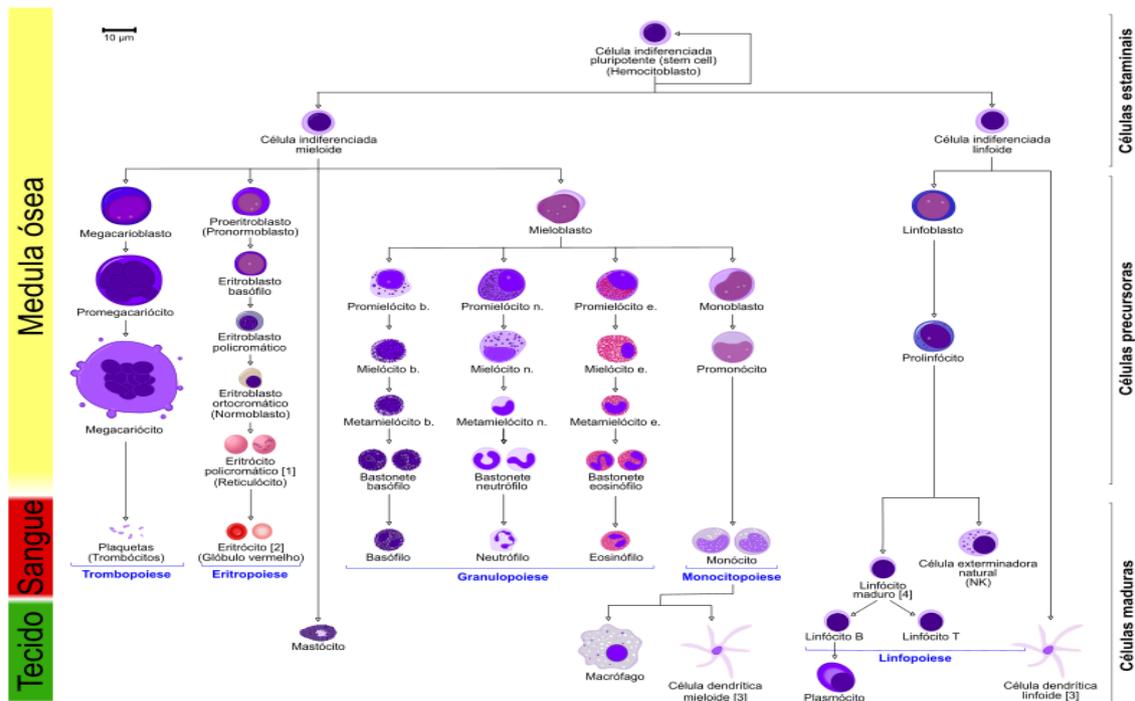
- Analisar níveis de eficácia entre os inibidores de tirosina quinase;
- Descrever comparações entre inibidores de tirosina quinase em níveis de efeitos adversos;
- Descrever os protocolos adotados pelo SUS para realização do tratamento da leucemia mielóide crônica em pacientes recém diagnosticados.

### 3. REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 Leucemia mielóide crônica

A categoria das neoplasias mieloproliferativas (MPN) inclui a leucemia mielóide crônica (LMC), que se caracteriza pela proliferação descontrolada de células mielóides em vários estágios de desenvolvimento. As células no topo da hierarquia hematopoiética, conhecidas como células-tronco hematopoiéticas (HSC), são onde essa translocação normalmente ocorre. Os pacientes podem apresentar uma das três fases da doença: fase crônica (FC), fase acelerada (FA) ou fase blástica (FB) ou crise blástica (CB). O CB mielóide ocorre em 70%, aproximadamente duas vezes mais do que o CB linfóide. 10-19% de blastos na medula óssea ou no sangue periférico são classificados como FA pela Organização Mundial de Saúde, mas > 20% de blastos são um sinal de LMC (ARBER et al., 2016).

Figura 1 - Hematopoiese.



Fonte: <http://www.wikipedia.org/hematopoeses>.

A maioria dos indivíduos começa no FC, mas prossegue para o FA e depois para o CB se não for tratado. Uma pequena porcentagem de pessoas pode desenvolver CB imediatamente. Os sintomas inespecíficos da LMC podem incluir febre, exaustão e perda de peso, frequentemente causada por anemia e esplenomegalia. À medida que a condição progride para CB, os sintomas podem piorar e envolver sangramento e dor óssea. No entanto, a maioria dos pacientes com FC LMC não apresenta sintomas e só pode ser identificada por exames de sangue padrão (MINCIACCHI et al., 2021).

### **3.2 Diagnóstico**

O diagnóstico de LMC é feito por patologia, citogenética e detecção do transcrito BCR-ABL1 por reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa (RT-PCR), ou do cromossomo Ph por hibridização in situ fluorescente (FISH). A RT-PCR também é usada para acompanhar a resposta ao tratamento pela avaliação da resposta molecular (MR), que é definida como a proporção de transcritos de BCR-ABL1 para ABL1 de acordo com a Escala Internacional (IS). Um RM  $\leq 1\%$  é considerado uma remissão citogenética completa, enquanto um RM  $\leq 0,1\%$  indica resposta molecular principal (MMR) ou MR 3. Leucemia molecularmente indetectável é definida como transcritos BCR-ABL1  $\leq 0,0032\%$  ou MR 4,5 (Hochhaus et al., 2020).

No entanto, o diagnóstico é feito muitas vezes de forma ocasional onde são solicitados exames para check up ou até mesmo por outros motivos. Pelo fato dos sinais e sintomas serem aparentes de formas pífidas. Exames esses que contam com; Contagem de sangue e plaquetas através do hemograma onde é observado a morfologia do sangue periférico, fosfatase alcalina de neutrófilos coletados do sangue periférico, mielograma, citoquímica e imunofenotipagem

(somente em FB); citogenética da medula óssea; Usando PCR qualitativo, o marcador molecular BCR/ABL pode ser encontrado na medula óssea ou no sangue periférico (BORTOLHEIRO; CHIATTONE., 2008).

A fibrose da medula também pode ser detectada após uma biópsia da medula óssea. Onde durante todo esse processo o profissional biomédico assume a responsabilidade técnica de identificar e relatar no laudo as alterações observadas e assim auxiliar o médico a fechar um diagnóstico onde está fortemente associado ao prognóstico, auxiliando no desenvolvimento de tratamentos eficazes para encontrar uma cura (DOS SANTOS et al., 2019).

### **3.3 Inibidores de tirosina quinase(ITQs)**

Pacientes com leucemia mielóide crônica (LMC) agora têm prognósticos de longo prazo significativamente melhores graças aos inibidores de tirosina quinase (ITQs). Os ITQs de segunda e terceira geração foram criados após o ITQ de primeira geração imatinibe. Com cinco ITQs direcionados ao BCR::ABL aprovados na maioria dos países – imatinibe, dasatinibe, bosutinibe, nilotinibe e ponatinibe – bem como a aprovação mais recente do asciminibe nos EUA, as escolhas terapêuticas são difíceis e requerem consideração de características que são únicas para cada paciente (BOWER et al., 2016).

Em 2017, houve 34.179 novos casos de leucemia mieloide crônica (LMC) em todo o mundo e 24.054 mortes diretamente ligadas à doença. Os inibidores de tirosina quinase (ITQs) revolucionaram a área médica e melhoraram os resultados para pacientes com LMC. Por exemplo, o tratamento com imatinibe ITQ de primeira geração aumentou a taxa de sobrevida global em 8 anos de 20 para 87%. imatinibe, os ITQs de segunda geração (2G) dasatinibe, nilotinibe e bosutinibe, o ITQ de terceira geração ponatinibe e o novo ITQ de primeira classe direcionado especificamente para a bolsa de miristoil ABL (inibidor STAMP), asciminibe, são os seis ITQs que foram aprovados e são frequentemente usados para tratar a LMC (LIN et al., 2017).

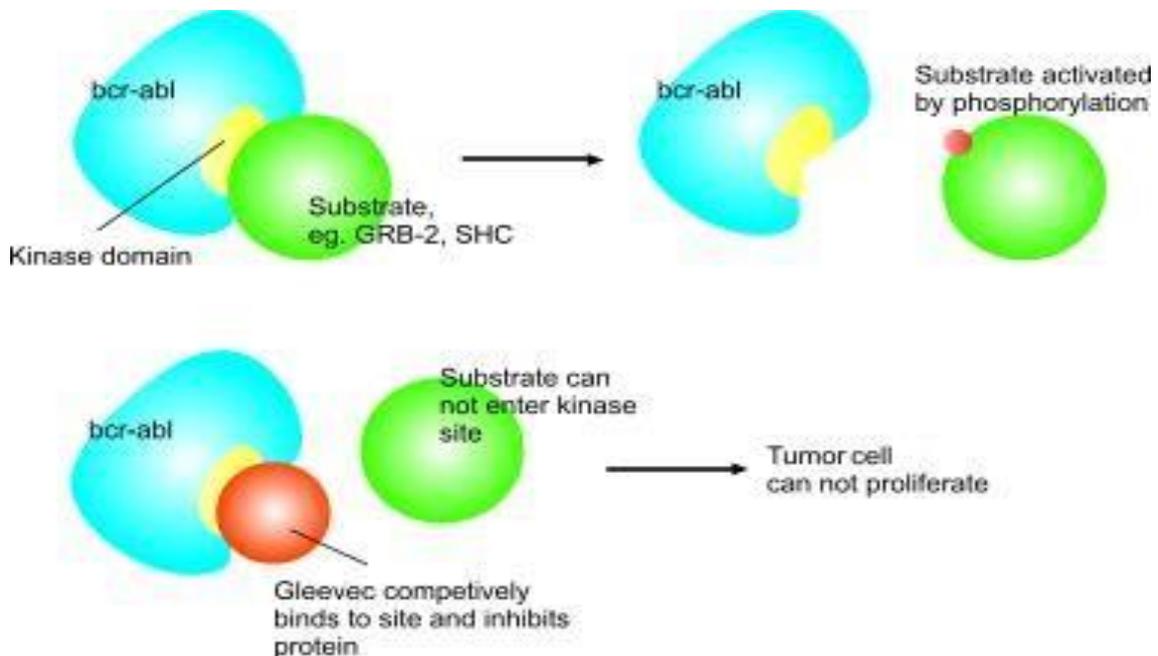
A expectativa de vida média de indivíduos com LMC pode ser próxima à da população em geral, graças aos ITQs atualmente disponíveis e em desenvolvimento, que aumentaram muito a prevalência geral, apesar da taxa de

incidência relativamente baixa. Cada ITQ difere dos outros em termos de eficácia, efeitos colaterais (EAs) e eficácia contra mutações BCR::ABL, embora pertençam à mesma classe de medicamentos. Assim, médicos e pacientes devem levar em consideração uma variedade de parâmetros ao escolher a melhor terapia com ITQ (GARCÍA-GUTIÉRREZ et al., 2022).

### 3.3.1 Imatinibe

O primeiro tratamento direcionado para LMC no início dos anos 2000 foi o imatinibe, por ter sido o primeiro inibidor desenvolvido. Ao ligar-se ao sítio de ligação do ATP, o imatinibe inibe o BCR-ABL TK de forma competitiva. É muito específico para BCR-ABL e previne a apoptose e o desenvolvimento em células hematopoiéticas que expressam BCR-ABL, poupando células saudáveis (SAYDAM et al., 2022).

**Figura 2** - Mecanismo de ação.



Fonte: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Imatinib>

Quando administrado por via oral, o imatinibe é total e rapidamente absorvido pelo trato digestivo (t(max) 1-2 h). O imatinibe tem uma meia-vida de eliminação de 18 a 20 horas, permitindo uma dose única diária. A maior parte do imatinibe (95%) está ligada à glicoproteína ácida -1 (AGP), com o restante também ligado

à albumina e aos eritrócitos. Acredita-se que o imatinibe seja transportado da circulação sistêmica para os hepatócitos pelo polipeptídeo transportador de ânions orgânicos 1B3 (OATP1B3), transportador de cátions orgânicos 1 (OCT1) e tirosina quinase orgânica 2 (PENG et al., 2005).

Nas primeiras 4-6 semanas após o início do imatinibe, a mielossupressão é típica. O clone leucêmico é suprimido e a hematopoiese normal é inibida. Em vez de um sinal de toxicidade da droga, a mielossupressão é considerada um indicador de eficácia. A anemia de grau 3/4 foi relatada em estudos randomizados variando de 5 a 7%, neutropenia 20–24% e trombocitopenia 9–14%. De acordo com as recomendações da European LeukemiaNet (ELN), a suspensão do medicamento deve começar no primeiro episódio de citopenia de grau 3/4 e continuar até que a toxicidade de grau 2 seja atingida (SAYDAM et al., 2022).

O imatinibe pode ser reintroduzido em uma dose menor e gradualmente aumentada em caso de episódios repetidos. É aconselhável mudar para um ITQ alternativo se a citopenia de grau 3/4 ocorrer repetidamente. Para acelerar a cicatrização, podem ser administrados G-CSF e drogas eritropoéticas (PUSHPAM; BAKHSHI., 2020).

### **3.3.2 Dasatinibe**

O ITQ de segunda geração dasatinibe inibe as quinases c-KIT, BCR-ABL, SRC, PDGFR- e o receptor de efrina quinase. Os domínios ativo e inativo da proteína quinase BCR-ABL1 são reconhecidos pelo dasatinibe. A potência do imatinibe é 325 vezes menor que a do dasatinibe. O dasatinib administrado por via oral tem uma taxa de absorção rápida e um pico de concentração plasmática de 0,5–3 h. É decomposto no fígado pelo CYP3A4 e excretado pelas fezes. A alimentação não influencia a absorção do dasatinibe (SAYDAM et al., 2022).

A captação de dasatinibe é independente de OCT1, enquanto a captação de imatinibe é mediada principalmente por OCT1. Dasatinib penetra células passivamente. Acredita-se que o dasatinibe seja absorvido por via oral a partir do estômago pelo ABCC4 (membro da subfamília C do cassete de ligação do ATP), de acordo com pesquisas in vivo (XIU et al., 2023).

Os derrames pleurais são causados pelo dasatinib em 14-39% dos indivíduos. 5 a 11 meses é o tempo médio de aparecimento. Em 70% dos casos, ele volta. Esteróides, diuréticos e interrupção ou redução da dose são usados para tratá-los. Em 0,45% dos pacientes, o dasatinibe pode resultar em hipertensão pulmonar. Dasatinib diminui a glicemia de jejum, o que tem um impacto hipoglicemiante. Embora a maior parte das anormalidades da tireoide fosse subclínica e não requeresse tratamento, elas foram encontradas em 70% dos pacientes. Dasatinibe causou anemia grau 3/4, neutropenia e trombocitopenia em 7%, 10% e 20% dos pacientes, respectivamente, quando administrado como medicamento de primeira linha (STEEGMANN et al., 2016).

O dasatinibe foi associado a anemia grau 3/4, neutropenia e trombocitopenia em 19,2%, 45,8% e 47,2% dos pacientes em terapia de segunda e terceira linha, respectivamente. Os mesmos princípios de gerenciamento se aplicam ao imatinibe. Apesar do fato de também haver relatos de gestações não complicadas, o dasatinibe está relacionado ao aborto e a defeitos congênitos. Não afeta a fertilidade masculina de forma clinicamente significativa. Mialgia, artralgia e comprometimento do crescimento ósseo foram observados em pacientes pediátricos com LMC, mas hipertensão arterial pulmonar e derrames não foram observados (BODDU et al., 2018).

### **3.3.3 Nilotinibe**

O nilotinibe é um ITQ de segunda geração que é 10 a 60 vezes mais potente que o imatinibe e se liga competitivamente ao sítio de ligação do ATP da conformação inativa da tirosina quinase BCR-ABL. O nilotinibe é administrado por via oral, atingindo sua concentração média máxima em mediana de 1,47 horas e com meia-vida de 17 horas, permitindo a dosagem diária. Nilotinib tem uma taxa de biodisponibilidade de 30%. Como os alimentos afetam a absorção de nilotinibe, recomenda-se tomar nilotinibe 2 horas antes ou 1 hora após as refeições. Quando comparada à forma selvagem, a pesquisa in vitro usando as linhagens celulares HEK293 e K562 indica que a variante ABCB1 (Asn 400) transporta o nilotinibe para fora da célula (Garnock-Jones K. P., 2011).

Estudos in vitro mostram que nilotinibe se liga em 98% às proteínas. O CYP3A4 está envolvido principalmente no metabolismo do nilotinibe. Indivíduos

que possuem o polimorfismo UGT1A1 TA(7) em seus genes são mais propensos a desenvolver hiperbilirrubinemia induzida por nilotinibe. Ao contrário do imatinibe, a eficácia clínica e a toxicidade do nilotinibe não são afetadas pelo polimorfismo OCT1 e ABCB1 (ALARCÓN-PAYER et al., 2022).

O nilotinibe está associado à doença isquêmica do coração, doença cerebrovascular e doença oclusiva da artéria periférica. Quando um paciente tem síndrome do QT prolongado ou está tomando medicamentos que a causam, o nilotinibe não deve ser usado. O efeito adverso hepático mais prevalente é a hiperbilirrubinemia. A incidência de hiperglicemia foi de 6% e a incidência de hipercolesterolemia foi de 22% no estudo ENESTnd. Com doença cardíaca isquêmica, doença cerebrovascular e doença arterial oclusiva periférica, o nilotinibe está relacionado. Em pacientes com síndrome do QT estendido ou naqueles que tomam medicamentos que a causam, o nilotinibe é contraindicado (STEEGMANN et al., 2016).

O efeito colateral hepático mais típico é a hiperbilirrubinemia. Hiperglicemia e hipercolesterolemia foram 6% e 22% mais comuns no estudo ENESTnd, respectivamente. O monitoramento dos níveis de glicose e lipídios no sangue durante o tratamento é indicado, uma vez que a hiperglicemia geralmente ocorre nas primeiras 2 a 3 semanas após o início do nilotinibe. 33% dos pacientes apresentavam hipofosfatemia e 55% dos pacientes apresentavam anormalidades da tireoide - raramente clinicamente graves, mas ainda presentes. Três por cento, dez por cento e doze por cento dos pacientes, respectivamente, apresentaram anemia, neutropenia e trombocitopenia de grau  $\frac{3}{4}$  (BOWER et al., 2016).

Os sintomas colaterais gastrointestinais, como náusea, diarreia, dor no abdômen e vômitos, são bastante comuns. Os aumentos da lipase variaram de 29 a 47%, porém a pancreatite é incomum, ocorrendo em 0,9% a 2% dos casos. Erupções cutâneas, mialgia e retenção de líquidos são efeitos colaterais do nilotinibe. Os resultados da gravidez com nilotinibe não são bem documentados. O nilotinibe tem sido associado a anormalidades congênitas, mas ainda parece ser o ITQ mais seguro durante a gravidez (PUSHPAM; BAKHSHI., 2020).

### 3.3.4 Bosutinib

As tirosina quinases Src e ABL são inibidas competitivamente pelo ITQ tinib de segunda geração. O bosutinib administrado por via oral tem uma biodisponibilidade de 33,85% e atinge níveis plasmáticos máximos em 3 a 6 horas (ABBAS et al., 2012).

A dose diária é possibilitada por uma meia-vida de 32,4 a 41,2 horas. Os alimentos aumentam a solubilidade de bosutinib, resultando numa melhor absorção, pelo que deve ser tomado com alimentos. A absorção intestinal de bosutinib é melhorada, o que reduz a quantidade de tempo que passa lá e diminui seus efeitos negativos no sistema digestivo. O CYP3A4 decompõe o bosutinib no fígado (ABBAS; HSYU et al., 2016).

Acredita-se que o efluxo de bosutinibe da célula seja mediado por P-gp, e a expressão de P-gp afeta a quantidade de bosutinibe que está presente dentro da célula. Isso é baseado em pesquisas in vitro e in vivo. Para pacientes com LMC-CP, a dose recomendada de bosutinibe é de 400 mg uma vez ao dia, e para aqueles resistentes ou intolerantes ao imatinibe, é de 500 mg uma vez ao dia (CORTES et al., 2016).

9-10% dos indivíduos apresentam diarreia grau 3/4. A toxicidade de grau 3/4 é detectada em 11-9% e 6-9% dos pacientes, respectivamente, enquanto a hepatotoxicidade com aumento da aspartato transaminase/alanina transaminase é observada em 25-30% e 15-22% dos indivíduos. Fibrilação atrial e insuficiência cardíaca congestiva, ambas classificadas como toxicidade cardíaca grau 3/4, foram observadas em 4% e 1% dos indivíduos, respectivamente. Mialgia, edema, erupção cutânea, fadiga e dores de cabeça podem ocorrer, porém a toxicidade de grau 3/4 é incomum. 3,5-11%, 6,7-16% e 16,4%-26% dos pacientes, respectivamente, apresentaram anemia grau 3/4, neutropenia e trombocitopenia (BRAUN et al., 2020).

### 3.3.5 Ponatinibe

Ponatinibe é um ITQ de terceira geração que foi estruturalmente criado para superar a resistência da mutação T315I. O ponatinibe é administrado por via oral e, em 6 horas, a concentração máxima é atingida. É transformado em metabólitos ativos no fígado por CYP3A4, CYP3A5, CYP2C8 e CYP2D6. P-gp e MRP1/2 são responsáveis pelo transporte de ponatinibe, enquanto ABCB1, ABCG2 e OCT-1 são essenciais para o transporte de imatinibe. O consumo de alimentos não tem impacto na absorção de ponatinib. A Cmax do ponatinib e a dosagem indicada estão correlacionadas. Além disso, parece que uma dose de 30 mg por dia é adequada para interromper a resistência ao ponatinibe. Ponatinibe é administrado por via oral uma vez ao dia na dose de 45 mg (YE et al., 2017).

Embora sejam frequentemente efeitos colaterais de grau três ou quatro, erupção cutânea, dor abdominal, dor de cabeça, mialgia, artralgia, febre, diarreia e pele seca são os prevalentes. Pacientes com LMC-FC recém-diagnosticados apresentam neutropenia e trombocitopenia de grau 3/4 em 4% e 12% dos casos, respectivamente. Em 14% foi observada elevação da lipase grau 3/4. 18% da população, incluindo 5% dos pacientes de grau 3/4, tinham hipertensão de qualquer grau (NAIK; SHAKYA., 2023).

Pacientes com LMC-CP recém-diagnosticados apresentaram eventos cardiovasculares adversos graves (3%), cerebrovasculares (2%) e eventos vasculares periféricos (2%). Anemia de grau 3/4 (10%-32%), neutropenia (17%-37%) e trombocitopenia (35%-44%) foram observadas em pacientes que tiveram pré-tratamento extenso. 8% a 14% das pessoas tinham hipertensão grau 3/4, que teve um impacto negativo substancial em seus sistemas cardiovascular (12%), cerebrovascular (10%), periférico (11%) e tromboembolismo venoso 5% (PUSHPAM; BAKHSHI., 2020).

Com a ressalva de eventos tromboembólicos significativos, o ponatinibe é eficaz contra pacientes que foram submetidos a vários ITQs e produz respostas sustentadas. Os pacientes considerados candidatos a ponatinibe devem ser submetidos a exame cardiovascular e estratificação de risco. Com base na eficácia observada em estudos e séries de casos, a redução da dose de

ponatinibe é recomendada como um método para diminuir os eventos cardiovasculares em pacientes de risco. Uma vez que o paciente demonstre resposta citogenética e molecular, a dose pode ser reduzida para 15 mg para aqueles com risco intermediário de doença cardiovascular. Os indivíduos que já atingiram a remissão molecular podem iniciar o tratamento com a dose de 15 mg (LIN et al., 2017).

### 5.1 Quadro 1 - Resumo dos inibidores de tirosina quinase

Tabela 1 - Resumo dos inibidores de tirosina quinase					
Características	Imatinibe	dasatinibe	Nilotinibe	bosutinibe	Ponatinibe
Força da tabulação	100 mg, 400 mg	20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg, 140 mg	50 mg, 150 mg, 200 mg	100mg, 500 mg	15mg, 45mg
dose adulta					
CML-CP	400 mg OD	100 mg OD	300 mg BD	500 mg OD	45 mg OD
CML-AP	400 mg BD	140 mg OD	400 mg BD	500 mg OD	Aprovado para mutação T315I
CML-BC	400 mg BD	140 mg OD	400 mg BD	500 mg OD	
Dose pediátrica					
CML-CP	340 mg/m <sup>2</sup> DO	OD de 60 mg/m <sup>2</sup>	BD de 230 mg/m <sup>2</sup>	Não aprovado	Não aprovado
CML-AP	400 mg/sqmOD	OD de 80 mg/m <sup>2</sup>	BD de 230 mg/m <sup>2</sup>		
CML-BC	500 mg/sqmOD	OD de 80 mg/m <sup>2</sup>	BD de 230 mg/m <sup>2</sup>		
Interação com alimentos	Tomado com comida	Sem interação	Duas horas antes ou uma hora depois da refeição	Tomado com comida	Sem interação
Efeito adverso comum	Retenção de líquidos, Mialgia,	Derrame pleural, Hipertensão	Hiperlipidemia, hiperglicemi	Diarréia, enzimas hepáticas elevadas	Hipertensão, Dor abdominal,

	artralgia, relacionada ao GI, citopenia	da artéria pulmonar, citopenia Sangramento/disfunção plaquetária	a, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, oclusão da artéria periférica, pancreatite, prolongamento do intervalo QT		Trombose arterial. hepatotoxicidade
Contra-indicação	Nenhum	Nenhum	Hipocalemia, hipomagnesemia, prolongamento do intervalo QT	hipersensibilidade	Nenhum
					Aviso de caixa preta para trombose arterial, hepatotoxicidade
Interação medicamentosa	<b>Maior exposição:</b>	<b>Aumentei a exposição:</b>	<b>Maior exposição:</b>	<b>Maior exposição:</b>	<b>Maior exposição:</b>
	IBP, quinolonas, azóis, CSA, ácido valpróico	IBP, betabloqueador, inibidor da ECA, macrólido, azol, CSA	Macrolídeos, ácido valpróico, ciclosporina, azóis	Azóis	Azol, inibidor de protease, macrólido, SRI
	<b>Diminuição da exposição:</b>	<b>Diminuição da exposição:</b>	<b>Diminuição da exposição:</b>	<b>Diminuição da exposição:</b>	<b>Exposição diminuída:</b>
	Dexametasona, rifampicina, inibidor de protease, fenitoína carbamazepina, lamivudina, metformina	Dexametasona, fenitoína, carbamazepina	Dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina Drogas que prolongam o intervalo QT têm efeito aditivo	IBP, rifampicina	Rifampicina, carbamazepina, fenitoína
Mulher em idade reprodutiva	Contracepção aconselhada	Contracepção aconselhada	Contracepção aconselhada	Contracepção aconselhada	Contracepção aconselhada
Amamentação	Contra-indicado	Contra-indicado	Contra-indicado	Contra-indicado	Contra-indicado
Fonte: PUSHPAM; BAKHSHI. (2020).					

### **3.5 Protocolos para o tratamento da LMC (SUS)**

Por meio da Rede do Câncer, o Sistema Único de Saúde oferece atendimento integral ao câncer. É uma rede formada pelo Governo Federal, Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde, Universidades Públicas e Privadas, Serviços de Saúde, Centros de Pesquisa, Organizações Não Governamentais e Sociedade em Geral, tendo como um de seus objetivos a promoção do conhecimento em Oncologia Tecnológica. Muitos pacientes com doenças cancerígenas utilizam o SUS para tratar seus tumores, ressaltando a importância da criação de um departamento no Ministério da Saúde que seja capaz de realizar estudos para determinar a viabilidade de adicionar medicamentos cada vez mais potentes ao Sistema Único de Saúde (Suarez, Thais Cristina Pimenta., 2018).

A primeira linha de tratamento para pacientes com LMC recebe o mesilato de imatinibe e é tratado com o medicamento inibidor da tirosinoquinase (ITQ). Estudos avaliaram outros inibidores de ITQ para terapia de primeira linha (nilotinibe e dasatinibe) revelaram que eles promoveram maior taxa de resposta precoce, mas não tiveram efeito na sobrevida global dos pacientes. Os estudos de acompanhamento de longo prazo mais apropriados analisaram e apoiaram a segurança apenas do imatinibe (CRUZ et al., 2015).

De acordo com a Portaria Conjunta Nº 04, de 01 de Março de 2021 do Ministério da Saúde, o esquema terapêutico segue conforme o estágio da doença. Sendo esses estágios denominados respectivamente: FC, FA, FB. Na FC o uso do mesilato de imatinibe é a primeira linha de tratamento. Caso haja falha ou níveis de toxicidade altas durante o uso do imatinibe, passa para a segunda linha de tratamento com o uso do Dasatinibe ou Nilotinibe, no entanto, a escolha irá depender do nível de segurança do medicamento específico para o paciente e da mutação encontrada. O TCTH principalmente de medula óssea (TMO), deve ser considerado uma opção de tratamento de terceira linha para LMC-C, levando em consideração o ITQ de segunda linha empregado e o perfil de resistência identificado.

As fases de transformação e blástica da LMC podem ser apresentadas ao primeiro diagnóstico (casos recém-diagnosticados), como uma fase evolutiva já

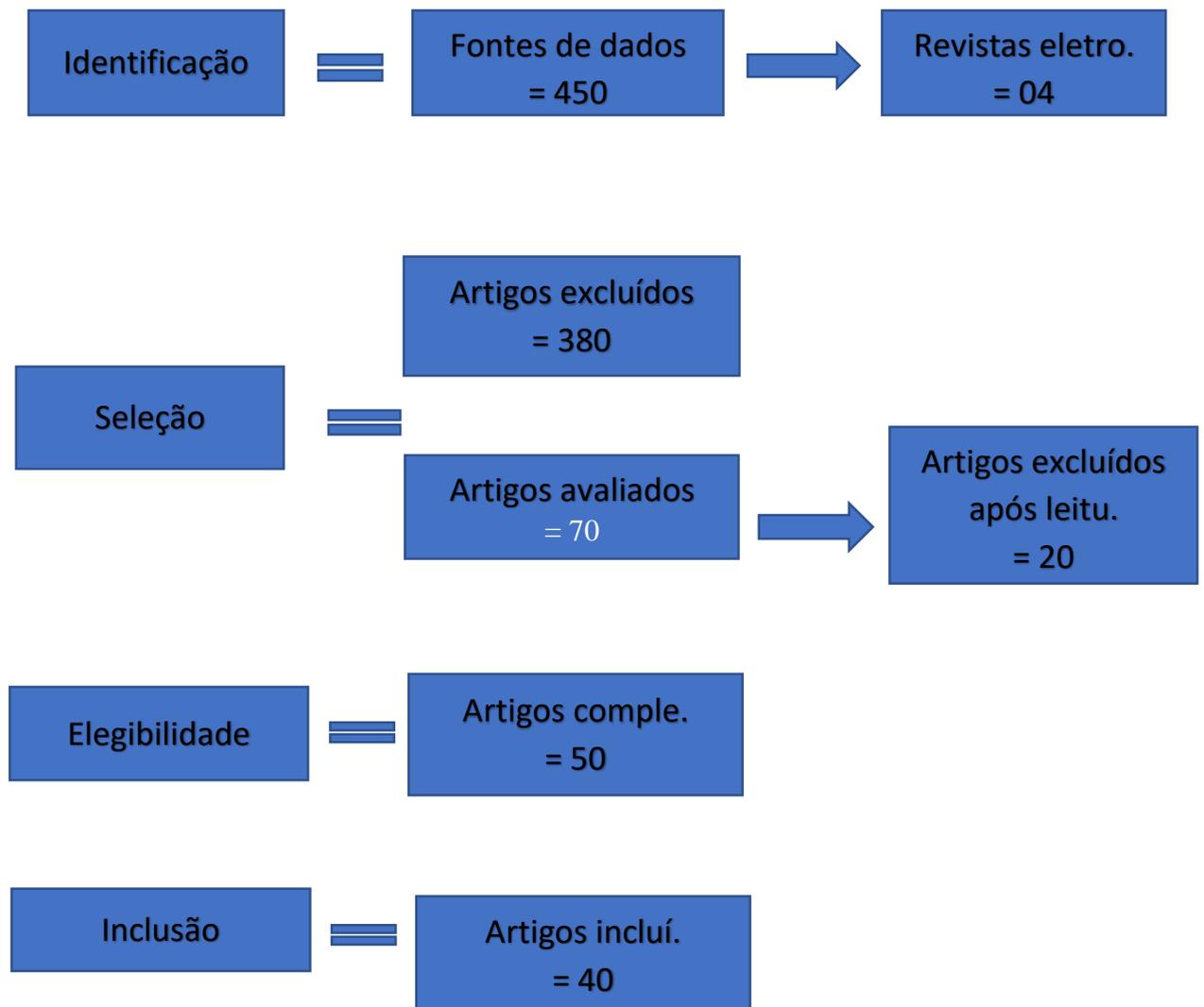
diagnosticada e tratada (por exemplo, de FC para FT, FC para FB ou FT para FB) , ou como regressivo por impacto terapêutico (por exemplo, de FB para FT). Resultados mais baixos são observados quando se usa o ITQ para tratar a LMC durante a fase de transformação e durante as crises blásticas do que quando está na fase crônica. Além disso, estudos avaliando o uso de ITQs de segunda linha revelaram baixas taxas de resposta para a citogenética (JABBOUR; KANTARJIAN et al., 2016).

O histórico de tratamento(s) anterior(es) do paciente determina como o paciente será tratado para LMC durante as fases de transformação e blástica. Os pacientes com LMC nos estágios de transformação e blástico têm opções de tratamento semelhantes aos daqueles com LMC em fase crônica, embora sejam menos propensos a ter uma melhora duradoura para qualquer medicamento (The American Cancer Society medical and editorial content team, 2018).

Para o tratamento de 3ª linha da LMC em fase de transformação aconselha-se um ITQ como terapia que não foi utilizado anteriormente, seguido de TCTH alogênico, idealmente o TMO, em vez de ir diretamente para o transplante, para pacientes que não se beneficiaram dos tratamentos de primeira ou segunda linha e que são elegíveis para TCTH alogênico. No entanto, na FB durante o tratamento de 3º linha, o transplante não é recomendado até que a doença regrida para uma fase anterior (FT ou FC) como resultado da terapia combinada. A primeira terapia de um paciente com LMC na fase de transformação ou blástica compreende, portanto, tanto a busca de um doador quanto o tratamento com uma ITQ (NEGRIN et al., 2017).

#### 4. DELINEAMENTO METODOLÓGICO

O presente estudo baseia-se em revisões bibliográficas sobre LMC com prevalência em terapia com inibidores de tirosina quinase e protocolos adotados pelo Sistema Único de Saúde e foram selecionados artigos entre os anos de 2004 a 2023, com bases de dados em idiomas da língua inglesa e portuguesa. De acordo com os critérios de elegibilidade, as buscas foram realizadas através de artigos científicos utilizando-se dados de bibliografia eletrônica com maior relevância sobre o tema, por meio da plataforma em sites e revistas como: MEDLINE (através do PubMed), Biblioteca Virtual de Saúde. As pesquisas foram iniciadas em janeiro de 2023.



## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foi analisado que a determinação de riscos relacionados a comorbidades em pacientes com LMC, é essencial para um tratamento mais eficaz. De acordo com o **Quadro 1**, nilotinibe e ponatinibe devem ser evitados em pacientes com fatores de risco cardiovascular, dasatinibe em pacientes com lesão pulmonar e bosutinibe e nilotinibe em pacientes com doença hepática. Com isso, foram selecionados 10 artigos para discussão por serem de alta relevância para o assunto.

**5.2 Quadro 2** - Os dez artigos selecionados, contêm informações com maior relevância ao tema e maior compatibilidade com as informações necessárias para pesquisa.

AUTOR/ANO	TÍTULO	OBJETIVOS	SÍNTESES/ RESULTADOS
Vener et al., 2020	Imatinibe de primeira linha versus TKIs de segunda e terceira geração para LMC em fase crônica: uma revisão sistemática e meta-análise	Se trata de uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados (RCTs) que realiza comparações entre níveis de eficácia e segurança do imatinibe com os de segunda geração (dasatinibe, nilotinibe, bosutinibe) e terceira geração (ponatinibe). Em pacientes diagnosticados com LMC Ph+ em fase crônica.	De acordo com o resultado final da meta-análise, foi apoiado por evidências de qualidade, que sugerem que pacientes com LMC em FC recém-diagnosticados que não apresentam comorbidades devem ser tratados com TKIs de segunda ou terceira geração; no entanto, com base nos resultados de toxicidade, os pacientes com comorbidades devem ser preferencialmente tratados com imatinibe. A acessibilidade atual de um imatinibe genérico mais barato suporta ainda mais o uso de imatinibe
De Novellis et al., 2021	A Era TKI em Leucemias Crônicas	Um levantamento investigatório e detalhado a respeito dos ITQs e sua fisiopatologia	A LMC trata-se de uma neoplasia hematológica que com o auxílio dos ITQs houve uma melhora

		<p>aplicada a LMC e LLC, assim como terapias com embasamento em inibidores de tirosina quinase durante a prática atual e também em ensaios clínicos.</p>	<p>significativa nos resultados dos pacientes diagnosticados. No entanto, devido à inerente instabilidade genômica das células neoplásicas hematológicas, que pode permitir que elas desenvolvam resistência aos tratamentos atualmente existentes, prevê-se a pesquisa futura de novas vias intracelulares de quinase que possam ser bloqueadas e a aprovação de outros inibidores de tirosina quinase.</p>
<p>Kantarjian et al., 2021</p>	<p>Resultados de longo prazo com nilotinibe versus imatinibe de primeira linha em leucemia mielóide crônica recém-diagnosticada em fase crônica: análise ENESTnd de 10 anos</p>	<p>Realizar uma avaliação abrangente entre os benefícios e os possíveis riscos a longo prazo do uso do nilotinibe e imatinibe referente a pacientes em FC da LMC.</p>	<p>Foi observado durante o estudo de realização deste presente artigo que, o uso de nilotinibe 300 mg duas vezes ao dia é o recomendado com parte da terapia de primeira linha em paciente com LMC em FC para alcançar melhores resultados a longo prazo, incluindo dessa forma uma taxa consideravelmente menor de</p>

			mortalidade com relação a LMC em contrapartida com imatinibe.
Brümmendorf et al., 2022	Bosutinibe versus imatinibe para leucemia mieloide crônica em fase crônica recém-diagnosticada: resultados finais do estudo BFORE	Realizar um estudo aberto, randomizado em pacientes com idade entre 18 anos ou mais, para verificação de níveis de eficácia entre o bosutinibe e o imatinibe, usando doses de 400 mg de ambos os inibidores em pacientes recém diagnosticados com LMC em FC e positivos para o cromossomo filadélfia (Ph+).	Foi observado ao longo do estudo que o nível de resposta molecular (RM) de forma precoce e mais profunda, foi relacionado ao uso do bosatinibe como tratamento de primeira linha para pacientes recém diagnosticados com LMC, enfatizando assim, o uso do bosatinibe como padrão para o tratamento em fase crônica.
Saussele et al., 2020	Ponatinibe no Tratamento da Leucemia Mielóide Crônica e Leucemia Aguda Cromossômica Positiva da Filadélfia: Recomendações de um Painel de Consenso de Especialistas Alemães com Foco no Manejo Cardiovascular	Realizar acompanhamento aos pacientes candidatos para uso do ponatinibe, e avaliar a eficácia e o nível de segurança do ponatinibe em eventos cardiovasculares (CV) com associação ao tratamento.	Concluiu-se que o uso do ponatinibe deve ser feito caso ocorra intolerância ou resistência a outros inibidores (ITQ). No entanto, deve haver concordância entre hematologistas e cardiologistas para o melhor tratamento ao paciente.

<p>Hochhaus et al., 2020</p>	<p>Recomendações europeias LeukemiaNet 2020 para o tratamento da leucemia mielóide crônica</p>	<p>Apresentar recomendações com base em estudos recentes que se restringem em inibidores de tirosina quinase, para o tratamento da LMC. E demonstrar de forma objetiva a profissionais médicos e aos pacientes, uma melhor compreensão da sobre a doença e o melhor meio de tratamento.</p>	<p>A resposta citogenética completa (RCC), continua sendo sustentada como meio de medição do nível de eficácia do ITQ contra a proteína BCR-ABL1. Sendo recomendado à avaliação molecular contínua por tempo indeterminado. No entanto, o transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) continua sendo a melhor opção para pacientes intolerantes ou resistentes aos ITQ e em caso de evolução para fase acelerada (FA).</p>
<p>Jabbour; Kantarjian., 2020</p>	<p>Leucemia mieloide crônica: atualização 2020 sobre diagnóstico, terapia e monitoramento</p>	<p>Trata-se de uma revisão sistêmica, onde será destacado o uso de cada ITQ disponível para tratamento e avaliar o uso de cada um durante as fases da doença. E realizar destacamento da importância do tratamento com o TCTH e as estratégias de</p>	<p>Estima-se que a prevalência de casos da LMC em todo o mundo, chega próximo aos 3 milhões de pacientes. Representando assim, uma sobrecarga considerável em pacientes e também nos sistemas de saúde com relação direta a</p>

		<p>monitoramento em pacientes com uso dos inibidores.</p>	<p>disponibilidade de medicamentos, e desta forma ocasionando um potencial desenvolvimento de efeitos colaterais. Sendo necessário mais pesquisas sobre tratamentos que tenham uma taxa de RM que seja duradoura, com auxílio dos ITQs atuais mais potentes ou combinações com outras formas de terapias disponíveis.</p>
<p>Baccarani et al., 2022</p>	<p>Questões sobre terapia com inibidores de tirosina quinase e transplantes na leucemia mielóide crônica em fase crônica</p>	<p>Um levantamento de 10 questões elaborado por uma especialista ,onde foram devidamente preenchidas por breves introduções com base em artigos científicos com maior relevância. Questões relacionadas aos melhores meios de tratamento e em quais fases cada inibidores são adequados. Respostas essas que, como os próprios autores descreveram, que só poderiam ser definitivamente respondidas após ensaios clínicos.</p>	<p>Todas as tomadas de decisões sobre a melhor terapia, deve levar em consideração a idade do paciente, comorbidades e a resposta molecular e citogenética. Para que dessa maneira seja feito um tratamento de forma mais individual para cada paciente, tendo em vista que, para cada tipo de pessoal a maneira do qual a resposta ao tratamento com ITQs é diferente. Levantando assim, à adesão de transplante (TCTH) ainda</p>

			<p>durante a fase crônica em pacientes recém diagnosticados que não obteve uma resposta considerável ao tratamento com ITQs por motivos como; mutação proteica, toxicidade e resistência aos inibidores.</p>
<p>CRADDOCK., 2018</p>	<p>Ainda fazemos transplante de LMC, não é?</p>	<p>Realizar uma melhor compreensão dos critérios para cada paciente candidato ao transplante alogênico. E a identificação de possíveis efeitos adversos pós transplante e um melhor entendimento de fatores que possam potencializar os resultados após o aloenxerto na LMC.</p>	<p>Com resultados promissores após as terapias com inibidores de tirosina quinase, os números de necessidade de transplante caíram drasticamente. No entanto, o tratamento com aloenxerto ainda continua sendo uma alternativa terapêutica bastante eficaz para pacientes em FC que desenvolvem resistência ou intolerância aos ITQs, assim como pacientes em FA da LMC. Portanto, uma melhor previsão e acompanhamento dos pacientes tratados com ITQs na identificação de possíveis resultados ruins ajudará bastante</p>

			no gerenciamento dos aloenxertos da LMC.
Özen et al., 2017	Transplante alogênico na leucemia mielóide crônica e o efeito dos inibidores da tirosina quinase na sobrevida: um estudo quase experimental	Com o início da era dos inibidores de tirosina quinase, ocorreram mudanças a respeito das indicações para o transplante de células tronco hematopoiéticas na (TCTH) na leucemia mielóide crônica. Com isso, o alvo é realizar avaliações dos ITQs sobre o aloenxerto na LMC.	Após a introdução dos ITQs, o TCTH para pacientes com LMC tornou-se muito menos comum. Essa taxa aumentou um pouco nos últimos anos, provavelmente como resultado da falha do ITQ. A alta eficácia dos ITQs para o tratamento de recidivas após o TCTH e os desenvolvimentos no campo do transplante de células tronco permitiram que os resultados precoces e tardios fossem comparáveis entre as eras pré e pós-ITQ, apesar do fato de que os pacientes com LMC submetidos a alo-ITQ o TCTH na era pós-ITQ apresentava doença mais avançada. O fator determinante de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de doença (SLD) mais significativo é a remissão completa (RC) após o TCTH, que também

			aumentou as taxas de sobrevida.
--	--	--	---------------------------------

O Quadro 2 deixa bem claro que o assunto em questão deve ser amplamente discutido, pois apresenta uma série de fatores, inclusive a importância crítica do tratamento e os efeitos colaterais atribuídos a ela, de acordo com todos os artigos listados. Há uma busca contínua por um tratamento eficiente e consistente para pacientes com LMC, delegando novas descobertas a respeito do nível de eficácia entre os inibidores e realizando uma breve introdução aos critérios para terapia com TCTH ampliando o leque de opções para uma melhor tomada de decisão em pacientes recém diagnosticados ou em evolução para FA da LMC.

Pretende-se abordar uma revisão das 10 publicações que serviram de embasamento para as investigações, levando em consideração os diversos delineamentos de ensaios clínicos randomizados, revisões literárias, estudos transversais e pesquisas exploratórias descritivas.

De acordo com Vener (2020), Foi claramente demonstrado que o imatinibe deve ser escolhido em vez dos ITQs de segunda geração para pacientes com comorbidades devido ao perfil de toxicidade do imatinibe, em termos de resultados de eficácia secundária em pacientes com LMC em FC recém-diagnosticados sem comorbidades os ITQs de 2G demonstraram maior nível de eficácia (VENER et al., 2020).

No entanto, para Novellis (2021) e Jabbour (2020) o desenvolvimento de terapias com inibidores da proteína BCR-ABL 1, ofereceram mais eficácia em células alvo neoplásicas contendo dessa forma uma maior seletividade e consequentemente um melhor controle nos níveis de toxicidade. Dando aos profissionais e os pacientes um leque de opções de tratamento com base nos ITQs disponíveis, porém com o aumento de pacientes desenvolvendo resistência aos inibidores e ou níveis de toxicidade significativo, torna-se necessário mais pesquisas para o melhoramento das RMCs de forma duradoura e uma terapia de forma definida (DE NOVELLIS et al., 2021; JABBOUR; KANTARJIAN., 2020).

Já Kantarjian (2021), sugere ITQ de 2G como terapia de primeira linha, usada como comparação entre imatinibe e nilotinibe. Onde nilotinibe se sobressai em comparação com imatinibe, embora tenha apresentado eventos cardiovasculares significativos, no entanto torna-se uma escolha para pacientes que buscam obter resposta molecular profunda e dessa forma faz necessário serem informados sobre benefício-risco de possíveis eventos que possam ocorrer além de 5 anos de tratamento, onde foi observado em comparação com imatinibe (KANTARJIAN et al., 2021).

Para Brümmendorf (2022), uma RM favorável para o bosutinibe foi demonstrada após 5 anos de tratamento em comparação a outros ITQs e em especial ao imatinibe. Embora o nível de eficácia entre o bosutinibe seja

bastante semelhante ao nilotinibe e dasatinibe, o bosutinibe apresenta baixa incidência dos eventos adversos emergentes cardiovasculares. Portanto o uso do bosutinib como primeira linha continua mostrando eficácia superior ao imatinibe com pacientes alcançando RM precoce e profunda, no entanto a avaliação de cada paciente com base em comorbidades e fatores de risco devem ser levado em consideração ao selecionar o ITQ (BRÜMMENDORF et al., 2022).

De acordo com Saussele (2020), O ponatinibe exibe atividade significativa contra BCR-ABL1 mutado e não mutado, incluindo a mutação T315I, que é considerada desfavorável. O ponatinibe funciona muito bem em pacientes com resistência a ITQ 2G causada por mutações pontuais no BCR-ABL1. No estudo EPIC de fase 3, que comparou ponatinibe 45 mg diários vs imatinib 400 mg diários com RMM aos 12 meses como desfecho primário, foi avaliada a eficácia do ponatinibe como terapia de primeira linha na LMC em FC. O ponatinibe parece ser mais eficaz do que o imatinibe no tratamento de pacientes recém diagnosticados com LMC em fase crônica (SAUSSELE et al., 2020).

Contraopondo o que foi dito por Saussele (2020), Hochhaus (2020), embora o ponatinibe seja o único ITQ que exerce atividade significativa contra a mutação T315I da BCR-ABL1, não deve ser usado como terapia de primeira linha. No entanto, o TCTH ainda continua sendo uma melhor opção para pacientes intolerantes ou resistentes aos ITQs em fase crônica recém diagnosticados (HOCHHAUS et al., 2020; BACCARANI et al., 2022).

Segundo Craddock (2018) e Özen (2017) os critérios para o TCTH tiveram uma mudança significativa em pacientes antes alo-obrigatórios, com a introdução dos inibidores de tirosina quinase. No entanto, o TCTH ainda continua sendo a melhor opção para pacientes tolerantes a três inibidores ou mais e pacientes com mutação T315I na proteína BCR-ABL e em fase blástica da doença (CRADDOCK., 2018; ÖZEN et al., 2017).

## **6. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Conclui-se que, a LMC por se tratar de uma doença bastante complexa e de origem desconhecida, o tratamento para tal ainda continua em aperfeiçoamento, no entanto com a introdução de novas terapias a sobrevida global desses pacientes melhorou significativamente. Com base na revisão realizada, foi observado que o imatinibe continua sendo o inibidor com melhor indicação comparado a outros inibidores com relação aos efeitos adversos e resposta citogenética dos pacientes em fase crônica recém diagnosticados. Medidas como, realização de check up anual ou se possível semestral, ajudaria no diagnóstico de forma precoce e o tratamento com inibidor de 1ª geração atingiria o nível de eficácia desejado. No entanto, ainda se faz necessário o aprimoramento do tratamento e a realização de novas buscas terapêuticas com menor índice de efeitos adversos e a nível de tratar todas as formas da doença.

## REFERÊNCIAS

- ABBAS, R., Hsyu, PH. **Farmacocinética Clínica e Farmacodinâmica do Bosutinib**. Clin Pharmacokinet 55, 1191–1204 (2016).
- ABBAS, R., Hug, B.A., Leister, C. et al. **Um estudo de dose única ascendente de fase I da segurança, tolerabilidade e farmacocinética do bosutinib (SKI-606) em indivíduos adultos saudáveis**. Câncer Chemother Pharmacol **69**, 221-227 (2012).
- ALADAG, E., & Haznedaroğlu, İ. C. (2019). **Perspectivas atuais para o tratamento da leucemia mieloide crônica**. Revista Turca de Ciências Médicas, 49(1), 1–10. Disponível em: <https://doi.org/10.3906/sag-1810-81>.
- ALARCÓN-PAYER, Carolina; SÁNCHEZ SUÁREZ, María Del Mar; MARTÍN ROLDÁN, Alicia; et al. **Impacto de Polimorfismos Genéticos e Biomarcadores na Eficácia e Toxicidade do Tratamento da Leucemia Mieloide Crônica e Leucemia Mieloide Aguda**. Revista de Medicina Personalizada, v. 12, n. 10, p. 1607, 2022. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3390/jpm12101607>>.
- ARBER, D. A., Orazi, A., Hasserjian, R., Thiele, J., Borowitz, M. J., Le Beau, M. M., Bloomfield, C. D., Cazzola, M., & Vardiman, J. W. (2016). **A revisão de 2016 da classificação da Organização Mundial da Saúde de neoplasias mieloides e leucemia aguda**. *Sangue*, **127(20)**, 2391–2405. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>.
- BACCARANI M, Bonifazi F, Soverini S, Castagnetti F, Gugliotta G, Saber W, Estrada-Merly N, Rosti G, Gale RP. **Questions concerning tyrosine kinase-inhibitor therapy and transplants in chronic phase chronic myeloid leukaemia**. Leukemia. 2022 May;36(5):1227-1236. Disponível em: doi: 10.1038/s41375-022-01522-3.
- BODDU, P., Shah, A. R., Borthakur, G., Verstovsek, S., Garcia-Manero, G., Daver, N., Kadia, T., Ravandi, F., Jain, N., Alhuraiji, A., Burger, J., Kornblau, S., Pierce, S., Deltasala, S., Jabbour, E., Kantarjian, H., & Cortes, J. (2018). **Vida após falha do ponatinib: desfechos de pacientes com LMC de fase crônica e acelerada que descontinuaram o ponatinibe no cenário de resgate**. Leucemia e linfoma, 59(6), 1312–1322.

BOQUIMPANI, C. M., Abdo, A. N. R., Martins, D. P., Lima, L. B. A., Torriani, M. S., & Bendit, I. (2021). **Inclusão do monitoramento molecular (BCR-ABL1) no tratamento da leucemia mieloide crônica no Sistema Único de Saúde (SUS): uma necessidade urgente de manejo do tratamento. Hematologia, transfusão e terapia celular, 43(1), 50–57.** Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.02.002>.

BORTOLHEIRO, Teresa Cristina; CHIATTONE, Carlos S. Leucemia Mielóide Crônica: história natural e classificação. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 30, p. 3-7, 2008.

BOWER, H., Björkholm, M., Dickman, P. W., Höglund, M., Lambert, P. C., & Andersson, T. M. (2016). **A expectativa de vida de pacientes com leucemia mieloide crônica se aproxima da expectativa de vida da população em geral.** *Journal of clinical oncology : jornal oficial da Sociedade Americana de Oncologia Clínica*, 34(24), 2851–2857.

BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria MS nº 1.219, de 4 de novembro de 2013. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da leucemia mieloide crônica do adulto. Diário Oficial da União, 2013.

BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria MS nº 4, de 01 de março de 2021. **Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da leucemia mieloide crônica do adulto.** Diário Oficial da União, 2021.

BRAUN TP, Eide CA, Druker BJ. **Response and Resistance to BCR-ABL1-Targeted Therapies.** *Cancer Cell*. 2020 Apr 13;37(4):530-542.

BRÜMMENDORF TH, Cortes JE, Milojkovic D, Gambacorti-Passerini C, Clark RE, le Coutre P, Garcia-Gutierrez V, Chuah C, Kota V, Lipton JH, Rousselot P, Mauro MJ, Hochhaus A, Hurtado Monroy R, Leip E, Purcell S, Yver A, Viqueira A, Deininger MW; BFORE study investigators. **Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: final results from the BFORE trial.** *Leukemia*. 2022 Jul;36(7):1825-1833. Disponível em: doi: 10.1038/s41375-022-01589-y.

CARLOS F. Craddock; **Ainda transplantamos LMC, não é?.** *Programa Hematologia Am Soc Hematol Educ* 2018; 2018 (1): 177–184. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.177>.

CORTES, J. E., Saglio, G., Kantarjian, H. M., Baccarani, M., Mayer, J., Boqué, C., Shah, N. P., Chuah, C., Casanova, L., Bradley-Garelik, B., Manos, G., &

Hochhaus, A. (2016). **Resultados finais do estudo de 5 anos de DASISION: O estudo de dasatinib versus imatinib no ensaio clínico de doentes com leucemia mielóide crónica sem tratamento.** *Journal of clinical oncology : jornal oficial da Sociedade Americana de Oncologia Clínica*, 34(20), 2333–2340.

CRUZ, N. C., Branco, H. E., Colomer, D., Ehrencrona, H., Foroni, L., Gottardi, E., Lange, T., Leão, T., Machova Polakova, K., Dulucq, S., Martinelli, G., Oppliger Leibundgut, E., Pallisgaard, N., Barbany, G., Sacha, T., Talmaci, R., Izzo, B., Saglio, G., Pane, F., Müller, M. C., ... Hochhaus, A. (2015). **Recomendações laboratoriais para pontuar respostas moleculares profundas após o tratamento para leucemia mieloide crônica.** *Leucemia*, 29(5), 999–1003.

DE NOVELLIS, Danilo; CACACE, Fabiana; CAPRIOLI, Valéria; et al. **A Era TKI em Leucemias Crônicas.** *Pharmaceutics*, v. 13, n. 12, p. 2201, 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics13122201>>.

DOS SANTOS, Mirella Meireles Ferreira; DE JESUS, Gabriela Paiva; FERREIRA, Lívia Penna; FRANÇA, Rafaela Ferreira. (2019). **LEUCEMIA MIELOIDE, AGUDA E CRÔNICA: DIAGNÓSTICOS E POSSÍVEIS TRATAMENTOS.** *Revista Saúde em Foco – Edição nº 11 – Ano: 2019.*

GARCÍA-GUTIÉRREZ, V., Breccia, M., Jabbour, E., Mauro, M., & Cortes, J. E. (2022). **Uma perspectiva clínica sobre o tratamento da leucemia mieloide crônica na fase crônica.** *Jornal de hematologia e oncologia*, 15(1), 90. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01309-0>.

GARNOCK-Jones, K.P. **Nilotinib.** *Drogas* 71, 1579–1590 (2011).

ITO, K., & Ito, K. (2021). **Leukemia Stem Cells as a Potential Target to Achieve Therapy-Free Remission in Chronic Myeloid Leukemia.** *Cancers*, 13(22), 5822. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cancers13225822>.

JABBOUR, E., & Kantarjian, H. (2016). **Leucemia mieloide crônica: atualização de 2016 sobre diagnóstico, terapia e monitoramento.** *Revista Americana de Hematologia*, 91(2), 252–265.

JABBOUR, E., Kantarjian, H. (2020). **Leucemia mieloide crônica: atualização de 2020 sobre diagnóstico, terapia e monitoramento.** *Revista Americana de Hematologia*, 95(6), 691–709.

KANTARJIAN, H. M., Hughes, T. P., Larson, R. A., Kim, D. W., Issaragrisil, S., le Coutre, P., Etienne, G., Boquimpani, C., Pasquini, R., Clark, R. E., Dubruille, V., Flinn, I. W., Kyrzcz-Krzemien, S., Medras, E., Zanichelli, M., Bendit, I., Cacciatore,

S., Titorenko, K., Aimone, P., Saglio, G., ... Hochhaus, A. (2021). **Resultados a longo prazo com nilotinibe versus imatinibe na linha de frente em leucemia mieloide crônica recém-diagnosticada em fase crônica: ENESTnd análise de 10 anos.**

LIN, Q., Mao, L., Shao, L., Zhu, L., Han, Q., Zhu, H., Jin, J., & You, L. (2020). **Global, Regional, and National Burden of Chronic Myeloid Leukemia, 1990-2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017.** *Frontiers in oncology*, 10, 580759.

MINCIACCHI VR, Kumar R, Krause DS. **Chronic Myeloid Leukemia: A Model Disease of the Past, Present and Future.** *Cells*. 2021 Jan 10;10(1):117.

NAIK, R. R., & Shakya, A. K. (2023). **Explorando o potencial quimioterápico dos inibidores de quinase atualmente usados: Uma atualização.** *Fronteiras em farmacologia*, 13, 1064472.

NEGRIN RS, Schiffer CA, Larson RA, Rosmarin AG. **Treatment of chronic myeloid leukemia in accelerated phase.** *Waltham, MA: UpToDate Inc.; 2017.* Available from: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-chronic-myeloid-leukemia-inaccelerated-phase>.

ÖZEN, M., Üstün, C., Öztürk, B., Topçuoğlu, P., Arat, M., Gündüz, M., Atilla, E., Bolat, G., Arslan, Ö., Demirer, T., Akan, H., İlhan, O., Beksaç, M., Gürman, G., & Özcan, M. (2017). **Transplante alogênico na leucemia mielóide crônica e o efeito dos inibidores de tirosina quinase na sobrevida: um estudo quase-experimental.** *Kronik Myeloit Lösemide Allojenik Nakil ve Tirozin Kinaz İnhibitörlerinin Sağkalıma Etkisi Bir Öncesi-Sonrası Çalışması.* *Jornal turco de hematologia: jornal oficial da Sociedade Turca de Hematologia*, 34(1), 16–26.

PENG, B., Lloyd, P. & Schran, H. **Farmacocinética clínica de Imatinibe.** *Clin Pharmacokinet* 44, 879–894 (2005).

PUSHPAM, D., & Bakhshi, S. (2020). **Farmacologia dos inibidores da tirosina quinase na leucemia mieloide crônica; a perspectiva de um clínico.** *Daru : revista da Faculdade de Farmácia, Universidade de Ciências Médicas de Teerã*, 28(1), 371–385. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40199-019-00321-z>.

SAUSSELE, S., Haverkamp, W., Lang, F., Koschmieder, S., Kiani, A., Jentsch-Ullrich, K., Stegelmann, F., Pfeifer, H., La Rosée, P., Goekbuget, N., Rieger, C., Waller, C. F., Franke, G. N., le Coutre, P., Kirchmair, R., & Junghanss, C. (2020).

**Ponatinibe no Tratamento da Leucemia Mielóide Crônica e Leucemia Aguda Cromossômica Positiva da Filadélfia: Recomendações de um Painel de Consenso de Especialistas Alemães com Foco no Manejo Cardiovascular.** *Acta hematológica*, 143(3), 217–231.

SAYDAM, G., Ali, R., Demir, A. M., Eskazan, A. E., Guvenc, B., Haznedaroglu, I. C., Ozcan, M. A., Salim, O., Sonmez, M., Tuglular, A. T., Turgut, M., Unal, A., Aver, B., Bozkurt, S., Ozdengulsun, B., & Ilhan, O. (2022). **O efeito das comorbidades na escolha de inibidores da tirosina quinase em pacientes com leucemia mieloide crônica.** *Revista Internacional de Oncologia Hematológica*, 11(1), IJH38.

STEEGMANN, J., Baccarani, M., Breccia, M. et al. **Leucemia Europeia Recomendações para o manejo e prevenção de eventos adversos do tratamento na leucemia mieloide crônica.** *Leucemia* 30, 1648–1671 (2016).

SUÁREZ, Thaís. **Mapeamento Tecnológico: Tratamento de leucemia mieloide crônica.** Rio de Janeiro, 2016. Dissertação (Mestrado Profissional em Propriedade Intelectual e Inovação) - Academia de Propriedade Intelectual, Inovação e Desenvolvimento, Coordenação de Programas de Pós-Graduação e Pesquisa, Instituto Nacional da Propriedade Industrial – INPI, Rio de Janeiro, 2016.

The American Cancer Society medical and editorial content team. **Treating Chronic Myeloid Leukemia by Phase.: The American Cancer Society; 2018.** Available from: <https://www.cancer.org/cancer/chronic-myeloid-leukemia/treating/treating-byphase.html>.

VENER, C., Banzi, R., Ambrogi, F., Ferrero, A., Saglio, G., Pravettoni, G., & Sant, M. (2020). **Imatinibe de primeira linha vs TKIs de segunda e terceira geração para LMC em fase crônica: revisão sistemática e metanálise.** *Avanços do sangue*.

XIU, Fangrui; RAUSCH, Madalena; GAI, Zhibo; et al. **O Papel dos Transportadores de Cátions Orgânicos na Farmacocinética, Farmacodinâmica e Interações Medicamentosas de Inibidores da Tirosina Quinase.** *Revista Internacional de Ciências Moleculares*, v. 24, n. 3, p. 2101, 2023. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3390/ijms24032101>>.

YE, Y.E., Woodward, C.N. & Narasimhan, N.I. **Absorção, metabolismo e excreção de [<sup>14</sup>C] ponatinibe após uma dose oral única em seres humanos.** *Câncer Chemother Pharmacol* 79, 507–518 (2017).