

Oncologia e Hematologia

Capítulo 5

EFICÁCIA COMPARATIVA DOS INIBIDORES DE TIROSINA QUINASE NO TRATAMENTO DA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA POSITIVA PARA O CROMOSSOMO FILADÉLFIA

DÊNISSEON DAVID GOMES DO NASCIMENTO¹
LUCAS DE MORAIS FRANCO¹
ANDRESSA MARTINS BATISTA²
GABRIELLA MENDONÇA ANGELINO²
ANTONIO BERNARDO LEITE ROCHA¹
RAYLA MARTINS GONÇALVES¹
MELL BASILIO ZANE¹
JOÃO EDUARDO PONTES NOZAKI¹
INGRID PEREIRA IBIAPINA³

FABIANA DA COSTA SANTOS⁴
JADEANY SABRINE BERTOUDO MACHADO VALENÇA⁵
ANNA LUIZA DE LACERDA MENDONÇA⁶
JÚLIA EMILY DA SILVA⁷
VITÓRIA ALINE CARTER⁷
AMANDA DAL OLMO DE OLIVEIRA⁷

¹Discente – Medicina Universidade Nove de Julho.

²Discente – Medicina Universidade Santo Amaro.

³Discente – Medicina Universidade Federal de Campina Grande.

⁴Discente – Medicina Universidade Rio Verde.

⁵Discente – Medicina Universidade de Pernambuco.

⁶Discente – Medicina Universidade Cidade de São Paulo.

⁷Discente – Medicina ATITUS Educação.

Palavras-Chave: Inibidores de Tirosina Quinase; Leucemia Mieloide Crônica; Cromossomo Filadélfia.

INTRODUÇÃO

A Leucemia Mieloide Crônica positiva para cromossomo filadélfia (LMC-Ph+) é uma neoplasia mieloproliferativa clonal crônica que se caracteriza pela presença do cromossomo filadélfia, sendo este um derivado da translocação entre os cromossomos 9 e 22, levando a fusão dos genes BCL (Breakpoint Cluster Region) e ABL1 (*Abelson Proto-oncogene 1 Non Receptor Tyrosine Kinase*). A fusão é responsável pela expressão de uma oncoproteína BCL-ABL1, sendo esta proteína uma tirosina-quinase relacionada com a ativação de vias de sinalização celular relacionada com diversos mecanismos, como a proliferação descontrolada, instabilidade genômica e sobrevivência celular. De forma que a inibição de ação dessa proteína quimérica é a base moderna para tratamento de LMC. (CROSS *et al.*, 2023; JABBOUR & KANTARJIAN, 2020).

O advento dos inibidores de tirosina-quinase (ITKs) causou grande transformação na clínica da LMC-Ph+. Desde a criação do imatinibe, primeiro ITK desenvolvido, inaugurou-se a era de terapias-alvo específicas para inibição da quinase BCL-ABL1, sendo um marco na oncologia molecular, haja vista a mudança da LMC-Ph+ de uma condição invariavelmente fatal para uma doença controlável, de forma que sua eficácia duradoura apresentou largos resultados citológicos e moleculares. Contudo, devido a situações adversas como resistência e intolerância, iniciou-se a produção de ITKs de segunda e terceira geração, com características mais específicas, permitindo respostas de maior profundidade e rapidez. (HEHLMANN, 2020; JABBOUR; KANTARJIAN, 2020; SENAPATI *et al.*, 2023)

Dessa forma, após o advento das diversas gerações de ITKs, surge a necessidade de estudos acerca da eficácia comparativa entre as va-

riadas terapias, tendo em vista a importância da compreensão do panorama geral dos medicamentos em questão, a fim de orientar escolhas individualizadas de tratamento. De forma que a comparação sistemática entre os diversos agentes utilizados no tratamento da LMC-Ph+ é fundamental para determinar qual a melhor combinação de potência, segurança e sustentabilidade terapêutica em diferentes contextos clínicos. (CORTES *et al.*, 2022; SENAPATI *et al.*, 2023).

Assim, a análise comparativa da eficácia dos ITKs na LMC-Ph+ é extremamente complexa, sendo necessária a investigação de diversos pontos, dentre eles: (1) resposta molecular e citogenética, tendo em vista sua relação com a rapidez e a profundidade do tratamento (CROSS *et al.*, 2023); (2) toxicidade, representando o impasse entre a administração de ITKs de nova geração e os efeitos adversos indesejados, tais como risco cardiovascular, derrame pleural e eventos trombóticos (WU *et al.*, 2023; FERNANDO *et al.*, 2024; SEGURO *et al.*, 2021); (3) fatores farmacológicos e adesão ao tratamento, sendo centrais nos melhores prognósticos da LMC-Ph+ (SAUGUES *et al.*, 2024); (4) características do paciente, que também são variantes cruciais na escolha da terapia, existindo diversas condições individuais que podem alterar o prognóstico, por exemplo, peso, altura, idade e fatores de risco (CROSS *et al.*, 2023); (5) relação custo-efetividade, haja vista a diferença significativa de preço dos ITKs, havendo uma influência substancial do valor do medicamento na escolha terapêutica, sobretudo em sistemas públicos de saúde (KOHLEBRENNER *et al.*, 2023).

Em resumo, ter um entendimento comparativo da eficácia e segurança dos inibidores da tirosina quinase é imprescindível para melhorar o tratamento da LMC-Ph+. Ao escolher qual ITK usar, é preciso levar em conta aspectos clíni-

cos, moleculares e farmacológicos, como risco de problemas cardíacos, tipo de mutação e se o paciente seguirá o tratamento. As indicações recentes da *European LeukemiaNet* evidenciam como é crucial ter tratamentos sob medida, guiados por marcadores biológicos e um acompanhamento que muda conforme a resposta (CROSS *et al.*, 2023; HEHLMANN, 2020). Dessa forma, uma análise que considere o quão eficaz e seguro é a terapia, seu custo e como ele afeta a vida do paciente se torna o ponto principal do tratamento atual, abrindo espaço para um futuro de controle molecular prolongado, sem que haja necessidade de tratamento contínuo e prolongado na LMC-Ph⁺.

MÉTODO

A metodologia deste estudo baseou-se em uma revisão narrativa e integrativa da literatura científica recente sobre leucemia mieloide crônica (LMC), com foco nas recomendações diagnósticas, no monitoramento molecular, na farmacologia clínica, nas estratégias terapêuticas, por exemplo. O objetivo principal foi integrar, comparar e discutir as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia dos inibidores de tirosina quinase (ITKs) no tratamento da LMC positiva para o cromossomo Filadélfia (Ph⁺), considerando os diferentes fármacos disponíveis e seus impactos sobre a resposta hematológica, citogenética, molecular e os desfechos clínicos de sobrevida e qualidade de vida.

A pesquisa bibliográfica foi conduzida nas bases PubMed, Scopus e *Web of Science*, escolhidas por sua ampla cobertura e reconhecimento no campo das ciências da saúde. Essas plataformas oferecem acesso a estudos revisados por pares e de elevado rigor metodológico, garantindo a construção de uma revisão fundamentada e atual. Foram utilizados descritores controlados provenientes dos vocabulários DeCS e MeSH, entre eles “Leucemia Mieloide

Crônica BCR-ABL Positiva”, “Inibidores de Tirosina Quinase”, “Cromossomo Filadélfia”, “Inibidores de Quinase de Proteína” e “Neoplasias Mieloproliferativas”. A combinação dos termos com os operadores booleanos AND e OR permitiu abranger um conjunto mais amplo e relevante de estudos.

Foram incluídas publicações datadas entre 2020 e 2025, nos idiomas inglês, espanhol e português. Foram considerados elegíveis artigos originais, revisões sistemáticas, metanálises e diretrizes clínicas que analisassem a eficácia comparativa dos inibidores de tirosina quinase no tratamento da leucemia mieloide crônica positiva para o cromossomo Filadélfia (LMC Ph⁺). A seleção priorizou estudos que apresentassem resultados clínicos, laboratoriais ou moleculares relacionados à resposta terapêutica e aos desfechos clínicos, excluindo aqueles que não mantinham relação direta com o tema, a fim de preservar a coerência e a relevância científica da revisão.

Os critérios de exclusão abrangeram artigos duplicados entre as bases de dados, publicações que, embora contivessem os descritores utilizados, não apresentavam resultados ou discussões sobre a eficácia terapêutica dos inibidores de tirosina quinase, além de relatos de caso isolados, cartas ao editor, resumos de eventos científicos e estudos sem revisão por pares. Também foram excluídos trabalhos experimentais realizados exclusivamente em modelos animais ou *in vitro*, bem como aqueles voltados apenas para populações pediátricas.

Após a triagem inicial, os títulos e resumos foram avaliados quanto à relevância e adequação aos critérios de inclusão. Os estudos selecionados foram lidos na íntegra, e as informações extraídas, contemplando o tipo de estudo, os fármacos comparados, os critérios de resposta terapêutica, os eventos adversos observados e os resultados de eficácia, como resposta molecular, sobrevida global e livre de progressão. A

análise dos dados foi conduzida de forma qualitativa e comparativa, permitindo identificar tendências, avanços terapêuticos e lacunas de conhecimento relacionadas ao uso dos inibidores de tirosina quinase de primeira, segunda e terceira geração no manejo da LMC Ph+. Diante disso, a abordagem integrativa adotada permitiu uma visão abrangente e crítica sobre o estado atual das evidências a respeito da eficácia comparativa dos inibidores de tirosina quinase no tratamento da leucemia mieloide crônica positiva para o cromossomo Filadélfia.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma neoplasia da linhagem mieloide presente em 1 a 2 pessoas a cada 100.000. O cromossomo Filadélfia - cromossomo 22 truncado e menor – detectado em 95% dos indivíduos com essa patologia, codifica a proteína de atividade tirosina quinase BCR-ABL1. Essa proteína oncogênica estimula a proliferação celular excessiva, confere resistência à apoptose e é o alvo da ação dos inibidores de tirosina quinase (ITCs). Imatinibe, dasatinibe, nilotinibe, bosutinibe e ponatinibe são alguns exemplos dessa classe e configuram o tratamento de primeira linha para a leucemia mieloide crônica representando um avanço revolucionário em seu manejo terapêutico (ALVES *et al.*, 2021). Embora haja relatos de pacientes que possuem resistência à sua ação, a terapia com tais medicamentos tem taxas de sucesso evidentes, impactando positivamente no prognóstico dos pacientes com LMC (CAVALCANTE; LUNA *et al.*, 2024).

Considerando tais aspectos e com base numa análise criteriosa da literatura disponível acerca do tema, serão abordados, sequencialmente: o quadro geral da Leucemia Mieloide Crônica (LMC), o Cromossomo Filadélfia, o mecanismo de ação dos ITCs, o papel do BCR-ABL1 na patogênese da doença, as diversas ge-

rações desses fármacos, sua eficácia e segurança, mecanismos de resistência, critérios de resposta terapêutica e monitoramento, aspectos da descontinuação, terapias combinadas e o impacto clínico e econômico dos ITCs.

Panorama da leucemia mieloide crônica (lmc) e o papel do cromossomo filadélfia

A leucemia mieloide crônica (LMC) é reconhecida, no cenário hematológico atual, como uma neoplasia mieloproliferativa clonal cujo elemento definidor é a presença do cromossomo Filadélfia, originado da translocação recíproca t(9;22)(q34;q11), responsável pela formação do gene de fusão BCR::ABL1. Esse rearranjo não é um achado acessório, mas o marco biológico que distingue a LMC das demais doenças mieloproliferativas e, por isso, as diretrizes mais recentes estabelecem que o diagnóstico deve obrigatoriamente demonstrar a positividade para BCR::ABL1 por citogenética, FISH ou RT-PCR quantitativo (JABBOUR; KANTARJIAN, *et al.*, 2024; SHAH, *et al.*, 2024).

O significado patobiológico do cromossomo Filadélfia reside no fato de que a fusão BCR::ABL1 produz uma tirosina-quinase com atividade constitutiva, capaz de ativar de forma contínua vias de sinalização envolvidas em proliferação, sobrevivência e escape de mecanismos de controle medular, como RAS/MAPK, PI3K/AKT e JAK/STAT (SHAMMAS *et al.*, 2025). Em termos práticos, isso explica o fenotipo típico da fase crônica, expansão mieloide sustentada, porém relativamente ordenada, e justifica a classificação da LMC como uma doença “dirigida por um único alvo”. Mesmo nas variantes citogenéticas descritas nos últimos anos, em que há rearranjos mais complexos envolvendo 9 e 22 ou anomalias adicionais, o ponto de convergência clínico e terapêutico continua sendo a expressão de uma proteína BCR-ABL1 funcional; por essa razão, tais casos per-

manecem enquadrados como LMC Ph-positiva (JAJOSKY *et al.*, 2025).

Sob a perspectiva diagnóstica e de seguimento, tanto o *European LeukemiaNet* quanto o NCCN estruturam o manejo da LMC ao redor desse mesmo marcador molecular. A detecção inicial de BCR::ABL1 estabelece o diagnóstico; a quantificação seriada do mesmo transcrito, em plataforma padronizada, permite avaliar profundidade e velocidade de resposta ao tratamento; e os pontos de corte de resposta molecular (MMR, MR4, MR4.5) são definidos justamente com base nesse alvo (CROSS *et al.*, 2023; APPERLEY *et al.*, 2025; NCCN, 2025). Assim, o cromossomo Filadélfia cumpre função tripla: é marcador de doença, marcador de atividade e marcador de objetivo terapêutico.

Esse enquadramento é essencial para compreender o desenvolvimento e, sobretudo, a comparação entre inibidores de tirosina-quinase. A possibilidade de dispor de diferentes ITKs só existe porque a LMC apresenta um evento molecular inicial estável e terapeuticamente explorável. Em outras palavras, a discussão sobre eficácia relativa entre imatinibe e fármacos de segunda geração, ou ainda sobre estratégias de obtenção de remissão molecular profunda, só é possível porque o cromossomo Filadélfia/BCR::ABL1 fornece um alvo único, mensurável e biologicamente indispensável para a manutenção do clone leucêmico (JABBOUR; KANTARJIAN, *et al.*, 2022; SENAPATI *et al.*, 2023).

Mecanismo de ação dos inibidores de tirosina quinase (itks) e alvo bcr-abl1

O mecanismo de ação dos Inibidores de Tirosina Quinase (ITKs) no contexto da Leucemia Mieloide Crônica (LMC) baseia-se na inibição seletiva da atividade quinase da proteína de fusão BCR-ABL1, originada a partir da translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22, evento que dá origem ao cromossomo Fi-

ladélfia. Essa proteína híbrida apresenta atividade tirosina quinase constitutiva, o que promove ativação persistente de vias de sinalização envolvidas na proliferação celular desregulada, resistência à apoptose e instabilidade genômica, elementos fundamentais para a patogênese da doença (CHOI *et al.*, 2023). A ação dos ITKs está diretamente ligada à competição com o ATP pelo sítio catalítico da quinase, impedindo a fosforilação de proteínas intracelulares-alvo e suprimindo a sinalização anormal que sustenta o fenótipo maligno (KAEHLER *et al.*, 2023).

A interrupção dessas vias sinalizadoras afeta diretamente circuitos moleculares como RAS/MAPK, PI3K/AKT/mTOR e JAK/STAT, que são responsáveis pela manutenção do estado proliferativo e de autorrenovação das células leucêmicas. Paralelamente, inibidores mais recentes empregam mecanismos alostéricos, ligando-se a regiões regulatórias distintas do sítio de ATP — como no caso do asciminibe —, induzindo uma conformação inativa da quinase e aumentando a eficácia terapêutica (KAEHLER *et al.*, 2023). Essa modulação seletiva reduz a massa tumoral clonal, estimula a morte celular programada e contribui para a restauração parcial do equilíbrio hematopoiético (HOCH *et al.*, 2024).

O alvo molecular central dessa estratégia terapêutica é a proteína BCR-ABL1, produto da translocação t(9;22)(q34;q11). A fusão entre a porção 5' do gene BCR (*Breakpoint Cluster Region*) e a porção 3' do gene ABL1 (*Abelson murine leukemia viral oncogene 1*) resulta em uma quinase permanentemente ativa. O domínio *coiled-coil* de BCR favorece dimerização e autofosforilação, perpetuando o sinal proliferativo e inibindo mecanismos regulatórios normais. Essa ativação contínua promove crescimento autônomo, perda de adesão ao microambiente medular e instabilidade cromossômica, fatores determinantes para a manutenção do clone leucêmico. Por esse motivo, a inibição direta dessa

quinase tornou-se uma das abordagens mais eficazes e específicas no manejo da LMC (CHOI *et al.*, 2023).

Os inibidores de primeira geração, como o imatinibe, marcaram uma mudança de paradigma no tratamento da doença ao impedir a ligação do ATP ao domínio catalítico da ABL1, bloqueando a fosforilação de substratos e interrompendo a progressão da cascata de sinalização. Esse bloqueio reduz a capacidade de autorrenovação celular, restabelece parcialmente mecanismos apoptóticos e limita a expansão clonal maligna (HOCH *et al.*, 2024). Com os avanços terapêuticos, surgiram os ITKs de segunda geração — como nilotinibe, dasatinibe e bosutinibe —, caracterizados por maior potência inibitória, ação mais rápida e efetividade frente a mutações resistentes ao imatinibe. Posteriormente, os inibidores de terceira geração, representados pelo ponatinibe, foram desenvolvidos para superar mutações críticas, como a T315I, notória por impedir a ligação de fármacos anteriores. Essa evolução farmacológica permitiu alcançar respostas moleculares mais profundas, melhor controle clínico da doença e ganhos expressivos em sobrevida global (KAHLER *et al.*, 2023).

Primeira geração: resultados e limitações do imatinibe como terapia padrão inicial

O imatinibe, introduzido como o primeiro inibidor de tirosina quinase (TKI) específico para a leucemia mieloide crônica (LMC), revolucionou o tratamento da doença, oferecendo uma alternativa mais eficaz e melhor tolerada em comparação com as terapias convencionais da época. Atuando diretamente sobre a proteína BCR-ABL1, responsável pela proliferação descontrolada de leucócitos na LMC, o imatinibe rapidamente se consolidou como a terapia padrão inicial para pacientes em fase crônica

(HEHLMANN, 2020; JABBOUR; KANTARJIAN, 2020).

Os resultados clínicos do imatinibe são amplamente documentados em estudos recentes. Pacientes tratados com o fármaco apresentam respostas hematológicas e moleculares robustas, além de sobrevida global significativamente aumentada, especialmente quando o tratamento é iniciado precocemente na fase crônica da doença (HEHLMANN, 2020; JABBOUR; KANTARJIAN, 2020). O acompanhamento farmacocinético do imatinibe tem se mostrado essencial para otimizar a resposta terapêutica, permitindo ajustes de dose individualizados que consideram a variabilidade na absorção e no metabolismo do medicamento (CORRAL ALAEJOS *et al.*, 2022). Além disso, o perfil de segurança do imatinibe é favorável: efeitos adversos são, na maioria das vezes, leves e manejáveis, permitindo que os pacientes mantenham uma boa qualidade de vida durante o tratamento (SEGURO *et al.*, 2021)

Apesar desses resultados positivos, o imatinibe apresenta limitações que devem ser observadas. Uma parcela de pacientes apresenta resistência primária ou desenvolve resistência secundária ao longo do tratamento, tornando necessário o monitoramento molecular contínuo e, em alguns casos, a mudança para terapias alternativas (JABBOUR; KANTARJIAN, 2020). Além disso, embora geralmente bem tolerado, o imatinibe pode impactar negativamente pacientes com comorbidades cardiovasculares preexistentes, reforçando a necessidade de avaliação e acompanhamento clínico rigoroso (SEGURO *et al.*, 2021). Outro ponto importante refere-se à descontinuação do tratamento: apenas pacientes que alcançam respostas moleculares profundas e sustentadas podem interromper a terapia com segurança (HEHLMANN, 2020).

Em suma, o imatinibe permanece como a terapia padrão inicial para LMC, oferecendo resultados clínicos consistentes, perfil de segu-

rança favorável e viabilidade de descontinuação em pacientes selecionados. No entanto, seu uso exige acompanhamento contínuo para detectar resistência, ajustar doses e monitorar efeitos adversos, destacando que, embora altamente eficaz, o imatinibe possui limitações que ainda demandam atenção clínica.

Segunda e terceira geração: dasatinibe, nilotinibe, bosutinibe e ponatinibe — comparação de eficácia e segurança

Os inibidores de tirosina-quinase (TKIs) de segunda e terceira geração representam um marco no tratamento da leucemia mieloide crônica positiva para o cromossomo Filadélfia, com maior potência terapêutica e respostas moleculares mais rápidas e profundas em comparação ao imatinibe (SENAPATI *et al.*, 2023).

O dasatinibe demonstrou benefício significativo quando empregado precocemente em pacientes com resposta subótima, apresentando taxa cumulativa de MMR de 77% em 5 anos no estudo DASCERN (CORTES *et al.*, 2024). Entretanto, destaca-se a ocorrência de derrame pleural, um evento adverso importante associado ao uso de dasatinibe, cuja incidência aumenta com o tempo de tratamento e pode requerer redução de dose ou suspensão temporária (WU *et al.*, 2023).

O nilotinibe apresenta maior seletividade pelo alvo BCR-ABL1 e respostas moleculares profundas superiores, porém com maior incidência de eventos cardiovasculares e metabólicos, sendo necessário estratificar fatores de risco antes da escolha do fármaco (FERNANDO *et al.*, 2024). Dados de longo prazo do ENESTnd reforçam sua eficácia sustentada (KANTARJIAN *et al.*, 2021).

O bosutinibe demonstrou MMR de 73,9% versus 64,6% com imatinibe em 5 anos no estudo BFORE, além de maiores taxas de MR4 e MR4.5 (CORTES *et al.*, 2022). Seus efeitos adversos predominantes são gastrointestinais e

hepatobiliares, usualmente manejáveis (CORTES *et al.*, 2024).

O ponatinibe, da terceira geração, é altamente eficaz em resistência múltipla e diante da mutação T315I, intratável com outras gerações de TKIs. O estudo OPTIC demonstrou que a estratégia de dose adaptativa (45 mg → 15 mg após resposta) mantém eficácia e reduz eventos vasculares, otimizando a relação benefício-risco (JABBOUR *et al.*, 2024; (KANTARJIAN *et al.*, 2024)

De forma geral, a escolha do TKI deve ser individualizada, baseada em comorbidades (risco pulmonar, cardiovascular, GI), profundidade/velocidade desejada de resposta molecular e metas terapêuticas, como elegibilidade futura para tratamento livre de TKI (ZHANG *et al.*, 2024).

Resistência aos ITKS: mutações no gene BCR-ABL e estratégias de superação

A resistência mediada por mutações no domínio quinase de BCR-ABL1 constitui o mecanismo mais bem descrito de falha terapêutica em pacientes com leucemia mieloide crônica positiva para o cromossomo Filadélfia, sendo responsável por alterar a afinidade e a dinâmica de ligação dos inibidores de tirosina-quinase (ITKs) e, conseqüentemente, pelo insucesso clínico em uma parcela significativa de casos (SUN *et al.*, 2024; KANTARJIAN *et al.*, 2024).

As mutações ocorrem em diferentes regiões do domínio quinase — incluindo o “P-loop”, a alça de ativação (A-loop) e o sítio do gate-keeper — e têm impacto clínico heterogêneo; a substituição T315I é paradigmática por abolir a interação crítica com a treonina 315 e conferir resistência a praticamente todos os ITKs ATP-competitivos das primeiras gerações, exigindo abordagens terapêuticas específicas (INNES *et al.*, 2024; KANTARJIAN *et al.*, 2024).

A detecção precoce e sensível de mutações de baixo nível é determinante para a interven-

ção terapêutica; tecnologias baseadas em sequenciamento de nova geração (NGS) demonstraram superior sensibilidade em relação ao sequenciamento por Sanger, identificando clones mutantes emergentes antes da falha clínica plena e guiando a decisão de troca de TKI ou adoção de estratégias alternativas (SOVERINI *et al.*, 2020; CHAUDHARY *et al.*, 2024).

Estratégias de superação incluem: (1) seleção racional do TKI com base no perfil mutacional (por exemplo, uso de ponatinibe em T315I), (2) combinação ou rotação terapêutica quando se identificam mutações compostas ou múltiplas falhas, (3) integração de inibidores alostéricos como o asciminibe para atingir sítios não-ATP dependentes, e (4) otimização farmacocinética/adesão por meio de TDM para excluir pseudo-resistência causada por níveis subterapêuticos do fármaco (WU *et al.*, 2024; KANTARJIAN *et al.*, 2024; BLOOD, 2024).

Apesar desses recursos, persistem desafios práticos e investigacionais: a padronização do rastreamento periódico por NGS, a interpretação clínica de mutações de baixo VAF (*variant allele frequency*), a gestão de mutações compostas incisas e o balanço entre eficácia e toxicidade (especialmente vascular no caso do ponatinibe) continuam a demandar evidências prospectivas e algoritmos clínicos refinados (SUN *et al.*, 2024; SOVERINI *et al.*, 2020; KANTARJIAN *et al.*, 2024).

A perspectiva futura aponta para um modelo integrado de medicina de precisão que combine monitoramento molecular ultrasensível, uso racional de ITKs seletivos e alostéricos, abordagens combinatórias dirigidas às células-tronco leucêmicas e plataformas genômicas que permitam antecipar a emergência de clones resistentes — com objetivo final de ampliar remissões profundas, reduzir a necessidade de exposição prolongada a ITKs e possibilitar estratégias seguras de descontinuação terapêutica

(CHAUDHARY *et al.*, 2024; WU *et al.*, 2024; INNES *et al.*, 2024).

Critérios de resposta molecular e monitoramento terapêutico na prática clínica

Na leucemia mieloide crônica (LMC) positiva para o cromossomo Filadélfia, o monitoramento da resposta molecular representa o principal parâmetro para avaliar a eficácia dos inibidores de tirosina-quinase (TKIs). A quantificação do transcrito BCR::ABL1 por RT-qPCR padronizado na Escala Internacional (IS) é considerada o padrão-ouro para acompanhar a resposta ao tratamento (CROSS *et al.*, 2023). As categorias de resposta incluem a resposta molecular maior (MMR), definida como BCR::ABL1^{IS} ≤0,1%, e as respostas profundas (DMR) MR⁴ (≤0,01%) e MR^{4,5} (≤0,0032%) desde que o gene de referência apresente sensibilidade adequada. Essa padronização possibilita a comparação entre laboratórios e o acompanhamento longitudinal confiável dos pacientes (CROSS *et al.*, 2023).

Os marcos temporais de resposta também possuem papel prognóstico: alcançar BCR::ABL1^{IS} ≤10% aos 3 meses e ≤1% aos 12 meses está associado a melhor sobrevida global e menor risco de progressão (KOHLBRENNER *et al.*, 2023). Pacientes que não atingem tais metas são classificados como de resposta subótima, devendo ser reavaliados quanto à adesão, farmacocinética, interações medicamentosas ou presença de mutações no domínio quinase de BCR::ABL1, que podem justificar mudança de TKI (SAUGUES *et al.*, 2024).

Nos últimos anos, a remissão livre de tratamento (*Treatment-Free Remission TFR*) tornou-se um objetivo factível em pacientes com resposta molecular profunda sustentada. Estudos recentes indicam que a manutenção de DMR por pelo menos dois anos, em laboratórios padronizados à IS, é pré-requisito para a descontinuação segura dos TKIs. Contudo, o

sucesso da TFR depende de monitorização molecular rigorosa após a suspensão e de equipe multiprofissional experiente para detectar precocemente qualquer elevação do BCR::ABL1 (GONG *et al.*, 2025; MOLICA, 2020).

O monitoramento terapêutico de fármacos (*Therapeutic Drug Monitoring TDM*) vem sendo investigado como estratégia complementar, especialmente para pacientes com suspeita de baixa adesão ou absorção alterada. Embora ainda não seja rotina, avanços metodológicos como o uso de microamostras de sangue seco ampliaram a viabilidade do TDM em oncologia. Entretanto, as decisões clínicas na LMC continuam baseadas predominantemente em parâmetros moleculares padronizados, sendo o TDM uma ferramenta de suporte (VEROUGSTRAETE *et al.*, 2022).

Perspectivas futuras: descontinuação segura, terapias combinadas e medicina de precisão na LMC

Nos últimos anos, a leucemia mieloide crônica (LMC) positiva para o cromossomo Filadélfia experimentou uma transformação substancial devido ao avanço dos inibidores de tirosina quinase (TKIs). A terapia direcionada conseguiu transformar uma doença anteriormente letal em um quadro crônico, com chances de vida semelhantes a uma população geral (CROSS *et al.*, 2023). A pesquisa e a prática clínica atualmente concentram-se não apenas no controle da doença, mais também na possibilidade de atingir a remissão sem tratamento (*Treatment-Free Remission – TFR*), considerada o new parâmetro de cura funcional (MOLICA *et al.*, 2019).

Diferentes estudos clínicos, tais como ST-IM, EURO-SKI e ENESTfreedom, demonstraram que uma interrupção segura dos TKIs é viável em pacientes que possuem uma resposta molecular major sustentada (MR4.5 por dois anos ou mais). Entretanto, apesar disso de 40%

a 60% dos pacientes manifestarem uma recaída molecular, a maioria consegue recuperar a resposta após a retomada do tratamento (GONG *et al.*, 2025). Além disso, o uso do PCR digital permite a identificação de níveis extremamente baixos de doença residual, favorecendo na seleção de candidatos elegíveis à TFR.

Um ponto crucial está na erradicação das células-tronco leucêmicas, que são os principais causadores devido a resistência terapêutica e risco de recidiva. As terapias combinadas emergem como uma alternativa promissora: a combinação de inibidores de tirosina quinase (TKIs) com interferon alfa peguilado (IFN- α 2b) demonstrou um aumento na profundidade da resposta molecular e uma possível modulação imunológica benéfica (MOLICA *et al.*, 2019). Entretanto, o ensaio experimental de agentes pró-apoptóticos, como o venetoclax, pode auxiliar na destruição dessas células resistentes, ampliando o número de pacientes qualificados para a suspensão segura.

A veracidade da medicina é o futuro do tratamento da LMC. Estudos genômicos revelaram mutações adicionais em genes como ASXL1, RUNX1, TET2 e DNMT3A, que podem afetar o prognóstico e a resposta aos inibidores de tirosina quinase (CROSS *et al.*, 2023). Logo, ensaios de sequenciamento de nova geração (NGS) estão sendo introduzidos na avaliação inicial de diagnóstico e em seu monitoramento molecular, proporcionando uma avaliação de risco aprimorada e precisa.

Uma nova vertente da medicina é o monitoramento terapêutico dos fármacos (*Therapeutic Drug Monitoring – TDM*), que viabiliza a personalização individual das doses de TKIs de acordo com cada farmacocinética. Está prática melhora a adesão, potencializa a eficácia e reduz a toxicidade, principalmente em pacientes que possuem variações metabólicas substanciais (VEROUGSTRAETE *et al.*, 2022).

Finalmente, estudos de coorte, como o Registro Alemão de LMC, corroboram que a obtenção antecipada de respostas moleculares profundas está vinculada a taxas superiores de TFR e a um risco reduzido de progressão (KOHLENBRENNER *et al.*, 2023). A perspectivas futuras da LMC recomenda-se uma combinação entre terapias direcionadas, monitoramento molecular ultrasensível e medicina personalizada, implementando uma nova fase em que o intuito principal não é apenas o controle da doença, mas sim conquistar a remissão molecular estável e contínua.

Impacto clínico e econômico dos itks: adesão terapêutica, qualidade de vida e custo-efetividade

Nos estudos analisados observou-se que a terapia baseada em ponatinibe aumentou os benefícios dos TKIs com efeitos positivos em pacientes com LMC resistente a TKIs de segunda geração, mas também está se tornando um novo padrão de tratamento em LLA Ph- positiva. Em virtude disso, destaca-se que a dosagem de ponatinibe melhorou a tolerância ao tratamento, diminuiu os riscos cardiovasculares e o risco de toxicidade para a LMC em fase crônica. Com isso, o tratamento da LMC e o seu panorama foi modificado, já que houve uma melhora na taxa de sobrevida global de 80 a 90% em 10 anos (KANTARJIAN *et al.*, 2024). Assim, a dosagem de ponatinibe demonstra segurança nas respostas e favorece a elevada adesão ao tratamento com TKI (SENAPATI *et al.*, 2023).

Em relação ao asciminibe e olverembatinibe (TKIs de terceira geração) para LMC há evidências de um perfil de toxicidade melhor para o asciminibe e resultados iniciais promissores para o olverembatinibe (SENAPATI *et al.*, 2023). Além disso, os estudos apontam que esses fármacos poderão ampliar os benefícios de terapias de segunda linha e primeira linha se houverem uma segurança comprovada, forem

custo-efetivos e se indicarem melhorias nas taxas de resposta molecular profunda (KANTARJIAN *et al.*, 2024).

O nilotinibe demonstrou um índice menor para a progressão da doença e de óbitos em pacientes com LMC recém-diagnosticada em fase crônica, com evidência de elevada resposta molecular e de boa elegibilidade para remissão livre do tratamento. Nesse sentido, foi demonstrado uma taxa cumulativa de RM e de RMM maior com o nilotinibe em relação ao imatinibe (KANTARJIAN *et al.*, 2021).

Os TKIs de segunda geração estão relacionados com a diminuição do tempo para alcançar a remissão do tratamento, em virtude de sua capacidade de gerar respostas moleculares profundas em um período mais curto. Assim, sabe-se que os objetivos terapêuticos (sobrevida e remissão livre de tratamento), o perfil de toxicidade para o paciente, o risco de LMC e os custos do medicamento pautam a escolha entre o imatinibe e um TKI de segunda geração como tratamento inicial (SENAPATI *et al.*, 2023).

CONCLUSÃO

O surgimento dos inibidores de tirosinaquinase (ITKs) mudou radicalmente o curso da Leucemia Mieloide Crônica (LMC) positiva para o cromossomo Filadélfia. A doença, que antes era invariavelmente fatal, se transformou, diante dos nossos olhos, em uma condição crônica, controlável e com sobrevida comparável à da população geral. A inibição seletiva da oncoproteína BCR-ABL1, o marco molecular da doença, representa francamente, um dos maiores e mais inspiradores feitos da oncologia moderna, inaugurando a era da medicina de precisão.

A evolução dos ITKs, do imatinibe aos agentes farmacológicos mais recentes, não se resumiu apenas ao ganho de potência. Seu desenvolvimento refletiu um esforço contínuo pa-

ra encontrar o equilíbrio ideal entre eficácia terapêutica, segurança clínica e preservação da qualidade de vida. As respostas moleculares profundas, especialmente a Resposta Molecular Maior (MMR) e as remissões sustentadas em níveis como MR^{4,5}, consolidaram-se como parâmetros centrais de sucesso. Fármacos de segunda e terceira gerações, como dasatinibe, Nilotinibe, bosutinibe, ponatinibe e, mais recentemente, asciminibe, ampliaram as possibilidades terapêuticas e propiciaram a perspectiva concreta da remissão livre de tratamento, um conceito que claramente redefine a ideia de cura funcional.

Apesar desta conquista notável, não podemos negligenciar a necessidade de cautela e uma personalização rigorosa. Cada ITK é acompanhado por um perfil particular de toxicidade, o que exige uma avaliação individualizada e uma gestão clínica cuidadosa. O dasatinibe, por exemplo, deve ser usado com prudência em pacientes com risco de complicações pulmonares; o nilotinibe requer atenção a eventos cardiovasculares e metabólicos; já o ponatinibe, que é vital para a mutação T315I, exige uma vigilância rigorosa de seus riscos vasculares. Mesmo o imatinibe, pioneiro dessa revolução, conserva um alto valor por sua segurança e pelo potencial de descontinuação em casos selecionados.

A resistência mediada por mutações no gene BCR-ABL1 ainda representa um dos principais desafios clínicos. Técnicas como o sequenciamento de nova geração (NGS) estão sendo cada vez mais utilizadas. Elas permitem a detecção precoce de clones mutantes, facilitando ajustes terapêuticos antes que o controle molecular seja completamente perdido. Estratégias como o emprego de inibidores alostéricos, e-

xemplificados pelo asciminibe e seu mecanismo de ação diferenciado, reforçam o conceito de tratamento racional e adaptativo, no qual o monitoramento genético orienta decisões que mantêm o paciente em trajetória de remissão duradoura.

Olhando para o futuro, o caminho mais promissor para a LMC é, sem dúvida, a integração total da medicina personalizada. O monitoramento terapêutico de fármacos surge como aliado para ajustar doses e otimizar adesão, fator decisivo para o sucesso a longo prazo. As terapias combinadas, associando ITKs a interferon-alfa ou agentes pró-apoptóticos, despontam na luta contra as células-tronco leucêmicas residuais, que, neste momento, são o maior obstáculo para a erradicação definitiva da doença.

Além dos aspectos biológicos, é essencial reconhecer o impacto humano e econômico desse avanço. A escolha terapêutica vai além da resposta molecular: envolve o custo-efetividade, o acesso, a tolerabilidade e, sobretudo, a qualidade de vida. A remissão livre de tratamento simboliza mais do que a supressão da doença, representa o retorno à normalidade, a libertação da dependência medicamentosa e a recuperação da autonomia do paciente.

Em resumo, o que fica claro é que o manejo atual da LMC-Ph⁺ é o resultado de duas décadas de refinamento científico e sensibilidade clínica. A tomada de decisão baseada em marcos moleculares, o manejo antecipado de efeitos adversos e a vigilância contínua frente à resistência compõem uma estratégia que une ciência e humanidade. Caminhamos, por fim, de um modelo de controle crônico para a possibilidade real de cura funcional. Essa nova perspectiva é uma conquista que vai além do laboratório e se traduz em esperança concreta para os pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CORRAL ALAEJOS, Á. *et al.* External evaluation of population pharmacokinetic models of imatinib in adults diagnosed with chronic myeloid leukaemia. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 88, n. 4, p. 1913–1924, 26 abr. 2022. DOI: 10.1038/s41375-022-01589-y.
- CORTES, J. E. *et al.* Early switch to dasatinib improves molecular response: final 5-year analysis of DASCERN. *Haematologica*, v. 109, n. 10, 2024. DOI: 10.3324/haematol.2023.283428.
- CORTES, J. E. *et al.* Five-year update of the BFORE trial: Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *Leukemia*, v. 36, n. 3, p. 701–711, 2022. DOI: 10.1038/s41375-022-01589-y.
- CROSS, N. C. P. *et al.* European LeukemiaNet laboratory recommendations for the diagnosis and management of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*, v. 37, n. 11, p. 2150–2167, 2023. DOI: 10.1038/s41375-023-02048-y.
- FERNANDO, F. *et al.* Cardiovascular risk in chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib. *Cardio-Oncology*, v. 6, p. 1–9, 2024. DOI: 10.1186/s40959-024-00245-x.
- GONG, X. *et al.* Challenges determining the best target duration of deep molecular response. *Leukemia*, v. 39, p. 810–815, 2025. DOI: 10.1038/s41375-025-02540-7.
- HEHLMANN, R. The new ELN recommendations for treating CML. *Journal of Clinical Medicine*, v. 9, n. 11, p. 3671, 16 nov. 2020. doi: 10.3390/jcm9113671.
- JABBOUR, E. *et al.* Response-based dosing of ponatinib in the OPTIC trial. *Leukemia*, v. 38, p. 475–481, 2024. DOI: 10.1038/s41375-024-02159-0.
- JABBOUR, E.; KANTARJIAN, H. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. *American Journal of Hematology*, v. 95, n. 6, p. 691–709, 10 jun. 2020. doi: 10.1002/ajh.25792.
- KANTARJIAN, H. M. *et al.* Long-term outcomes of nilotinib vs imatinib in ENESTnd. *Leukemia*, v. 35, p. 240–253, 2021. DOI: 10.1038/s41375-020-01111-2.
- KANTARJIAN, H. M. *et al.* Ponatinib: review of historical development, current status, and future research. *American Journal of Hematology*, v. 99, n. 8, p. 1576–1585, 2024. DOI: 10.1002/ajh.27355.
- KOHLBRENNER, K. *et al.* ELN treatment milestones in chronic myeloid leukemia are prognostic for achieving deep molecular response and treatment-free remission in routine care: results of the German CML Registry. *Blood*, v. 142, suppl. 1, p. 4539, 2023.
- MOLICA, M. Treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. *European Journal of Haematology*, v. 105, n. 3, p. 257–265, 2020. DOI: 10.1111/ejh.13453.
- SAUGUES, S. *et al.* The initial molecular response predicts the deep molecular response but not treatment-free remission maintenance in a real-world chronic myeloid leukemia cohort. *Haematologica*, v. 109, n. 9, p. 2893–2907, 2024. DOI: 10.3324/haematol.2023.284860.
- SEGURO, F. S. *et al.* Recommendations for the management of cardiovascular risk in patients with chronic myeloid leukemia on tyrosine kinase inhibitors: risk assessment, stratification, treatment and monitoring. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, v. 43, n. 2, p. 191–200, abr. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.04.009>.
- SENAPATI, J. *et al.* Management of chronic myeloid leukemia: modern overview of TKIs. *Blood Cancer Journal*, v. 131, n. 14, p. e35953, 2023. DOI: 10.1038/s41408-023-00823-9.
- VEROUGSTRAETE, N *et al.* Therapeutic drug monitoring of tyrosine kinase inhibitors: state of the art and perspectives with dried blood microsamples. *Cancers (Basel)*, v. 14, n. 7, p. 1684, 2022. DOI: 10.3390/cancers14071684.
- WU, X. *et al.* Pleural effusion related to dasatinib in chronic myeloid leukemia: mechanisms, risk factors and management strategies. *Frontiers in Oncology*, v. 13, p. 1113462, 2023. DOI: 10.3389/fonc.2023.1113462.
- ZHANG, J. J. *et al.* Network meta-analysis of TKIs for newly diagnosed CML. *Translational Cancer Research*, v. 13, n. 7, p. 3783–3797, 2024. DOI: 10.21037/tcr-24-747.