REVISTA TÓPICOS
ISSN 2965-6672 | Qualis A2

INIBIDORES DE TIROSINA QUINASE NA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA: EFICÁCIA, RESISTÊNCIA E PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS

TYROSINE KINASE INHIBITORS IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA: EFFICACY, RESISTANCE AND THERAPEUTIC PERSPECTIVES

Ciências Biológicas, Ciências da Saúde • 11/11/2026

REGISTRO DOI: 10.70773/revistatopicos/794212764

Aline da Cruz Figueiredo[1]

Aline Stefany Botelho da Costa[1]

Leticia Barros dos Santos[1]

Gabriel de Oliveira Rezende[2]

RESUMO

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma neoplasia hematológica associada à presença do cromossomo Philadelphia (Ph), decorrente da translocação entre os cromossomos 9 e 22, que origina o gene de fusão BCR:ABL1, responsável pela produção de uma proteína tirosina quinase constitutivamente ativa. O desenvolvimento dos inibidores de tirosina quinase (ITQs) representou um avanço significativo no tratamento da doença, proporcionando maior sobrevida e melhor controle clínico. Entretanto, a resistência terapêutica permanece um desafio, podendo comprometer a resposta ao tratamento e exigir mudanças na estratégia terapêutica. Este estudo teve como objetivo analisar a eficácia dos ITQs no tratamento da LMC, com ênfase nos mecanismos biológicos de resistência e nas perspectivas terapêuticas, considerando o contexto brasileiro e do Amazonas. Trata-se de uma revisão bibliográfica de caráter descritivo e analítico, fundamentada em artigos científicos, diretrizes clínicas e documentos nacionais e internacionais relacionados à doença. A análise da literatura aborda a evolução dos ITQs, seus benefícios terapêuticos, os principais mecanismos associados à resistência e as estratégias disponíveis ou emergentes para melhorar a resposta ao tratamento. Os achados discutidos evidenciam a importância dos ITQs para o controle da LMC e destacam a necessidade de monitoramento molecular contínuo, identificação precoce da resistência e individualização da terapia. No contexto brasileiro e amazonense, o acesso ao diagnóstico, ao acompanhamento especializado e às diferentes opções terapêuticas constitui um aspecto relevante para a efetividade do tratamento. Concluise que o aprimoramento do manejo da LMC depende da integração entre tratamento direcionado, monitoramento molecular e estratégias capazes de superar a resistência terapêutica.

Palavras-chave: Cromossomo Philadelphia; BCR-ABL; Proteínas quinases; Tratamento farmacológico; Resistência celular; Leucemias.

ABSTRACT

Chronic Myeloid Leukemia (CML) is a hematological neoplasm associated with the presence of the Philadelphia chromosome (Ph), resulting from a translocation between chromosomes 9 and 22 that gives rise to the BCR:ABL1 fusion gene, which encodes a constitutively active tyrosine kinase protein. The development of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) represented a significant advance in the treatment of the disease, improving survival and clinical control. However, therapeutic resistance remains a challenge, potentially compromising treatment response and requiring changes in therapeutic strategies. This study aimed to analyze the efficacy of TKIs in the treatment of CML, emphasizing the biological mechanisms of resistance and therapeutic perspectives, with consideration of the Brazilian and Amazonas contexts. This is a descriptive and analytical literature review based on scientific articles, clinical guidelines, and national and international documents related to the disease. The literature analysis addresses the evolution of TKIs, their therapeutic benefits, the main mechanisms associated with resistance, and available or emerging strategies to improve treatment response. The findings discussed highlight the importance of TKIs in CML control and emphasize the need for continuous molecular monitoring, early identification of resistance, and individualized therapy. In the Brazilian and Amazonas contexts, access to diagnosis, specialized follow-up, and different therapeutic options is a relevant factor in treatment effectiveness. It is concluded that improving CML management depends on integrating targeted therapy, molecular monitoring, and strategies capable of overcoming therapeutic resistance.

Keywords: Philadelphia chromosome; BCR-ABL; Protein kinases; Drug therapy; Cellular resistance; Leukemias.

1. INTRODUÇÃO

A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma neoplasia hematológica da medula óssea caracterizada pela ocorrência de uma translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22, descrita como t(9:22) (q34; q11), a qual resulta na formação do gene de fusão BCRABL (Oliveira; Maia; Diniz Sousa, 2021). Esse rearranjo genético leva à produção de uma proteína quimérica com elevada atividade tirosina quinase, responsável por desencadear processos de proliferação celular exacerbada, além de contribuir para a redução da apoptose, favorecendo a expansão das células neoplásicas. O desenvolvimento dos inibidores de tirosina quinase representou um marco significativo na abordagem terapêutica da LMC, promovendo profundas mudanças na história natural da doença e impactando positivamente a evolução clínica dos pacientes. Esses fármacos atuam por meio da inibição competitiva da ligação do ATP ao sítio ativo da proteína BCR-ABL1, impedindo sua atividade enzimática e, consequentemente, bloqueando a proliferação celular desregulada. Dessa forma, a introdução dos ITQs possibilitou o controle mais eficaz da doença, contribuindo para o aumento expressivo da sobrevida e da qualidade de vida dos indivíduos acometidos. Nesse sentido, Cavalcante e Luna *(2024)* afirmam que “o surgimento dos inibidores tem modificado de maneira significativa a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes”.

Apesar dos avanços terapêuticos alcançados com o uso dos ITQs, a resistência a esses medicamentos ainda constitui um importante desafio clínico e científico. Evidências recentes apontam que uma

parcela considerável dos pacientes pode desenvolver resistência primária ou adquirida ao tratamento, fenômeno associado a mecanismos complexos e multifatoriais. Entre esses mecanismos, destacam-se as mutações no domínio quinase da BCR-ABL1, alterações em vias de sinalização celular e dificuldades relacionadas à adesão ao tratamento farmacológico (Laganá et al., 2025). Além disso, fatores biológicos e comportamentais podem contribuir para a diminuição da resposta terapêutica ao longo do tempo. Conforme destacado por (*Laganà et al. 2025),* "a resistência aos ITQs é um processo multifatorial que leva à seleção de clones tumorais não responsivos", evidenciando a complexidade envolvida na falha terapêutica.

No contexto regional, especialmente no estado do Amazonas, existem desafios adicionais que podem comprometer o manejo adequado da LMC. Entre esses desafios, destacam-se as dificuldades de acesso a serviços especializados, as limitações logísticas inerentes à região e as desigualdades no acompanhamento contínuo dos pacientes, fatores que podem interferir diretamente na adesão ao tratamento e nos desfechos clínicos. Nesse cenário, instituições como a Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM) desempenham um papel fundamental na assistência, no diagnóstico e no tratamento das doenças hematológicas na região Norte do Brasil, sendo referência no cuidado a pacientes com LMC (Menezes; Fraiji, 2020). Nos últimos cinco anos, a utilização de inibidores de tirosina quinase no estado do Amazonas, particularmente no tratamento da LMC, tem demonstrado resultados clínicos relevantes, evidenciando a eficácia desses fármacos no controle da doença. O imatinibe destaca-se como o agente de primeira linha mais amplamente utilizado, devido à sua eficácia comprovada e perfil de segurança consolidado. Além

disso, inibidores de segunda geração, como nilotinibe e dasatinibe, têm sido empregados em casos específicos, especialmente em situações de resistência ou intolerância ao tratamento inicial, ampliando as possibilidades terapêuticas disponíveis.

Diante desse panorama, embora os inibidores de tirosina quinase tenham transformado a LMC em uma condição potencialmente controlável, torna-se essencial aprofundar a compreensão acerca de suas limitações, sobretudo no que diz respeito aos mecanismos de resistência e aos fatores associados à falha terapêutica. Dessa forma, o presente estudo propõe analisar o impacto do uso desses fármacos no tratamento da LMC, abordando sua eficácia clínica, os principais mecanismos de resistência e os fatores determinantes para a não resposta ao tratamento, com ênfase no contexto regional amazônico.

2. MÉTODOS

2.1. Tipo de Estudo

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão bibliográfica de natureza descritiva e abordagem qualitativa, desenvolvida com o objetivo de analisar a eficácia dos inibidores de tirosina quinase (ITQs) no tratamento da Leucemia Mieloide Crônica (LMC), com ênfase nos mecanismos biológicos envolvidos no desenvolvimento da resistência terapêutica e nas perspectivas para o aprimoramento do tratamento, considerando o contexto brasileiro e do estado do Amazonas.

2.2. Bases de Dados Consultadas

O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases de dados PubMed, SciELO, LILACS, Periódicos CAPES, MEDLINE e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), selecionadas por reunirem publicações científicas relacionadas à área da saúde, à hematologia e ao tratamento da LMC.

2.3. Fontes Bibliográficas

Foram considerados artigos científicos originais, revisões de literatura, diretrizes clínicas e documentos institucionais relacionados à LMC, à eficácia dos ITQs e aos mecanismos de resistência terapêutica. Para a busca, foram utilizados os descritores “Leucemia Mieloide Crônica”, “Inibidores de Tirosina Quinase”, “BCR-ABL1”, “resistência terapêutica”, “imatinibe”, “dasatinibe” e “nilotinibe”, bem como seus correspondentes em inglês. Os termos foram combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR, conforme a necessidade de cada estratégia de busca.

2.4. Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram considerados elegíveis estudos publicados entre 2021 e 2026, disponíveis na íntegra e relacionados à eficácia terapêutica dos ITQs, aos mecanismos biológicos de resistência e aos fatores associados à falha terapêutica na LMC. Também foram considerados documentos institucionais e diretrizes clínicas pertinentes ao tratamento da doença no Brasil, especialmente aqueles que contribuíssem para a compreensão dos desafios relacionados à assistência no Amazonas.

Foram estabelecidos como critérios de exclusão a duplicidade de publicações, a indisponibilidade do texto completo, a ausência de relação direta com o tema e a inclusão de cartas ao editor, resumos simples, dissertações, teses e monografias. A seleção priorizou

materiais que apresentassem informações relevantes para os objetivos da revisão.

2.5. Coleta de Dados

A coleta de dados foi realizada por meio do levantamento bibliográfico nas bases selecionadas, considerando o período de publicação definido nos critérios de inclusão. Após a identificação das publicações potencialmente relevantes, foram examinados os títulos, os resumos e, posteriormente, os textos completos, com a finalidade de verificar sua pertinência em relação aos objetivos do estudo. As informações selecionadas foram organizadas de acordo com os seguintes eixos temáticos: eficácia dos ITQs, mecanismos de resistência terapêutica, fatores associados à falha do tratamento e estratégias terapêuticas atuais e emergentes.

2.6. Análise dos Dados

Os materiais selecionados foram submetidos à leitura exploratória, analítica e interpretativa, buscando identificar e organizar as principais evidências sobre a eficácia clínica dos ITQs, os mecanismos biológicos envolvidos na resistência terapêutica e as estratégias propostas para superar ou minimizar esse fenômeno. As informações foram agrupadas por temas e analisadas de forma descritiva, considerando as convergências, as diferenças e as contribuições dos estudos para a compreensão do tratamento da LMC.

Adicionalmente, foi considerada a realidade brasileira, com atenção especial ao estado do Amazonas, buscando identificar, na literatura consultada, aspectos relacionados ao acesso aos serviços especializados, à continuidade do tratamento, à adesão terapêutica

e ao acompanhamento clínico e molecular dos pacientes. Nesse contexto, considerou-se a relevância da Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM) como instituição de referência regional na assistência hematológica.

Por fim, os dados foram sintetizados e discutidos à luz da literatura científica selecionada, com o propósito de compreender os avanços proporcionados pelos ITQs, os desafios associados à resistência terapêutica e as perspectivas para o aprimoramento do manejo clínico da LMC no Brasil e no Amazonas.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Fisiopatologia da Leucemia Mieloide Crônica

A Leucemia Mieloide Crônica é uma neoplasia hematológica de origem mieloproliferativa caracterizada pela proliferação anormal de células da linhagem mieloide. O evento molecular mais característico da doença corresponde à translocação cromossômica recíproca entre os braços longos dos cromossomos 9 e 22 que resulta na formação do gene de fusão BCR-ABL1 (Shammas et al. 2025)

Essa alteração promove a transferência de uma região do gene ABL1, localizado no cromossomo 9, para uma região do gene BCR, localizado no cromossomo 22. Como consequência, forma-se um cromossomo 22 anormalmente reduzido, conhecido como cromossomo Philadelphia (Ph), considerado o principal marcador citogenético da LMC (Oliveira; Maia; Diniz Sousa, 2021).

A translocação cromossômica t(9;22)(q34;q11) resulta na formação do gene de fusão BCR-ABL1, que codifica uma proteína oncogênica

pertencente à família das tirosinas quinases. Essas enzimas participam da regulação de diferentes processos celulares, incluindo crescimento, diferenciação, adesão e sobrevivência. Em condições fisiológicas, sua atividade é regulada por mecanismos de sinalização intracelular em resposta a estímulos específicos. Entretanto, a fusão BCR-ABL1 altera esse controle, originando uma proteína com atividade tirosina quinase constitutivamente ativa, capaz de estimular continuamente vias de sinalização envolvidas na proliferação e na sobrevivência das células leucêmicas (Shammas et al., 2025).

De acordo com (Shammas et al. 2025), a proteína BCR-ABL1 constitui um dos principais elementos responsáveis pela transformação das células hematopoiéticas normais em células leucêmicas, uma vez que sua atividade interfere diretamente nos mecanismos responsáveis pelo controle da proliferação e da sobrevivência celular. Dessa forma, o evento cromossômico inicial desencadeia uma alteração molecular capaz de modificar profundamente o comportamento das células da medula óssea.

As tirosinas quinases são enzimas que participam da sinalização intracelular por meio da fosforilação, processo no qual grupos fosfato são adicionados a proteínas específicas, modificando sua atividade e contribuindo para a transmissão de sinais no interior da célula. Na Leucemia Mieloide Crônica, a proteína BCR-ABL1 apresenta atividade constitutiva, ou seja, permanece continuamente ativa, independentemente dos mecanismos regulatórios que normalmente controlam a ativação das tirosinas quinases. Essa atividade promove a sinalização persistente de vias intracelulares envolvidas na proliferação e na sobrevivência celular, contribuindo

para a expansão clonal das células leucêmicas (Shammas et al., 2025).

Essa característica provoca uma sinalização celular contínua, favorecendo processos relacionados à multiplicação e à sobrevivência das células leucêmicas. Em *(*Brito et al. 2022), destacam que a ativação persistente da tirosina quinase associada ao BCRABL1 está diretamente relacionada à proliferação desordenada das células mieloides. Assim, a alteração não representa apenas uma mudança estrutural nos cromossomos, mas desencadeia uma sequência de alterações bioquímicas que contribuem para a instalação e manutenção do processo leucêmico. Entre os principais sistemas afetados estão as vias RAS/MAPK, PI3K/AKT e JAK/STAT, que passam a receber estímulos contínuos decorrentes da atividade anormal da tirosina quinase. (Brito et al. 2022).

Em condições fisiológicas, essas vias são ativadas de maneira controlada em resposta a estímulos específicos; na LMC, entretanto, a sinalização persistente promovida pelo BCR-ABL1 favorece a multiplicação e a sobrevivência das células alteradas (Shammas et al., 2025). Dessa forma, a proteína de fusão atua como um importante elemento de desregulação celular, estabelecendo condições favoráveis à expansão do clone leucêmico.

Além da proliferação aumentada, o BCR-ABL1 interfere em mecanismos relacionados à adesão e à migração das células hematopoiéticas. As células pertencentes ao clone leucêmico podem apresentar alterações na interação com o microambiente da medula óssea, favorecendo sua liberação para a circulação sanguínea. Paralelamente, a ativação de mecanismos intracelulares

de sobrevivência contribui para a manutenção dessas células por períodos prolongados (Jabbour; Kantarjian, 2020). Esse conjunto de alterações permite que o clone leucêmico se expanda progressivamente, enquanto a produção normal das células sanguíneas sofre diferentes graus de comprometimento. A expansão da população leucêmica também pode repercutir sobre outros órgãos envolvidos na hematopoiese.

O aumento da produção e do acúmulo de células mieloides, associado à mobilização de células hematopoiéticas para tecidos extramedulares, pode favorecer a ocorrência de hematopoiese extramedular, principalmente no baço. Esse processo contribui para o desenvolvimento de esplenomegalia, que pode ocorrer em decorrência tanto da atividade hematopoiética aumentada quanto do acúmulo de células sanguíneas no órgão. (Oliveira; Maia; Diniz Sousa, 2021).

Paralelamente, os estímulos de sobrevivência promovidos pelas vias de sinalização ativadas pelo BCR-ABL1 favorecem a permanência dessas células e dificultam sua eliminação pelos mecanismos fisiológicos. De acordo com (*Brito et al. 2022),* essas alterações contribuem para a expansão progressiva do clone leucêmico e para a substituição gradual da hematopoiese normal por células portadoras da alteração molecular característica da doença.

A expansão clonal das células leucêmicas também pode provocar alterações na organização e no funcionamento dos tecidos hematopoiéticos. A proliferação exacerbada da linhagem mieloide pode estar associada à hematopoiese extramedular, processo caracterizado pela produção de células sanguíneas fora da medula óssea, especialmente no baço, contribuindo para o desenvolvimento

de esplenomegalia. Paralelamente, a progressão da doença pode comprometer a hematopoiese normal, ocasionando alterações na produção e na proporção das diferentes linhagens sanguíneas. Essas modificações podem refletir-se em manifestações clínicas e laboratoriais, cuja intensidade varia conforme a fase evolutiva da doença (Shammas et al., 2025).

Dessa forma, as consequências fisiopatológicas da LMC não se restringem à presença do cromossomo Philadelphia, mas resultam da combinação entre proliferação celular excessiva, alterações na sobrevivência celular, modificação da interação com o microambiente e comprometimento progressivo da produção hematológica normal (Oliveira; Maia; Diniz Sousa 2021; Cavalcante; Luna, 2024).

A evolução da LMC também está relacionada à aquisição progressiva de alterações genéticas adicionais pelo clone leucêmico, sendo assim apresenta uma evolução clínica caracterizada tradicionalmente por três fases: fase crônica, fase acelerada e fase blástica.

3.1.1. Fase Crônica da Leucemia Mieloide Crônica

A fase crônica corresponde à etapa inicial e mais frequente da LMC no momento do diagnóstico. Nessa fase, o clone leucêmico mantém uma capacidade de diferenciação relativamente preservada, embora apresente proliferação significativamente aumentada em comparação com a hematopoiese normal. A medula óssea apresenta expansão da linhagem granulocítica, enquanto o sangue periférico pode apresentar aumento expressivo dos leucócitos e presença de células mieloides em diferentes estágios de maturação.

Também podem ocorrer alterações nas plaquetas e aumento do tamanho do baço em decorrência da expansão da atividade hematopoiética (Oliveira; Maia; Diniz Sousa, 2021). Apesar da proliferação celular intensa, a maioria das células ainda apresenta características de maturação, diferenciando essa etapa das fases mais avançadas. Do ponto de vista molecular, a atividade constitutiva da proteína BCR-ABL1 mantém a ativação de vias responsáveis pela proliferação e sobrevivência celular, sustentando a expansão do clone leucêmico (Cavalcante; Luna, 2024).

3.1.2. Fase Acelerada da Leucemia Mieloide Crônica

A fase acelerada representa uma etapa de progressão da doença na qual o comportamento do clone leucêmico se torna progressivamente mais agressivo. Nessa fase, podem ocorrer aumento da proporção de células imaturas, alterações persistentes nas contagens sanguíneas, aumento da esplenomegalia e menor controle da proliferação celular. A progressão está associada à aquisição de alterações citogenéticas e moleculares adicionais, que aumentam a instabilidade do clone leucêmico e podem comprometer gradualmente sua capacidade de diferenciação. Dessa maneira, a fase acelerada funciona como uma etapa intermediária entre a fase crônica e a transformação blástica, evidenciando que a doença está deixando de apresentar predominantemente um padrão de proliferação mieloide diferenciada para adquirir características de maior imaturidade celular, (Jabbour e Kantarjian (2020*),* destacam que a progressão da LMC pode envolver alterações adicionais no clone leucêmico, enquanto Hochhaus et al. (2017), ressaltam a importância da avaliação da evolução hematológica e citogenética para caracterizar a progressão da doença.

3.1.3. Fase Blástica da Leucemia Mieloide Crônica

A fase blástica, também denominada crise blástica, constitui a etapa mais avançada da evolução da LMC e é marcada pela expansão de células imaturas denominadas blastos. Nesse estágio, ocorre perda significativa da capacidade de diferenciação das células leucêmicas, fazendo com que o clone passe a apresentar características semelhantes às observadas nas leucemias agudas. A proliferação descontrolada de blastos compromete progressivamente a produção normal das células sanguíneas na medula óssea, podendo resultar em anemia, alterações plaquetárias e maior comprometimento da função hematopoiética (Hochhaus et al., 2017).

A fase blástica também pode apresentar características mieloides ou linfoides, dependendo da linhagem predominante das células transformadas. A progressão para essa fase está relacionada à aquisição de alterações genéticas adicionais que aumentam a instabilidade e a agressividade do clone leucêmico, além da atividade persistente do BCR-ABL1 (Shammas et al., 2025).

A transição entre as fases da LMC não ocorre simplesmente pela passagem do tempo, mas está relacionada a mudanças progressivas na biologia das células leucêmicas. Durante esse processo, o clone inicialmente caracterizado por intensa proliferação mieloide pode adquirir alterações adicionais que aumentam sua capacidade de sobrevivência, reduzem a diferenciação e favorecem a expansão de populações celulares mais imaturas. Entre os mecanismos associados à progressão podem estar alterações cromossômicas adicionais, modificações no próprio BCR-ABL1 e ativação de vias de sinalização alternativas. *(*Laganá et al. 2025*),* destacam que a

heterogeneidade molecular da LMC e a capacidade de adaptação do clone leucêmico são importantes para compreender tanto sua progressão quanto o surgimento de mecanismos de resistência aos tratamentos direcionados à tirosina quinase. Assim, a evolução entre as fases representa um processo de transformação progressiva do comportamento celular, no qual a doença adquire características cada vez mais agressivas. A aquisição de alterações genéticas adicionais pode ainda favorecer a progressão para fases mais avançadas da doença. Assim, o cromossomo Philadelphia e a proteína BCR-ABL1 constituem os principais elementos moleculares que conectam a alteração genética inicial às manifestações fisiopatológicas características da LMC.

3.2. Evolução e Eficácia dos ITQs

A introdução de ITQs modificou de maneira significativa o tratamento da LMC, principalmente por possibilitar o bloqueio direcionado da atividade constitutiva da proteína BCR-ABL1, principal alteração molecular responsável pela proliferação descontrolada das células mieloides. O imatinibe foi o primeiro ITQ amplamente incorporado à prática clínica e estabeleceu um novo paradigma terapêutico ao demonstrar que a inibição seletiva da atividade tirosina quinase poderia produzir respostas hematológicas e moleculares duradouras, reduzindo substancialmente a progressão da doença. Com o desenvolvimento do conhecimento sobre a biologia da LMC, foram introduzidos ITQs de segunda geração, como dasatinibe, nilotinibe e bosutinibe, capazes de apresentar maior potência contra BCR-ABL1 e, em determinadas situações, produzir respostas moleculares mais rápidas e profundas (Helhmann*, 2020).* Posteriormente, o desenvolvimento de ponatinibe ampliou as possibilidades terapêuticas para pacientes

com resistência associada a determinadas mutações do domínio quinase, especialmente a mutação T315I *(*Kantarjian et al., 2024).

Dessa forma, a evolução dos ITQs não representa apenas a substituição de medicamentos por opções progressivamente mais potentes, mas também uma mudança na estratégia de acompanhamento da LMC, na qual a resposta molecular passou a orientar decisões terapêuticas e a avaliação do risco de progressão.

3.2.1. Imatinibe

O Imatinibe, introduzido como o primeiro inibidor de tirosina quinase específico para a 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 pré-existentes, 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 segurança 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.

3.2.2. ITQs de Segunda e Terceira Geração

Os inibidores de tirosina-quinase 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 (Cheng 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 ENESTnd (Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials–Newly Diagnosed Patients/Avaliando a Eficácia e Segurança do Nilotinib em Ensaios Clínicos–Doentes recém-diagnosticados)* 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 (Bosutinib Trial in First-Line Chronic Myelogenous Leukemia of Philadelphia Chromosome-Positive/Ensaio de Bosutinib na Leucemia Mielógena Crônica de Primeira Linha de Filadélfia Cromossoma-Positivo)*, além de maiores taxas de MR4 e MR4.5 (Brümmendorf 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 ITQs. 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 ITQ 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 ITQ.

3.3. Mecanismos de Resistência Terapêutica

Apesar da elevada eficácia dos inibidores de tirosina quinase (ITQs) no tratamento da leucemia mieloide crônica (LMC), uma parcela dos pacientes pode apresentar resposta terapêutica insuficiente ou perda de resposta durante o tratamento. A resistência aos ITQs constitui um fenômeno multifatorial e pode ser classificada, de maneira geral, em resistência primária, quando o paciente não alcança a resposta esperada desde o início do tratamento, e resistência adquirida, quando ocorre perda de uma resposta previamente obtida *(Jabbour; Kantarjian, 2020*).

A identificação precoce desses eventos é fundamental para evitar a progressão da doença e orientar modificações no tratamento. Nesse contexto, o monitoramento molecular da quantidade de transcritos BCR-ABL1 por reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real (qPCR) constitui uma ferramenta essencial para avaliar a resposta ao tratamento e identificar alterações que possam indicar falha terapêutica (Cross et al., 2023*).* A resistência, portanto, não deve ser compreendida exclusivamente como consequência de

alterações na molécula-alvo, pois diferentes mecanismos celulares, farmacológicos e clínicos podem contribuir para a redução da efetividade dos ITQs (Laganà et al., 2025).

Entre os mecanismos mais diretamente associados à resistência adquirida encontram-se as mutações no domínio quinase da proteína BCR-ABL1. Essas alterações podem modificar a estrutura da região de ligação do fármaco e reduzir a capacidade de determinados ITQs de inibir a atividade enzimática da proteína, permitindo a manutenção da sinalização proliferativa das células leucêmicas *(Jabbour; Kantarjian, 2020).* A ocorrência e a importância clínica dessas mutações estão relacionadas, portanto, ao tipo de ITQ utilizado e ao perfil molecular apresentado pelo paciente, sendo necessária a investigação mutacional especialmente diante de falha ou perda de resposta ao tratamento.

A mutação T315I possui particular relevância nesse contexto por comprometer a ação de diversos ITQs utilizados no tratamento da LMC. Essa alteração ocorre no domínio quinase do BCR-ABL1 e modifica um resíduo fundamental para a interação dos medicamentos com a proteína, podendo resultar em resistência terapêutica significativa *(*Laganà et al., 2025). Com isso, foi desenvolvida alternativas para evitar essa resistência. Entre essas alternativas está o asciminibe, um inibidor que apresenta mecanismo de ação diferente dos ITQs que se ligam ao sítio de ligação do ATP.

O fármaco atua sobre o sítio miristoil do BCR-ABL1, permitindo uma abordagem distinta para o bloqueio da atividade da proteína e apresentando atividade clínica em pacientes com LMC portadores da mutação T315I previamente expostos a outros *ITQs* (Cortes et al.,

2024). Outra alternativa de relevância é o ponatinibe, que foi desenvolvido com capacidade de atuar contra formas mutadas do BCR-ABL1, incluindo a T315I, tornando-se uma opção importante para determinados pacientes com resistência aos tratamentos anteriores (Kantarjian et al., 2024).

Além das mutações estruturais, alterações relacionadas à quantidade e à atividade do BCR-ABL1 podem contribuir para a persistência das células leucêmicas durante o tratamento. A presença contínua da proteína de fusão mantém vias de sinalização relacionadas à proliferação e à sobrevivência celular, e alterações quantitativas na expressão do alvo podem influenciar a resposta ao tratamento (Shammas et al., 2025).

Dessa maneira, a avaliação molecular da carga de BCR::ABL1 é importante não apenas para acompanhar a resposta terapêutica, mas também para identificar precocemente situações em que a redução esperada dos transcritos não ocorre ou em que uma resposta previamente alcançada é perdida durante o tratamento, conforme as recomendações laboratoriais para o monitoramento da LMC (Cross et al., 2023). Além disso, a exposição sistêmica ao ITQ pode influenciar a resposta terapêutica, uma vez que diferenças individuais nos parâmetros farmacocinéticos podem modificar a absorção, a distribuição e a eliminação do medicamento, resultando em concentrações plasmáticas distintas entre pacientes submetidos a doses semelhantes (Corral Alaejos et al., 2022).

Outro mecanismo associado à resistência é a evolução clonal das células leucêmicas, que podem surgir durante a progressão da LMC assim criando alterações genéticas adicionais que conferem vantagens proliferativas a determinados clones celulares, permitindo

que estes sejam selecionados sob a pressão exercida pelo tratamento (Castro et al., 2025). Nesse processo, a terapia pode eliminar populações celulares mais sensíveis, enquanto subclones com características que favorecem sua sobrevivência permanecem e podem posteriormente expandir-se.

Embora o BCR-ABL1 seja o principal alvo molecular dos ITQs, a resistência não está necessariamente limitada a alterações na proteína. A ativação ou reativação das vias de sinalização alternativas podem permitir que as células leucêmicas mantenham mecanismos de sobrevivência mesmo diante da inibição da tirosina quinase (Shammas et al., 2025). Sendo assim mas um mecanismo de resistência no tratamento. A existência desses mecanismos demonstra que a simples inibição farmacológica do BCR-ABL1 pode não ser suficiente para eliminar todas as células leucêmicas. A capacidade das células tumorais de utilizar vias de sinalização alternativas contribui para a persistência da doença e representa uma das dificuldades para alcançar respostas profundas e sustentadas em determinados pacientes (Shammas et al., 2025).

Também pode haver a persistência de células-tronco leucêmicas que constitui um importante componente da resistência terapêutica. Essas células apresentam características biológicas que favorecem sua manutenção e podem permanecer em estado de relativa quiescência, reduzindo sua vulnerabilidade aos efeitos de medicamentos cuja ação está relacionada à atividade proliferativa celular (Laganà et al., 2025). Como consequência, mesmo quando ocorre uma redução expressiva da população leucêmica e dos níveis de BCR-ABL1, uma população residual pode permanecer no organismo.

A capacidade de sobrevivência dessas células contribui para a manutenção de uma reserva leucêmica que pode favorecer a recorrência da doença após a interrupção do tratamento (Shammas et al., 2025). Esse mecanismo possui importância particular quando se considera a possibilidade de suspensão dos ITQs em pacientes que alcançam respostas moleculares profundas e sustentadas, pois a presença de doença residual não necessariamente corresponde à ausência completa de células leucêmicas. Assim, a persistência das células-tronco leucêmicas representa uma das bases biológicas para a manutenção da terapia em muitos pacientes e para o risco de perda de resposta após sua interrupção (Laganá et al., 2025).

A resposta aos ITQs também pode ser influenciada pela exposição do organismo ao medicamento porque a variabilidade farmacocinética pode resultar em diferenças nas concentrações plasmáticas entre os pacientes, mesmo quando são utilizadas doses semelhantes, podendo interferir na intensidade da inibição do BCR-ABL1 (Corral Alaejos et al., 2022). Por esse motivo, fatores relacionados à farmacocinética e às características individuais do paciente devem ser considerados na avaliação de uma resposta abaixo da esperada. Além da variabilidade farmacocinética, a adesão inadequada ao tratamento pode comprometer a exposição contínua ao medicamento e reduzir a eficácia terapêutica.

O acompanhamento sistemático da resposta molecular permite identificar alterações na evolução da doença e auxilia na diferenciação entre situações de resposta inadequada, resistência biológica e problemas relacionados ao tratamento (Cross et al., 2023). Dessa maneira, a avaliação de uma possível falha terapêutica deve considerar simultaneamente aspectos moleculares, farmacológicos e clínicos, evitando que a ausência de resposta seja

atribuída automaticamente ao desenvolvimento de resistência molecular (Senapati et al., 2023). Os efeitos adversos dos ITQs também podem interferir indiretamente na continuidade e na intensidade do tratamento. Alguns pacientes desenvolvem eventos adversos que exigem redução da dose, interrupções temporárias ou mudança para outro medicamento.

Um relato clínico demonstrou que um paciente com LMC que apresentou efeitos colaterais limitantes aos ITQs conseguiu manter o controle da doença com uma dose mínima de dasatinibe, evidenciando que a individualização da dose pode ser necessária em determinadas situações (Oliveira et al., 2021*).* Entre os efeitos relacionados aos ITQs encontram-se manifestações cardiovasculares, cuja ocorrência e intensidade podem variar conforme o medicamento e as características clínicas do paciente. O tratamento com nilotinibe, por exemplo, está associado à necessidade de atenção específica ao risco cardiovascular, sendo recomendada a avaliação dos fatores de risco antes e durante o tratamento (Fernando et al., 2024). Recomendações específicas também destacam a importância da avaliação, estratificação e monitoramento do risco cardiovascular em pacientes com LMC tratados com ITQs (Seguro et al., 2021).

Dessa forma, o manejo adequado dos eventos adversos pode ser determinante para preservar a continuidade da terapia e evitar modificações desnecessárias ou interrupções prolongadas do tratamento. A identificação do mecanismo responsável pela resistência é fundamental para orientar a escolha da estratégia terapêutica subsequente. Quando ocorre perda de resposta, a avaliação molecular e mutacional pode auxiliar na identificação de alterações no BCR-ABL1 e na seleção de um ITQ com maior

probabilidade de apresentar atividade contra o clone resistente (Cross et al., 2023). A decisão terapêutica deve considerar ainda o histórico de medicamentos utilizados, o tipo de resposta obtida anteriormente, o perfil de mutações e as condições clínicas do paciente (Senapati et al., 2023).

Em pacientes que apresentam resistência após o uso de ITQs de segunda geração, existem diferentes possibilidades terapêuticas, e a escolha depende do mecanismo de resistência e das características individuais do caso (George; Chan; Rios, 2024). Entre as alternativas disponíveis encontram-se medicamentos com mecanismos de ação distintos ou com atividade contra determinadas mutações do BCR-ABL1. O ponatinibe apresenta relevância particularmente relacionada à atividade contra a mutação T315I, enquanto o asciminibe introduz uma estratégia de inibição alostérica do BCR-ABL1 por meio da ligação ao sítio miristoil (Kantarjian et al., 2024; Cortes et al., 2024).

A utilização de estratégias terapêuticas adaptadas ao perfil molecular e clínico do paciente demonstra que o tratamento da LMC passou de uma abordagem predominantemente padronizada para um modelo no qual a escolha do ITQ pode ser individualizada de acordo com resposta, tolerabilidade, risco de progressão e características da doença (Senapati et al., 2023). Nesse contexto, o conhecimento dos mecanismos de resistência torna-se indispensável para o acompanhamento longitudinal dos pacientes e para a definição de intervenções capazes de preservar ou recuperar o controle da doença.

A compreensão desses mecanismos possui implicações diretas para o acompanhamento e para a escolha terapêutica, uma vez que

diferentes causas de resistência podem exigir abordagens distintas (Castro et al., 2025). A incorporação de métodos de monitoramento molecular, avaliação mutacional e análise individualizada do tratamento permite identificar alterações na resposta e orientar mudanças terapêuticas de maneira mais precisa. Assim, o enfrentamento da resistência aos ITQs depende de uma abordagem integrada, capaz de considerar simultaneamente as características moleculares da doença, o comportamento das células leucêmicas, a exposição ao medicamento e as condições clínicas do paciente.

3.4. Desafios e Perspectivas no Brasil e no Amazonas

A introdução dos inibidores de tirosina quinase (ITQs) modificou de maneira significativa o prognóstico da leucemia mieloide crônica (LMC), transformando uma doença anteriormente associada a elevada mortalidade em uma condição cujo controle pode ser mantido por longos períodos. A atuação dos ITQs sobre a proteína BCR-ABL1 permitiu reduzir a atividade proliferativa das células leucêmicas e alcançar respostas hematológicas e moleculares profundas em grande parte dos pacientes (Jabbour; Kantarjian; 2020).

Entretanto, a efetividade observada em estudos clínicos precisa ser analisada também considerando as condições reais de tratamento, especialmente em sistemas públicos de saúde, nos quais fatores relacionados ao acesso aos medicamentos, acompanhamento especializado, monitoramento molecular e manejo de eventos adversos podem interferir na continuidade da assistência (Setubal et al., 2025).

No Brasil, um estudo retrospectivo realizado no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, envolvendo 291 pacientes adultos acompanhados entre 2000 e 2024, demonstrou que 76% dos pacientes foram diagnosticados em fase crônica, 76% alcançaram pelo menos resposta molecular maior e 60% apresentaram resposta molecular profunda. A sobrevida estimada foi de 94,7% em cinco anos, 91,6% em dez anos e 86,5% em vinte anos, evidenciando resultados prolongados mesmo em um centro público que utilizou ITQs genéricos durante parte do período analisado (Setubal et al., 2025). Esses resultados reforçam a importância da manutenção de estratégias capazes de garantir acesso contínuo ao tratamento e acompanhamento adequado dos pacientes brasileiros.

Apesar dos resultados favoráveis observados no país, a utilização dos ITQs ainda envolve desafios relacionados à tolerabilidade, à resposta terapêutica e à necessidade de acompanhamento prolongado. No estudo realizado no HC-UFPR, foram registrados 1.440 eventos de toxicidade não hematológica, embora a maioria tenha apresentado menor gravidade, enquanto entre as toxicidades hematológicas foram observadas anemia, plaquetopenia e leucopenia (Setubal et al., 2025). A presença de eventos adversos pode exigir ajustes de dose, interrupções temporárias ou substituição do medicamento, principalmente quando os efeitos comprometem a qualidade de vida ou dificultam a continuidade do tratamento.

Esse aspecto também é observado em situações clínicas individuais, nas quais a redução da dose ou a mudança do ITQ pode ser necessária para preservar a adesão e, simultaneamente, manter o controle da doença (Oliveira et al., 2021). Dessa forma, o sucesso terapêutico da LMC não depende exclusivamente da disponibilidade de um ITQ, mas também da capacidade dos serviços de saúde de

acompanhar continuamente a resposta do paciente e manejar adequadamente as toxicidades associadas ao tratamento. Outro desafio relevante está relacionado à necessidade de monitoramento molecular regular, porque a quantificação dos transcritos BCR-ABL1 por métodos moleculares constitui um dos principais instrumentos para avaliar a profundidade da resposta ao tratamento e identificar precocemente situações de resposta inadequada ou perda de resposta (Cross et al., 2023).

A realização desse acompanhamento é particularmente importante porque a ausência de resposta molecular pode estar associada a desfechos menos favoráveis. No estudo brasileiro realizado no HC-UFPR, a ausência de resposta molecular esteve associada a maior mortalidade, juntamente com o diagnóstico em fase blástica (Setubal et al., 2025).

Assim, a disponibilidade de métodos laboratoriais capazes de realizar o acompanhamento molecular de forma periódica é parte fundamental da assistência à LMC contando que em regiões nas quais o acesso a centros especializados ou a exames de maior complexidade é limitado, dificuldades logísticas podem representar uma barreira adicional para a identificação precoce da falha terapêutica (Cross et al., 2023)

No contexto do Amazonas, essa discussão adquire características particulares em razão da necessidade de garantir acompanhamento especializado a uma população distribuída em um território de grandes dimensões. A experiência de uma instituição pública de hematologia do estado demonstrou a utilização dos ITQs no tratamento de pacientes com LMC, reforçando a importância dos serviços especializados do sistema público para o fornecimento e

acompanhamento dessa modalidade terapêutica no estado (Menezes; Fraiji, 2020).

A realidade amazônica exige, portanto, que a avaliação da eficácia dos ITQs seja acompanhada pela análise das condições necessárias para que os pacientes consigam permanecer vinculados ao tratamento e realizar os exames de monitoramento recomendados. Nesse cenário, fatores relacionados ao deslocamento, concentração dos serviços especializados e necessidade de acompanhamento laboratorial periódico podem representar desafios adicionais para a continuidade da assistência, especialmente para pacientes residentes fora dos grandes centros urbanos (Menezes; Fraiji, 2020).

A experiência brasileira também demonstra que a disponibilidade dos medicamentos é apenas uma das dimensões necessárias para o controle adequado da LMC. O acompanhamento deve envolver avaliação hematológica, monitoramento molecular, investigação de possíveis mutações associadas à resistência e avaliação clínica periódica (Cross et al., 2023). Além disso, características individuais podem modificar a exposição aos medicamentos.

Estudos farmacocinéticos demonstram variabilidade na concentração sistêmica do imatinibe entre diferentes pacientes, indicando que fatores individuais podem influenciar a exposição ao fármaco (Corral Alaejos et al., 2022). Essa variabilidade reforça a necessidade de uma abordagem individualizada quando a resposta observada não corresponde ao esperado, evitando atribuir automaticamente a falha terapêutica ao desenvolvimento de resistência.

No Brasil, os dados provenientes de centros públicos demonstram que é possível alcançar respostas profundas e sobrevida prolongada com o tratamento baseado em ITQs, inclusive em contextos nos quais são utilizados medicamentos genéricos (Setubal et al., 2025). Entretanto, a manutenção desses resultados em diferentes regiões depende da capacidade do sistema de saúde de assegurar diagnóstico adequado, acesso contínuo aos medicamentos, acompanhamento hematológico e molecular e encaminhamento oportuno para centros especializados.

No Amazonas, a experiência documentada em instituição pública de referência demonstra a importância da estrutura especializada existente para o atendimento de pacientes com LMC (Menezes; Fraiji, 2020). O fortalecimento dessa estrutura, associado à ampliação do acesso ao monitoramento molecular e à integração entre os diferentes níveis de atenção, constitui uma perspectiva relevante para reduzir desigualdades no acompanhamento da doença.

Nesse sentido, as perspectivas terapêuticas da LMC não estão restritas ao desenvolvimento de novos ITQs. A identificação precoce da resistência, o aperfeiçoamento do monitoramento molecular, a utilização de medicamentos com mecanismos de ação distintos e a individualização das estratégias terapêuticas representam componentes importantes da evolução do tratamento (Laganà et el., 2025).

Dessa maneira, o futuro do tratamento da LMC depende da combinação entre inovação farmacológica e fortalecimento da assistência, garantindo que os avanços obtidos no tratamento da doença possam ser efetivamente incorporados à realidade dos serviços públicos brasileiros. No Amazonas, esse desafio apresenta

uma dimensão adicional, pois a efetividade dos avanços terapêuticos precisa estar acompanhada de condições que permitam ao paciente permanecer em acompanhamento especializado durante todo o curso da doença.

A experiência regional demonstra que os ITQs já fazem parte da assistência pública aos pacientes com LMC no estado (Menezes; Fraiji, 2020), mas a complexidade do acompanhamento molecular e a necessidade de avaliações periódicas tornam fundamental a manutenção de uma rede assistencial articulada. Dessa forma, ampliar a capacidade diagnóstica, fortalecer os serviços hematológicos de referência e facilitar o acesso aos exames necessários ao monitoramento da resposta podem contribuir para que os benefícios associados aos ITQs sejam mantidos em longo prazo.

Portanto, os desafios relacionados à LMC no Brasil e no Amazonas envolvem uma combinação de fatores terapêuticos, laboratoriais e assistenciais. Embora os ITQs tenham modificado de forma profunda o prognóstico da doença, a resistência, os eventos adversos, a necessidade de monitoramento molecular contínuo e as diferenças na disponibilidade de serviços especializados permanecem como questões relevantes para a assistência (Jabbour; Kantarjian, 2020; Cross et al., 2023).

Os resultados obtidos em centros públicos brasileiros demonstram a possibilidade de alcançar respostas duradouras e elevada sobrevida (Setubal et al., 2025), enquanto a experiência amazonense evidencia a importância da estrutura pública especializada para a continuidade do tratamento (Menezes; Fraiji, 2020). Assim, as perspectivas para o controle da LMC envolvem tanto a incorporação

de novas estratégias terapêuticas quanto o fortalecimento das condições necessárias para diagnóstico, monitoramento e tratamento contínuos, aspectos fundamentais para ampliar a efetividade da assistência aos pacientes em diferentes regiões do país.

4. CONCLUSÃO

Conclui-se que os inibidores de tirosina quinase (ITQs) representam um avanço significativo no tratamento de Leucemia Mieloide Crônica (LMC), proporcionando maior controle da doença e aumento da sobrevida dos pacientes. Entretanto, a resistência terapêutica e os efeitos adversos são ainda mais importantes, tornando essencial o monitoramento molecular continuo e a individualização do tratamento.

No Brasil e, especialmente, no Amazonas o acesso diagnóstico, aos exames especializados e ao acompanhamento continuo são fatores fundamentais para a eficácia terapêutica. Portanto, o aprimoramento das estratégias de tratamento e o fortalecimento da assistência em saúde são essenciais para melhorar os resultados clínicos e a qualidade.

Destacam-se o desenvolvimento de novos ITQs, aprimoramento das estratégias para superar a resistência medicamentosa e a ampliação do acesso ao diagnóstico molecular e as terapias mais eficazes. Deste modo, o avanço das pesquisas e o fortalecimento da assistência em saúde poderão contribuir para melhores resultados clínicos e maior qualidade de vida dos pacientes com Leucemia Mieloide Crônica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRITO, A. G. et al. Inibidores da tirosina quinase (TKI): tratamento da leucemia mieloide crônica. RECIMA21, v. 3, n. 12, e3122405, 2022. DOI: 10.47820/recima21.v3i12.2405.

BRÜMMENDORF, T. H. et al. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: final results from the BFORE trial. Leukemia, v. 36, n. 7, p. 1825-1833, 2022. DOI: 10.1038/s41375-022-01589-y.

CASTRO, L. C. de et al. Resistência na leucemia mieloide crônica: revisão sistemática e perspectivas terapêuticas. Revista Remecs - Revista Multidisciplinar de Estudos Científicos em Saúde, p. 61, 2025. Disponível em: https://revistaremecs.com.br/index.php/remecs/article/view/2108. Acesso em: 28 set. 2026.

CAVALCANTE, A. B. R.; LUNA, M. de L. Inibidores de tirosina quinases no tratamento da leucemia mieloide crônica (LMC): revisão bibliográfica. Brazilian Journal of Health Review, v. 7, n. 3, e69938, 2024. DOI: 10.34119/bjhrv7n3-174.

CHENG, Fang et al. Adverse reactions after treatment with dasatinib in chronic myeloid leukemia: characteristics, potential mechanisms, and clinical management strategies. Frontiers in Oncology, v. 13, art. 1113462, 2023. DOI: https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1113462. Disponível em: https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2023.1113462/full.

CORRAL ALAEJOS, Á. et al. External evaluation of population pharmacokinetic models of imatinib in adults diagnosed with

chronic myeloid leukemia. British Journal of Clinical Pharmacology, v. 88, n. 4, p. 1913-1924, 2022. DOI: 10.1111/bcp.15122.

CORTES, J. E. et al. Asciminib monotherapy in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia with the T315I mutation after ≥1 prior tyrosine kinase inhibitor: 2-year follow-up results. Leukemia, v. 38, n. 7, p. 1522-1533, 2024. DOI: 10.1038/s41375-024-02278-8.

CORTES, J. E. et al. Treatment of chronic-phase chronic myeloid leukemia in patients randomized to dasatinib or imatinib after suboptimal responses to 3 months of imatinib therapy: final 5-year results from DASCERN. Haematologica, v. 109, n. 10, p. 3251-3260, 2024. DOI: 10.3324/haematol.2023.283428.

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 events in CML patients treated with nilotinib: validation of the HFA-ICOS baseline risk score. Cardio-Oncology, v. 10, n. 1, 42, 2024. DOI: 10.1186/s40959-024-00245-x.

GEORGE, B.; CHAN, K. H.; RIOS, A. Therapeutic options for chronic myeloid leukemia following the failure of second-generation tyrosine kinase inhibitor therapy. Frontiers in Oncology, v. 14, 1446517, 2024. DOI: 10.3389/fonc.2024.1446517.

HEHLMANN, R. The New ELN Recommendations for Treating CML. Journal of Clinical Medicine, v. 9, n. 11, 3671, 2020. DOI: 10.3390/jcm9113671.

HOCHHAUS, A. et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, v. 28, supl. 4, p. iv41-iv51, 2017. DOI: 10.1093/annonc/mdx219.

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, 2020. DOI: 10.1002/ajh.25792.

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.

LAGANA, A. et al. Compreensão e superação da resistência aos inibidores da tirosina quinase (TKIs) na leucemia mieloide crônica (LMC). Expert Review of Hematology, v. 18, n. 1, p. 65-79, 2025. DOI: 10.1080/17474086.2024.2440776.

MENEZES, A. D.; FRAIJI, N. A. Use of tyrosine kinase inhibitor by patients with chronic myeloid leukemia at a public hematology institution in the state of Amazonas, Brazil. Journal of Hospital Pharmacy and Health Services, v. 11, n. 4, p. 510, 2020. Disponível em: https://jhphs.org/sbrafh/article/view/510. Acesso em: 28 set. 2026.

OLIVEIRA, J. P. et al. Leucemia mielóide crônica com efeito colateral limitante aos inibidores de tirosina-quinase, com bom controle da doença com dose mínima de dasatinib. Hematology, Transfusion and Cell Therapy, v. 43, supl. 1, p. S135, 2021. DOI: 10.1016/j.htct.2021.10.230.

OLIVEIRA, R. F. de; MAIA, M. M.; DINIZ SOUSA, R. Leucemia mieloide crônica (LMC): aspectos fisiopatológicos, diagnósticos e tratamentos. Revista FIMCA, v. 8, n. 2, p. 12-18, 2021. DOI: 10.37157/fimca.v8i2.237.

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, 2021. DOI: 10.1016/j.htct.2020.04.009.

SENAPATI, J. et al. Management of chronic myeloid leukemia in 2023—common ground and common sense. Blood Cancer Journal, v. 13, n. 1, 58, 2023. DOI: 10.1038/s41408-023-00823-9.

SETUBAL, D. C. et al. Resultados do tratamento da leucemia mieloide crônica com inibidores de tirosinoquinase em um centro público de referência no Brasil. Hematology, Transfusion and Cell Therapy, v. 47, supl. 3, p. 104312, 2025.

SHAMMAS, T. et al. BCR-ABL: The molecular mastermind behind chronic myeloid leukemia. Cytokine & Growth Factor Reviews, v. 83, p. 45-58, 2025. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2025.05.001.

---

[1] Discentes do Curso de Bacharelado em Biomedicina. Centro Universitário Fametro. Manaus, Amazonas, Brasil.

[2] Docente do Curso de Bacharelado em Biomedicina. Centro Universitário Fametro. Manaus, Amazonas, Brasil.