



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Ensino
Programa de Residência Médica em Hematologia e Hemoterapia**

LAYLA ADRIANE OLIVEIRA ANANIAS

**PERFIL DOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM LEUCEMIA MIELOIDE
CRÔNICA E EM ACOMPANHAMENTO CLÍNICO NO INCA**

**Rio de Janeiro
2026**

LAYLA ADRIANE OLIVEIRA ANANIAS

**PERFIL DOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM LEUCEMIA MIELOIDE
CRÔNICA E EM ACOMPANHAMENTO CLÍNICO NO INCA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Programa de Residência
Médica em Hematologia e Hemoterapia.

Orientadora: Dra. Ingrid Luise Soares Pinto

Revisão: Dra. Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2026

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INCA/COENS/SEITEC/NSIB
Kátia Simões CRB7/5952

A533p Ananias, Layla Adriane Oliveira.

Perfil dos pacientes diagnosticados com leucemia mieloide crônica e em acompanhamento clínico no INCA. / Layla Adriane Oliveira Ananias. – Rio de Janeiro, 2026.

28f.: il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica) - Instituto Nacional de Câncer, Programa de Residência Médica em Hematologia e Hemoterapia, Rio de Janeiro, 2026.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Ingrid Luise Soares Pinto.

Revisora: Prof^a. Dr^a. Shirley Burburan.

1. Leucemia mieloide crônica. 2. Neoplasias mieloproliferativas crônicas. 3. Inibidores de tirosina quinase. 4. Sobrevida global. I. Pinto, Ingrid Luise Soares (Orient.). II. Burburan, Shirley (Rev.). III. Instituto Nacional de Câncer. IV. Título.

CDD 616.99419

LAYLA ADRIANE OLIVEIRA ANANIAS

**Perfil dos pacientes diagnosticados com leucemia mieloide crônica e em
acompanhamento clínico no INCA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Programa de Residência
Médica em Hematologia e Hemoterapia.

Aprovado em: 11 de fevereiro de 2026.

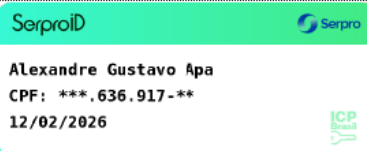
Examinadores:



Documento assinado digitalmente
INGRID LUISE SOARES PINTO
Data: 11/02/2026 09:21:53-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Assinatura do Orientador

Assinatura do Avaliador



Assinatura do Avaliador



Documento assinado digitalmente
JULIANA PASSOS ROCHA OLIVEIRA
Data: 21/02/2026 13:16:32-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Rio de Janeiro
2026

RESUMO

ANANIAS, Layla Adriane Oliveira. **Perfil dos pacientes diagnosticados com leucemia mieloide crônica e em acompanhamento clínico no INCA.** Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica em Hematologia e Hemoterapia) — Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2026.

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma neoplasia mieloproliferativa caracterizada pela presença do cromossomo Philadelphia, resultante da translocação t(9;22), que leva à formação do gene de fusão BCR:ABL, responsável pela ativação constitutiva da tirosina quinase e pela patogênese da doença. O objetivo deste estudo foi avaliar o perfil clínico, epidemiológico e terapêutico dos pacientes com LMC em acompanhamento no ambulatório especializado do Instituto Nacional de Câncer (INCA). Trata-se de um estudo observacional, descritivo e retrospectivo, realizado por meio da análise de prontuários eletrônicos de pacientes com matrícula ativa em 2025 para tratamento com inibidores de tirosina quinase (ITKs). Do total de 272 pacientes inicialmente identificados, 252 foram incluídos na análise. A mediana de idade ao diagnóstico foi de 43 anos, com 105 dos pacientes (41%) diagnosticados antes da quarta década de vida. Observou-se discreta predominância do sexo masculino, sendo 138 homens (54%) e 114 mulheres (45%). No momento da análise, 171 pacientes utilizavam imatinibe, 46 dasatinibe e 35 nilotinibe. Em relação à resposta molecular, 220 pacientes (87%) atingiram pelo menos resposta molecular maior, sendo que 185 (84%) alcançaram resposta molecular profunda (RM $\geq 4,5$). A necessidade de troca de ITK ocorreu em 82 pacientes (32%), predominantemente por ausência de resposta molecular. Quanto às comorbidades, 41% dos pacientes não as apresentam, sendo a hipertensão arterial sistêmica e o diabetes mellitus tipo 2 as mais frequentes dentre os que apresentam. A análise de sobrevida global demonstrou taxas elevadas, estimadas em 99,5% em cinco anos, 98,9% em dez anos e 97,2% em vinte anos, sem que a mediana de sobrevida fosse atingida. Conclui-se que os pacientes com LMC acompanhados no INCA apresentam perfil mais jovem ao diagnóstico em comparação a parte da literatura internacional, elevada taxa de resposta molecular e excelente sobrevida global, reforçando a eficácia dos ITKs e a importância do acompanhamento especializado.

palavras-chave: leucemia mieloide crônica; neoplasias mieloproliferativas crônicas; inibidores de tirosina quinase; perfil epidemiológico; sobrevida global.

ABSTRACT

ANANIAS, Layla Adriane Oliveira. **Profile of patients diagnosed with chronic myeloid leukemia and under clinical follow-up at the Brazilian National Cancer Institute.** Final paper (Medical Residency in Hematology and Hemotherapy) — Brazilian National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, 2026.

Chronic Myeloid Leukemia (CML) is a myeloproliferative neoplasm characterized by the presence of the Philadelphia chromosome, resulting from the t(9;22) translocation, which leads to the formation of the BCR::ABL fusion gene and constitutive tyrosine kinase activation. The aim of this study was to evaluate the clinical, epidemiological, and therapeutic profile of patients with CML followed at the specialized outpatient clinic of the Brazilian National Cancer Institute (INCA). This observational, descriptive, retrospective study was conducted through the analysis of electronic medical records of patients receiving tyrosine kinase inhibitors (TKIs). Of the 272 patients initially identified, 252 were included in the analysis. The median age at diagnosis was 43 years, with 105 patients (41%) diagnosed before the fourth decade of life. A slight male predominance was observed, with 138 men (54%) and 114 women (45%). At the time of analysis, 171 patients were receiving imatinib, 46 dasatinib, and 35 nilotinib. Regarding molecular response, 220 patients (87%) achieved at least a major molecular response, and 185 (84%) reached a deep molecular response (MR ≥ 4.5). TKI switching was required in 82 patients (32%), mainly due to lack of molecular response. Concerning comorbidities, 41% of patients had no associated conditions, with systemic arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus being the most frequent. Overall survival analysis showed excellent outcomes, with estimated survival rates of 99.5% at five years, 98.9% at ten years, and 97.2% at twenty years, and median overall survival was not reached. In conclusion, patients with CML followed at INCA present a younger age at diagnosis compared to part of the international literature, high rates of molecular response, and excellent overall survival, highlighting the effectiveness of TKIs and the importance of specialized follow-up.

Keywords: chronic myeloid leukemia; myeloproliferative neoplasms; tyrosine kinase inhibitors; epidemiological profile; overall survival.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	METODOLOGIA.....	4
2.1	DESENHO DO ESTUDO	4
2.2	PARTICIPANTES / AMOSTRA	4
2.3	PROCEDIMENTOS.....	5
2.4	MEDIDAS.....	5
2.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	5
2.6	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	6
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	7
4	RESULTADOS	10
5	DISCUSSÃO	13
6	CONCLUSÃO.....	16
	REFERÊNCIAS	18

1 INTRODUÇÃO

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) foi descrita pela primeira vez em 1845, a partir da observação de 2 patologistas contemporâneos (John Bennet e Rudolf Virchow) que descreveram um grupo de pacientes que apresentavam hepatoesplenomegalia e leucocitose (Jabbour; Kantarjian, 2025).

Apenas em 1960, com o aprimoramento das técnicas de estudos de biologia celular e da citogenética (cujo desenvolvimento teve início no final do século XIX), Peter Nowell e David Hungerford conseguiram identificar uma anormalidade cromossômica recorrente em pacientes com Leucemia Mieloide Crônica (Jabbour; Kantarjian, 2025). Os autores observaram a presença de um cromossomo de tamanho reduzido, posteriormente denominado Cromossomo Philadelphia (Ph), em referência à cidade onde o estudo foi realizado, estabelecendo pela primeira vez uma relação direta entre uma alteração cromossômica específica e a manifestação clínica da doença.

Em 1973, Janet Rowley descreveu essa alteração como uma translocação entre os cromossomos 9 e 22, a primeira associada a etiologia de um câncer (Osman; Deininger, 2021). Alguns anos após, Nora Heisterkamp e Jim Goffen demonstraram que essa alteração genética é capaz de gerar uma oncoproteína, BCR: ABL, que desempenha o papel central na patogênese, promovendo inibição de apoptose e sobrevivência celular, além de conferir capacidade de autorrenovação (Osman; Deininger, 2021).

Clinicamente, a doença se apresenta com uma evolução natural bem definida: fase crônica, acelerada e blástica. Elas se diferenciam basicamente pelo percentual de blastos e de basófilos no sangue periférico, evoluindo para um quadro semelhante a leucemia aguda, que pode ser de linhagem mieloide ou linfóide. Aproximadamente 50% dos pacientes são assintomáticos ao diagnóstico, mas, quando sintomáticos, podem apresentar fadiga, perda de peso, febre, sudorese, dor abdominal e óssea, esplenomegalia e plenitude pós-pandrial, que progridem conforme a fase da doença.

Hoje, sabe-se que a LMC tem uma incidência de 2 casos por 100.000 habitantes, correspondendo a aproximadamente 9.300 novos casos nos EUA em 2024. Essa incidência aumenta com a idade, sendo que a mediana de idade ao diagnóstico a nível mundial, oscila entre a quinta e sexta década de vida. Apenas 3% dos casos são descritos com diagnóstico antes dos 20 anos de idade.

Com o advento dos Inibidores de Tirosina Quinase (iTKs), a prevalência da LMC na população aumentou, uma vez que essas terapias são capazes de promover respostas moleculares profundas, interromper a progressão natural da doença e praticamente igualar a expectativa de vida dos pacientes à da população geral. Contudo, o tratamento com iTKs é de caráter contínuo e, na maioria dos casos, mantido por tempo indefinido ou por toda a vida, não sendo isento de efeitos colaterais e toxicidades, o que pode impactar significativamente a qualidade de vida dos pacientes, além do elevado custo associado ao tratamento.

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) foi a primeira patologia na história a ser associada uma alteração cromossômica conhecida, com uma evolução natural para crise blástica, que se comporta clinicamente como leucemia aguda. Por anos, se acreditou que a única chance de cura era por meio do transplante alogênico de medula óssea, contudo, a partir da descoberta dos inibidores de tirosina kinase, terapia-alvo oral pioneira, a expectativa de vida dos pacientes acometidos aumentou, equiparando-se à da população normal.

Estudos multicêntricos internacionais afirmam que a mediana de diagnóstico dessa doença se encontra entre a quinta e sexta década de vida, o que categoriza a doença como mais frequente na população idosa que, por vezes, possui outras comorbidades que dificultam a escolha do tratamento.

No Instituto Nacional de Câncer (INCA), que é um centro de referência brasileiro de alta complexidade, existe, dentro do Serviço de Hematologia, um ambulatório específico dedicado a estes pacientes, no qual, atualmente, estão matriculados 272 pacientes. Vivenciando o dia a dia das consultas, houve uma impressão empírica de atendimento de pacientes mais jovens, com diagnóstico antes da quinta década de vida. Estes são expostos a um tempo mais prolongado de tratamento e, conseqüentemente, ficam sujeitos a toxicidade para o resto da vida. Dessa forma, surgiu o ímpeto de quantificar, através de coleta de dados retrospectivos fornecidos pela instituição, qual a porcentagem de pacientes com diagnóstico anterior a quinta década de vida e qual a sobrevida destes doentes em uso de iTKs.

Assim, considerando o contexto supracitado, o presente estudo tem o objetivo geral de avaliar o perfil dos pacientes atualmente matriculados no ambulatório de Leucemia Mieloide Crônica do Instituto Nacional de Câncer (INCA), por meio da análise retrospectiva de dados clínicos, laboratoriais e terapêuticos.

Os objetivos específicos foram realizar a coleta de dados a partir do prontuário eletrônico para caracterização do perfil epidemiológico, incluindo idade, sexo, idade ao diagnóstico e medicação em uso; avaliar a resposta molecular ao tratamento instituído e estimar o tempo médio de acompanhamento dos pacientes desde o diagnóstico, por meio da análise de sobrevida global e estimar o tempo médio de acompanhamento desde o diagnóstico dos pacientes com base na análise da sobrevida global.

2 METODOLOGIA

2.1 Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo observacional, descritivo e retrospectivo, desenvolvido a partir da análise de dados secundários obtidos de prontuários eletrônicos de pacientes diagnosticados com Leucemia Mieloide Crônica (LMC) e acompanhados no ambulatório especializado do Serviço de Hematologia do Instituto Nacional de Câncer (INCA). O delineamento retrospectivo foi adotado por permitir a caracterização do perfil clínico, epidemiológico e terapêutico da população estudada, bem como a análise de desfechos relacionados à resposta molecular e à sobrevida global ao longo do seguimento clínico.

2.2 Participantes / Amostra

A população do estudo foi composta por pacientes com diagnóstico confirmado de Leucemia Mieloide Crônica, matriculados no INCA e em acompanhamento ambulatorial para tratamento com inibidores de tirosina quinase (ITKs) no ano de 2025. Foram inicialmente identificados 272 pacientes elegíveis. Os critérios de inclusão foram:

- a) diagnóstico confirmado de LMC;
- b) matrícula ativa no ambulatório do INCA;
- c) uso atual ou prévio de inibidor de tirosina quinase;
- d) disponibilidade de dados clínicos e laboratoriais mínimos necessários à análise.

Os critérios de exclusão incluíram:

- a) diagnóstico de outra neoplasia mieloproliferativa crônica;
- b) presença de neoplasia sólida concomitante ativa;
- c) prontuários com dados incompletos ou insuficientes para atender aos critérios metodológicos estabelecidos.

Após a aplicação desses critérios, 20 pacientes foram excluídos, resultando em uma amostra final de 252 pacientes, que constituiu a população analisada no estudo.

2.3 Procedimentos

A coleta de dados foi realizada por meio da revisão sistemática dos prontuários eletrônicos institucionais, utilizando formulário padronizado elaborado para este estudo. Foram extraídas informações referentes ao período compreendido entre o diagnóstico da LMC e a última consulta registrada no prontuário ou óbito.

Os dados coletados incluíram informações demográficas, clínicas, laboratoriais e terapêuticas, bem como dados relacionados à resposta ao tratamento e ao seguimento clínico. Não houve intervenção direta sobre os pacientes, uma vez que se trata de estudo retrospectivo baseado exclusivamente em dados previamente registrados.

2.4 Medidas

As variáveis analisadas compreenderam:

- Dados epidemiológicos: idade, sexo, idade ao diagnóstico;
- Dados clínicos: presença de comorbidades registradas no seguimento;
- Dados terapêuticos: tipo de ITK utilizado, necessidade e motivo de troca de linha terapêutica;
- Resposta molecular: avaliada por meio da quantificação do transcrito BCR: ABL, categorizada conforme critérios usuais de resposta molecular, incluindo resposta molecular maior e resposta molecular profunda ($RM \geq 4,5$);
- Tempo de acompanhamento: definido como o intervalo entre a data do diagnóstico e a data do último seguimento ou óbito.
- Sobrevida global: definida como o tempo entre o diagnóstico e o óbito por qualquer causa ou último contato registrado.

2.5 Análise Estatística

A análise estatística foi realizada de forma descritiva, com apresentação das variáveis categóricas em frequências absolutas e relativas, expressas em porcentagens, e das variáveis contínuas por medidas de tendência central e dispersão, conforme apropriado.

A sobrevida global foi estimada pelo método de Kaplan–Meier, considerando-se o intervalo entre o diagnóstico e o último seguimento ou óbito. As taxas de

sobrevida foram calculadas em cinco, dez e vinte anos, com respectivos intervalos de confiança de 95%. A mediana de sobrevida global foi estimada quando aplicável.

Os dados foram organizados e analisados com auxílio de software estatístico apropriado, adotando-se nível de significância estatística de 5% quando pertinente às análises inferenciais.

2.6 Considerações Éticas

O estudo foi conduzido em conformidade com os princípios éticos que regem a pesquisa envolvendo seres humanos, conforme a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. Por se tratar de estudo retrospectivo baseado em análise de prontuários eletrônicos, sem contato direto com os participantes, foi solicitada dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer, parecer nº 8.086.046, CAAE: 92627025.2.0000.5274, com garantia de confidencialidade, anonimato e sigilo das informações dos pacientes analisados.

3 REVISÃO DA LITERATURA

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) constitui uma neoplasia mieloproliferativa clonal caracterizada pela presença do rearranjo BCR::ABL1, resultante da translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22, que origina o cromossomo Philadelphia. Esse rearranjo leva à produção de uma tirosina quinase constitutivamente ativa, responsável por alterações na proliferação, diferenciação e sobrevivência celular, configurando o principal evento molecular associado à doença (Minciacchi; Kumar; Krause, 2021).

Do ponto de vista epidemiológico, a LMC apresenta incidência relativamente estável ao longo das últimas décadas, com variações regionais importantes relacionadas a fatores demográficos e ao envelhecimento populacional. A análise sistemática conduzida no âmbito do *Global Burden of Disease Study* (2017) demonstrou que, entre 1990 e 2017, houve aumento do número absoluto de indivíduos vivendo com LMC em nível global, fenômeno atribuído sobretudo à ampliação da sobrevida após a introdução dos inibidores de tirosina quinase (Lin *et al.*, 2020). Apesar disso, a incidência ajustada por idade manteve-se relativamente constante, reforçando o caráter crônico adquirido pela doença na era contemporânea.

Historicamente, a LMC evolui por três fases clínicas (crônica, acelerada e blástica) definidas por critérios hematológicos, citogenéticos e clínicos. A maioria dos pacientes é diagnosticada na fase crônica, momento em que a doença apresenta maior sensibilidade ao tratamento farmacológico. Jabbour e Kantarjian (2025) destacam que o reconhecimento precoce da fase crônica permanece determinante para a resposta terapêutica e para a manutenção do controle da doença ao longo do seguimento.

A introdução do imatinibe, primeiro inibidor de tirosina quinase aprovado para o tratamento da LMC, representou uma mudança estrutural na abordagem terapêutica. Desde então, diversos estudos demonstraram taxas elevadas de resposta citogenética e molecular, com impacto direto na redução da progressão para fases avançadas e na mortalidade relacionada à doença (Oehler, 2020; Jabbour; Kantarjian, 2024). No contexto atual, a escolha inicial do ITK considera não apenas a eficácia molecular, mas também fatores relacionados ao perfil do paciente, comorbidades, tolerabilidade e acesso ao tratamento.

Os inibidores de tirosina quinase de segunda geração, como dasatinibe e nilotinibe, foram desenvolvidos com o objetivo de superar mecanismos de resistência e acelerar a obtenção de respostas moleculares mais profundas. Estudos comparativos indicam que esses fármacos promovem respostas moleculares mais precoces quando comparados ao imatinibe, especialmente nos primeiros meses de tratamento (Oehler, 2020). Entretanto, a escolha entre ITKs de primeira ou segunda geração no diagnóstico inicial permanece objeto de discussão, uma vez que as diferenças observadas na profundidade e no tempo de resposta nem sempre se traduzem em vantagens claras em termos de sobrevida global (Jabbour; Kantarjian, 2024).

Nesse cenário, a estratificação prognóstica assume papel relevante na condução clínica. Sistemas de escore prognóstico, como Sokal, Hasford, EUTOS e ELTS, foram desenvolvidos para estimar risco de progressão e mortalidade, auxiliando na individualização do tratamento. Revisão recente demonstra que, embora esses escores apresentem limitações, o ELTS tem se mostrado mais adequado para estimar risco de mortalidade relacionada à LMC na era dos ITKs, sobretudo em populações tratadas com terapias modernas (Lauseker; Hoffmann; Pfirrmann, 2025).

Com a ampliação do tempo de acompanhamento e a obtenção de respostas moleculares profundas sustentadas, emergiu o conceito de remissão livre de tratamento (*treatment-free remission* – TFR). Essa estratégia consiste na interrupção planejada do ITK em pacientes cuidadosamente selecionados, mantendo monitorização molecular rigorosa. Estudos observacionais e ensaios clínicos demonstram que uma parcela significativa dos pacientes em resposta molecular profunda sustentada é capaz de manter níveis indetectáveis ou baixos do transcrito BCR: ABL1 após a suspensão da terapia (Chen *et al.*, 2021).

Entretanto, a elegibilidade para TFR permanece restrita a critérios bem definidos, incluindo duração mínima de tratamento, profundidade e estabilidade da resposta molecular, adesão prévia ao tratamento e acesso a monitorização frequente. Costa e Breccia (2024) discutem que fatores clínicos, biológicos e terapêuticos influenciam diretamente a probabilidade de sucesso da TFR, destacando a importância do tempo em resposta molecular profunda e da escolha inicial do ITK.

Avanços recentes na compreensão da biologia da LMC têm direcionado atenção para o papel das células-tronco leucêmicas, consideradas menos sensíveis aos ITKs convencionais. Evidências sugerem que a persistência dessas células pode

explicar a recidiva molecular observada em parte dos pacientes após a interrupção do tratamento (Chen *et al.*, 2021). Nesse contexto, estratégias terapêuticas voltadas ao alvo dessas populações celulares vêm sendo investigadas como forma de ampliar a elegibilidade e a sustentabilidade da remissão livre de tratamento.

Do ponto de vista do monitoramento, a quantificação do transcrito BCR: ABL1 por PCR em tempo real padronizado internacionalmente permanece como principal ferramenta para avaliação da resposta terapêutica. Atualizações recentes enfatizam a necessidade de monitorização regular, especialmente nos primeiros anos de tratamento e nos períodos subsequentes à interrupção do ITK, uma vez que a detecção precoce da perda de resposta permite reintrodução rápida da terapia, com altas taxas de recuperação da resposta molecular (Jabbour; Kantarjian, 2024).

Diretrizes contemporâneas e revisões clínicas reforçam que, apesar da ampla disponibilidade de diferentes ITKs, o manejo da LMC exige abordagem individualizada, considerando características clínicas, perfil de risco, eventos adversos e preferências do paciente. A revisão disponível no UpToDate sintetiza que a LMC, na prática atual, deve ser manejada como condição crônica de longo prazo, com foco em controle molecular sustentado, monitorização contínua e avaliação periódica de estratégias terapêuticas alternativas, incluindo a interrupção planejada do tratamento quando apropriado (Schiffer; Atallah, 2025).

4 RESULTADOS

Da amostra inicial de 272 pacientes matriculados no INCA em 2025 para tratamento com inibidores de tirosina quinase (ITKs), 20 foram excluídos da análise. Desses, dois estavam em tratamento para outra neoplasia mieloproliferativa crônica (síndrome hipereosinofílica), dois eram portadores de neoplasia sólida concomitante e 16 apresentavam dados insuficientes para atender aos critérios metodológicos estabelecidos. Dessa forma, a população final do estudo foi composta por 252 pacientes.

No momento da análise, 171 pacientes faziam uso de imatinibe, 46 de dasatinibe e 35 de nilotinibe. A mediana de idade ao diagnóstico foi de 43 anos. Do total, 105 pacientes (41%) foram diagnosticados antes da quarta década de vida, incluindo 44 mulheres em idade fértil e 61 homens. Entre essas mulheres, 26 atingiram resposta molecular profunda, sendo 15 em uso de imatinibe, cinco em uso de dasatinibe e seis em uso de nilotinibe.

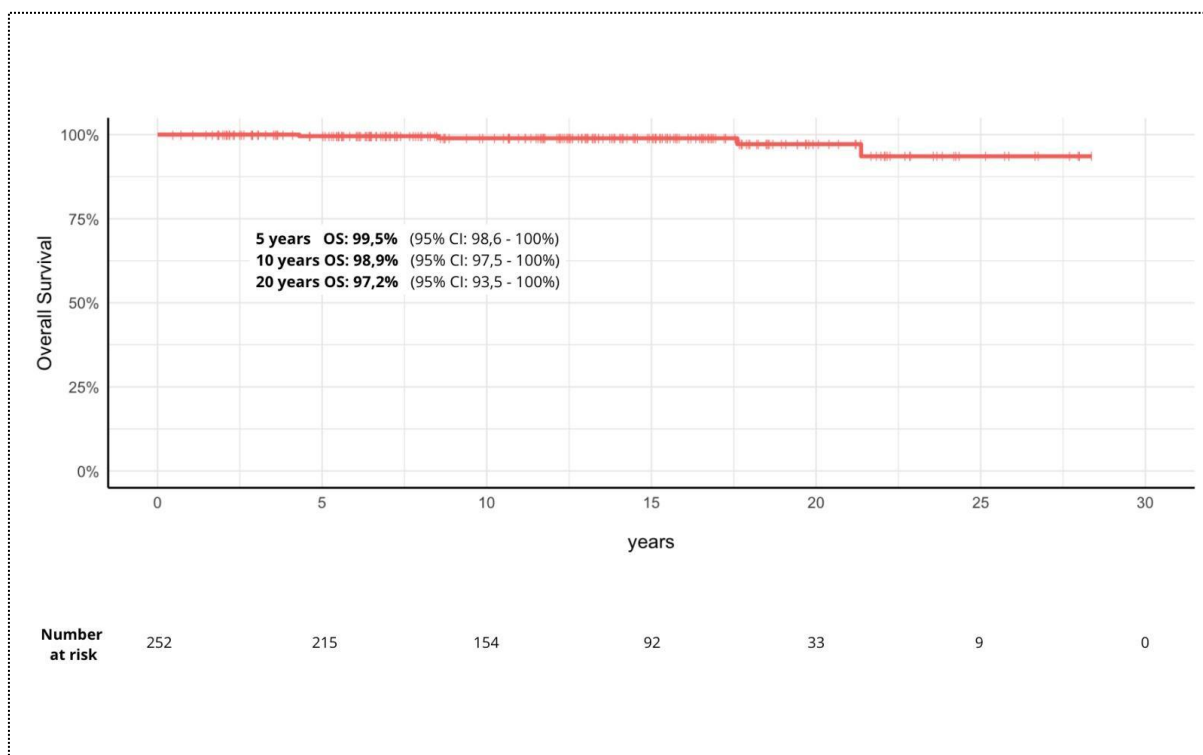
A análise de sobrevida global, calculada a partir do intervalo entre a data do diagnóstico e a data do último seguimento ou óbito, demonstrou taxas elevadas ao longo do acompanhamento. A sobrevida global estimada foi de 99,5% em cinco anos (IC95%: 98,6–100%), 98,9% em dez anos (IC95%: 97,5–100%) e 97,2% em vinte anos (IC95%: 93,5–100%). A mediana de sobrevida global não foi atingida durante o período de seguimento, refletindo o reduzido número de eventos e o adequado controle da doença na população estudada. A análise da sobrevida global está representada na Figura 1.

Quanto à distribuição por sexo, observou-se discreta predominância do sexo masculino, com 138 homens (54%) e 114 mulheres (45%), correspondendo a uma razão aproximada de 1,2 homens para cada mulher. O tempo médio entre o diagnóstico e o início do tratamento com o ITK foi de 150 dias. Xu , reveja essas porcentagens- não fecha 100% - coloque as porcentagens com os decimais (54,76% e 45,23%).

Em relação à resposta molecular ao tratamento, na última avaliação disponível do transcrito BCR: ABL, 32 pacientes (12%) apresentavam resposta molecular insatisfatória. Destes, oito pacientes (3%) não atingiram resposta adequada desde o diagnóstico. Em contrapartida, 220 pacientes (87%) apresentaram pelo menos

resposta molecular maior (RMM), sendo que 185 (84%) atingiram resposta molecular profunda, definida como RM $\geq 4,5$.

Figura 1 – Curva de sobrevida global dos pacientes com LMC acompanhados no INCA



Fonte: Elaborado pela autora, 2026.

Ao discriminar a resposta molecular profunda de acordo com a medicação utilizada, observou-se que, entre os pacientes em uso de imatinibe, 107 (62%) alcançaram RM $\geq 4,5$. Entre aqueles em uso de dasatinibe, 27 pacientes (58%) atingiram resposta molecular profunda, enquanto, no grupo tratado com nilotinibe, 15 pacientes (42%) apresentaram RM $\geq 4,5$.

No que se refere à necessidade de troca de ITK, 82 pacientes (32%) que iniciaram tratamento com imatinibe necessitaram de segunda linha terapêutica. Os principais motivos foram ausência de resposta molecular em 67 casos, toxicidade em 10 pacientes, mutação documentada conferindo resistência ao imatinibe em três casos, alergia em um paciente e intolerância irreversível em um paciente. Entre aqueles em segunda linha, tratados com dasatinibe ou nilotinibe conforme o perfil clínico individual, 24 pacientes (28%) necessitaram de troca para terceira linha de tratamento, motivada por toxicidade em 11 casos, mutação documentada em um

paciente, intolerância em dois casos e indisponibilidade institucional do fornecimento da medicação em dois casos.

Quanto ao perfil de comorbidades, considerando a última avaliação clínica disponível no seguimento, observou-se predominância de hipertensão arterial sistêmica, presente em 69 pacientes (27%), seguida de diabetes mellitus tipo 2 em 47 pacientes (18%). Vinte pacientes (7%) apresentavam algum tipo de doença autoimune, 17 (6%) cardiopatia, 17 (6%) uma segunda neoplasia, nove (3%) dislipidemia em uso de medicação, três (1%) doença renal crônica e um paciente era portador de síndrome da imunodeficiência adquirida. Ressalta-se que 104 pacientes (41%) não apresentavam comorbidades conhecidas nem faziam uso regular de outras medicações no momento da avaliação. Não foi realizada análise sistemática das comorbidades no momento do diagnóstico.

5 DISCUSSÃO

De acordo com revisão recente publicada na Journal of the American Medical Association (JAMA) em 2025, estima-se que, em 2024, aproximadamente 9.300 novos casos de LMC tenham sido diagnosticados nos Estados Unidos. Desde a introdução dos ITKs, em 2001, observou-se redução expressiva da mortalidade relacionada à doença, com consequente aumento da prevalência. Estima-se que o número de pacientes vivendo com LMC tenha aumentado de cerca de 30.000 nos anos 2000 para aproximadamente 70.000 em 2021, consolidando a LMC como uma doença crônica na era dos ITKs.

Na população acompanhada no INCA, a mediana de idade ao diagnóstico foi de 43 anos, valor inferior ao descrito em parte da literatura internacional. Ademais, 41% dos pacientes foram diagnosticados antes da quarta década de vida, o que implica maior tempo de exposição às terapias disponíveis. Esse achado possui relevância clínica, uma vez que o uso prolongado dos ITKs levanta preocupações relacionadas à toxicidade cumulativa, impacto na qualidade de vida e desenvolvimento de comorbidades ao longo do seguimento.

Faz-se importante ressaltar que o tempo médio entre o diagnóstico e o início do tratamento com o ITK foi de 150 dias. Esse intervalo prolongado pode ser explicado, principalmente, pelo fato de parte significativa dos pacientes ter recebido o diagnóstico inicial em serviços externos, com atraso no encaminhamento e na chegada ao centro de referência, o INCA. Salienta-se que, uma vez admitidos no serviço, os pacientes iniciam o tratamento com inibidores de tirosina quinase de forma precoce, em geral no mesmo dia ou no dia subsequente à confirmação diagnóstica por detecção do rearranjo BCR::ABL.

Apesar dessas preocupações, os resultados do presente estudo demonstraram que 41% dos pacientes não apresentavam comorbidades conhecidas. Entre aqueles com comorbidades, o delineamento retrospectivo não permite estabelecer relação causal direta com o uso dos ITKs, limitando inferências quanto ao papel do tratamento no surgimento dessas condições clínicas.

Em relação à distribuição por sexo, os achados deste estudo estão em consonância com a literatura, que descreve discreta predominância do sexo masculino, conforme demonstrado pela revisão sistemática do Global Burden of Disease de 2017.

Destaca-se que 44 mulheres foram diagnosticadas em idade fértil, das quais 26 apresentavam resposta molecular profunda na última avaliação disponível. Esse achado é particularmente relevante diante do potencial efeito teratogênico dos inibidores de tirosina quinase e das restrições ao seu uso durante a gestação e a amamentação. De modo geral, esses fármacos são contraindicados durante o primeiro trimestre gestacional e no período de amamentação. Esses aspectos reforçam a importância do planejamento reprodutivo e do manejo terapêutico individualizado em mulheres com LMC.

Embora os ITKs estejam associados a efeitos adversos frequentes, como fadiga, náuseas, diarreia, rash cutâneo e alterações metabólicas, observou-se elevada taxa de resposta molecular na população estudada. Aproximadamente 87% dos pacientes atingiram pelo menos resposta molecular maior, e 84% alcançaram resposta molecular profunda, refletindo a eficácia do tratamento na prática clínica e concordando com dados contemporâneos da literatura.

Apesar de os ITKs de segunda geração promoverem respostas moleculares mais rápidas e profundas, apenas 32% dos pacientes necessitaram de troca de tratamento em primeira linha, principalmente por ausência de resposta molecular. Toxicidade, intolerância e alergia representaram causas menos frequentes, sugerindo que a falha terapêutica permanece como o principal determinante para mudança do tratamento. O quadro 1 apresenta uma comparação entre os principais efeitos colaterais de inibidores de tirosina kinase na leucemia mieloide crônica.

No contexto do Sistema Único de Saúde, o imatinibe permanece como primeira linha terapêutica, sendo utilizado pela maioria dos pacientes. Os resultados observados demonstram que o uso predominante desse fármaco é capaz de induzir respostas moleculares maiores e profundas, ainda que, em alguns casos, de forma mais lenta quando comparado aos inibidores de tirosina quinase de segunda geração, sem impacto negativo nos desfechos de sobrevida global.

A análise de sobrevida global evidenciou excelente controle da doença, com taxas de sobrevida de 99,5% em cinco anos, 98,9% em dez anos e 97,2% em vinte anos, sem que a mediana de sobrevida fosse atingida. Esses achados são particularmente relevantes considerando a menor idade ao diagnóstico observada nesta coorte e corroboram dados da literatura que descrevem sobrevida próxima à da população geral na era dos ITKs.

Quadro 1 – Comparação entre os principais efeitos colaterais de inibidores de tirosina kinase na leucemia mieloide crônica

MEDICAMENTO	TOXICIDADES RELACIONADAS
Imatinibe	Supressão medular, retenção de líquidos, intolerância gastrointestinal, insuficiência cardíaca, hepatotoxicidade.
Nilotinibe	Supressão medular, eventos cardiovasculares, alargamento de QT, hepatotoxicidade.
Dasatinibe	Supressão medular, efusão pleural e pericárdica, hipertensão arterial pulmonar, alargamento de QT, retenção de líquidos e edema, intolerância gastrointestinal.
Bosutinibe	Supressão medular, retenção de líquidos, intolerância gastrointestinal
Ponatinibe	Supressão medular, retenção de líquidos, intolerância gastrointestinal, insuficiência cardíaca, hipertensão, pancreatite, trombose arterial, hepatotoxicidade.
Asciminibe	Aumento de infecções no trato respiratório, dor musculoesquelética, fadiga, rash cutâneo, intolerância gastrointestinal, hipertrigliceridemia, pancreatite, hepatotoxicidade.

Fonte: adaptado do UpToDate pela autora, 2026.

Diante dos resultados apresentados, torna-se evidente a importância de estratégias individualizadas de acompanhamento, com ênfase na adesão terapêutica, monitorização molecular rigorosa e avaliação criteriosa de candidatos à interrupção terapêutica. A elevada taxa de resposta molecular profunda e as excelentes taxas de sobrevida global sugerem que a ampliação de protocolos institucionais voltados à remissão livre de tratamento, associada ao acompanhamento multidisciplinar, pode contribuir para a melhoria contínua do cuidado oferecido aos pacientes com LMC no âmbito do INCA.

6 CONCLUSÃO

O presente estudo permitiu caracterizar de forma abrangente o perfil clínico, epidemiológico e terapêutico dos pacientes com Leucemia Mieloide Crônica acompanhados no ambulatório do Instituto Nacional de Câncer, por meio da análise retrospectiva de dados clínicos e laboratoriais. Os resultados obtidos demonstram que a população avaliada apresenta mediana de idade ao diagnóstico inferior à descrita em parte da literatura internacional, com 43 anos, e que aproximadamente 40% dos pacientes foram diagnosticados antes da quarta década de vida, evidenciando uma população mais jovem e, conseqüentemente, exposta por maior período às terapias disponíveis.

Observou-se discreta predominância do sexo masculino, em consonância com dados epidemiológicos globais, porém com número expressivo de mulheres diagnosticadas em idade fértil, o que reforça a necessidade de planejamento terapêutico individualizado, considerando aspectos reprodutivos e potenciais estratégias futuras de interrupção do tratamento.

A análise da resposta ao tratamento evidenciou elevada eficácia dos inibidores de tirosina quinase na prática clínica, com a maioria dos pacientes alcançando resposta molecular satisfatória, incluindo altas taxas de resposta molecular profunda. A necessidade de troca de ITK ocorreu em parcela minoritária dos casos, sendo predominantemente motivada por ausência de resposta molecular, enquanto toxicidade, intolerância e alergias representaram causas menos frequentes. Esses achados reforçam a efetividade do tratamento padronizado, mesmo em um cenário de limitações de acesso a inibidores de terceira geração no contexto do Sistema Único de Saúde.

Em relação às comorbidades, embora condições como hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus tipo 2 tenham sido frequentes, parcela significativa dos pacientes não apresentou comorbidades associadas, e o delineamento retrospectivo do estudo não permite estabelecer relação causal direta entre essas condições e o uso prolongado dos ITKs. Tal achado ressalta a importância do acompanhamento clínico regular e da vigilância ativa de fatores de risco cardiovasculares e metabólicos ao longo do seguimento.

A análise de sobrevida global demonstrou excelentes desfechos, com taxas elevadas em cinco, dez e vinte anos de acompanhamento, sem que a mediana de

sobrevida fosse atingida. Esses resultados corroboram o impacto positivo dos ITKs na história natural da LMC e confirmam que, na era atual, a doença apresenta comportamento crônico, com sobrevida próxima à da população geral quando adequadamente tratada e monitorada.

Diante desse cenário, destaca-se a importância da abordagem multidisciplinar no cuidado ao paciente com LMC, associada à adesão terapêutica, realização de consultas e exames periódicos e estímulo a hábitos de vida saudáveis. Ademais, os elevados índices de resposta molecular observados sugerem que uma parcela significativa dos pacientes pode ser potencial candidata à interrupção terapêutica, dentro de critérios bem estabelecidos e com monitorização rigorosa, visando à minimização da toxicidade a longo prazo e à melhoria da qualidade de vida. Assim, os achados deste estudo podem contribuir para o aprimoramento contínuo das estratégias de acompanhamento e tratamento dos pacientes com LMC no âmbito do INCA.

REFERÊNCIAS

- CHEN, Y.; ZOU, J.; CHENG, F.; LI, W. Treatment-Free Remission in Chronic Myeloid Leukemia and New Approaches by Targeting Leukemia Stem Cells. **Frontiers in Oncology**, [s.l.], v. 11, p. 769730, 2021. doi: 10.3389/fonc.2021.769730.
- COSTA, A.; BRECCIA, M. How to improve treatment-free remission eligibility in chronic myeloid leukaemia? **British Journal of Haematology**, [s.l.], v. 204, n. 2, p. 434-448, 2024. doi: 10.1111/bjh.19269.
- JABBOUR, E.; KANTARJIAN, H. Chronic myeloid leukemia: 2025 update on diagnosis, therapy, and monitoring. **American Journal of Hematology**, [s.l.], v. 99, n. 11, p. 2191-2212, 2024. doi: 10.1002/ajh.27443.
- JABBOUR, E.; KANTARJIAN, H. Chronic Myeloid Leukemia: A Review. **JAMA**, [s.l.], v. 333, n. 18, p. 1618–1629, 2025. doi: 10.1001/jama.2025.0220.
- LAUSEKER, M.; HOFFMANN, V. S.; PFIRRMANN, M. Prognostic scoring systems in chronic myeloid leukaemia. **Leukemia**, [s.l.], v. 39, n. 5, p. 1046-1052, 2025. doi: 10.1038/s41375-025-02606-6.
- LIN, Q. *et al.* Global, Regional, and National Burden of Chronic Myeloid Leukemia, 1990-2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **Frontiers in Oncology**, [s.l.], v. 10, p. 580759, 2020. doi: 10.3389/fonc.2020.580759.
- MINCIACCHI, V. R.; KUMAR, R.; KRAUSE, D. S. Chronic Myeloid Leukemia: A Model Disease of the Past, Present and Future. **Cells**, [s.l.], v. 10, n. 1, p. 117, 2021. doi: 10.3390/cells10010117.
- OEHLER, V. G. **First-generation vs second-generation tyrosine kinase inhibitors: which is best at diagnosis of chronic phase chronic myeloid leukemia?** Hematology/Oncology Clinics of North America – Hematology American Society of Hematology Education Program, [s.l.], v. 2020, n. 1, p. 228-236, 2020. doi: 10.1182/hematology.2020000108.
- OSMAN, A. E. G.; DEININGER, M. W. Chronic Myeloid Leukemia: Modern therapies, current challenges and future directions. **Blood Rev**, [s.l.], v. 49, p.100825, 2021. doi:10.1016/j.blre.2021.100825
- SCHIFFER, C. A.; ATALLAH, E. Overview of the treatment of chronic myeloid leukemia. **UpToDate**, [s.l.], 2025. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-chronic-myeloid-leukemia>. Acesso em: jul. 2025.