



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

RAIANA PEREIRA DE SOUZA

**REMISSÃO LIVRE DE TRATAMENTO NA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA:
CRITÉRIOS, EVIDÊNCIAS E DESAFIOS CLÍNICOS**

Rio de Janeiro

2026

RAIANA PEREIRA DE SOUZA

**REMISSÃO LIVRE DE TRATAMENTO NA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA:
CRITÉRIOS, EVIDÊNCIAS E DESAFIOS CLÍNICOS**

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

S729r Souza, Raiana Pereira de.

Remissão livre de tratamento na leucemia mieloide crônica: critérios, evidências e desafios clínicos. / Raiana Pereira de Souza. – Rio de Janeiro, 2026.
37 f. il.

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 BCR-ABL positiva. 2. Inibidores de proteína quinase. 3. Remissão livre de tratamento. 4. Monitoramento molecular. 5. Protocolos clínicos. I. Pinto, Ingrid Luise Soares (Orient.). II. Burburan, Shirley (Rev.). III. Instituto Nacional de Câncer. IV. Título.

CDD 616.994 19


RAIANA PEREIRA DE SOUZA

Remissão livre de tratamento na leucemia mieloide crônica: critérios, evidências e desafios clínicos


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: 10 de março de 2026.

Examinadores:

Documento assinado digitalmente
 INGRID LUISE SOARES PINTO
Data: 13/03/2026 08:20:20-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Assinatura do Orientador

Documento assinado digitalmente
 ERIC ALBUQUERQUE PENA
Data: 13/03/2026 08:55:28-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Assinatura do Avaliador

Rio de Janeiro

2026

Dedico este trabalho à minha família, que
sempre me incentivou a seguir em frente,
mesmo nos momentos mais difíceis.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus e a minha família, pelo amor, apoio e incentivo ao longo de toda a minha trajetória.

Aos professores e preceptores, pela dedicação ao ensino e pelos conhecimentos compartilhados, especialmente a minha orientadora Dra. Ingrid Luise Soares Pinto, pela disponibilidade e valiosas contribuições para a realização deste trabalho.

Por fim, aos pacientes, que são a essência da prática médica e a principal fonte de aprendizado.

“Não basta que a medicina avance; é
preciso que ela chegue”.

Autor desconhecido

RESUMO

SOUZA, Raiana Pereira de. **Remissão Livre de Tratamento da Leucemia Mieloide Crônica**: Critérios, Evidências e Desafios Clínicos. 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 gene de fusão BCR-ABL1, cujo tratamento com inibidores de tirosina-quinase modificou sua história natural e possibilitou a cronificação da doença. A manutenção prolongada dessas terapias associa-se a toxicidades cumulativas e não promove a erradicação completa das células-tronco leucêmicas. Nesse cenário, a remissão livre de tratamento (TFR) consiste na suspensão planejada do inibidor de tirosina quinase em pacientes com resposta molecular profunda sustentada por tempo adequado. A profundidade e a duração da resposta molecular são os principais fatores associados à manutenção da remissão, sendo as recaídas mais frequentes nos primeiros meses, geralmente em nível molecular e reversíveis com a reintrodução do tratamento, sem evidência consistente de progressão para fases avançadas. A TFR associa-se à redução de toxicidades relacionadas ao uso contínuo dos inibidores e à melhora de indicadores de qualidade de vida, além de possível impacto econômico. Sua aplicação requer monitorização molecular padronizada, acesso oportuno ao medicamento e organização assistencial compatível com o seguimento proposto. No Sistema Único de Saúde (SUS), limitações no acesso a exames de biologia molecular e na logística de dispensação terapêutica impõem restrições à implementação da estratégia. A TFR deve, portanto, ser compreendida como abordagem dependente de critérios clínicos definidos e de estrutura assistencial adequada. Foi realizada revisão narrativa da literatura por meio de busca na base PubMed/MEDLINE, incluindo ensaios clínicos, revisões da literatura e diretrizes internacionais, com ênfase em publicações recentes e inclusão de estudos clássicos considerados fundamentais para a consolidação do conceito de remissão livre de tratamento, sendo excluídos relatos de caso e artigos sem acesso ao texto completo. A limitada produção de dados nacionais restringe a extrapolação dos achados internacionais e reforça a necessidade de estudos voltados à avaliação da aplicabilidade e do impacto da TFR na realidade assistencial brasileira.

Palavras-chave: leucemia mieloide crônica BCR-ABL positiva; inibidores de proteína quinase; remissão livre de tratamento; monitoramento molecular; protocolos clínicos.

ABSTRACT

SOUZA, Raiana Pereira de. **Treatment-free remission in chronic myeloid leukemia**: criteria, evidence, and clinical challenges. 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 BCR-ABL1 fusion gene, whose treatment with tyrosine kinase inhibitors has changed its natural history and enabled the disease to become a chronic condition. Prolonged maintenance of these therapies is associated with cumulative toxicities and does not promote complete eradication of leukemic stem cells. In this context, treatment-free remission (TFR) consists of the planned discontinuation of tyrosine kinase inhibitors in patients who have achieved a sustained deep molecular response for an adequate period. The depth and duration of deep molecular response are the main factors associated with the maintenance of remission. Relapses occur more frequently in the first months, usually at the molecular level, and are generally reversible with treatment reintroduction, without consistent evidence of progression to advanced phases. TFR is associated with reduced toxicities related to continuous inhibitor use and with improvement in quality-of-life indicators, in addition to a potential economic impact. Its implementation requires standardized molecular monitoring, timely access to medication, and healthcare organization compatible with the proposed follow-up. In the Brazilian Unified Health System (SUS), limitations in access to molecular biology testing and in therapeutic dispensing logistics impose constraints on the implementation of this strategy. Therefore, TFR should be understood as an approach dependent on well-defined clinical criteria and adequate healthcare infrastructure. A narrative literature review was conducted through a search of the PubMed/MEDLINE database, including clinical trials, literature reviews, and international guidelines, with emphasis on recent publications and the inclusion of classical studies considered essential for the consolidation of the treatment-free remission concept. Case reports and articles without full-text access were excluded. The limited availability of national data restricts the extrapolation of international findings and highlights the need for studies evaluating the applicability and impact of TFR within the Brazilian healthcare context.

Keywords: BCR-ABL–positive chronic myeloid leukemia; protein kinase inhibitors; treatment-free remission; molecular monitoring; clinical protocols.

LISTA DE ABREVIATURAS

A-STIM	Estudo francês de descontinuação com critérios adaptados
BCR-ABL1	Gene de fusão BCR (Breakpoint Cluster Region) – ABL1 (Abelson 1)
CI	Intervalo de Confiança (Confidence Interval)
DADI	Dasatinib Discontinuation Study
DALYs	Disability-Adjusted Life Years (Anos de Vida Ajustados por Incapacidade)
DASFREE	Dasatinib Stop Trial
DAsop2	Estudos de descontinuação do dasatinibe
DESTINY	Dose de-escalation before stopping TKI
DMR	Resposta Molecular Profunda (Deep Molecular Response)
DOMEST	Ensaio clínico específico de descontinuação de TKI
D-STOP	Estudos de descontinuação do dasatinibe
ELN	European LeukemiaNet
ELTS	European Treatment and Outcome Study (Long-Term Survival Score)
ENESTfreedom	Estudo de descontinuação do nilotinibe
EURO-SKI	European Stop Tyrosine Kinase Inhibitor Study
HOVON	Ensaio clínico específico de descontinuação de TKI
HLA	Antígeno Leucocitário Humano (Human Leukocyte Antigen)
IQR	Intervalo Interquartil (Interquartile Range)
IS	Escala Internacional (International Scale)
ITK	Inibidor(es) de Tirosina-Quinase
ITKs	Inibidor(es) de Tirosina-Quinase
ITQ	Inibidor(es) de Tirosina-Quinase
ITQs	Inibidor(es) de Tirosina-Quinase
JALSG	Ensaio clínico específico de descontinuação de TKI
KID	Ensaio clínico específico de descontinuação de TKI
KIR	Killer Immunoglobulin-like Receptors
LMC	Leucemia Mieloide Crônica

MDSCs	Células Supressoras Derivadas da Linhagem Mieloide (Myeloid-Derived Suppressor Cells)
MMR	Resposta Molecular Maior (Major Molecular Response)
MR4	Níveis específicos de resposta molecular profunda (redução de 4 logs)
MR4.5	Níveis específicos de resposta molecular profunda (redução de 4,5 logs)
NILSt	Ensaio clínico específico de descontinuação de TKI
NK	Natural Killer
PD-1	Programmed Death-1
Ph	Cromossomo Philadelphia
qPCR	Reação em Cadeia da Polimerase Quantitativa (quantitative Polymerase Chain Reaction)
RE-STIM	Stop Imatinib Study
STAT2	Ensaio clínico específico de descontinuação de TKI
STIM	Stop Imatinib Study
SUS	Sistema Único de Saúde
TFR	Remissão Livre de Tratamento (Treatment-Free Remission)
TFR1	Primeira tentativa de remissão livre de tratamento
TFR2	Segunda tentativa de remissão livre de tratamento
TKI	Inibidores de Tirosina-Quinase (Tyrosine Kinase Inhibitors)
TRAD	Ensaio clínico específico de descontinuação de TKI
Tregs	Células T Reguladoras
TWISTER	Estudo australiano de descontinuação do imatinibe
UMRD	Doença Residual Mínima Indetectável (Undetectable Minimal Residual Disease)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	RESPOSTA AO TRATAMENTO COM INIBIDORES DE TIROSINA QUINASE	15
3	BASES BIOLÓGICAS E IMUNOLÓGICAS DA REMISSÃO LIVRE DE TRATAMENTO	17
3.1	Imunidade Inata e Células Natural Killer	17
3.2	Imunidade Adaptativa e Linfócitos T	18
3.3	Células Imunossupressoras: TREGS e MDSCS	19
3.4	Efeitos Imunomoduladores dos ITKS	19
4	REMISSÃO LIVRE DE TRATAMENTO	20
4.1	Elegibilidade	21
4.2	Estratificação Prognóstica ao Diagnóstico	22
4.3	Eficácia e Segurança	23
4.4	Fatores Prognósticos Associados à Remissão Livre de Tratamento	25
5	IMPACTOS PSICOSSOCIAIS DO TRATAMENTO E DE SUA SUSPENSÃO	27
6	FALÊNCIA DA TRF E RETOMADA TERAPÊUTICA	29
6.1	Segunda Tentativa de Remissão Livre de Tratamento (TFR2)	29
7	DESAFIOS DA IMPLEMENTAÇÃO DA REMISSÃO LIVRE DE TRATAMENTO NO SUS	31
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS	34
	REFERÊNCIAS	35

1 INTRODUÇÃO

A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma neoplasia mieloproliferativa caracterizada pela presença do gene de fusão BCR-ABL1, resultante da translocação t(9;22), conhecida como cromossomo Filadélfia. Esse rearranjo molecular leva à produção de uma tirosina-quinase constitutivamente ativa, responsável pela proliferação celular descontrolada (Jabbour; Kantarjian, 2024).

A introdução dos inibidores de tirosina-quinase (TKIs), inicialmente com o imatinibe e, posteriormente, com o desenvolvimento de fármacos de segunda geração (como dasatinibe, nilotinibe e bosutinibe) e de terceira geração (como o ponatinibe), transformou de forma decisiva o prognóstico da doença, promovendo aumento expressivo da sobrevida global e convertendo a LMC em uma condição crônica para a maioria dos pacientes (Apperley *et al.*, 2025).

Apesar do impacto positivo na sobrevida global, o uso prolongado de TKIs está associado a toxicidades crônicas relevantes e não promove a erradicação completa das células-tronco leucêmicas, motivo pelo qual o tratamento é mantido por tempo indeterminado para controle da doença. Embora os TKIs de segunda e terceira geração permitam respostas moleculares mais profundas e rápidas, não demonstraram benefício adicional em sobrevida global quando comparados ao imatinibe, além de apresentarem perfis específicos de toxicidade (Cortes; Rea; Lipton, 2019).

Desta forma, a remissão livre de tratamento (treatment-free remission, TFR) emergiu como um novo paradigma terapêutico na LMC. A TFR define-se pela manutenção sustentada da resposta — em nível molecular maior ou profundo — após a descontinuação da terapia com inibidores de tirosina-quinase em pacientes com LMC em fase crônica (Bourne *et al.*, 2024).

A elegibilidade para a remissão livre de tratamento permanece restrita a pacientes adequadamente selecionados, de acordo com parâmetros clínicos e moleculares bem estabelecidos na literatura, e pressupõe monitorização molecular rigorosa após a suspensão terapêutica.

Nesse contexto, a viabilidade da TFR extrapola aspectos exclusivamente biológicos e se relaciona de forma direta à organização do cuidado em saúde, especialmente no que se refere ao acesso a exames de biologia molecular e ao

seguimento clínico adequado, aspecto particularmente relevante em contextos de atenção pública (Apperley *et al.*, 2025; Bruzzese *et al.*, 2025).

2 RESPOSTA AO TRATAMENTO COM INIBIDORES DE TIROSINA QUINASE

A vigilância da resposta ao tratamento na leucemia mieloide crônica fundamenta-se no monitoramento sequencial de marcos terapêuticos hematológicos, citogenéticos e moleculares, os quais se consolidaram como desfechos substitutos confiáveis de resultados clínicos de longo prazo, incluindo progressão da doença, transformação para fases avançadas e sobrevida global. Além de refletirem o controle biológico da neoplasia, esses parâmetros orientam decisões terapêuticas estratégicas ao longo do seguimento, incluindo ajustes de dose e eventual descontinuação do tratamento (Clark *et al.*, 2017; Rinaldi; Winston, 2023).

Os principais marcos da resposta ao tratamento com inibidores de tirosina-quinase e suas respectivas reduções logarítmicas do transcrito BCR-ABL1 na Escala Internacional estão sintetizados na Tabela 1.

Tabela 1 – Marcos no tratamento da Leucemia Mieloide Crônica

Marcos terapêuticos	Tipo de resposta	Redução log	BCR::ABL % (Escala Internacional – IS)
EMR (Resposta molecular precoce)	MCyR (Resposta citogenética maior)	-1	10%
	CCyR (Resposta citogenética completa)	-2	1%
MMR (Resposta molecular maior)	MR3	-3	0,1%
	MR4	-4	0,01%
DMR (Resposta molecular profunda)	MR4.5	-4,5	0,0032%
	MR5	-5	0,001%

*CCyR – resposta citogenética completa; DMR – resposta molecular profunda; EMR – resposta molecular precoce; IS – escala internacional; MCyR – resposta citogenética maior; MMR – resposta molecular maior; MR – resposta molecular.

Fonte: Zang *et al*, 2024.

A resposta hematológica completa constitui o primeiro parâmetro de vigilância e reflete o controle clínico inicial da doença. Ela é definida pela normalização do hemograma, com contagem de leucócitos inferior a $10 \times 10^9/L$, plaquetas abaixo de $450 \times 10^9/L$, ausência de células mieloides imaturas no sangue periférico e desaparecimento de sinais e sintomas relacionados à LMC, incluindo esplenomegalia palpável, mantidos por pelo menos quatro semanas (Han, 2023; Bruzzese *et al.*, 2025). Embora essencial como marcador inicial de eficácia, é a consolidação de respostas moleculares profundas que estabelece o cenário biológico necessário para estratégias de modulação do tratamento, seja por descalonamento estruturado, seja por suspensão direta, conforme demonstrado desde os primeiros estudos de descontinuação com imatinibe até análises mais recentes com inibidores de segunda geração (Mahon *et al.*, 2010; Shah *et al.*, 2023).

A avaliação citogenética, baseada na análise de metáfases da medula óssea, quantifica a proporção de células portadoras do cromossomo Philadelphia (Ph). Em termos operacionais, considera-se resposta citogenética completa a ausência de metáfases Ph-positivas, enquanto a presença de 1–35% de metáfases define resposta citogenética parcial, e valores superiores a 35% caracterizam resposta citogenética ausente ou menor (Kantarjian *et al.*, 2008).

Com o avanço tecnológico, a monitorização molecular por reação em cadeia da polimerase quantitativa (qPCR), padronizada pela Escala Internacional (IS), tornou-se o principal instrumento de vigilância longitudinal. A resposta molecular maior é definida por uma razão BCR-ABL1/ABL1 inferior a 0,1%, correspondente a uma redução de três logs em relação ao valor basal. Reduções mais profundas do transcrito, tipicamente $\geq 4,5$ logs ou sua indetectabilidade por métodos sensíveis, caracterizam resposta molecular profunda (Apperley *et al.*, 2025).

A resposta molecular precoce, definida por níveis de BCR-ABL1 $\leq 10\%$ aos três ou seis meses de terapia, constitui um marco inicial de avaliação da eficácia do tratamento. No primeiro ano de tratamento, recomenda-se a monitorização molecular a cada três meses. Após a confirmação de resposta molecular maior sustentada, com adesão adequada ao tratamento, o acompanhamento pode ser realizado em intervalos semestrais (Apperley *et al.*, 2025).

3 BASES BIOLÓGICAS E IMUNOLÓGICAS DA REMISSÃO LIVRE DE TRATAMENTO

A remissão livre de tratamento na leucemia mieloide crônica (LMC) desafia o paradigma clássico de que a erradicação completa do clone leucêmico é necessária para o controle duradouro da doença. Embora os inibidores de tirosina-quinase promovam supressão profunda da transcrição do BCR-ABL1, evidências demonstram que células leucêmicas residuais persistem mesmo em pacientes que mantêm TFR sustentada, quando avaliadas por métodos altamente sensíveis de detecção molecular. Esse achado sustenta o conceito de que a TFR não representa ausência absoluta de doença, mas sim um estado de controle imunológico efetivo da doença residual (Ureshino, 2021; Rinaldi; Winston, 2023).

3.1 *Imunidade Inata e Células Natural Killer*

A imunidade inata, particularmente mediada pelas células natural killer (NK), é um dos pilares do controle imunológico na LMC. Ao diagnóstico, entretanto, observa-se disfunção quantitativa e funcional das células NK, incluindo redução da citotoxicidade e alterações na expressão de receptores ativadores e inibitórios. O tratamento com ITKs é capaz de restaurar parcialmente essa função, paralelamente à obtenção de respostas moleculares profundas (Ureshino, 2021; Rinaldi; Winston, 2023).

Diversos estudos de descontinuação de ITKs demonstraram associação entre maior número de células NK maduras antes da suspensão e maior probabilidade de manutenção da remissão livre de tratamento, como observado nos estudos IMMUNOSTIM e EURO-SKI (Réa *et al.*, 2017; Saussele *et al.*, 2018). Esses achados sugerem que as células NK participam ativamente da vigilância antileucêmica após a retirada do tratamento.

No entanto, essa relação não é uniforme entre os ensaios clínicos. Estudos como o D-STOP e o STAT2 não confirmaram impacto consistente do número absoluto de células NK sobre o sucesso da remissão livre de tratamento, levantando a hipótese de que a qualidade funcional das células NK possa ser mais relevante do que sua quantidade absoluta (Ureshino, 2021).

Além disso, a atividade das células NK é modulada por interações entre receptores do tipo KIR (*killer immunoglobulin-like receptors*) e seus ligantes HLA. Polimorfismos genéticos nesses sistemas influenciam a intensidade da resposta citotóxica e foram associados tanto à profundidade da resposta molecular quanto à probabilidade de manutenção da remissão livre de tratamento (Ureshino, 2021).

3.2 Imunidade Adaptativa e Linfócitos T

A imunidade adaptativa, particularmente mediada por linfócitos T citotóxicos, desempenha papel fundamental na contenção da doença residual na LMC. Estudos demonstram que pacientes com maior proporção de linfócitos T CD8⁺, especialmente com fenótipo de memória efetora, apresentam maiores taxas de sucesso na manutenção da TFR.

No ensaio DADI e em seu braço de primeira linha, uma menor razão CD4/CD8 no momento da suspensão do ITK foi associada a maior probabilidade de TFR, sugerindo predomínio de respostas citotóxicas eficazes (Kimura *et al.*, 2020; Ureshino, 2021).

Além do número e da proporção de linfócitos T, a especificidade antigênica dessas células parece ser determinante. Linfócitos T citotóxicos restritos ao HLA, dirigidos contra antígenos associados à LMC, como BCR-ABL1, PRAME, WT1, BMI-1 e CXorf48, foram identificados em pacientes que mantêm TFR. Em particular, a presença de linfócitos T específicos para CXorf48 foi associada a maior probabilidade de sucesso após a suspensão do imatinibe, reforçando a noção de que a TFR depende de respostas imunes antígeno-específicas e funcionalmente competentes (Ureshino *et al.*, 2021).

Por outro lado, sinais de exaustão imunológica comprometem a manutenção da TFR. A expressão aumentada de receptores inibitórios, como PD-1 em linfócitos T CD8⁺, foi associada a maior risco de recaída molecular após a suspensão do ITK, sugerindo que a falência da TFR pode refletir incapacidade do sistema imune em sustentar vigilância antitumoral de longo prazo (Ureshino, 2021; Rinaldi; Winston, 2023).

3.3 Células Imunossupressoras: TREGS e MDSCS

Mecanismos de imunossupressão exercem papel determinante na manutenção da remissão livre de tratamento. Na leucemia mieloide crônica ativa, observa-se aumento de células T reguladoras (Tregs), caracterizadas pela expressão de FoxP3, as quais contribuem para a inibição das respostas imunes antileucêmicas. De forma complementar, as células mieloides supressoras (MDSCs) intensificam o microambiente imunossupressor, tanto por meio da inibição direta de células efetoras quanto pela promoção da expansão de Tregs. O tratamento com inibidores de tirosina-quinase, particularmente imatinibe e dasatinibe, associa-se à redução dessas populações imunossupressoras, e pacientes com menores níveis dessas células no momento da suspensão do tratamento apresentam maior probabilidade de manter a remissão livre de tratamento (Ureshino, 2021).

3.4 Efeitos Imunomoduladores dos ITKS

Além da inibição direta do BCR-ABL1, os ITKs exercem efeitos imunomoduladores independentes, que influenciam a dinâmica da resposta imune. O dasatinibe, por exemplo, induz expansão de grandes linfócitos granulares com potente atividade citotóxica, fenômeno associado a melhores desfechos imunológicos. O imatinibe promove aumento da proporção de células NK citotóxicas e redução de células imunossupressoras, enquanto o nilotinibe apresenta efeitos dependentes de dose sobre Tregs. Em contraste, o bosutinibe parece exercer impacto imunológico mais discreto (Ureshino, 2021).

Esses efeitos “*off-target*” podem contribuir para a restauração da vigilância imunológica necessária à TFR, favorecendo o controle das células leucêmicas residuais após a suspensão do tratamento (Rea *et al.*, 2017; Ureshino, 2021), embora a magnitude de sua contribuição clínica ainda não esteja totalmente definida.

4 REMISSÃO LIVRE DE TRATAMENTO

A estratégia de descontinuação do tratamento fundamenta-se em estudos prospectivos e observacionais realizados nas últimas duas décadas. Essas investigações abrangem diversas gerações de ITQs, critérios de elegibilidade e estratégias de monitorização molecular. Os principais ensaios que sustentam essa prática constam na Tabela 2 abaixo:

Tabela 2 – Resumo dos estudos sobre Remissão Livre de Tratamento

Ensaio/ Estudos	Ano de publicação	País	Tamanho da amostra (n)	ITQ utilizado	Duração mínima do tratamento com ITQ	Definição de RMP utilizada	Duração mínima de RMP	Resultados da taxa de remissão livre de tratamento após suspensão
Atualização de 5 anos do estudo ENESTfreedom	2021	Vários países	190	Nilotinibe	2 anos	MR4,5	1 ano	42,6% em 5 anos
ISAV 2020	2020	Itália	107	Imatinibe	2 anos	DRMI (doença residual mínima indetectável)	18 meses	48% em 36 meses
DADI 2020	2020	Japão	58	Dasatinibe	3 anos	RMP	2 anos	55% em 6 meses
Fava et al.	2019	Itália	293	Imatinibe, Nilotinibe, Dasatinibe, Bosutinibe	7 anos	MR4	Mediana de 46 meses (IQR 31–74)	62,9% em 34 meses; 68% para imatinibe; 73% para nilotinibe
Pagano et al.	2019	Brasil	48	Imatinibe	3 anos	MR4	2 anos	61% em 20 meses (IC 95%: 47–75)
DASFREE	2019	EUA	84	Dasatinibe	2 anos	MR4,5	1 ano	46% em 2 anos
NILSt	2019	Japão	87	Imatinibe, Nilotinibe	2 anos	MR4,5	2 anos	60,9% (IC 90%: 51,6– 69,7)
EURO-SKI	2018	Europa	755	Imatinibe, Nilotinibe, Dasatinibe	3 anos	MR4	1 ano	50% em 24 meses (IC 95%: 46–54)
JALSG- STIM231	2018	Japão	68	Imatinibe	3 anos	MR4	2 anos	67,6% em 12 meses
D-STOP	2018	Japão	54	Dasatinibe	2 anos	RMP	2 anos	62,9% em 12 meses (IC 95%: 48,5– 74,2)
STAT2	2018	Japão	78	Nilotinibe	2 anos	MR4,5	2 anos	62,8% em 24 meses (IC 95%: 51,1– 73,5)
DOMEST	2018	Japão	99	Imatinibe	2 anos	MR4	2 anos	64,3% em 24 meses
Hernandez- Boluda et al.	2018	Espanha	236	Imatinibe, Nilotinibe, Dasatinibe, Bosutinibe, Ponatinibe	3 anos	MR4,5	2 anos	64% em 4 anos (IC 95%: 55–72)
Mahon	2018	Vários países	126	Imatinibe, Nilotinibe	3 anos	MR4,5	1 ano	53% em 96 semanas (IC 95%: 44–62)

STIM1 (seguimento de longo prazo)	2017	França	100	Imatinibe	3 anos	Doença residual mínima indetectável por PCR quantitativo	2 anos	38% em 60 meses (IC 95%: 29–47)
ENESTfreedom	2017	Vários países	190	Nilotinibe	2 anos	MR4,5	1 ano	51,6% em 48 semanas (IC 95%: 44,2–58,9)
STOP 2G	2017	França	60	Nilotinibe, Dasatinibe	3 anos	MR4,5	2 anos	53,6% em 48 meses
KID	2016	Coreia do Sul	90	Imatinibe	3 anos	MR4,5	2 anos	58,5% ± 5,2% em 24 meses
TRAD	2016	Canadá	67	Imatinibe, Dasatinibe	3 anos	MR4,5	2 anos	64,7% em 6 meses
DADI (2015)	2015	Japão	63	Dasatinibe	1 ano	RMP	3 anos	49% em 6 meses (IC 95%: 36–61)
TWISTER	2013	Austrália	40	Imatinibe	3 anos	Doença residual mínima indetectável por PCR quantitativo	2 anos	47,1% em 24 meses
A-STIM	2013	França	80	Imatinibe	3 anos	Doença residual mínima indetectável por PCR quantitativo	2 anos	61% em 36 meses (IC 95%: 51–73)
HOVON	2013	Países Baixos	15	Imatinibe	2 anos	MR4,5	2 anos	33% em 24 meses
STIM2	2013	França	124	Imatinibe	3 anos	RMP	2 anos	61,2% em 12 meses
Ho-Young Yhim et al.	2012	Coreia do Sul	14	Imatinibe	2 anos	RMP	Desconhecido	28,6% em 12 meses
Kieo STIM	2012	Japão	40	Imatinibe	2 anos	RMP	2 anos	55,4% em 12 meses
STIM1	2010	França	100	Imatinibe	3 anos	Doença residual mínima indetectável por PCR quantitativo	2 anos	41% em 24 meses

Fonte: Rinaldi e Winston, 2023.

4.1 Elegibilidade

A seleção adequada dos pacientes é um dos determinantes centrais para o sucesso e a segurança da remissão livre de tratamento. Ela deve ser considerada em pacientes adultos com leucemia mieloide crônica em fase crônica, sem histórico de progressão para fase acelerada ou crise blástica (Bruzese *et al.*, 2025).

Apesar da heterogeneidade metodológica dos estudos, observa-se um padrão consistente de elegibilidade, no qual períodos prolongados de exposição ao TKI (geralmente de pelo menos três anos) associados à manutenção contínua de resposta molecular profunda por, no mínimo dois anos, configuram critérios centrais para a seleção de pacientes candidatos à TFR (Castagnetti *et al.*, 2021).

Evidências adicionais indicam que a duração da resposta molecular profunda exerce maior impacto sobre a probabilidade de sucesso da TFR comparando com o tempo absoluto de uso do ITK. Resultados do estudo EURO-SKI demonstraram que cada ano adicional de resposta molecular profunda sustentada está associado a um aumento aproximado de 3% na taxa de manutenção da remissão após a suspensão do tratamento, reforçando a importância da estabilidade molecular além de critérios temporais mínimos (Saussele *et al.*, 2018).

A estratégia é preferencialmente indicada para pacientes tratados em primeira linha ou para aqueles que realizaram troca de ITK por intolerância, uma vez que histórico de falha terapêutica ou resistência molecular está associado a menor probabilidade de manutenção da resposta após a suspensão (Bourne; Bhatia; Jamy, 2024).

Dessa forma, a elegibilidade para TFR fundamenta-se sobretudo na estabilidade molecular sustentada e na trajetória terapêutica consistente do paciente, mais do que no simples cumprimento de critérios temporais mínimos.

4.2 Estratificação Prognóstica ao Diagnóstico

A estratificação prognóstica ao diagnóstico é fundamental no manejo da Leucemia Mieloide Crônica (LMC), pois orienta a escolha terapêutica inicial e permite estimar o risco de progressão da doença. Atualmente, os principais instrumentos utilizados para esse fim são os escores Sokal e ELTS (*European Treatment and Outcome Study – long-term survival*), ambos baseados em parâmetros clínicos e laboratoriais colhidos no momento do diagnóstico (Jabbour; Kantarjian, 2024).

O escore de Sokal, embora historicamente relevante por ter sido o principal instrumento na era da quimioterapia convencional, apresenta limitações na era dos Inibidores de Tirosina-Quinase (ITKs), como a tendência a superestimar o risco de morte em determinados grupos de pacientes. Em contrapartida, o escore ELTS foi desenvolvido especificamente para estimar de forma mais acurada a mortalidade relacionada à LMC no contexto das terapias modernas, apresentando um desempenho superior na predição de desfechos a longo prazo. Por essa razão, as recomendações da *European LeukemiaNet* (ELN) reforçam a preferência pelo uso do ELTS para a estratificação inicial (Apperley *et al.*, 2025).

Apesar da importância desses escores para a definição da potência da terapia inicial, sua relevância não se estende necessariamente à fase de descontinuação do tratamento. No estudo EURO-SKI, demonstrou-se que o risco prognóstico ao diagnóstico não deve ser considerado critério de exclusão para a remissão livre de tratamento. Uma vez atingida resposta molecular profunda estável, o escore Sokal inicial não apresentou associação significativa com a probabilidade de recaída molecular após a suspensão do fármaco (Saussele *et al.*, 2018).

Dessa forma, a elegibilidade para a TFR deve ser pautada primordialmente pela profundidade e pela duração da resposta molecular sustentada (Bourne; Bhatia; Jamy, 2024). A transição de um modelo focado no risco estático inicial para um modelo baseado na cinética da resposta dinâmica é o que define o sucesso da suspensão terapêutica na prática clínica contemporânea (Bruzzese *et al.*, 2025).

4.3 Eficácia e Segurança

A avaliação da eficácia e da segurança da remissão livre de tratamento baseia-se na análise integrada dos desfechos após a suspensão dos inibidores de tirosina-quinase incluindo a manutenção da resposta molecular, o padrão das recaídas e a possibilidade de resgate terapêutico (Apperley *et al.*, 2025).

A experiência acumulada desde os primeiros estudos de descontinuação, como o STIM1 (Mahon *et al.*, 2010), demonstra que a manutenção da remissão após a suspensão terapêutica ocorre em uma proporção variável de pacientes, estimada entre 30% e 70%, concentrando-se principalmente entre aqueles com resposta molecular profunda sustentada (Castagnetti *et al.*, 2021; Mahon *et al.*, 2024).

Observa-se ainda que, quando ocorre recaída, esta se manifesta predominantemente como perda molecular, sem progressão clínica ou hematológica, concentrando-se majoritariamente nos primeiros seis meses após a interrupção do tratamento (Saussele *et al.*, 2018). Embora a maioria das recaídas ocorra precocemente, recidivas moleculares tardias também podem ser observadas, ainda que em menor frequência, reforçando a necessidade de monitoramento prolongado após a suspensão terapêutica (Rousselot *et al.*, 2020).

Esse padrão de resposta mostrou-se consistente também em estudos conduzidos com inibidores de segunda geração em primeira linha. No ENESTfreedom, aproximadamente 50% dos pacientes mantiveram resposta

molecular após 48 semanas de suspensão do nilotinibe, observando-se perfil semelhante de recaídas precoces e elevada taxa de recuperação da resposta após reintrodução do tratamento, sem registro de progressão para fases avançadas (Hochhaus *et al.*, 2017).

Um aspecto central é a elevada taxa de recuperação da resposta molecular após a reintrodução do TKI nos casos de recaída. Dados dos principais estudos de descontinuação demonstram recuperação da resposta molecular maior em aproximadamente 90–95% dos pacientes, sem evidência de resistência adquirida ou aumento do risco de progressão para fases avançadas da doença (Hughes *et al.*, 2021; Shah *et al.*, 2023). Esses dados reforçam o caráter dinâmico e reversível da estratégia, conferindo segurança oncológica à tentativa de suspensão quando acompanhada por monitorização adequada (Jabbour; Kantarjian, 2024).

Além do controle da doença, a eficácia da TFR também se expressa na redução da toxicidade associada ao uso crônico dos TKIs. A suspensão do tratamento está relacionada à melhora de sintomas frequentemente observados durante a terapia contínua, como fadiga, queixas gastrointestinais e dor musculoesquelética crônica, traduzindo-se em benefício clínico mensurável e impacto positivo na qualidade de vida (Caldemeyer; Akard, 2016; Clark *et al.*, 2017). Esses ganhos podem ser observados inclusive em pacientes que necessitam reintroduzir o TKI posteriormente, indicando que mesmo períodos limitados de suspensão podem proporcionar alívio sintomático relevante.

Do ponto de vista da segurança, a retirada dos TKIs pode se associar a eventos adversos específicos, particularmente à síndrome de retirada do TKI, caracterizada por dor musculoesquelética, artralgia e mialgia (Bruzzese *et al.*, 2025). Na maioria dos casos, esses sintomas apresentam intensidade leve a moderada, curso autolimitado e resposta satisfatória a medidas sintomáticas, com necessidade de reintrodução do TKI descrita em menos de 5% dos pacientes (Castagnetti *et al.*, 2021). Nesse contexto, a segurança da TFR não depende exclusivamente de parâmetros laboratoriais, mas também de uma comunicação clara entre médico e paciente para alinhar expectativas e garantir a adesão ao monitoramento rigoroso (Atallah; Sweet, 2021; Zhang *et al.*, 2024).

4.4 Fatores Prognósticos Associados à Remissão Livre de Tratamento

A identificação de fatores prognósticos capazes de prever a sustentabilidade da TFR após a descontinuação dos ITQs é um dos campos mais dinâmicos na hematologia contemporânea. De modo geral, esses determinantes podem ser categorizados em três eixos fundamentais: a cinética e profundidade da resposta molecular, o histórico da terapia farmacológica e as variáveis biológicas intrínsecas à doença e ao paciente (Rinaldi; Winston, 2023).

A profundidade da resposta molecular é o preditor isolado de maior peso clínico. Pacientes que alcançam e sustentam uma Resposta Molecular Profunda, especificamente níveis de MR4 ou MR4.5, apresentam taxas de sucesso substancialmente superiores na manutenção da TFR. A evidência científica sugere que a estabilidade temporal da DMR sobrepuja a sua profundidade momentânea e que, portanto, a estabilidade e a duração da DMR por períodos mais prolongados estão associadas a menor risco de recidiva molecular após a retirada do tratamento (Saifullah; Lucas, 2021).

O tempo total de exposição ao ITK também surge como fator prognóstico relevante. Estudos sugerem que pacientes tratados por períodos mais longos apresentam maior probabilidade de manter a remissão após a suspensão, possivelmente refletindo uma supressão mais duradoura do clone leucêmico residual. Nesse cenário, o estudo DESTINY introduziu uma perspectiva inovadora ao avaliar a redução gradual da dose do ITQ (descalonamento) antes da interrupção definitiva. Essa abordagem demonstrou que a capacidade do paciente em manter a estabilidade molecular sob pressão terapêutica reduzida é um marcador funcional de prognóstico favorável, funcionando como uma fase de "teste de estresse" biológico que identifica candidatos com maior resiliência à suspensão total (Clark *et al.*, 2017).

Outros parâmetros, como a carga tumoral ao diagnóstico e a cinética de redução logarítmica do BCR-ABL1 nos meses iniciais de terapia, embora relevantes para o prognóstico geral da LMC, apresentam resultados heterogêneos no contexto específico da TFR. Da mesma forma, variáveis relacionadas ao paciente como idade, sexo e escores clássicos (Sokal, Euro, ELTS) não demonstraram impacto preditivo consistente na fase de descontinuação (Saifullah; Lucas, 2021; Rinaldi; Winston, 2023). Esses achados reforçam que, embora múltiplos fatores biológicos tenham sido

avaliados, seu valor preditivo individual permanece limitado e inferior àquele observado para a duração da resposta molecular profunda.

Apesar da multiplicidade de fatores associados ao sucesso da TFR, a força dessas evidências é limitada. A maioria dos preditores deriva de análises retrospectivas ou de subgrupos altamente selecionados, com aplicabilidade restrita à prática clínica. Além disso, muitos apresentam efeito preditivo modesto e baixa capacidade discriminatória quando avaliados isoladamente, o que reduz sua utilidade na tomada de decisão individual (Saifullah; Lucas, 2021).

Nesse cenário, embora a duração da DMR se mantenha como o fator prognóstico mais robusto e reprodutível, ainda não existe um modelo preditivo validado capaz de estimar com precisão individual a probabilidade de sucesso da TFR. Portanto, a decisão de interromper o ITK deve continuar baseada em critérios clínicos consolidados e na capacidade de monitorização molecular rigorosa, reconhecendo que os fatores prognósticos atualmente disponíveis funcionam mais como elementos de apoio à decisão do que como determinantes absolutos de elegibilidade (Rinaldi; Winston, 2023).

5 IMPACTOS PSICOSSOCIAIS DO TRATAMENTO E DE SUA SUSPENSÃO

A transição para o modelo de Remissão Livre de Tratamento eleva a qualidade de vida ao status de elemento central no manejo da LMC, valorizando desfechos que impactam diretamente o cotidiano do paciente. Diante disso, as dimensões funcionais e psicossociais tornam-se métricas essenciais de sucesso, validando a suspensão do tratamento em pacientes que alcançam e mantêm níveis profundos de resposta (Hochhaus *et al.*, 2017).

A despeito do perfil de segurança favorável dos ITKs, a cronicidade do tratamento revela uma faceta de toxicidade persistente e cumulativa. Sintomas de baixo grau como fadiga, dor musculoesquelética, edema e manifestações gastrointestinais são frequentemente relatados e podem impactar de forma significativa o bem-estar, a funcionalidade e a percepção de saúde, mesmo em pacientes com excelente resposta molecular (Caldemeyer; Akard, 2016).

Soma-se a isso o perfil de toxicidade específica dos inibidores de segunda geração relacionados a eventos adversos potencialmente mais graves, incluindo derrame pleural, hipertensão pulmonar, eventos cardiovasculares e metabólicos, que podem exigir redução de dose, substituição terapêutica ou suspensão definitiva do tratamento (Ross *et al.*, 2018). Achados que reforçam que o tratamento prolongado não é isento de morbidade clínica, sobretudo quando considerado em um horizonte de uso indefinido.

A tentativa de TFR deve fundamentar-se em um processo de decisão compartilhada entre médico e paciente. Estudos que avaliaram a perspectiva dos indivíduos elegíveis à suspensão terapêutica demonstram que as principais motivações para interromper o tratamento incluem o alívio de efeitos adversos associados ao uso crônico de ITKs, o desejo de melhorar a qualidade de vida, a busca por maior autonomia em relação à doença, incluindo situações específicas como planejamento reprodutivo, além da percepção de redução do impacto financeiro relacionado ao uso contínuo da terapia (Caldemeyer; Akard, 2016).

Nesse sentido, o diálogo clínico é essencial para elucidar, de forma objetiva, tanto os benefícios — como o alívio de sintomas persistentes — quanto as limitações da estratégia, a exemplo do risco de recidiva molecular e do impacto emocional da suspensão (Hochhaus *et al.*, 2017). O alinhamento de expectativas não apenas reforça a segurança e a adesão ao monitoramento rigoroso, mas também consolida o

cuidado centrado no paciente como pilar fundamental na implementação da TFR (Ross *et al.*, 2018).

6 FALÊNCIA DA TRF E RETOMADA TERAPÊUTICA

A falência da remissão livre de tratamento representa a perda da resposta molecular maior (BCR:ABL1>0,1% IS), sendo um desfecho esperado dentro da estratégia de descontinuação dos inibidores de tirosina-quinase e deve ser compreendida como parte de um modelo terapêutico dinâmico. Estima-se que ocorra em aproximadamente 40 – 60% dos pacientes que suspenderam a medicação (Çiftçiler *et al.*, 2022; Flygt *et al.*, 2024).

Esse comportamento é caracterizado por recaídas precoces — concentradas nos primeiros seis meses após a suspensão — o que sustenta a segurança da estratégia quando associada a protocolos rigorosos de seguimento (Molica *et al.*, 2020). Na maioria dos casos, o ITK reintroduzido corresponde ao mesmo agente previamente utilizado, sendo a troca de medicação reservada principalmente para situações de intolerância ou decisão clínica individual (Çiftçiler *et al.*, 2022).

A previsibilidade da falha molecular é acompanhada por uma resposta robusta ao resgate terapêutico – No RE-STIM, a maioria dos pacientes readquiriu resposta molecular profunda poucos meses após o reinício do tratamento, sem evidência de perda de eficácia (Legros *et al.*, 2017). De forma semelhante, no estudo DAsTop2, 87% dos pacientes readquiriram pelo menos MR4, com mediana de três meses após a reintrodução do ITK, não tendo sido observados casos de progressão para fases acelerada ou blástica da doença relacionados à tentativa de TFR ou à retomada terapêutica (Flygt *et al.*, 2024).

6.1 Segunda Tentativa de Remissão Livre de Tratamento (TFR2)

A viabilidade de uma segunda tentativa de descontinuação tem sido objeto de crescente interesse clínico, fundamentada na premissa de que a falha na TFR1 não indica resistência biológica, mas sim uma carga residual de células-tronco leucêmicas que não foi suficientemente suprimida (Chen *et al.*, 2021; Apperley *et al.*, 2025). Estudos prospectivos recentes, como o ensaio DAsTop2, trouxeram evidências robustas sobre essa estratégia ao demonstrarem que, após o retratamento com ITKs de segunda geração, a taxa de sucesso da TFR2 pode chegar a 46% em 24 meses (Flygt *et al.*, 2024). Embora este índice seja ligeiramente inferior aos

observados em primeiras tentativas, ele consolida a TFR2 como uma opção terapêutica real para uma parcela significativa de pacientes.

A seleção de candidatos para a TFR2 exige critérios mais rigorosos do que os aplicados na TFR1, com ênfase no tempo de consolidação da resposta molecular após o reinício do tratamento. As recomendações mais recentes da *European LeukemiaNet* (ELN, 2025) sugerem que o paciente deve manter uma Resposta Molecular Profunda por um período mínimo de dois anos antes de proceder a uma nova suspensão (Apperley *et al.*, 2025). Além do tempo de consolidação, a cinética da recaída na primeira tentativa atua como um importante fator preditivo: pacientes que apresentaram perda da resposta molecular de forma tardia (após os primeiros 6 meses da TFR1) ou que mantiveram períodos mais longos de remissão sem fármaco possuem maiores chances de sucesso na TFR2 (Çiftçiler *et al.*, 2021; Saifullah; Lucas, 2021).

Do ponto de vista da segurança clínica, a TFR2 é considerada uma intervenção de baixo risco, desde que acompanhada de monitorização molecular mensal rigorosa no primeiro ano. Dados consolidados mostram que a totalidade dos pacientes que apresentam nova perda de Resposta Molecular Maior (MMR) recupera prontamente o controle da doença após a reintrodução do ITK, sem registros de progressão para fase acelerada ou crise blástica (Molica *et al.*, 2020; Flygt *et al.*, 2024). Assim, a TFR2 não apenas amplia as oportunidades de qualidade de vida livre de toxicidade, mas também reforça a segurança do manejo dinâmico da LMC na era dos ITKs de segunda e terceira gerações.

7 DESAFIOS DA IMPLEMENTAÇÃO DA REMISSÃO LIVRE DE TRATAMENTO NO SUS

Embora os critérios de seleção de pacientes sejam bem estabelecidos na literatura, a execução segura da TFR é indissociável das condições estruturais da rede de saúde.

A monitorização molecular rigorosa constitui o principal pilar de segurança da TFR. As recaídas após a suspensão do ITK concentram-se nos primeiros meses e, em grande parte, são inicialmente detectáveis apenas em nível molecular. Dessa forma, a realização frequente do PCR quantitativo para BCR-ABL1, com liberação oportuna e padronização metodológica, é indispensável para permitir a reintrodução precoce do tratamento e evitar progressão clínica.

No SUS, entretanto, o acesso a esse exame é heterogêneo, marcado por atrasos na coleta e na liberação dos resultados, além de variações técnicas entre laboratórios, o que compromete a vigilância molecular adequada.

Essas limitações se inserem em um cenário mais amplo de desigualdade estrutural no acesso ao diagnóstico e ao tratamento da leucemia mieloide crônica. Evidências globais demonstram que regiões com maior carga de doença, medida por *disability-adjusted life years* (DALYs), apresentam menor participação em ensaios clínicos e acesso restrito às diferentes gerações de ITKs (Casey *et al.*, 2024). Países com menores índices sociodemográficos compartilham essas fragilidades, que se refletem no Brasil por meio de disparidades regionais acentuadas, mesmo em centros de referência localizados em grandes capitais, a estrutura para monitorização molecular nem sempre é ideal — com atrasos, limitações de capacidade e variabilidade operacional —, enquanto serviços periféricos enfrentam restrições ainda mais marcantes, que podem inviabilizar a aplicação segura da TFR.

Outro aspecto crítico diz respeito à necessidade de reintrodução imediata do ITK diante da perda de resposta molecular maior. A segurança da TFR pressupõe acesso rápido ao medicamento previamente utilizado, condição que nem sempre é garantida no SUS, em virtude de entraves administrativos, dependência de processos regulatórios e logística de distribuição centralizada. Atrasos nesse contexto podem transformar uma recaída inicialmente molecular em risco clínico potencialmente evitável.

Adicionalmente, a disponibilidade limitada de múltiplas linhas de ITK no sistema público impõe restrições à flexibilidade terapêutica necessária para a TFR. Em cenários de resistência, intolerância ou presença de mutações específicas, a escassez de alternativas terapêuticas amplia a vulnerabilidade do paciente e reduz a margem de segurança da estratégia.

Dessa forma, no contexto do SUS, a adoção desse protocolo terapêutico ainda enfrenta limitações de diagnóstico e logística, restringindo sua aplicabilidade real no sistema público. Neste sentido, a TFR não deve ser compreendida exclusivamente como uma decisão clínica individual, mas como uma intervenção dependente da capacidade do sistema de garantir monitorização molecular confiável, logística eficiente e acesso oportuno ao tratamento. Esse desafio não deve ser interpretado apenas como uma limitação, mas também como uma oportunidade estratégica para o sistema público de saúde.

Dados econômicos e análises de custo provenientes majoritariamente de países de alta renda, em especial de sistemas de saúde norte-americanos e europeus, indicam que a interrupção bem-sucedida do tratamento em pacientes criteriosamente selecionados pode resultar em redução substancial dos gastos associados ao uso contínuo de inibidores de tirosina-quinase, medicamentos de alto custo e de uso contínuo por tempo indeterminado (Mahon *et al.*, 2010; Ross *et al.*, 2018; Saussele *et al.*, 2018; Clark *et al.*, 2019). No contexto brasileiro, entretanto, ainda são escassos estudos que avaliem de forma sistemática o impacto econômico da TFR, o que limita extrapolações diretas desses achados para o SUS.

Ainda assim, esses dados internacionais permitem levantar a hipótese de que investimentos direcionados à ampliação da capacidade laboratorial, à padronização dos métodos de PCR e ao fortalecimento da vigilância molecular poderiam ser, ao menos parcialmente, compensados a médio e longo prazo pela economia gerada com a suspensão terapêutica em uma parcela dos pacientes elegíveis, conforme sugerido por análises descritivas e tabelas de estimativa econômica presentes nesses estudos (Saussele *et al.*, 2018; Clark *et al.*, 2019).

Assim, a implementação estruturada da TFR no SUS pode ser compreendida não apenas como uma demanda assistencial, mas como uma estratégia potencialmente custo-efetiva, alinhada à racionalização de recursos públicos. A incorporação dessa perspectiva econômica reforça a necessidade de políticas públicas que priorizem investimentos em infraestrutura diagnóstica e organização da

linha de cuidado, permitindo que os benefícios clínicos da TFR sejam acompanhados de sustentabilidade financeira para o sistema de saúde.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A remissão livre de tratamento consolida-se como um marco transformador no manejo da leucemia mieloide crônica, permitindo que uma parcela significativa de pacientes descontinue o uso de inibidores de tirosina-quinase sem perda do controle da doença.

A literatura revisada evidencia que a viabilidade da TFR se fundamenta na manutenção de resposta molecular profunda e sustentada, sendo a duração dessa resposta o preditor mais robusto de sucesso após a interrupção terapêutica.

A estratégia mostra-se segura: a maioria das recaídas ocorre de forma precoce e molecular, com elevadas taxas de resgate terapêutico, não sendo observada progressão para fases avançadas nos estudos disponíveis. Além da redução de toxicidades crônicas e da melhora da qualidade de vida, a TFR possibilita uma segunda tentativa em casos selecionados, ampliando as perspectivas terapêuticas.

Entretanto, no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS), a aplicação dessa estratégia depende de condições estruturais adequadas. A segurança do protocolo está diretamente relacionada à disponibilidade de monitorização molecular regular e à capacidade de reintrodução oportuna do tratamento em caso de recidiva. Assim, embora a TFR apresente potencial impacto econômico favorável, sua incorporação ampla requer organização assistencial compatível com as exigências do seguimento molecular.

REFERÊNCIAS

- APPERLEY, J. F. *et al.* 2025 European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. **Leukemia**, [s. l.], v. 39, n. 8, p. 1797–1813, ago. 2025.
- ATALLAH, E.; SWEET, K. Treatment-Free Remission: the New Goal in CML Therapy. **Current Hematologic Malignancy Reports**, [s. l.], v. 16, n. 5, p. 433–439, out. 2021.
- BOURNE, G. *et al.* Real-World Evidence of Treatment-Free Remission Strategies and Outcomes in Chronic Myeloid Leukemia. **Cancers**, [s. l.], v. 17, n. 13, 2148, jun. 2025.
- BOURNE, G.; BHATIA, R.; JAMY, O. Treatment-Free Remission in Chronic Myeloid Leukemia. **Journal of Clinical Medicine**, [s. l.], v. 13, n. 9, 2567, abr. 2024.
- BRUZZESE, A. *et al.* Treatment-free remission in chronic myeloid leukemia: Revisiting the “W” questions: who, when, why, what, where. **European Journal of Haematology**, [s. l.], v. 115, n. 4, e27443, 2025.
- CALDEMEYER, L.; AKARD, L. P. Rationale and motivating factors for treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. **Leukemia & Lymphoma**, [s. l.], v. 57, n. 12, p. 2739–2751, 2016.
- CASEY, M. *et al.* Global Trial Representation and Availability of Tyrosine Kinase Inhibitors for Treatment of Chronic Myeloid Leukemia. **Cancers**, [s. l.], v. 16, n. 16, p. 2838, ago. 2024.
- CASTAGNETTI, F. *et al.* Making Treatment-Free Remission (TFR) Easier in Chronic Myeloid Leukemia: Fact-Checking and Practical Management Tools. **Targeted Oncology**, [s. l.], v. 16, n. 6, p. 823–838, out. 2021.
- CHEN, Y. *et al.* Treatment-Free Remission in Chronic Myeloid Leukemia and New Approaches by Targeting Leukemia Stem Cells. **Frontiers in Oncology**, [s. l.], v. 11, 769730, out. 2021.
- ÇİFTÇİLER, R. *et al.* A Systematic Review on Second Treatment-Free Remission (TFR) Attempt in Chronic Myeloid Leukemia (CML): Can it be Applied in Clinical Practice? **Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia**, [s. l.], 21 maio 2024.
- CLARK, R. E. *et al.* De-escalation of tyrosine kinase inhibitor dose in patients with chronic myeloid leukaemia with stable major molecular response (DESTINY): an interim analysis of a non-randomised, phase 2 trial. **The Lancet Haematology**, [s. l.], v. 4, n. 7, p. e310–e316, jul. 2017.
- CORTES, J.; REA, D.; LIPTON, J. H. Treatment-free remission with first- and second-generation tyrosine kinase inhibitors. **American Journal of Hematology**, [s. l.], v. 94, n. 3, p. 346–357, mar. 2019.

FLYGT, H. *et al.* Treatment-free remission after a second TKI discontinuation attempt in patients with Chronic Myeloid Leukemia re-treated with dasatinib - interim results from the DAstop2 trial. **Leukemia**, [s. l.], v. 38, n. 4, p. 781-787, 2024.

HAN, J. J. Treatment-free remission after discontinuation of imatinib, dasatinib, and nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia. **Blood Research**, [s. l.], v. 58, n. S1, p. S58–S65, abr. 2023.

HOCHHAUS, A. *et al.* Treatment-free remission following frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the ENESTfreedom study. **Leukemia**, [s. l.], v. 31, n. 7, p. 1525-1531, jul. 2017.

HUGHES, T. P. *et al.* Long-term treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia after second-line nilotinib: ENESTop 5-year update. **Leukemia**, [s. l.], v. 35, n. 6, p. 1631-1642, maio 2021.

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, nov. 2024.

KANTARJIAN, H. *et al.* Monitoring the response and course of chronic myeloid leukemia in the modern era of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors: practical advice on the use and interpretation of monitoring methods. **Blood**, [s. l.], v. 112, n. 4, p. 1037–1048, ago. 2008.

KIMURA, S. *et al.* Treatment-free remission after first-line dasatinib discontinuation in patients with chronic myeloid leukaemia (first-line DADI trial): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. **The Lancet Haematology**, [s. l.], v. 7, n. 3, p. e218-e225, mar. 2020.

LEGROS, L. *et al.* Second Tyrosine Kinase Inhibitor Discontinuation Attempt in Patients With Chronic Myeloid Leukemia. **Cancer**, [s. l.], v. 123, n. 22, p. 4403-4410, 2017.

MAHON, F. X. *et al.* Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. **The Lancet Oncology**, [s. l.], v. 11, n. 11, p. 1029-1035, nov. 2010.

MAHON, F. X. *et al.* European Stop Tyrosine Kinase Inhibitor Trial (EURO-SKI) in Chronic Myeloid Leukemia: Final Analysis and Novel Prognostic Factors for Treatment-Free Remission. **Journal of Clinical Oncology**, [s. l.], v. 42, n. 17, p. 2020-2031, jun. 2024.

MOLICA, M. *et al.* Treatment free remission in chronic myeloid leukemia: Lights and shadows. **Hematology Reports**, [s. l.], v. 12, n. s1, 8950, 2020.

REA, D. *et al.* Natural killer-cell counts are associated with molecular relapse-free survival after imatinib discontinuation in chronic myeloid leukemia: the IMMUNOSTIM study. **Haematologica**, [s. l.], v. 102, n. 8, p. 1368-1377, ago. 2017.

RINALDI, I.; WINSTON, K. Chronic Myeloid Leukemia, from Pathophysiology to Treatment-Free Remission: A Narrative Literature Review. **Journal of Blood Medicine**, [s. l.], v. 14, p. 261–277, abr. 2023.

ROSS, D. M. *et al.* Durable treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase following frontline nilotinib: 96-week update of the ENESTfreedom study. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, [s. l.], v. 144, n. 5, p. 945-954, maio 2018.

ROUSSELOT, P. *et al.* Late molecular recurrences in patients with chronic myeloid leukemia experiencing treatment-free remission. **Blood Advances**, [s. l.], v. 4, n. 13, p. 3034–3040, jul. 2020.

SAIFULLAH, H. H.; LUCAS, C. M. Treatment-Free Remission in Chronic Myeloid Leukemia: Can We Identify Prognostic Factors? **Cancers**, [s. l.], v. 13, n. 16, 4175, ago. 2021.

SAUSSELE, S. *et al.* Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. **The Lancet Oncology**, [s. l.], v. 19, n. 6, p. 747-757, jun. 2018.

SHAH, N. P. *et al.* Treatment-free remission after dasatinib in patients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase with deep molecular response: Final 5-year analysis of DASFREE. **British Journal of Haematology**, [s. l.], v. 202, n. 5, p. 942-952, set. 2023.

URESHINO, H. Treatment-free remission and immunity in chronic myeloid leukemia. **International Journal of Hematology**, [s. l.], v. 113, n. 5, p. 642-647, maio 2021.

ZHANG, Z. *et al.* Exploration of treatment-free remission in CML, based on molecular monitoring. **Cancer Medicine**, [s. l.], v. 13, n. 2, e6849, jan. 2024.