



INIBIDORES DA TIROSINA QUINASE (TKI): TRATAMENTO DA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

TYROSINE KINASE INHIBITORS (TKI): TREATMENT OF CHRONIC MIELOIDE LEUKEMIA

INHIBIDORES DE LA TIROSINA CINASA (TKI): TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

Aline Gama Brito¹, Rafael Lino Braga¹, Raphael Santos de Oliveira¹, Paulo Domingos Nascimento Filho¹, Cybelle Façanha Barreto Medeiros Linard²

e3122405

<https://doi.org/10.47820/recima21.v3i12.2405>

PUBLICADO: 12/2022

RESUMO

Objetivo: Apresentar um panorama sobre a fisiopatologia da Leucemia mieloide crônica (LMC) e os tratamentos medicamentosos utilizados. Metodologia: Trata-se de uma revisão integrativa. Foram realizadas buscas através das bases de dados MEDLINE (Sistema *online* de Busca de Literatura Médica) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), no período de setembro de 2022. Foram inclusos textos em português, espanhol e inglês. Conclusão: Foi possível, por meio da pesquisa, concluir que o Inibidores da tirosina quinase (TKIs) representam uma grande descoberta para o tratamento da LMC, com resultados positivos com o uso da imatinibe não podendo parar o tratamento por ser de uso contínuo.

PALAVRAS-CHAVE: Leucemia mieloide crônica. Inibidores de tirosinaquinase. Tratamento.

ABSTRACT

Objective: To present an overview of the pathophysiology of chronic myeloid leukemia (CML) and the drug treatments used. Methodology: This is an integrative review. Searches were conducted through medline (online Medical Literature Search System) and Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS) databases in September 2022. Texts in Portuguese, Spanish and English were included. Conclusion: It was possible, through the research, to conclude that tyrosine kinase inhibitors (TKIs) represent a great discovery for the treatment of CML, with positive results with the use of imatinib and cannot stop treatment because it is continuously used.

KEYWORDS: Chronic myeloid leukemia. Tyrosine kinase inhibitors. Treatment.

RESUMEN

Objetivo: Presentar una visión general de la fisiopatología de la leucemia mieloide crónica (LMC) y los tratamientos farmacológicos utilizados. Metodología: Se trata de una revisión integradora. Las búsquedas se realizaron a través de las bases de datos medline (Sistema de Búsqueda de Literatura Médica en línea) y Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS) en septiembre de 2022. Se incluyeron textos en portugués, español e inglés. Conclusión: A través de la investigación, fue posible concluir que los inhibidores de la tirosina cinasa (ITC) representan un gran descubrimiento para el tratamiento de la LMC, con resultados positivos con el uso de imatinib y no pueden detener el tratamiento porque se usa continuamente.

PALABRAS CLAVE: Leucemia mieloide crónica. Inhibidores de la tirosinaquinasa. Tratamiento.

¹ Centro Universitário Uninassau Parangaba.

² Centro Universitário Uninassau Parangaba. Pós-doutorado em Saúde Coletiva, Doutora em Ciências Farmacêuticas, Mestre em Ciências Fisiológicas, Especialista em Gestão pública de Saúde. Farmacêutica com Habilidade em Análises Clínicas pela Universidade Federal do Ceará. Professora universitária com expertise em Imunologia Clínica, Farmacognosia, Farmacologia, atuado principalmente, nos seguintes temas: Epidemiologia da Saúde da Criança e do Adolescente, Educação e Profissionais de Saúde.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

INIBIDORES DA TIROSINA QUINASE (TKI): TRATAMENTO DA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA
Aline Gama Brito, Rafael Lino Braga, Raphael Santos de Oliveira, Paulo Domingos Nascimento Filho,
Cybelle Façanha Barreto Medeiros Linard

INTRODUÇÃO

Leucemia mieloide crônica (LMC) é um distúrbio clonal de uma célula-tronco pluripotente. A doença é responsável por cerca de 15% das leucemias e pode ocorrer em qualquer idade. No Brasil, para cada ano do triênio 2020-2022, será de 5.920 casos em homens e de 4.890 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 5,67 casos novos a cada 100 mil homens e 4,56 para cada 100 mil mulheres (INCA 2022). A LMC é mais frequente entre os 40 e 60 anos de idade, no entanto pode ocorrer em crianças e recém-nascidos, cerca de 50% dos casos, o diagnóstico ocorre incidentalmente ao fazer um hemograma por outra causa.

A LMC é caracterizada por uma anormalidade cromossômica específica, uma translocação recíproca de parte do material genético dos cromossomos 9 e 22 – t (9:22) (q34;q11), que origina o cromossomo Philadelphia (Ph1). Essa translocação leva à formação de um gene quimérico denominado BCR-ABL, e seu produto, a proteína BCR-ABL, tem atividade de tirosinaquinase e representa o elemento central na patogênese da LMC (BRISTOL-MYERS SQUIBB, 2012).

A proteína BCR é uma serina/treonina quinase ativa que regula proteínas envolvidas em diversas vias celulares. O gene BCR é considerado um gene supressor de tumor por regular, de forma negativa, genes que promovem a proliferação celular (RESS *et al.*, 2005).

O gene ABL está presente em células eucarióticas e codifica para uma proteína com atividade tirosina quinase nuclear com um importante papel na regulação da divisão celular e apoptose (COLICELLI, 2010). A proteína quimérica BCR-ABL resultante da fusão entre o gene BCR1 e a região N-terminal do c-ABL possui atividade tirosina quinase (TKI) mais elevada do que na proteína normal c-ABL, sendo esta atividade responsável pela transformação celular (LUGO *et al.*, 1990).

O maior avanço no tratamento da LMC surgiu com a introdução do mesilato de imatinibe, um agente antineoplásico potente, e inibidor específico da tirosina quinase BCR-ABL (DRUKER *et al.*, 1996). O imatinibe pertence a uma classe de compostos conhecidos como fenilaminopirimidina, desenvolvido pela Novartis *Pharmaceuticals* no início da década de 90 (BUCHDUNGER *et al.*, 1996).

Na LMC, o gene BCR-ABL é ativado pela fosforilação de proteínas, como a tirosina quinase, quando ligado a um grupo trifosfato de adenosina (ATP). Estas proteínas criam uma cascata de ativação que resultam em um crescimento descontrolado. As novas drogas antineoplásicas ocupam o local de ligação ao ATP fazendo com que este não doe grupo fosfato. Sem a ativação deste grupo não há ativação da cascata de sinalização, o que inibe a divisão celular (LOPES; ABREU, 2009).

Os inibidores de tirosina quinase (TKI): Imatinibe, Nilotinibe, Dasatinibe, Bosutinibe e Ponatinibe são a base do tratamento da LMC. Esse artigo tem como objetivo sumarizar a ação dos inibidores de tirosina quinase utilizados no tratamento de LMC e na resposta hematológica e citogenética.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

INIBIDORES DA TIROSINA QUINASE (TKI): TRATAMENTO DA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA
Aline Gama Brito, Rafael Lino Braga, Raphael Santos de Oliveira, Paulo Domingos Nascimento Filho,
Cybelle Façanha Barreto Medeiros Linard

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa. A busca foi realizada através das bases de dados MEDLINE (Sistema *online* de Busca de Literatura Médica) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), no período de setembro de 2022.

Estabeleceram-se as seguintes etapas para a execução deste estudo: identificação do problema e definição da questão norteadora; definição dos termos de busca, critérios de inclusão e exclusão dos artigos; seleção das bases de dados e busca das produções científicas; avaliação de elegibilidade dos artigos e análise dos resultados (GALVÃO *et al.*, 2015).

Foi elaborada a seguinte questão norteadora: O que há de produção sobre a ação dos inibidores de tirosinaquinase utilizados no tratamento de LMC e na resposta hematológica e citogenética.

Foram utilizados os seguintes descritores indexados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCs): “Leucemia mieloide crônica”, “tratamento”, “Mesilato de Imatinib” e “Bosutinibe”. O encruamento desses descritores ocorreu a partir do operador booleano *AND*. Para guiar a pesquisa foi elaborada a seguinte pergunta: “Quais os padrões de tratamento da Leucemia mieloide crônica que utilizam (TKIs)?”

Foram selecionados 19 artigos, feita a leitura dos resumos e escolhidos 4 artigos. Os critérios de elegibilidade foram os estudos disponíveis nas bases de dados em setembro de 2022, sem limite de datas e nos idiomas, português, inglês e espanhol. Como critério de exclusão descartaram-se os artigos em duplicidade, monografias/dissertações, teses, artigos de revisão e aqueles que possuíam descritores no título e não abordavam o tema.

Os artigos foram sumarizados em quadros segundo título, autor e ano, tipo de estudo, objetivos, resultados e conclusão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 19 artigos indexados nas bases de dados, sendo 10 no MEDLINE e 9 no LILACS. Após a aplicação dos filtros restaram 10 artigos, dos quais 3 não estavam disponíveis na íntegra e 3 não estavam com o texto completo. Foi realizada a leitura dos resumos e restaram 4 artigos. A base de dados MEDLINE apresentou uma porcentagem maior de estudos (75%), seguido da LILACS (25%). Resultado semelhante foi encontrado nos idiomas, no qual 02 estudos (50%) são em inglês, 01 (25%) em espanhol e 01 (25%) em português. Foram selecionados e lidos na íntegra os 04 artigos e em seguida, ocorreu a categorização e análise das variáveis fragmentadas em título, autor e ano, tipo de estudo, objetivos, resultados e conclusão. Os dados coletados foram formatados em dois quadros a fim de que possa ser realizada a apresentação dos resultados dessa revisão (Quadros 1 e 2).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

INIBIDORES DA TIROSINA QUINASE (TKI): TRATAMENTO DA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA
Aline Gama Brito, Rafael Lino Braga, Raphael Santos de Oliveira, Paulo Domingos Nascimento Filho,
Cybelle Façanha Barreto Medeiros Linard

Quadro 1: Síntese dos estudos sobre os inibidores de tirosinaquinase utilizados no tratamento de LMC. Fortaleza/Ceará, 2022

N ^o	Título	Autor e ano	Tipo de estudo	Objetivos
1	Impacto econômico da interrupção do tratamento com inibidor de tirosina quinase em pacientes com leucemia mieloide crônica em um hospital federal referência em oncologia	D'AVILA. <i>et al.</i> , 2021.	Pesquisa exploratória	Mostrar as principais ocorrência do uso e o tratamento com inibidor de tirosina quinase em pacientes com LMC.
2	Segurança e eficiência do bosutinibe na terapia de quarta linha de pacientes com leucemia mieloide crônica	GARCIA-GUTIÉRREZ. <i>et al.</i> , 2018	Análise estatística descritiva	Avaliar a segurança e eficiência do bosutinibe
3	Leucemia mieloide crônica. Monitoramento e fatores preditores de uma resposta favorável no tratamento com imatinibe	MELA OSORIO, Maria J. <i>et al.</i> , 2017	Estudo prognóstico	Fornecer informações sobre o monitoramento e os resultados de longo prazo do tratamento com imatinibe fora de um ensaio clínico controlado, bem como analisar o valor preditivo das respostas precoces para a realização da resposta molecular 4.0 e a detecção de variáveis que possam condicionar a falha no tratamento.
4	Recomendações para o diagnóstico, tratamento e monitorização da Leucemia Mieloide Crônica	ALMEIDA. <i>et al.</i> , 2009	Análise Descritiva Exploratória.	Disponibilizar informação sistematizada e operacional no que respeita aos critérios e procedimentos para o diagnóstico da LMC, para a avaliação correta da resposta à terapêutica com os ITC e sugerir decisões terapêuticas com base na resposta.

Fonte: elaborada pelos autores.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

INIBIDORES DA TIROSINA QUINASE (TKI): TRATAMENTO DA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA
Aline Gama Brito, Rafael Lino Braga, Raphael Santos de Oliveira, Paulo Domingos Nascimento Filho,
Cybelle Façanha Barreto Medeiros Linard

Quadro 2: Descrição dos resultados e conclusões do artigo. Fortaleza/Ceará, 2022.

Nº	Resultados	Conclusão
1	Neste artigo: (Impacto econômico da interrupção do tratamento com inibidor de tirosina quinase em pacientes com leucemia mieloide crônica em um hospital federal referência em oncologia), foram selecionados pelos autores 268 pacientes que deu início ao tratamento, com sua exclusão e inclusão restarão 65 pacientes, para obter informações de custo que os tratados gastarão em 5 anos de medicação, no valor de R\$ 4.083.082,01.	Avaliar o impacto econômico da descontinuação do tratamento da LMC, e analisar os gastos de cada paciente que são capazes de identificar e prevenir problemas relacionados a medicamentos, evitando o uso incorreto e perdas financeiras e agregar imensurável valor na segurança do paciente.
2	O bosutinibe é uma opção de tratamento adequada para pacientes com LMC que sofrem efeitos colaterais com TKIs anteriores (imatinibe, nilotinibe e dasatinibe), especialmente naqueles pacientes que sofrem toxicidades graves relacionadas ao tratamento como eventos vasculares ou alterações pancreáticas que são bastante frequentes com ponatinibe. No entanto, em caso de resistência ao 2GTKI.	Em conclusão, bosutinibe 2GTKI é uma opção de tratamento eficaz para pacientes com LMC fortemente tratados que são intolerantes a TKIs anteriores. Como esperado, para pacientes que são tratados sequencialmente e apresentam resistência a TKIs de segunda geração anteriores, outras estratégias de tratamento, como ponatinibe.
3	Durante o monitoramento 84% dos pacientes atingiram a meta de RCC ou BCR-ABL1 IS<1% em 6 meses e 38% atingiram MMR em 12 meses. No acompanhamento completo, 88% dos pacientes atingiram MMR e 74% MR 4.0 com o tempo médio de 2, 6 anos IQR (1,3-4,6) e 3, 6 anos IQR (2,3-5,5). Foram analisados os fatores prognósticos clínicos (sexo, idade, escore de risco Sokal e tratamento prévio). Na análise multivariada foram alcançadas as metas RCQ aos 6 meses quanto a RMM aos 12 meses, com resposta molecular RM 4,0. O imatinibe proporcionou altas taxa de resposta e sobrevida.	O tratamento com imatinibe mostra que altas taxas de respostas e sobrevida prolongadas foram alcançadas. Confirma-se a reconhecida importância de obter respostas citogênicas e moleculares precocemente de acordo com as diretrizes internacionais. Este estudo reforça a importância do monitoramento padronizado, que devem continuar a ser uma meta na Argentina.
4	Publicar resultados da evolução a longo prazo de doentes com LMC e realizar terapêutica com imatinibe. Além disso, estão a ser investigadas outras modalidades terapêuticas, que incluem o uso de combinações de vários agentes com TKI e de novos inibidores da atividade BCR-ABL1 mais potentes e adaptados às características biológicas do doente podendo aumentar a gama de opções de tratamento disponíveis para a LMC.	A uniformização, a nível nacional, as estratégias a seguir nos doentes com LMC tratados com TKI, a fim de obter os melhores resultados possíveis com este tipo de terapêutica. Assim, os autores pensam contribuir para uma plataforma de entendimento para o tratamento e monitorização da LMC.

Fonte: elaborada pelos autores.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

INIBIDORES DA TIROSINA QUINASE (TKI): TRATAMENTO DA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA
Aline Gama Brito, Rafael Lino Braga, Raphael Santos de Oliveira, Paulo Domingos Nascimento Filho,
Cybelle Façanha Barreto Medeiros Linard

No artigo 1 o estudo do impacto econômico que leva a descontinuação do tratamento da LMC, com os inibidores da tirosina quinase, foram selecionados 268 pacientes que iniciaram o tratamento até 2012, que desses, 65 foram selecionados para analisar os resultados, no estudo mostrou que teve uma economia de R\$ 3.665.355,98, essa economia foi no primeiro ano.

A análise de 43 pacientes que descontinuaram o tratamento com o uso de imatinibe, mostrou que aproximadamente 56% mantiveram respostas moleculares sustentada; sem recorrência molecular após a descontinuação (TAKAHASHI *et al.*, 2012).

Os Eventos Adversos dos medicamentos são considerados uma questão de saúde pública, sendo o monitoramento e notificação compulsória de extrema importância para a segurança do paciente (BRASIL, 2014). A resposta ao tratamento está relacionada diretamente ao uso correto do medicamento, sendo a baixa adesão um fator de risco para evolução da doença, com perda de resposta molecular (MARIN *et al.*, 2010; NOENS *et al.*, 2009).

Segundo os autores, o uso de TKIs a longo prazo no tratamento da LMC é responsável por apresentar eventos adversos. A ocorrência de eventos adversos possui impacto na qualidade de vida dos pacientes, uma vez que é necessário o uso contínuo desses medicamentos. Assim, é comum entre os pacientes a interrupção do tratamento sem o consentimento médico, já que a ocorrência de eventos adversos é um dos principais motivos para a não adesão ao tratamento (ALMEIDA *et al.*, 2014).

Em uma análise comparativa sobre o uso de TKIs de segunda geração em relação ao imatinibe, estimaram um custo médio do tratamento com imatinibe genérico em \$ 35.000/ano nos EUA, em conversão direta seria equivalente a R\$ 135.450,00. Para os TKIs de segunda geração, utilizaram um custo de \$ 152.814/ano para o nilotinibe (R\$ 591.390,18) e \$ 232.417/ano para o dasatinibe (R\$ 899.453,79) (SHIH *et al.*, 2019).

O tratamento com medicamentos de inibidores da tirosina quinase, a análise da sensibilidade foi bastante favorável em todos os cenários propostos na recuperação do paciente com LMC, mostrando economicamente, uma grande oportunidade em novas tecnologia e ampliação de acesso ao medicamento, melhorando a qualidade de vida do paciente.

No artigo 2 foi avaliado o resultado do bosutinibe em uma série de 62 pacientes com LMC que falharam no tratamento prévio com o imatinibe, nilotinibe e o dasatinibe. O tempo médio de tratamento com TKI antes do início do bosutinibe foi de 105 meses, e a duração média do bosutinibe foi de 9 meses. 74% dos pacientes em CCyR no momento do início do bosutinibe foram capazes de atingir a MMR. O bosutinibe foi bem tolerado em pacientes fortemente pré-tratados. Derrames pleurais e diarreia foram os efeitos colaterais mais frequentes levando a descontinuação do tratamento em 16% dos pacientes.

O artigo 3 mostra que não há um consenso claro sobre a terapia de primeira linha da LMC. O imatinibe continua sendo TKI de primeira linha mais usado em vários países, permanece o melhor agente para pacientes recém diagnosticados. Embora os TKIs de 2ª geração tenham mostrado



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

INIBIDORES DA TIROSINA QUINASE (TKI): TRATAMENTO DA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA
Aline Gama Brito, Rafael Lino Braga, Raphael Santos de Oliveira, Paulo Domingos Nascimento Filho,
Cybelle Façanha Barreto Medeiros Linard

respostas mais rápidas (HJORTH *et al.*, 2015). Evidências crescentes em que os TKIs de 2^a e 3^a geração estão associados a eventos adversos mais graves (LANG *et al.*, 2015).

O imatinibe demonstrou altas taxas de respostas de sobrevida a longo prazo.

O acompanhamento de coorte foi por 9 anos com uma estimativa de SG e SF em 10 anos de 93% e 85% respectivamente. Um ponto observado é que apesar dos pacientes incluído nesse estudo não terem sido pré-selecionados, uma boa parcela significativa do coorte apresentou bom estado funcional e baixo risco de Sokal, o que pode ter sido influenciado nos bons resultados.

Os resultados são consistentes com a literatura publicada e confirmam que RCC ou BCR - ABL1 IS <1% em 6 meses é significativo e independente para alcançar respostas de RM 4.0 e melhoras na sobrevida livre de falhas a longo prazo.

Os autores confirmaram no estudo que a aquisição precoce de MMR prediz respostas moleculares profundas.

A MMR em 12 meses foi associada a melhoria de sobrevida livre de progressão e na SG em vários estudos (HUGHES *et al.*, 2003). Os autores desenvolveram um modelo para coorte em que o tempo para atingir a RMM foi um fator de risco para falha no tratamento. O risco aumenta a cada ano de descumprimento da meta de MMR, recomendando a mudança de tratamento.

O artigo 4 ressalta a importância dos resultados da evolução a longo prazo de doentes com LMC e a realização terapêutica de primeira linha com imatinibe, Além de destacar as outras modalidades terapêuticas na qual é empregada de acordo com a orientação terapêutica consoante a resposta. No ensaio IRIS, em doentes que receberam imatinib como terapêutica inicial, foram observadas taxas cumulativas de RCitC de 69% e 87%, aos 12 e 60 meses, respectivamente e uma sobrevivência global de 89% aos 60 meses (DRUKER, 2006).

Onde, casos de resposta subótimo, e uma vez que estes doentes poderão não apresentar resposta a longo prazo, recomenda-se a monitorização mais frequente da doença. Deverá ser ponderada uma alteração da terapêutica: aumento da dose de imatinibe, se previamente tolerado, até ao máximo de 600 mg/dia ou introdução de TKI 2G (dasatinibe ou nilotinibe); e finalizando, a ausência ou perda de resposta hematológica e/ou citogenética quando são detectadas mutações resistentes ao imatinibe, para além do aumento da frequência da monitorização, recomenda-se uma terapêutica alternativa. As opções possíveis incluem o aumento da dose de imatinibe até ao máximo de 600 mg/dia, a introdução de TKI 2G, o alotransplante ou a participação em ensaio clínico. Os TKIs 2G ocupam um lugar de destaque na estratégia terapêutica da LMC e são utilizados como opção terapêutica definitiva ou durante um determinado período de tempo até efetivação do alotransplante. A identificação de mutações específicas facilitará a escolha do TKI mais adequado de acordo com a sensibilidade de determinada mutação a esses inibidores²⁷. Existem ainda outros fatores que, isoladamente ou interligados, podem condicionar a resistência aos TKI tais como a adesão à terapêutica, a biodisponibilidade e a farmacodinâmica, as modificações genéticas (evolução clonal,



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

INIBIDORES DA TIROSINA QUINASE (TKI): TRATAMENTO DA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA
Aline Gama Brito, Rafael Lino Braga, Raphael Santos de Oliveira, Paulo Domingos Nascimento Filho,
Cybelle Façanha Barreto Medeiros Linard

sobre expressão de BCR-ABL1, polimorfismos etc.), para alguns dos quais ainda não se encontram validados procedimentos para a prática clínica (QUINTÁS, 2009).

Apesar das importantes contribuições desta revisão para o campo científico e para a prática, o estudo apresenta limitações. Foram avaliados artigos em português, inglês e espanhol pesquisados em duas bases de dados. Dessa forma, as conclusões desta revisão devem ser apreciadas com cautela.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi possível, por meio da pesquisa, concluir que os Inibidores da tirosina quinase (TKIs) representam uma grande descoberta para o tratamento da LMC, com resultados positivos com o uso da imatinibe não podendo parar o tratamento por ser de uso contínuo.

Observe-se que o imatinibe tem uma resposta citogenética e hematológica na LMC, e o bosutinibe tem uma resposta citogenética e hematológica quando o imatinibe é usado a longo prazo. E o bosutinibe é um medicamento eficaz para pacientes que não respondem bem ao tratamento, o que reforça o tratamento uma vez que o agente é eficaz.

Ambas as drogas têm se mostrado importantes no tratamento da leucemia mieloide crônica (LMC) e foram desenvolvidas para melhorar de forma efetiva e positiva esses processos, dependendo do desenvolvimento do tratamento correto do paciente.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, A.; CASTRO, I.; COUTINHO, J.; GUERRA, L.; MARQUES, H.; PEREIRA, A. M. Recomendações para o diagnóstico, tratamento e monitorização da leucemia mieloide crônica. **Acta Med Port**, v. 22, n. 5, p. 537-44, 2009.
- ALMEIDA, M. H. de; FOGLIATTO, L.; COUTO, D. Importance of adherence to BCR-ABL tyrosine-kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia. **Rev. Bras Hematol Hemoter.**, v. 36, n. 1, p. 54-9, 2014.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Documento de referência para o Programa Nacional de Segurança do Paciente**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
- BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA S. A. **Leucemia Mieloide Cônica**: guia sobre a doença. [S. l.: s. n.], 2012.
- BUCHDUNGER, E.; ZIMMERMANN, J.; METT, H. *et al.* Inhibition of the Abl proteintyrosine kinase in vitro and in vivo by a 2-phenylamino-pyrimidine derivative. **Cancer Res**, v. 56, p. 100-04, 1996.
- COLICELLI, J. ABL tyrosine kinases: evolution of function, regulation, and specificity. **Sci Signal**, v. v. 3, n. 139, 2010.
- D'AVILA, Daniel de Paiva; COUTO, Dulce Helena Nunes; COSTA, Rodrigo Saar da. Impacto econômico da interrupção do tratamento com inibidor de tirosina quinase em pacientes com leucemia mieloide crônica em um hospital federal referência em oncologia. **JBES - Jornal Brasileiro de Economia da Saúde**, v. 13, n. 2, ago. 2021.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

INIBIDORES DA TIROSINA QUINASE (TKI): TRATAMENTO DA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA
Aline Gama Brito, Rafael Lino Braga, Raphael Santos de Oliveira, Paulo Domingos Nascimento Filho,
Cybelle Façanha Barreto Medeiros Linard

DRUKER, B. J.; GUILHOT, F.; O'BRIEN, S. G et al: Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. **N Engl J Med**, v. 355, n. 23, p. 2408-17, 2006.

DRUKER, B. J.; TAMURA, S.; BUCHDUNGER, E. *et al.* Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on growth of BCR-ABL positive cells. **Nat Med.**, v. 2, p. 561- 566, 1996.

GALVÃO, T. F.; PANSANI, T. S. A.; HARRAD, D. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e meta-análises: a recomendação PRISMA. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, p. 335-342, 2015.

GARCÍA-GUTIÉRREZ, V.; MILOJKOVIC, D.; HERNANDEZ-BOLUDA, J. C.; CLAUDIANI, S. MARTIN; MATEOS, M. L. et al. CASADO-MONTERO LF, GONZÁLEZ G, JIMENEZ-VELASCO A, BOQUE C, MARTINEZ-TRILLOS A, Grupo Español de Leucemia Mieloide Crónica (GELMC). Segurança e eficácia de bosutinibe na terapia de quarta linha de pacientes com leucemia mieloide crônica. **Ana Hematol**, v. 98, n. 2, p. 321-330, fev. 2019.

HJORTH-HANSEN, H.; STENKE, L.; SODERLUND, S. *et al.* O dasatinibe induz respostas rápidas e profundas em pacientes recém diagnosticados com leucemia mieloide crônica em fase crônica: resultados clínicos de um estudo randomizado de fase 2 (Nord CML006). **Eur J Haematol**, v. 94, p. 243-50, 2015.

HUGHES, T. P.; HOCHHAUS, A.; BRANFORD, S. *et al.* Frequência das principais respostas moleculares ao imatinib ou interferon alfa mais citarabina em leucemia mieloide crônica recém diagnosticada. **N Engl J Med**, v. 349, p. 1423-32, 2003.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Brasil). Leucemia. *In*: INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Brasil). **Tipos de câncer**. Brasília, DF: Instituto Nacional do Câncer, 2022. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/leucemia/definição>. Acesso em: 10 set. 2022.

LANG, A. S.; MOUNIER, M.; ROQUES, M.; CHRETIEN, M. L.; BOULIN, M. Um estudo retrospectivo da prescrição e resultados de inibidores de tirosina quinase na leucemia mieloide crônica por um período de mais de 10 anos. **J Clin Pharm Ther**, v. 4, p. 391-7, 2015.

LOPES, N. R.; ABREU, M. T. C. L. Inibidores de tirosino quinase na leucemia mieloide crônica. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, Uberaba, 2009.

LUGO, T. G.; PENDERGAST, A. M.; MULLER, A. J.; WITTE, O. N. Tyrosine kinase activity and transformation potency of BCR-ABL oncogene products. **Science**, v. 47, n. 4946, p. 1079-82, mar. 1990.

MARIN, D.; BAZEOS, A.; MAHON, F. X.; ELIASSON, L.; MILOJKOVIC, D.; BUA, M. *et al.* Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. **J Clin Oncol.**, v. 28, n. 14, p. 2381-8, 2010.

MELA OSORIO, María J. *et al.* Leucemia Mielóide Crônica: Monitoramento e preditores de uma resposta favorável no tratamento com imatinibe. **Medicina** (B. Aires), Cidade Autônoma de Buenos Aires, v. 77, n. 3, p. 161-166, jun. 2017. Disponível em http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S002576802017000300001&lng=es&nrm=i [so](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S002576802017000300001&lng=es&nrm=i). Acessado em: 25 set. 2022.

NOENS, L.; VAN LIERDE, M. A.; DE BOCK, R.; VERHOEF, G.; ZACHÉE, P.; BERNEMAN, Z. *et al.* Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. **Blood**, v. 113, n. 22, p. 5401-11, 2009.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

INIBIDORES DA TIROSINA QUINASE (TKI): TRATAMENTO DA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA
Aline Gama Brito, Rafael Lino Braga, Raphael Santos de Oliveira, Paulo Domingos Nascimento Filho,
Cybelle Façanha Barreto Medeiros Linard

QUINTÁS-CARDAMA A.; KANTARJIAN, H. M.; CORTES, J. Mechanisms of primary and secondary resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. **Cancer Control**, v. 16, n. 2, p.122-13, 2009.

RESS, A.; MOELLING, K. Bcr is a negative regulator of the Wnt signaling pathway. **Nature**, London, v. 6, p. 1095-1100, 2005.

SHIH, Y. T.; CORTES, J. E.; KANTARJIAN, H. M. Treatment Value of Second-generation BcrAbl1 TKIs Compared With Imatinib to Achieve Treatment-free Remission in Patients With Chronic Myeloid Leukemia: a Modelling Study. **Lancet Haematol.**, v. 6, n. 8, p. e398-e408, 2019.

TAKAHASHI, N.; KYO, T.; MAEDA, Y.; SUGIHARA, T.; USUKI, K.; KAWAGUCHI, T. et al. Discontinuation of imatinib in Japanese patients with chronic myeloid leukemia. **Haematologica**, v. 97, n. 6, p. 903-6, 2012.