v7.n12.2026

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

O DESENVOLVIMENTO DO TRATAMENTO DA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: DA QUIMIOTERAPIA CONVENCIONAL AO USO DO VENETOCLAX

THE DEVELOPMENT OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA TREATMENT: FROM CONVENTIONAL CHEMOTHERAPY TO THE USE OF VENETOCLAX

EL DESARROLLO DEL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: DE LA QUIMIOTERAPIA CONVENCIONAL AL USO DE VENETOCLAX

Gabrielle Pereira Diniz[1], Jorlinny da Silva Braga Alves[1], Verena Blanco Castanho Correa[1], Kelly Emi Hirai[2]

https://doi.org/10.47820/recima21.v7i12.9837

PUBLICADO: 12/2026

RESUMO

A Leucemia Mieloide Aguda (LMA) é uma neoplasia hematológica caracterizada pela proliferação exacerbada de precursores mieloides que afeta majoritariamente pacientes do sexo masculino em idade avançada. Nesse contexto, parâmetros como idade e comorbidades podem tornar esses pacientes inelegíveis ao tratamento padrão composto de citarabina e antraciclina. Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo descrever o desenvolvimento do tratamento da Leucemia Mieloide Aguda (LMA), desde a quimioterapia convencional até as novas abordagens terapêuticas, enfatizando o venetoclax e destacando sua relevância. Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, de caráter descritivo e qualitativo, realizada por meio de buscas nas bases de dados eletrônicas PubMed, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Google Acadêmico, entre outras fontes provenientes de órgãos oficiais. Os resultados evidenciam uma ampliação significativa das possibilidades terapêuticas, com a introdução de agentes direcionados a alterações moleculares específicas, como os inibidores de FLT3 e IDH1. Entre esses avanços, destaca-se o venetoclax, um inibidor de BCL-2 cuja associação a agentes hipometilantes possui resultados clínicos relevantes. Contudo, apesar dos benefícios observados, principalmente em relação às taxas de resposta e à taxa de sobrevida dos pacientes, sua utilização ainda apresenta algumas limitações referentes a eventos adversos e ao acesso aos medicamentos. Conclui-se que os avanços terapêuticos expandiram as possibilidades de tratamento da LMA, enfatizando o venetoclax como alternativa relevante para pacientes inelegíveis à quimioterapia intensiva.

PALAVRAS-CHAVE: Leucemia Mieloide Aguda. Venetoclax. Quimioterapia. Tratamento.

ABSTRACT

Acute Myeloid Leukemia (AML) is a hematologic neoplasm characterized by the uncontrolled proliferation of myeloid precursors that predominantly affects older male patients. In this context, parameters such as age and comorbidities may render these patients ineligible for standard treatment based on cytarabine and anthracycline. Thus, this study aims to describe the development of AML treatment, from conventional chemotherapy to novel therapeutic approaches, emphasizing venetoclax and highlighting its relevance. This is a descriptive and qualitative narrative literature review, conducted through searches in the electronic databases PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Virtual Health Library (BVS), and Google Scholar, in addition to other sources from government agencies.

[1] Graduanda em Biomedicina pela Universidade da Amazônia (UNAMA), atualmente cursando o 8º semestre.
[2] Analista de Sistemas pela Faculdade Ideal. Biomédica pela Universidade Federal do Pará (UFPA). Mestre e doutora em Biologia Parasitária na Amazônia pela Universidade do Estado do Pará (UEPA)/Instituto Evandro Chagas. Especialista em Gestão Hospitalar e Auditoria de Serviços de Saúde e em Gestão Educacional e Docência do Ensino Básico e Superior. Docente dos cursos de Medicina (FMEC) e Biomedicina (UNAMA).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

The results show a significant expansion of therapeutic possibilities, with the introduction of agents targeting specific molecular alterations, such as FLT3 and IDH1 inhibitors. Among these advances, venetoclax stands out as a BCL-2 inhibitor whose combination with hypomethylating agents has shown relevant clinical results. However, despite the benefits observed, especially regarding response rates and overall survival, its use still has some limitations related to adverse events and access to medications. It is concluded that therapeutic advances have expanded treatment options for AML, emphasizing venetoclax as a relevant alternative for patients ineligible for intensive chemotherapy.

KEYWORDS: *Acute Myeloid Leukemia. Venetoclax. Chemotherapy. Treatment.*

RESUMEN
La Leucemia Mieloide Aguda (LMA) es una neoplasia hematológica caracterizada por una proliferación excesiva de precursores mieloides que afecta principalmente a pacientes varones de edad avanzada. En este contexto, parámetros como la edad y las comorbilidades pueden hacer que estos pacientes no sean aptos para el tratamiento estándar compuesto de citarabina y antraciclina. Por ello, el presente estudio tiene como objetivo describir el desarrollo del tratamiento de la Leucemia Mieloide Aguda (LMA), desde la quimioterapia convencional hasta los nuevos enfoques terapéuticos, haciendo hincapié en el venetoclax y destacando su relevancia. Se trata de una revisión narrativa de la literatura, de carácter descriptivo y cualitativo, realizada mediante búsquedas en las bases de datos electrónicas PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca Virtual en Salud (BVS) y Google Académico, así como en otras fuentes procedentes de organismos oficiales. Los resultados ponen de manifiesto una ampliación significativa de las posibilidades terapéuticas, con la introducción de agentes dirigidos a alteraciones moleculares específicas, como los inhibidores de FLT3 e IDH1. Entre estos avances, destaca el venetoclax, un inhibidor de BCL-2 cuya combinación con agentes hipometilantes ofrece resultados clínicos relevantes. Sin embargo, a pesar de los beneficios observados, sobre todo en lo que respecta a las tasas de respuesta y a la tasa de supervivencia de los pacientes, su uso sigue presentando algunas limitaciones relacionadas con los efectos adversos y el acceso a los medicamentos. Se concluye que los avances terapéuticos han ampliado las posibilidades de tratamiento de la LMA, destacando el venetoclax como una alternativa relevante para los pacientes que no son candidatos a la quimioterapia intensiva.

PALABRAS CLAVE: *Leucemia mieloide aguda. Venetoclax. Quimioterapia. Tratamiento.*

1. INTRODUÇÃO

Leucemia Mieloide Aguda (LMA) caracteriza-se como uma neoplasia hematológica na qual há a ocorrência de uma proliferação clonal anormal de precursores mieloides. Essa proliferação resulta na supressão da hematopoiese normal e reduz a produção de hemácias, leucócitos e plaquetas saudáveis na corrente sanguínea (Peru, 2026; Vakiti; Reynolds; Mewawalla, 2024).

No cenário brasileiro, a incidência da doença é mais expressiva entre indivíduos do sexo masculino em idade avançada. Entre 1990 e 2021, observou-se uma redução nas taxas de incidência entre crianças de 0 a 14 anos, passando de 0,90 para 0,43 entre os homens e de 0,80 para 0,40 em mulheres. Concomitantemente, essa queda foi observada entre adolescentes e adultos jovens, de 15 a 29 anos, de 0,92 para 0,77 nos homens e de 0,84 para 0,64 nas mulheres.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Na população adulta de 30 a 59 anos, a incidência apresentou discreta redução entre os homens, de 1,82 para 1,80, e permaneceu estável entre as mulheres. Em contrapartida, idosos de 60 anos ou mais obtiveram um aumento expressivo nas taxas, passando de 6,32 para 9,41 nos homens e de 5,01 para 6,41 nas mulheres (Mota-Ribeiro *et al.*, 2026).

A respeito da mortalidade, entre 2024 e 2023, foram registrados 33.596 óbitos por LMA no Brasil, com maior concentração na Região Sudeste (47,7%), seguida pelas regiões Nordeste (21,4%) e Sul (18%), enquanto as regiões Norte e Centro-Oeste apresentaram as menores concentrações. Sobre a distribuição por faixa etária e sexo, entre 1990 e 2021, a mortalidade reduziu de 1,14 para 0,73 e de 1,01 para 0,71 entre homens e mulheres de 0 a 14 anos, respectivamente. Entre adolescentes e adultos jovens de 15 a 29 anos esse padrão também consegue ser observado, com diminuição de 1,04 para 0,78 em homens e de 1,00 para 0,73 em mulheres. As taxas de mortalidade permaneceram constantes entre adultos de 30 a 59 anos, em ambos os sexos. Por outro lado, em indivíduos a partir dos 60 anos, essa taxa cresceu tanto para homens, passando de 6,03 para 9,59, quanto para mulheres, de 4,41 para 7,31 (Carraro *et al.*, 2026; Lopes *et al.*, 2022; Morais *et al.*, 2021; Mota-Ribeiro *et al.*, 2026).

O diagnóstico da LMA é determinado através da associação de diferentes achados clínicos, morfológicos, imunofenotípicos e genéticos. No contexto atual, a imunofenotipagem e os estudos genéticos auxiliam na confirmação, classificação e acompanhamento da doença (Foucar *et al.,* 2023; Guijarro *et al.,* 2023).

Após a confirmação do diagnóstico, a escolha terapêutica baseia-se em uma avaliação centrada no paciente, em que parâmetros como idade e comorbidades são analisados. Aos pacientes considerados elegíveis, a quimioterapia intensiva é considerada por muitos especialistas o tratamento padrão da Leucemia Mieloide Aguda mesmo após cinco décadas desde sua descrição inicial (Bazinet; Kantarjian, 2023; Venditti *et al.*, 2025).

Descrita inicialmente em 1973, a quimioterapia intensiva (QI) consolidou-se como o principal regime de indução para pacientes elegíveis. Igualmente conhecida como protocolo 7+3, consiste em um tratamento contínuo de citarabina pelo período de sete dias em combinação com uma dose diária de antraciclina (daunorrubicina ou idarrubicina) nos primeiros três dias. Nos casos em que o paciente alcança a remissão completa, ele está apto à terapia de pós-indução (com os mesmos fármacos em doses reduzidas) ou ao transplante de medula óssea (Hu *et al.*, 2020; McMahon, 2025).

Ao longo dos últimos dez anos, os tratamentos para LMA recém-diagnosticada foram ampliados, de modo que a quimioterapia convencional deixou de ser a única alternativa terapêutica utilizada. A compreensão do perfil genômico e molecular da LMA, bem como a

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

identificação de mutações e mecanismos de resistência da doença, resultaram no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas (Bouligny *et al.*, 2023; Liu, 2021).

A partir de 2017 foram aprovados pela *Food and Drug Administratio*n (FDA) doze agentes para distintas indicações clínicas da LMA, destacando-se os inibidores do gene FLT3, o agente antineoplásico gentuzumabe ozogamicina (GO) e, principalmente, o venetoclax: um inibidor de BCL-2, uma proteína que permite a sobrevida das células neoplásicas hematológicas (Di Nardo *et al.*, 2020; Kantarjian, 2024).

A relevância do venetoclax se atrela à sua associação com agentes hipometilantes, como a azacitidina, a decitabina e com o agente antimetabólito, não hipometilante, Citarabina em baixa dose (LDAC), que são consideravelmente menos tóxicos do que os regimes convencionais de quimioterapia, ampliando a possibilidade de tratamento e permitindo que pacientes recém-diagnosticados que não toleram a terapia padrão tenham acesso a uma alternativa terapêutica, evidenciando sua importância no tratamento da LMA (Pollyea *et al.,* 2021).

No Brasil, essa relevância também se evidencia pela publicação da Portaria SCTIE/MS N° 30, de 12 de junho de 2026, que incorporou o venetoclax em combinação com a azacitidina ao Sistema Único de Saúde (SUS)[3], representando um avanço nas opções terapêuticas disponíveis na rede pública de saúde (Brasil, 2026).

[3] Deve ser destacado que, consoante notas técnicas atualizadas do NATJUS/TRF3, o venetoclax não se encontra disponível à dispensação regular nos hospitais habilitados, contudo, o processo se encontra dentro da janela legal de implantação de 180 dias, ou seja, 12 de dezembro.

Diante desse contexto, esse estudo busca descrever o desenvolvimento do tratamento da Leucemia Mieloide Aguda (LMA), desde a quimioterapia convencional até as novas abordagens terapêuticas, analisando seus benefícios e limitações, com ênfase no uso do venetoclax em pacientes não elegíveis ao tratamento intensivo e sua incorporação ao Sistema Único de Saúde (SUS).

2. METODOLOGIA

O presente estudo consistiu em uma revisão narrativa da literatura, um estudo bibliográfico amplo, descritivo, qualitativo e interpretativo, com o objetivo de analisar o desenvolvimento do tratamento da Leucemia Mieloide Aguda (LMA), desde a quimioterapia convencional até as novas terapias alternativas, enfatizando o uso do venetoclax e destacando seus avanços clínicos, benefícios e limitações, bem como sua importância no cenário nacional.

A coleta de dados foi realizada em etapas sucessivas. Inicialmente, efetuou-se a busca dos artigos nas bases de dados eletrônicas PubMed, *Scientific Electronic Library Online*

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

(SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Google Acadêmico, entre outras fontes com informações provenientes de órgãos oficiais, como o Ministério da Saúde, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), no período de julho a outubro de 2026.

Foram usados descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings* (MeSH), combinados por meio dos operadores booleanos “AND” e “OR”, os quais são comandos usados para combinar palavras-chave em pesquisas de bancos de dados, internet ou programação, definindo como a informação deve ser filtrada. As estratégias de busca contemplaram, em português, inglês e espanhol, os seguintes termos e suas combinações: Leucemia Mieloide Aguda (LMA); Tratamento; Quimioterapia Convencional; Venetoclax.

A respeito dos critérios de inclusão e exclusão, foram incluídos na revisão estudos originais publicados na íntegra, contemplando ensaios clínicos, ensaios clínicos randomizados, estudos históricos, revisões científicas e documentos oficiais, que abordaram o desenvolvimento do tratamento da Leucemia Mieloide Aguda (LMA). Ademais, foram considerados elegíveis os artigos publicados nos idiomas português, espanhol e inglês, dentro do recorte temporal compreendido entre os anos de 1973 e 2026. Foram excluídos artigos de opinião, cartas ao editor, resumos de congressos, estudos duplicados entre as bases de dados e aqueles sem acesso ao texto completo.

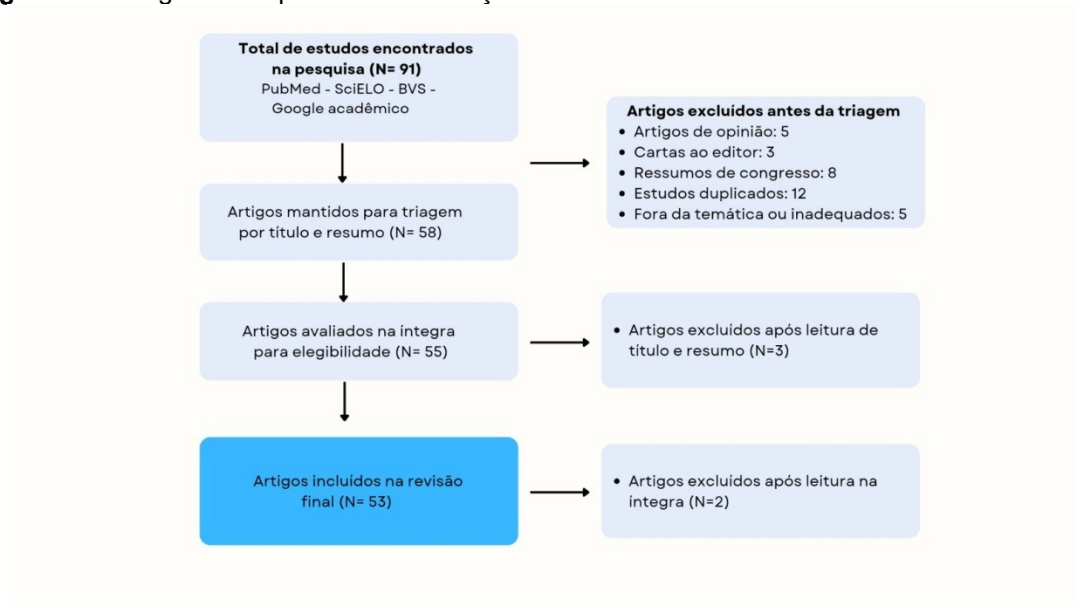
A triagem inicial foi realizada com base na leitura de títulos e resumos. Em seguida os artigos potencialmente elegíveis foram lidos na íntegra para verificar a aderência aos critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. A seleção foi conduzida pelas pesquisadoras, de forma independente, e eventuais divergências foram resolvidas por consenso.

Além disso, foram desconsideradas as publicações que não se enquadravam no período definido ou que não possuíam relação direta com o tema proposto. No processo de busca nas bases de dados, foram inicialmente identificados 91 artigos. Após a remoção de 33 estudos excluídos, restaram 58 para a etapa de triagem por título e resumo, da qual sete foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade.

Na fase de elegibilidade, 55 artigos foram lidos na íntegra, resultando na exclusão de 2 estudos por não contemplarem adequadamente o tema ou o delineamento fixado. Ao final, 53 artigos compuseram a amostra da revisão narrativa, conforme apresentado na Figura 1.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos



Fonte: Elaborado pelas autoras, 2026.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1. O tratamento da Leucemia Mieloide Aguda

Pesquisa realizada nos Estados Unidos descreve que, no início do século XX, pacientes idosos recém-diagnosticados com LMA recebiam apenas cuidados paliativos, geralmente realizados em centros acadêmicos, com o objetivo de promover atenção integral e humanizada a pacientes que não possuíam perspectiva de melhora (Medeiros *et al.*, 2015).

Na década de 1950 as opções terapêuticas ainda continuavam bastante restritas. A 6-mercaptopurina, um medicamento antineoplásico, se tornou peça central da terapia devido à falta de medicamentos eficazes, entretanto esse medicamento apresentou resultados insatisfatórios devido à compreensão limitada sobre a existência da capacidade da recuperação de células-tronco hematopoiéticas normais (Lichtman, 2013).

No início da década de 1960, ainda se utilizava a 6-mercaptopurina e outros três medicamentos: vincristina, prednisona e metotrexato como forma de tratamento, porém as taxas de remissão completa (RC) ainda eram de 20% a 30%, e as possibilidades de cura eram raras. Esse cenário impulsionou a introdução e a investigação de diferentes agentes quimioterápicos, dando início à terapia combinada e contribuindo para consolidação do regime 7+3 na década seguinte (Kantarjian, 2008; Urlu; Özcan, 2025).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

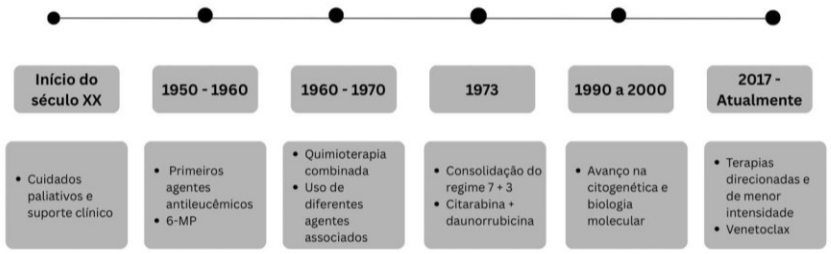
O início da década de 70 é marcado pela realização de uma série de estudos randomizados que avaliaram diferentes combinações. Um estudo publicado em 1973 por Yates *et al.* (1973) era baseado na administração de citarabina (Ara-c) por 7 dias em associação com uma antraciclina nos primeiros 3 dias. O estudo apresentou uma taxa de remissão completa de 63%, evidenciando o marco na evolução do tratamento da LMA. Esse estudo contribuiu para a consolidação do esquema posteriormente chamado “7+3” que permaneceu como base do tratamento para pacientes candidatos à quimioterapia intensiva nas últimas cinco décadas (Kantarjian et al., 2021; Yates et al., 1973).

As décadas seguintes se concentraram no aperfeiçoamento e na ampliação do conhecimento da doença, bem como o foco em novas estratégias terapêuticas e a descoberta do transplante de medula óssea como possível cura da doença. O início dos anos 2000 é moldado pelo progresso de novas tecnologias de biologia molecular e citogenética, advento que propiciou a compreensão da heterogeneidade genética da LMA, contribuindo para a criação de terapias direcionadas (Récher, 2021).

O progresso na pesquisa da LMA permitiu melhorias na capacidade prognóstica e no desenvolvimento de novas terapias selecionadas para as mutações da LMA. Nesse contexto, a partir de 2017 ocorreu uma evolução terapêutica: a Food and Drug Administration (FDA) aprovou novos agentes para diversas indicações em LMA, incluindo terapias direcionadas como o venetoclax, inibidores de FLT3, inibidores de IDH1 e outros. Essas terapias oferecem grande potencial para amplificar as alternativas de tratamento, principalmente em pacientes idosos que são inaptos à quimioterapia intensiva (Kantarjian, 2021).

A Figura 2 apresenta o desenvolvimento do tratamento da LMA, evidenciando seu progresso desde opções limitadas do início do século XX até seus avanços no século atual.

Figura 2. O desenvolvimento do tratamento da LMA



Fonte: Adaptado de Urlu; Özcan, 2025.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

3.2. A consolidação da quimioterapia intensiva

A Leucemia Mieloide Aguda (LMA) passou por uma gama diversificada de transformações no decurso do século XX. As primeiras tentativas de tratamento com medicamentos utilizavam substâncias com ação citotóxica, que demandavam reduzir a quantidade de células leucêmicas. A partir dessas experiências, a quimioterapia passou a ser utilizada de forma mais sistemática no tratamento das leucemias, dando início ao desenvolvimento de diferentes agentes antineoplásicos (Ortiz-Hidalgo, 2025).

Nas décadas seguintes, novos medicamentos foram estudados, entre eles os antimetabólitos. A citarabina (Ara-C) ganhou destaque por apresentar atividade contra as células leucêmicas e, posteriormente, passou a ser combinada com as antraciclinas, principalmente a daunorrubicina. A associação desses medicamentos trouxe resultados mais expressivos do que a utilização de agentes isolados e contribuiu para o desenvolvimento dos esquemas de quimioterapia combinada utilizados no tratamento da LMA (Kantarjian *et al.*, 2025; Urlu; Özcan, 2025).

Na década de 1970, a combinação entre citarabina e uma antraciclina foi consolidada no esquema conhecido como 7+3. Nesse protocolo, a citarabina é administrada durante sete dias, enquanto a antraciclina é utilizada nos três primeiros dias do tratamento. O objetivo dessa etapa é reduzir a quantidade de células leucêmicas e alcançar a remissão da doença. O 7+3 tornou-se, ao longo dos anos, uma das principais referências para a quimioterapia intensiva da LMA e permanece utilizado em pacientes que apresentam condições clínicas para receber esse tipo de tratamento (Kantarjian *et al.*, 2025; Roman-Diaz *et al.*, 2024).

Após a indução, passou-se a dar maior importância à continuidade do tratamento, uma vez que a remissão não significava necessariamente a eliminação de todas as células leucêmicas. Dessa forma, a terapia de consolidação foi incorporada com o objetivo de reduzir a possibilidade de retorno da doença. A citarabina em altas doses tornou-se uma das principais opções nessa etapa, especialmente para pacientes que apresentavam resposta à terapia de indução (Kantarjian *et al.*, 2025).

Com o passar dos anos, diferentes estudos buscaram melhorar os resultados obtidos com o esquema 7+3. Foram avaliadas alterações nas doses dos medicamentos, diferentes antraciclinas e outras combinações de quimioterápicos. Também foram desenvolvidos novos esquemas, como FLAG-IDA, além do CPX-351, uma formulação lipossomal que combina citarabina e daunorrubicina. Essas estratégias representaram tentativas de aumentar a eficácia do tratamento e atender a diferentes características dos pacientes com LMA (Kantarjian *et al.*, 2025; Roman-Diaz *et al.*, 2024).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

A análise dessas opções também evidencia que o aprimoramento da quimioterapia intensiva não depende só do desenvolvimento de novos esquemas, mas da identificação dos pacientes com maior probabilidade de responder a cada abordagem. A avaliação citogenética e molecular da LMA permite reconhecer alterações ligadas a distintos prognósticos e respostas terapêuticas.

Assim, a classificação de risco contribui para orientar as decisões clínicas, evitando que a escolha do tratamento se baseie exclusivamente na idade ou na capacidade física do paciente para tolerar a quimioterapia. Desse modo, a avaliação individualizada tornou-se parte importante do planejamento terapêutico da doença (Shimony; Stahl; Stone, 2025).

Apesar desses avanços, a quimioterapia convencional mostra limitações relacionadas principalmente à toxicidade e à tolerância ao tratamento. A mielossupressão pode prolongar a redução das células sanguíneas, aumentando o risco de infecções e hemorragias. Além disso, pacientes com idade avançada ou comorbidades podem apresentar maior dificuldade para tolerar esquemas intensivos. A resistência das células leucêmicas aos medicamentos e a ocorrência de recaídas também representam desafios para o controle da doença, demonstrando que os resultados terapêuticos dependem tanto das características da leucemia quanto das condições clínicas do paciente (Palmieri *et al.*, 2024; Shimony; Stahl; Stone, 2025).

Nesse sentido, a quimioterapia intensiva permanece uma opção importante para pacientes selecionados, mas não constitui a abordagem mais adequada para todos os casos de LMA. Nesse contexto, assume papel de destaque a escolha terapêutica que deve levar em conta as principais características moleculares da doença, as diversas comorbidades, os objetivos essenciais do tratamento e a probabilidade verdadeira de benefício clínico. Essa compreensão reforça a importância de individualizar a conduta, sobretudo diante das limitações dos protocolos convencionais.

Diante dessas limitações, os avanços no conhecimento dos mecanismos moleculares da leucemia favoreceram o desenvolvimento de alternativas terapêuticas, incluindo opções para pacientes que não apresentam condições clínicas para receber quimioterapia intensiva. Dessa forma, a compreensão das limitações da quimioterapia intensiva evidencia a necessidade de ampliar as possibilidades terapêuticas para a LMA. Nesse cenário, os avanços no conhecimento molecular da doença favoreceram o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas, entre as quais se destacam os inibidores de FLT3, gentuzumabe ozogamicina e o venetoclax, que apresentam importantes avanços na busca por tratamentos individualizados e direcionados (Shimony; Stahl; Stone, 2025).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

3.3. O surgimento das novas terapias alternativas

Segundo Kantarjian e colaboradores (2021), grande parte do desenvolvimento científico na área da Oncologia se deve principalmente à aprovação de medicamentos pela *Food and Drug Administration* (FDA). Nesse diapasão, a imprescindibilidade de desenvolver alternativas terapêuticas direcionadas a pacientes mais velhos ou que são considerados inelegíveis à quimioterapia tradicional, impulsionou a criação de novos fármacos, altamente utilizados como terapia-alvo por atuarem de maneira direta no que é concernente aos mecanismos moleculares e citogenéticos específicos da LMA (Kantarjian *et al.*, 2021).

Como destacado anteriormente, entre os avanços relacionados à evolução no tratamento da LMA, destacam-se os inibidores de FLT3, o gentuzumabe ozogamicina (GO) e o venetoclax.

Nesse contexto, a Tabela 1 apresenta os principais fármacos aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o tratamento da Leucemia Mieloide Aguda (LMA), destacando os seus mecanismos essenciais de ação e suas indicações clínicas pertinentes.

Tabela 1. Fármacos aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o tratamento da Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

MECANISMO	DROGA	INDICAÇÃO
Inibidores de FLT3	Gilteritinibe e Midostaurina	Gilteritinibe: Pacientes com LMA (R/R) com mutação no receptor de tirosina-quinase (FLT3) Midostaurina: Pacientes com LMA com mutação no receptor de tirosina-quinase (FLT3).
Inibidor de BCL-2	Venetoclax	Pacientes com a idade ≥ 75 anos ou que possuem comorbidades não elegíveis à quimioterapia intensiva.
Outros	GO	Gentuzumabe ozogamicina (GO): Pacientes com LMA recém-diagnosticada com CD33-positiva.

Fonte: Adaptado de Shimony; Stahl; Stone, 2025.

Deve ser destacado que as mutações no gene FLT3 são as variações genéticas mais comuns encontradas na Leucemia Mieloide Aguda (LMA), estando frequentemente associadas a um prognóstico desfavorável. Em 2017, a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou a midostaurina, um inibidor multiquinase, para o tratamento da LMA, seguido pelo gilteritinibe em 2018 (Zhao et al., 2022).

No Brasil, a midostaurina é indicada para pacientes adultos recém-diagnosticados com LMA, sendo administrada de forma oral e combinada à quimioterapia padrão de indução com

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

daunorrubicina e citarabina. Segundo a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), a terapia combinada mostrou-se tolerável mesmo em pacientes mais velhos.

Por outro lado, Hamil-Abdul et al. (2020) ressaltam que esses pacientes apresentaram maiores taxas de toxicidade cardíaca e de mortes durante a indução. Isso demonstra que a idade não deve ser considerada um fator de impedimento ao uso da midostaurina, e sim que o paciente deve possuir as condições clínicas necessárias para ser submetido ao tratamento.

Os autores enfatizam que os pacientes precisam ter um monitoramento mais rigoroso, com a realização constante de eletrocardiogramas e análises dos níveis séricos de eletrólitos (Hamil-Abdul *et al.*, 2020; Brasil, 2020).

Ao contrário da midostaurina, o gilteritinibe, outro inibidor da categoria, apesar de ter sido incluído no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS em 2022, não está incorporado ao Sistema Único de Saúde (SUS). Ele possui, no entanto, cobertura obrigatória pelos planos de saúde para pacientes adultos com LMA recidivada ou refratária ao tratamento inicial. De acordo com a Nota Técnica nº 0180 de 2025 emitida pelo Tribunal de Justiça de São Paulo, o gilteritinibe é uma monoterapia eficaz que, entretanto, quando associada à mutação no gene FLT3 com a presença de rearranjos KMT2A, não apresenta um prognóstico favorável (Brasil, 2022; São Paulo, 2025).

Concomitantemente ao desenvolvimento de tratamentos direcionados a alvos moleculares específicos, outras drogas foram integradas ao tratamento da LMA, como o gentuzumabe ozogamicina (GO). O GO é um anticorpo anti-CD33 combinado à toxina caliqueamicina, que se liga a células precursoras mieloides que manifestam CD33 e blastos mieloides leucêmicos (Oliai et al., 2025).

No centro deste panorama, os mesmos autores aduzem que, embora o fármaco possua um benefício clínico quando associado à quimioterapia intensiva, seus resultados mostram-se insatisfatórios em pacientes recém-diagnosticados com LMA e possuidores de atributos citogenéticos de alto risco. Não obstante, os autores ressaltam que, até o presente momento, ainda não existem evidências suficientes para se determinar com precisão a eficácia dessa combinação em pacientes com Leucemia Mieloide Aguda (LMA) recidivada ou refratária (Oliai *et al.*, 2025).

No cenário brasileiro, o gentuzumabe ozogamicina é indicado para terapia combinada à daunorrubicina e à citarabina, em pacientes que possuem 15 anos ou mais, com Leucemia Mieloide Aguda (LMA) primária CD33-positiva não tratada de maneira prévia. A ANVISA destaca que existem evidências clínicas conclusivas no que diz respeito à eficácia do GO combinado com a daunorrubicina e a citarabina. Entretanto, reações adversas como hemorragia e infecção foram

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

observadas com maior frequência quando comparadas à daunorrubicina combinada à citarabina isoladamente (Brasil, 2021).

Outro ponto negativo em relação ao GO está relacionado ao fato de ele, apesar de ser aprovado pela ANVISA, não ser fornecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS), conforme informado pelo Tribunal Regional Federal da 3ª Região mediante a Nota Técnica nº 555393. Além disso, é destacado que o GO pode ser objeto de cobertura na rede privada, conforme avaliação de rol e diretrizes vigentes (Brasil, 2026).

Aprovado pela FDA em 2018, o venetoclax representa um avanço importante no tratamento da LMA quando combinado a agentes hipometilantes (azacitidina e decitabina) ou à citarabina em baixa dose, visto que essa associação atua tanto sobre a maior parte das células leucêmicas, quanto sobre as células-tronco leucêmicas (Hu *et al.*, 2023).

No Brasil, o venetoclax foi regulamentado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) também no ano de 2018, sendo indicado para o tratamento de pacientes adultos recém-diagnosticados com LMA e inelegíveis à quimioterapia convencional. Em 2026, a combinação do venetoclax com a azacitidina foi incorporada ao Sistema Único de Saúde (SUS), representando um marco no que é inerente à ampliação das alternativas terapêuticas disponíveis na rede pública de saúde (Brasil, 2026).

Quando se trata da panorâmica dos mais relevantes inibidores da enzima isocitrato desidrogenase (IDH1) mutada, os aprovados para uso clínico são o ivosidenibe, o olutasidenibe e o vorasidenibe (inibidor duplo de IDH1/IDH2). Deve ser dito que esses fármacos são terapias-alvos orais que obstam a enzima IDH1 mutada, entravando a produção anômala do oncometabólito 2-hidroxiglutarato (2-HG) e permitindo que as células voltem a se diferenciar normalmente (Watts, 2026).

Tabela 2. Inibidores de IDH aprovados para uso clínico

Medicamento	Nome Comercial	Alvo	Principais Indicações	Status no Brasil (ANVISA)
Ivosidenibe	Tibsovo®	IDH1	Leucemia Mieloide Aguda (LMA), Colangiocarcinoma avançado e Síndrome Mielodisplásica (SMD)	**Aprovado** para colangiocarcinoma e LMA (primeira linha com azacitidina ou recidivada/refratária)
Olutasidenibe	Rezlidhia®	IDH1	Leucemia Mieloide Aguda (LMA) recidivada ou refratária	Aprovado nos EUA (FDA); sem registro ativo na ANVISA
Vorasidenibe	Voranigo®	IDH1 e IDH2	Gliomas difusos de baixo grau (astrocitoma e oligodendroglioma) com mutação IDH	**Aprovado** para gliomas de baixo grau IDH-mutados

Fonte: Adaptado de Watts, 2026.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

3.4. O venetoclax

A família de proteínas BCL-2 é responsável por regular a via apoptótica intrínseca que participa do controle da morte celular programada. Quando a via apoptótica é ativada, a membrana externa da mitocôndria (MOMP) se torna permeável, permitindo que ocorra a liberação do citocromo c e a ativação de uma cascata de caspases, levando à degradação e à morte celular. A proteína BCL-2 tem a função de impedir a liberação do citocromo c e de proteger as células da apoptose. Em pacientes com LMA ocorre a superexpressão dessa proteína, ocasionando a resistência à apoptose (morte) das células cancerígenas (Garciaz *et al.,* 2021; Hu *et al.,* 2023).

O venetoclax é um medicamento mimético de BH3 que tem como alvo específico a proteína de linfoma-2 de células B (BCL-2). Nesse contexto, ele atua inibindo a proteína antiapoptótica BCL-2, impedindo que ela bloqueie a apoptose. Dessa forma o venetoclax favorece a atividade das principais proteínas efetoras pró-apoptóticas, Bax e Bak, que atuam promovendo a permeabilização da membrana externa mitocondrial (MOMP) e ativando a via intrínseca com consequente liberação do citocromo c e a ativação das caspases, permitindo que ocorra o processo de morte celular programada (Garciaz *et al.,* 2021).

Entretanto, sua ação não se restringe às células leucêmicas; um dos efeitos adversos mais comuns do venetoclax está relacionado à neutropenia devido à dependência dos precursores dos neutrófilos pela proteína BCL-2 (Di Pasqua *et al.*, 2024; Nachmias *et al.,* 2024; Nwosu *et al.*, 2024).

A princípio, o desenvolvimento clínico inicial do venetoclax foi direcionado ao tratamento de pacientes com Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) recidivada ou refratária. Conforme avanços promissores nos estudos clínicos, o inibidor de BCL-2 teve sua indicação ampliada para o tratamento de pacientes recém-diagnosticados com LMA, considerados não elegíveis à terapia convencional baseada em doses de citarabina e antraciclina (DiNardo *et al.*, 2020; Karr e Roeker, 2023).

Inicialmente, o ensaio clínico feito para avaliar a eficácia do venetoclax no tratamento da LMA, buscou avaliar seu uso como monoterapia. Esse escalonamento rápido (diário) foi utilizado em protocolos iniciais de fase I/II (como estudos em LMA recidivada/refratária ou linfomas não-Hodgkin em monoterapia) para atingir rapidamente a dose-alvo de 800 mg/dia, com o escopo de prevenir a Síndrome de Lise Tumoral (SLT), com possibilidade de escalonamento até 1.200 mg na ausência de resposta. Ressalta-se que o venetoclax de forma isolada apresentou uma taxa de resposta de apenas 19%, indicando um prognóstico insatisfatório (DiNardo e Konopleva, 2021).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Nesse contexto, os ensaios VIALE-A e VIALE-C analisaram a efetividade do venetoclax em combinação com a azacitidina e do venetoclax combinado à citarabina em baixa dose (LDAC), respectivamente. No VIALE-A, a sobrevida de 14,7 meses foi observada com venetoclax + azacitidina, comparada a 9,6 meses com azacitidina isolada. No VIALE-C, os valores de 8,4 e 4,1 meses correspondem ao acompanhamento adicional de seis meses, pois a análise primária não atingiu o desfecho de sobrevida global estatisticamente significativo.

Dessa forma, a combinação do venetoclax com agentes hipometilantes, tais como azacitidina, decitabina e o agente antimetabólito citarabina em baixa dose, proporcionou uma melhor sobrevida global para pacientes idosos. Outrossim, Hu et al. (2023) destacam que o venetoclax possui um prognóstico favorável em relação às taxas de sobrevivência e de remissão completa de pacientes englobados em diferentes grupos de risco, com diferentes subtipos de LMA (DiNardo e Konopleva, 2021; Hu *et al.*, 2023).

Os autores afirmam ainda que, apesar de o venetoclax possuir um perfil de tolerabilidade promissor como monoterapia, ele apresenta certas limitações quanto à eficácia em pacientes com perfis de alto risco, evidenciando a importância da sua associação a outros agentes terapêuticos (Hu *et al.*, 2023).

A associação entre venetoclax e azacitidina apresenta uma maior probabilidade de remissão completa (RC) e remissão completa com recuperação hematológica incompleta (RCi), além de redução significativa das taxas de mortalidade quando comparada à citarabina em baixa dose em pacientes adultos recém-diagnosticados com LMA. A associação do venetoclax com a azacitidina apresenta resultados superiores à monoterapia devido aos dois medicamentos agirem em sinergia biológica, atacando ao mesmo tempo as defesas de sobrevivência e o metabolismo energético das células leucêmicas, principalmente na LMA (Li et al., 2023).

O estudo de Li *et al.* (2023) afirma que as combinações com o venetoclax evidenciam prognósticos muito mais favoráveis comparado às terapias convencionais e aos cuidados paliativos. Outros aspectos vantajosos acerca do uso do venetoclax em combinação a agentes hipometilantes incluem: impactos positivos no controle dos sintomas e no funcionamento físico dos pacientes idosos, bem como a preservação da qualidade de vida destes (Li *et al.*, 2023; Pratz *et al.*, 2022).

A resistência ao venetoclax é decorrente de mecanismos genéticos, funcionais, celulares e microambientais que obstam a apoptose das células tumorais. Entre as principais limitações associadas ao uso do venetoclax, destacam-se eventos adversos como trombocitopenia de grau 3 ou superior, neutropenia, neutropenia febril e náuseas.

Adicionalmente, conforme descrito na literatura, os pacientes também podem apresentar quadros de leucopenia, anemia e pneumonia. Essas manifestações evidenciam a importância

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

do acompanhamento clínico durante o tratamento. Outro ponto limitante refere-se ao elevado custo dos tratamentos que combinam o venetoclax à decitabina e à citarabina em baixa dose, visto que somente a combinação com a azacitidina está disponível pelo SUS (Pratz *et al.*, 2022; Wei *et al.*, 2024).

Os grupos que apresentam maior benefício clínico ao venetoclax são pacientes com Leucemia Mieloide Aguda (LMA) inelegíveis à quimioterapia intensiva e pacientes com Leucemia Linfocítica Crônica (LLC), variando conforme o perfil molecular e genético. Em suma, ainda que os estudos clínicos a respeito do venetoclax apresentem algumas limitações, é importante destacar que ele permanece sendo uma importante alternativa no tratamento de pacientes com LMA inelegíveis à quimioterapia. Dessa forma, os resultados observados na literatura demonstram que o venetoclax em associação a outros agentes, especialmente à azacitidina, possui benefícios clínicos relevantes, ampliando as possibilidades de tratamento para esse grupo de pacientes.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O desenvolvimento do tratamento da Leucemia Mieloide Aguda (LMA) demonstra como o conhecimento sobre a doença contribuiu para o desenvolvimento de diferentes estratégias terapêuticas. A quimioterapia convencional, especialmente o protocolo 7+3, continua sendo uma opção importante para pacientes que apresentam condições clínicas para receber o tratamento intensivo. Entretanto, sua toxicidade, o risco de complicações decorrentes da mielossupressão e a possibilidade de recidiva mostram que essa abordagem possui limitações, principalmente para pacientes idosos ou com comorbidades.

O avanço das pesquisas gerou novas opções para o tratamento da LMA, entre elas os inibidores de FLT3, o gentuzumabe ozogamicina, direcionado ao CD33 e o venetoclax. Entre essas alternativas o venetoclax se destaca por atuar sobre a proteína BCL-2 e favorecer a morte das células leucêmicas. Quando associado à azacitidina, este representa uma opção relevante para pacientes não elegíveis à quimioterapia intensiva, oferecendo benefícios ligados à remissão da doença e à sobrevida. Contudo, efeitos adversos, como neutropenia e trombocitopenia, além da chance de resistência ao tratamento, reforçam a necessidade de acompanhamento clínico e mostram que essa terapia também apresenta limitações.

No Brasil, a incorporação do venetoclax associado à azacitidina ao Sistema Único de Saúde (SUS), em 2026, representa um avanço para o acesso ao tratamento de pacientes que não podem receber quimioterapia intensiva. Assim, o estudo evidencia que não existe uma única abordagem adequada para todos os pacientes com LMA, sendo necessário considerar as

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

condições clínicas e as características da doença na escolha terapêutica. Enquanto a quimioterapia convencional permanece relevante para pacientes elegíveis, a combinação de venetoclax e azacitidina amplia as opções disponíveis para aqueles que não toleram o tratamento intensivo.

REFERÊNCIAS

BAZINET, A.; KANTARJIAN, H. M. Moving toward individualized target-based therapies in acute myeloid leukemia. ***Annals of Oncology***, v. 34, n. 2, p. 141-151, fev. 2023. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.11.004

BOULIGNY, I. M.; MAHER, K. R.; GRANT, S. Mechanisms of myeloid leukemogenesis: Current perspectives and therapeutic objectives. ***Blood reviews***, v. 57, art. 100996, 2023. DOI: https://doi.org/10.1016/j.blre.2022.100996.

BRASIL. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde - ciclo 2019/2020 (Midostaurina), 2020.

BRASIL. Agência Nacional de Saúde Suplementar. ANS atualiza rol de procedimentos: Medicamento para leucemia é incluído à lista de coberturas obrigatórias, 06 jul. 2022.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Mylotarg® (gentuzumabe ozogamicina): nova indicação. Brasil: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 01 fev. 2021.

BRASIL. Comissão Nacional para a Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec). Venetoclax em combinação com azacitidina para o tratamento de pacientes adultos com leucemia mielóide aguda recém-diagnosticada e inelegível à quimioterapia intensiva. Brasília, Distrito Federal, 2026.

BRASIL. Instituto Nacional de Câncer (INCA). SUS incorpora novo tratamento para Leucemia Mieloide Aguda: Decisão é baseada em evidências científicas avaliadas pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, 15 jun. 2026.

BRASIL. Tribunal Regional Federal da 3ª Região. Nota Técnica nº 555393: gentuzumabe ozogamicina. Brasília: Distrito Federal, 10 ago. 2026.

CARRARO, C. *et al.* Perfil sociodemográfico da mortalidade por leucemia mieloide aguda nas regiões do Brasil: um estudo ecológico. ***Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção*****,** v. 16, 16 mar. 2026. DOI: 10.17058/reci.v16i.20616.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

DINARDO, C. D.; KONOPLEVA, M. Y. A venetoclax bench-to-bedside story. ***Nature Cancer***, v. 2, n. 1, p. 3-5, jan. 2021. DOI: 10.1038/s43018-020-00165-6.

DINARDO, C. D. *et al.* Molecular patterns of response and treatment failure after frontline venetoclax combinations in older patients with AML. ***Blood, v. 135, n. 11, p. 791-803***, 12 mar. 2020. DOI: 10.1182/blood.2019003988.

DI PASQUA, L. G. *et al.* Venetoclax-related neutropenia in leukemic patients: A comprehensive review of the underlying causes, risk factors, and management. ***Pharmaceuticals*****,** v. 17, n. 4, art. 484, 10 abr. 2024. DOI: 10.3390/ph17040484.

FOUCAR, K. *et al.* Guide to the diagnosis of myeloid neoplasms: A bone marrow pathology group approach. ***American Journal of Clinical Pathology***, v. 160, n. 4, p. 365-393. 30 out. 2023. DOI: 10.1093/ajcp/aqad069.

GARCIAZ, S. *et al.* Venetoclax in Acute Myeloid Leukemia: Molecular Basis, Evidences for Preclinical and Clinical Efficacy and Strategies to Target Resistance. ***Cancers,*** v. 13, n. 22, 8 nov. 2021. DOI: 10.3390/cancers13225608.

GUIJARRO, F. *et al.* Novel tools for diagnosis and monitoring of AML. ***Current Oncology*****,** v. 30, n. 6, p. 5201-5213, 23 mai. 2023. DOI:10.3390/curroncol30060395.

HAMIL-ABDUL, N. A. *et al.* Midostaurin in acute myeloid leukemia: current evidence and practical considerations in routine clinical use. ***Minerva Medica****,* v. 111, n. 5, p. 443-54, out. 2020. DOI: 10.23736/s0026-4806.20.07014-7.

HU, G. *et al.* Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation can improve the prognosis of high-risk pediatric t (8; 21) acute myeloid leukemia in first remission based on MRD-guided treatment. ***BMC cancer***, v. 20, n. 1, p. 553, 15 jun. 2020. DOI: 10.1186/s12885-020-07043-5.

HU, M. *et al.* Venetoclax in adult acute myeloid leukemia. ***Biomedicine & Pharmacotherapy***, v. 168, art. 115820, dez. 2023. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115820.

KANTARJIAN, H. M. *et al.* Acute myeloid leukemia: current progress and future directions. ***Blood Cancer Journal****,* v. 11, n. 2, art. 41, 22 fev. 2021. DOI: 10.1038/s41408-021-00425-3.

KANTARJIAN, H. M. *et al.* Acute myeloid leukemia management and research in 2025**.** ***CA: A Cancer Journal for Clinicians****,* v. 75, n. 1, p. 46-67, 2025. DOI: 10.3322/caac.21873.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

KANTARJIAN, H. M. *et al.* Acute myeloid leukemia: historical perspective and progress in research and therapy over five decades. ***Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia, v. 21, n. 9***, p. 580-597, 29 mai. 2021. DOI: 10.1016/j.clml.2021.05.016.

KANTARJIAN, H. M. *et al.* Current status and research directions in acute myeloid leukemia. ***Blood Cancer Journal*****,** 19 set. 2024. DOI: 10.1038/s41408-024-01143-2.

KANTARJIAN, H. M. *et al.* Therapeutic advances in leukemia and myelodysplastic syndrome over the past 40 years. ***Cancer*****,** v. 113, n. 7, p. 1933-1952, 2008. DOI: 10.1002/cncr.23655.

KARR, M.; ROEKER, L. A History of Targeted Therapy Development and Progress in Novel–Novel Combinations for Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ***Cancers*****,** v. 15, n. 4, art. 1018, 06 fev. 2023. DOI: 10.3390/cancers15041018.

LICHTMAN, M. A. A historical perspective on the development of the cytarabine (7 days) and daunorubicin (3 days) treatment regimen for acute myelogenous leukemia: 2013 the 40th anniversary of 7+3. ***Blood Cells Molecules and Diseases****,* v. 50, n. 2, p. 119-130, fev. 2013. DOI: 10.1016/j.bcmd.2012.10.005.

LI *et al.* Comparative Efficacy of Venetoclax-Based Combination Therapies and Other Therapies in Treatment-Naive Patients With Acute Myeloid Leukemia Ineligible for Intensive Chemothe*rapy: A Network Meta-Analysis.* ***Value in Health***, v. 26, n. 12, p. 1689-1696, dez. 2023. DOI: 10.1016/j.jval.2023.09.001.

LIU, H. Emerging agents and regimens for AML. ***Journal of hematology & oncology*****,** v. 14, n. 1, p. 49, 23 mar. 2021. DOI: 10.1186/s13045-021-01062-w.

LOPES, L. P. *et al.* Abordagens do tratamento da leucemia mieloide aguda: revisão integrativa / Approaches to treatment of acute myeloid leukemia: integrative review. ***Brazilian Journal of Development****,* v. 8, n. 2, 07 fev. 2022. DOI: 10.34117/bjdv8n2-077.

MCMAHON, C. M. Beyond conventional 7+3 in acute myeloid leukemia. ***Blood*****,** v. 145, n. 17, p. 1831-1832, 24 abr. 2025. DOI: 10.1182/blood.2025028442.

MEDEIROS, B. C. et al. Big data analysis of treatment patterns and outcomes among elderly acute myeloid leukemia patients in the United States. ***Ann Hematol****,* v. 94, n. 7, p. 1127-1138, mar. 2015. DOI: 10.1007/s00277-015-2351-x.

MORAIS, R. V. de. *et al.* Epidemiological evaluation and survival of children with acute myeloid leukemia. ***Jornal de Pediatria***, v. 97, n. 2, p. 204-210, 2021. DOI: 10.1016/j.jped.2020.02.003.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

MOTA-RIBEIRO, K. *et al.* Tendências na incidência e mortalidade de leucemias agudas e crônicas no Brasil: desafios e avanços ao longo de três décadas. ***Ecancer****,* v. 20, art. 2106, 03 abr. 2026. DOI: 10.3332/ecancer.2026.2106.

NACHMIAS, B. *et al.* Venetoclax resistance in acute myeloid leukaemia-Clinical and biological insights. ***British journal of haematology***, v. 204, n. 4, p. 1146-1158, abr. 2024. DOI: 10.1111/bjh.19314.

NWOSU, G. O. *et al.* Venetoclax therapy and emerging resistance mechanisms in acute myeloid leukaemia. ***Cell Death & Disease*****,** v. 15, art. 413, 12 jun. 2024. DOI: 10.1038/s41419-024-06810-7.

OLIAI, C. *et al.* CPX-351 plus gemtuzumab ozogamicin for relapsed/refractory acute myelogenous leukemia: a University of California Hematologic Malignancies Consortium trial. ***Leukemia & Lymphoma****,* v. 66, n. 4, p. 773-779, abr. 2025. DOI: 10.1080/10428194.2024.2438809.

ORTIZ-HIDALGO, C. History of leukemia, revisited. ***Current Oncology Reports***, v. 27, n. 4, p. 472-482, 19 mar. 2025. DOI: 10.1007/s11912-025-01658-2

PALMIERI, R. *et al.* Literature review and expert opinion on the treatment of high-risk acute myeloid leukemia in patients who are eligible for intensive chemotherapy. ***Frontiers in Oncology****,* v. 14, art. 1367393, 20 fev. 2024. DOI: 10.3389/fonc.2024.1367393.

PERU. Instituto Nacional de Salud. Venetoclax más azacitidina para el tratamiento de adultos con leucemia mieloide aguda recién diagnosticada no candidatos a quimioterapia intensiva. Lima: Instituto Nacional de Salud, 2026.

POLLYEA, D. A. *et al.* The Intriguing Clinical Success of BCL-2 Inhibition in Acute Myeloid Leukemia. ***Annual Review of Cancer Biology, v. 5, p. 277-289, mar. 2021***. DOI:10.1146/annurev-cancerbio-060220-124048.

PRATZ, K. W. *et al.* Venetoclax combinations delay the time to deterioration of HRQoL in unfit patients with acute myeloid leukemia. *Blood Cancer journal*, v. 12, n. 4, art. 71, 20 abr. 2022. DOI: 10.1038/s41408-022-00668-8.

RÉCHER, C. The beginning of a new therapeutic era in acute myeloid leukemia. ***eJHaem***, v. 2, n. 4, p. 823-833, nov. 2021. DOI: 10.1002/jha2.252.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

ROMAN-DIAZ, J. L.; VAZQUEZ-MARTINEZ, M.; KHIMANI, F. New approaches for the treatment of AML beyond the 7+3 regimen: current concepts and new approaches. ***Cancers*****,** v. 16, n. 3, art. 677, 5 fev. 2024. DOI: 10.3390/cancers16030677.

SÃO PAULO. Tribunal de Justiça. Nota Técnica nº 0180/2025: gilteritinibe. São Paulo: Tribunal de Justiça, 30 jan. 2025.

SHIMONY, S.; STAHL, M.; STONE, R. M. Acute Myeloid Leukemia: 2025 Update on Diagnosis, Risk-Stratification, and Management. ***American Journal of Hematology***, v. 100, n. 5, p. 860-891, mai. 2025. DOI: 10.1002/ajh.27625.

URLU, S. M.; ÖZCAN, M. Acute myeloid leukemia: a brief historical perspective of AML treatment. ***Hematology*****,** v. 30, n. 1, art. 2539528, 23 set. 2025. DOI: 10.1080/16078454.2025.2539528.

VAKITI, A.; REYNOLDS, S. B.; MEWAWALLA, P. Acute Myeloid Leukemia. In: Statpearls [Internet]. ***Treasure Island****: StatPearls Publishing*, 2024.

VENDITTI, A. *et al.* Outcomes of patients treated with venetoclax plus azacitidine versus azacitidine alone stratified by advanced age and acute myeloid leukemia composite model. ***Leukemia*****,** v. 39, n. 11, p. 2697-2707, nov. 2025. DOI: 10.1038/s41375-025-02730-3.

WATTS, J. M. *et al.* Matching-Adjusted- Indirect Comparison of Olutasidenib and Ivosidenib in Isocitrate Dehydrogenase 1-Mutated- Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. **Advances in therapy**, v. 43, n. 4, p. 1802-1815, abr. 2026. DOI: 10.1007/s12325-026-03522-6.

WEI, M. Y. *et al.* The efficacy and safety of venetoclax combined with demethylating agents in elderly patients with acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. ***European review for medical and pharmacological sciences***, v. 28, n. 5, p. 1837-1846, mar. 2024. DOI: 10.26355/eurrev_202403_35597.

YATES, J. W. *et al.* Cytosine arabinoside (NSC-63878) and daunorubicin (NSC-83142) therapy in acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer Chemotherapy Reports*, v. 57, n. 4, p. 485-488, 1973.

ZHAO, J. C. *et al.* A review of FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia. Blood Reviews, v. 52, art. 100905, mar. 2022. DOI: 10.1016/j.blre.2021.100905.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.