



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
NÚCLEO DE PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TRANSLACIONAL

DEIVIDE DE SOUSA OLIVEIRA

**MODELO PROGNÓSTICO COMBINADO BASEADO EM MARCADORES
CLÍNICOS E MOLECULARES PARA PREDIÇÃO DE DESFECHOS NA
LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA NO ESTADO DO CEARÁ**

FORTALEZA

2025

DEIVIDE SOUSA OLIVEIRA

**MODELO PROGNÓSTICO COMBINADO BASEADO EM MARCADORES
CLÍNICOS E MOLECULARES PARA PREDIÇÃO DE DESFECHOS NA
LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA NO ESTADO DO CEARÁ**

Dissertação apresentada ao Programa de PósGraduação em Medicina Translacional da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Medicina Translacional.

Orientadora: Profa Dr.^a Caroline de Fátima Aquino Moreira Nunes

FORTALEZA

2025

DEIVIDE SOUSA OLIVEIRA

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

O46m Oliveira, Deivide de Sousa.

Modelo prognóstico combinado baseado em marcadores clínicos e moleculares para predição de desfechos na leucemia mielóide crônica no estado do Ceará / Deivide de Sousa Oliveira. – 2025.

138 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional, Fortaleza, 2025.

Orientação: Profa. Dra. Caroline de Fátima Aquino Moreira Nunes.

1. Leucemia Mieloide Crônica. 2. Inibidores de Tirosina-Quinase. 3. Escore Prognóstico.
4. Sobrevida. I. Título.

CDD 610

**MODELO PROGNÓSTICO COMBINADO BASEADO EM MARCADORES
CLÍNICOS E MOLECULARES PARA PREDIÇÃO DE DESFECHOS NA
LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA NO ESTADO DO CEARÁ**

Dissertação apresentada ao Programa de PósGraduação em Medicina Translacional da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Medicina Translacional.

Orientadora: Profa Dr.^a Caroline de Fátima Aquino Moreira Nunes

Aprovada em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Caroline Aquino Moreira Nunes (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará

Profa. Dra. Ana Virginia van Den Berg,
Instituição: Universidade Federal do Pará, PA.

Prof. Dr. André Salim Khayat,
Instituição: Universidade Federal do Pará, PA.

FORTALEZA

2025

DEDICATÓRIA

*Aos meus pais, minha tia e minha prima, aos meus amigos,
Aos meus sonhos perdidos.*

AGRADECIMENTOS

À minha mãe e ao meu pai que, ao seu modo, tentaram ser os melhores para mim, mesmo em tantos momentos de dificuldade e de dor. À minha tia Vanda e à minha prima Bruna por serem parte de minha existência desde tanto tempo. À dona Elizabeth por ter sido minha protetora e guardiã em tantas vezes que eu não tinha ninguém, por ter sido minha única família por tanta tempo.

Ao Dr. Herivaldo, talvez a pessoa mais próxima da iluminação que encontrei. Sua paz serena, a mansidão constante e a dedicação silenciosa ao outro foram — e continuam sendo — lições profundas. À época, meus olhos ainda eram cegos; hoje compreendo que cada gesto seu era, antes de tudo, um ensinamento. Tento seguir o caminho que você deixou, mas a caminhada tem sido muito, muito árdua sem a sua presença...

À minha orientadora, Dra. Caroline Aquino, que me acolheu quando eu tanto precisava, trazendo luz naquela cinzenta tarde de uma segunda-feira de 2023, quando as janelas do apartamento sussurravam tão alto... Sua presença não foi apenas acadêmica: foi um gesto transformador, quase revolucionário, que alterou o curso da minha vida e que devolveu os sonhos que esqueci ter sonhado antes. Não há palavras que alcancem essa gratidão! Nem se me fossem dadas onze novas vidas, seria capaz de retribuir!

Aos meus amigos do grupo de pesquisa que, seguindo nossa orientadora, se tornaram parte total da minha vida e exemplos a serem seguidos. Gostaria de agradecer a Igor, a Karol, a Isabelle, a Leidivan, a Guilherme, a Caio e, especialmente, a Bea e a Flávia, que está no Canadá. Fico sempre impressionado e maravilhado com a competência e o brilhantismo de vocês. Tenho muito orgulho de ter amigos tão brilhantes!

Aos meus amigos extra-mestrado — Gisa, Dami, Ednardo, Paulo, Paula, Fabi, Livia e tantos outros que caminha(ra)m comigo — por serem parte essencial da minha história e o tesouro mais valioso que a vida me permitiu guardar até aqui. Sou grato por cada gesto, cada conversa, cada presença, cada experiência que tivemos.

Às agências de fomento CNPq, Funcap e Capes, cuja confiança tornou possível este projeto — não apenas como empreendimento acadêmico, mas como ponte entre ciência e vida.

Ao Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM), que não apenas abriu suas portas, mas me acolheu como espaço de descoberta e de aprendizado.

Aos pacientes cujos dados clínicos e laboratoriais foram utilizados para produzir essa pesquisa. São eles a razão de cada passo, o impulso para produzir algo que os possa ajudar. Espero que os dados compilados aqui possam ajudar.

Ao Universo, onde tenho morada, onde tenho amado, tenho sorrído, tenho chorado, tenho sonhado, onde, enfim, tenho desejado estar.

EPÍGRAFE

अभित्तिराणं करोथ कल्याणे
पापा चित्तं निवारये।
दण्डानि हि कुतो पुण्णानि
पापस्मिं रमति मनो ॥ ११६ ॥

*Pratica rapidamente o bem e refreia a mente do mal;
pois, sendo lento, de onde virão os méritos,
se a mente encontra deleite em ser má?
(Dharmapada, 116, século I a.C.)*

さまざまな

影もうつりし

水の綾

Tantas formas de sombras
refletidas sem cessar —
espelhos de água.
(Masumi Kato, 1825)

若不先放下自我，何以成就真我？

Se não abandonares primeiro o eu que te prende, como alcançarás o teu eu verdadeiro?
(Tao Te Ching, século VI a.C.)

RESUMO

A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma neoplasia mieloproliferativa caracterizada pela translocação $t(9;22)(q34;q11)$, originando o gene de fusão *BCR::ABL1* e promovendo ativação constitutiva de tirosina-quinase. Embora os inibidores de tirosina-quinase (ITQs) tenham transformado o manejo terapêutico da doença, persistem desafios relacionados à escolha inicial, resistência, monitoramento molecular e estratificação de risco. O presente estudo é retrospectivo e observacional, incluindo 176 pacientes diagnosticados entre 2006 e 2024 em um centro de referência no Ceará, Brasil, analisando dados clínicos, laboratoriais e moleculares, além dos escores EUTOS, ELTS e do escore composto B2E, que integra BCR0, EUTOS e ELTS. Foram aplicadas regressão logística para predição de resposta molecular precoce, Kaplan–Meier para avaliação da sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP), e regressão de Cox para análise multivariada. A mediana de idade foi 45,9 anos, com predomínio de casos em fase crônica e carga tumoral inicial elevada (BCR0 mediano 92%). Mais da metade necessitou segunda linha por falha ou intolerância, sobretudo nilotinibe. A progressão da LMC foi a principal causa de óbito, refletindo resistência terapêutica como determinante prognóstico central. O BCR0 apresentou o melhor desempenho na predição de resposta precoce (AUC 0,763), superando EUTOS e ELTS. O escore B2E demonstrou desempenho superior na predição de resposta precoce (AUC 77,5%) e maior acurácia quando $CD34^+ > 1\%$, sugerindo influência dessa variável sobre o risco basal. Na análise de sobrevida, $EUTOS > 87$ associou-se a pior SG ($p=0,014$) e SLP ($p=0,023$), enquanto $B2E > 2$ associou-se a pior SG ($p=0,019$), sem impacto significativo sobre a SLP. Na regressão de Cox, ELTS foi associado a maior mortalidade (HR 1,62; $p=0,047$), enquanto B2E perdeu significância após ajuste. Os achados reforçam que a integração de marcadores moleculares e clínicos aprimora a estratificação de risco e pode orientar decisões terapêuticas em contextos heterogêneos de acesso.

Palavras-chave:

Leucemia Mieloide Crônica; Inibidores de Tirosina-Quinase; Escore Prognóstico; Sobrevida;

Abstract

Chronic myeloid leukaemia (CML) is a myeloproliferative neoplasm characterised by the t(9;22)(q34;q11) translocation, which generates the *BCR::ABL1* fusion gene and drives constitutive tyrosine-kinase activation. Although tyrosine-kinase inhibitors (TKIs) have transformed therapeutic management, challenges persist regarding first-line drug selection, resistance, molecular monitoring, and risk stratification. This retrospective observational study included 176 patients diagnosed between 2006 and 2024 at a reference centre in Ceará, Brazil, incorporating clinical, laboratory, and molecular data alongside the EUTOS and ELTS scores and a composite score (B2E) integrating BCR0, EUTOS and ELTS. Logistic regression was applied to predict early molecular response, Kaplan–Meier methods estimated overall survival (OS) and progression-free survival (PFS), and multivariate prognostic analysis was conducted using Cox regression. The median age was 45.9 years, with predominance of patients diagnosed in the chronic phase and high initial tumour burden (median BCR0 92%). More than half required second-line therapy due to treatment failure or intolerance, mainly nilotinib. Disease progression was the leading cause of death, highlighting therapeutic resistance as a central prognostic determinant. BCR0 demonstrated the strongest performance in predicting early molecular response (AUC 0.763), outperforming EUTOS and ELTS. The B2E score showed superior predictive accuracy (AUC 77.5%), particularly among patients with CD34⁺>1%, suggesting that this progenitor-cell phenotype modifies baseline risk. In survival analyses, EUTOS>87 was associated with worse OS (p=0.014) and PFS (p=0.023), while B2E>2 correlated with poorer OS (p=0.019) but not PFS. In multivariate Cox regression, ELTS was associated with higher mortality (HR 1.62; p=0.047), whereas B2E did not retain significance after adjustment. These findings indicate that integrating molecular and clinical markers enhances risk stratification and may inform therapeutic decision-making in settings with heterogeneous access to advanced diagnostics and targeted therapies.

Keywords:

Chronic Myeloid Leukaemia; Tyrosine Kinase Inhibitors; Prognosis Score ; Survival;

LISTA DE FIGURAS

Figura	Título	Página
1	Evolução das Publicações sobre LMC (1920–2025)	20
2	Distribuição Etária dos Subtipos de Leucemia (%)	22
3	Proporção de LMC entre Leucemias por Estado no Brasil	23
4	Cobertura de Serviços Oncológicos para LMC por Estado (%)	24
5	Comparação entre Hematopoese Normal e LMC em Fase Crônica	27
6	Translocação t(9;22) e Formação do BCR::ABL1 na LMC	28
7	Interações Proteicas de BCR e ABL1 em Rede Funcional	31
8	Rede STRING de Proteínas na Proliferação e Ciclo Celular (>0,9)	32
9	Formação do Cromossomo Filadélfia e do Gene BCR::ABL1 na LMC	34
10	Éxons, Breakpoints e Isoformas do Gene de Fusão BCR::ABL1	35
11	Predição estrutural por AlphaFold: confiança por resíduo e topologia superficial	36
12	Variação Relativa da ΔG Durante a Mitose em Células Humanas	37
13	Crescimento de células normais versus células LMC com t(9;22)	38
14	Alterações hematológicas e medulares na Leucemia Mieloide Crônica: comparação morfológica entre sangue periférico e aspirado medular em condição normal e neoplásica	39
15	Linha do Tempo dos Avanços Terapêuticos na LMC (1865–2021)	48
16	Transições Terapêuticas em Pacientes com LMC Pós-Imatinibe	64
17	Fluxo terapêutico de pacientes com LMC entre linhas de ITQs	65
18	Matriz de correlação entre variáveis clínicas, moleculares e escores prognósticos ao diagnóstico em pacientes com LMC	73
19	Dendograma hierárquico de correlação entre variáveis clínicas, hematológicas e moleculares ao diagnóstico em pacientes com LMC	75
20	Correlação entre escores prognósticos agrupados na LMC e BCR0 agrupados por CD34+>1%	76
21	Curva ROC do BCR0 para predição de resposta molecular precoce na LMC	78
22	Curva ROC do escore EUTOS para predição de resposta molecular na LMC	79
23	Curva ROC do escore ELTS para predição de resposta molecular precoce na LMC	80
24	Curvas ROC comparativas de BCR0, EUTOS e ELTS na predição de resposta molecular precoce na LMC	81
25	Curvas ROC comparativas dos escores EUTOS, ELTS, e B2E na predição de resposta molecular precoce ($BCR::ABL1 < 10\%$ NO 3º mês) em pacientes com LMC	94
26	Curvas ROC comparativas dos escores EUTOS, ELTS, e B2E na predição de resposta molecular precoce ($BCR::ABL1 < 10\%$ NO 3º mês) em pacientes com LMC estratifico por valor inicial de CD34+>1%	95

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico	Título	Página
1	Tendência temporal da taxa de mortalidade, taxa de novos casos e taxa de pacientes em tratamento de Leucemia Mieloide Crônica (LMC) no Ceará entre 2009 e 2017.	26
2	Taxa de adesão ao tratamento com ITQs	66
3	Intolerância aos ITQs em Coorte de Pacientes com LMC	67
4	Causas de óbito na coorte de pacientes com LMC	68
5	Sobrevida global em pacientes com LMC	83
6	Sobrevida global estratificada por escore EUTOS em pacientes com LMC	84
7	Sobrevida global estratificada por ELTS em pacientes com LMC	85
8	Sobrevida global por BCR0 em pacientes com LMC	86
9	Sobrevida global estratificada por CD34+>1% no diagnóstico	87
10	Curva Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão em pacientes com LMC	88
11	Sobrevida livre de progressão estratificada por EUTOS (>87)	89
12	Sobrevida livre de progressão estratificada por ELTS (>2,21)	90
13	Sobrevida livre de progressão por <i>BCR::ABL1</i> >100%	91
14	Sobrevida livre de progressão por MR3 <10% aos 3 Meses	92
15	Sobrevida livre de progressão estratificada por CD34+>1% no diagnóstico	93
14	Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida segundo o escore B2E (0–3).	96
15	Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida estratificadas pelo escore B2E (>2 vs ≤2)	97
16	Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida livre de progressão segundo o escore B2E (0–3)	98
17	Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida livre de progressão estratificadas pelo escore B2E (>2 vs ≤2)	99

LISTA DE TABELAS

Tabela	Título	Página
1	Caracterização comparativa entre as proteínas BCR e ABL1	29
2	Sequência FASTA da proteína de fusão <i>BCR::ABL1</i> (p210), resultante da translocação t(9;22)(q34;q11)	30
3	Frequência de achados clínicos e laboratoriais em pacientes com LMC	40
4	Comparação dos critérios diagnósticos para estratificação em fases da LMC segundo as classificações OMS 2016, OMS 2022 e ICC 2022	43
5	Comparação dos principais escores prognósticos na LMC	46
6	Resultados Clínicos de Fase III com ITQs no Tratamento Inicial da LMC	51
7	Desfechos de ITQs em Segunda Linha na LMC Pós-Imatinibe	52
8	Definição da remissão da LMC de acordo com suas respectivas respostas	53
9	Critérios ELN 2025 para Resposta Terapêutica na LMC	54
10	Marcos terapêuticos e implicações prognósticas na LMC	56
11	Critérios de atribuição de pontuação no escore composto B2E com base nas variáveis prognósticas EUTOS, ELTS e BCRO	61
12	Características laboratoriais ao diagnóstico de LMC.	63
13	Comparação clínica-laboratorial segundo escores prognósticos e carga molecular inicial em pacientes com LMC	71
14	Análise de fatores prognósticos utilizando regressão de Cox univariada e multivariada para SG	100
15	Análise de fatores prognósticos utilizando regressão de Cox univariada e multivariada para SLP	101

LISTA DE ABREVIATURAS

Sigla	Significado
ABL1	Abelson Murine Leukemia 1
AUC	Área Sob a Curva (Area Under the Curve)
BCR	Breakpoint Cluster Region
BCR0	Valor basal de BCR::ABL1 por RT-qPCR quantitativo
BCR3	Valor no terceiro mês de tratamento do BCR::ABL1 por RT-qPCR quantitativo
BCR6	Valor no sexto mês de tratamento do BCR::ABL1 por RT-qPCR quantitativo
BCR9	Valor no nono mês de tratamento do BCR::ABL1 por RT-qPCR quantitativo
BCR12	Valor no décimo segundo mês de tratamento do BCR::ABL1 por RT-qPCR quantitativo
CACON	Centro de Alta Complexidade em Oncologia
CB	Crise blástica
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
ELN	European LeukemiaNet
ELTS	EUTOS Long-Term Survival Score
EUTOS	European Treatment and Outcome Study
FA	Fase acelerada na LMC
FC	Fase crônica na LMC
FISH	Hibridização por Fluorescência In Situ
GBD	Global Burden of Disease
HGF	Hospital Geral de Fortaleza
HR	Hazard Ratio (Razão de Risco)
ICC	International Consensus Classification
INCA	Instituto Nacional de Câncer
IS	Escala Internacional (International Scale)
ITQ	Inibidor de Tirosina-Quinase
LLA	Leucemia Linfoblástica Aguda
LMA	Leucemia Mieloide Aguda
LMC	Leucemia Mieloide Crônica
LLC	Leucemia Linfocítica Crônica
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
MO	Medula Óssea
OMS	Organização Mundial da Saúde
Ph	Cromossomo Filadélfia
pLDDT	Predicted Local Distance Difference Test (Teste de Diferença de Distância Local Prevista.)
qPCR	Reação em Cadeia da Polimerase Quantitativa
RCgC	Resposta Citogenética Completa
RMM	Resposta Molecular Maior

ROC	Receiver Operating Characteristic
RT-qPCR	Reação em Cadeia da Polimerase Quantitativa em Tempo Real
SG	Sobrevida Global
SH2/SH3	Domínios Src Homology 2 e 3
SLP	Sobrevida Livre de Progressão
SRC	Sarcoma (proto-oncogene de tirosinoquinase)
START-C	Studie on START for Chronic phase CML
STAMP	Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket
STRING	Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins
SP	Sangue periférico
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TFR	Remissão Livre de Tratamento (Treatment-Free Remission)
TKI	Tyrosine Kinase Inhibitor (Inibidor de Tirosina-Quinase)
UNACON	Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia

SUMÁRIO

Capítulo	Título	Página
1	INTRODUÇÃO	16
1.1	Problema a Ser Pesquisado	17
2	OBJETIVOS	18
2.1	Objetivo Geral	18
2.2	Objetivos Específicos	18
3	REVISÃO DA LITERATURA	19
3.1	Leucemia Mieloide Crônica	19
3.2	Epidemiologia da LMC	20
3.3	Origem Clonal e o Papel da Célula-Tronco Hematopoética	26
3.4	O Cromossomo Filadélfia	27
3.5	Fusão BCR::ABL1 e Atividade Tirosinoquinase	31
3.6	Implicações Celulares da Atividade BCR::ABL1	36
3.7	Interação dos Achados Citogenéticos e Repercussão Clínico-Laboratorial	38
3.8	Diagnóstico da LMC	41
3.8.1	Diagnóstico das Fases da LMC	42
3.8.2	Escores Prognósticos na LMC	45
3.8.3	Evolução Histórica dos Escores Prognósticos	45
3.9	Tratamento da LMC	47
3.9.1	Inibidores de Tirosinoquinase	49
3.9.2	Tratamento de Primeira Linha	51
3.9.3	Tratamento de Segunda Linha e Sequencial	52
3.9.4	Monitoramento de Resposta ao Tratamento com ITKs	54
3.9.5	Adesão ao Tratamento Contínuo	57
4	METODOLOGIA E CASUÍSTICA	59
4.1	Aspectos Éticos	59
4.2	Tipo de estudo – Delineamento	59
4.3	Local da Realização da Pesquisa	59
4.4	Participantes da pesquisa	59
4.5	Critérios de inclusão	59
4.6	Critérios de exclusão	60
4.7	Análise estatística	60
4.7.1	Desenvolvimento de escore combinado	61
5	RESULTADOS	63
5.1	Características Clínico-laboratoriais da Coorte	63
5.2	Padrão de uso de ITQs em Segunda Linha	65
5.3	Adesão ao Tratamento	67
5.4	Intolerância ao Tratamento	68
5.5	Causas de Óbito	69
5.6	Análise Comparativa Entre os Escores de Risco	70
5.7	Correlação Entre os Escores e Variáveis Clínico-laboratoriais	73
5.8	Predição de Resposta Precoce	78
5.9	Análise de Sobrevida Global	83
5.10	Análise de Sobrevida Livre de Progressão	88
5.11	Estudo de escore combinado para avaliação de desfechos em LMC	94
6	DISCUSSÃO	113

7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	114
8	CONCLUSÕES	115
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	116
	ANEXO 1 COMPROVANTE DE ACEITE EM COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	139
	ANEXO 2 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)	140

1. INTRODUÇÃO

As neoplasias hematológicas representam um desafio significativo para a saúde pública no Brasil, caracterizando-se por uma elevada incidência e mortalidade. Estimativas do Instituto Nacional de Câncer (INCA) indicam a ocorrência de aproximadamente 6.540 novos casos de leucemia em homens e 5.320 em mulheres para cada ano do triênio 2023–2025. Em 2020, foram registrados mais de 6.700 óbitos por leucemia, consolidando-a entre as dez principais causas de morte por câncer em ambos os sexos no país (INCA, 2023).

O termo leucemia abrange um grupo heterogêneo de neoplasias malignas hematopoiéticas, caracterizadas por alterações na diferenciação e proliferação de leucócitos e seus precursores. O termo não especifica um subtipo particular de enfermidade, mas, sim, um conjunto de neoplasias que podem ocorrer tanto em quaisquer grupos etários, com distribuição influenciada por fatores socioeconômicos, ocupacionais, ambientais e genéticos.

A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma neoplasia hematológica clonal originada na célula-tronco hematopoiética, marcada pela proliferação exacerbada de progenitores da linhagem mieloide. A patogênese da LMC é centrada na fusão dos genes *BCR* (cromossomo 22) e *ABL1* (cromossomo 9), resultante da translocação balanceada $t(9;22)(q34;q11)$, originando o cromossomo Filadélfia e a proteína quimérica *BCR::ABL1*, uma tirosina-quinase anômala constitutivamente ativa. Laboratorialmente, pode se observar aumento de todas as séries na medula óssea (panmielose) e leucocitose no sangue periférico (KAMIZELA et al., 2025; JABBOUR, KANTARIJAN, 2025).

A introdução dos inibidores de tirosina-quinase (ITQs), inicialmente apenas o imatinibe, no final da década de 1990, proporcionou uma revolução no tratamento da LMC, convertendo uma doença potencialmente fatal em uma condição crônica com elevada taxa de sobrevivência. Desde então, diversas gerações de ITQs, como dasatinibe, nilotinibe, bosutinibe, ponatinibe e, mais recentemente, asciminibe foram desenvolvidos, ampliando o arsenal terapêutico e proporcionando taxas mais elevadas de resposta molecular e remissão sustentada (PÉREZ-LAMAS et al., 2024).

Apesar dos avanços terapêuticos, a não resposta ao tratamento inicial, com posterior surgimento de resistência persiste como uma barreira crítica. A resistência pode ser primária, relacionada à falha em atingir respostas moleculares precoces, ou

secundária, decorrente da seleção clonal de subpopulações com mutações no domínio da quinase da proteína *BCR::ABL1* (SHAH et al., 2024). Entre essas, a mutação T315I é particularmente relevante, conferindo resistência cruzada à maioria dos ITQs de primeira e segunda gerações. O manejo da LMC continua demandando estratégias de estratificação de risco, de monitoramento molecular precoce, da adesão rigorosa ao tratamento e individualização baseada em perfis clínico-mutacionais (PINTO LC et al., 2020; HADDAD FG et al., 2023).

Assim, embora substanciais avanços tenham sido alcançados no tratamento da LMC, a vigilância contínua e o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas permanecem fundamentais para superar os desafios impostos pela resistência e garantir a manutenção da resposta a longo prazo.

1.1 Problema a ser pesquisado

Os medicamentos atualmente disponíveis no sistema público de saúde no Brasil para o tratamento da LMC, imatinibe, nilotinibe e dasatinibe, são eficazes no manejo de pacientes a longo prazo, mas há perfis de pacientes que não respondem adequadamente ao medicamento de primeira linha, necessitando de medicamentos mais potentes posteriormente. A não resposta ao ITQ, é um fator de risco importante para seleção clonal, podendo facilitar a expansão da mutação de resistência T315I no gene *ABL1*, comprometendo sensivelmente a ação dos ITQs.

Nesse contexto, a sistematização da investigação de fatores de risco que possam direcionar melhor o manejo de pacientes com LMC na realidade brasileira podem contribuir significativamente para o aprimoramento do manejo clínico no Estado do Ceará. Essa abordagem possibilitará a identificação precoce de pacientes que podem se beneficiar de terapias mais eficazes em primeira linha, além de permitir a seleção de casos quanto à elegibilidade para transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas, especialmente em cenários de resistência múltipla.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Padronizar um Escore Prognóstico Combinado para a Avaliação da Sobrevida De Pacientes Com Leucemia Mielóide Crônica tratados com inibidores de tirosinoquinase no Estado do Ceará.

2.2 Objetivos específicos

- Caracterizar o perfil epidemiológico, clínico, laboratorial e molecular de pacientes portadores de Leucemia Mielóide Crônica no Estado do Ceará;
- Avaliar novos parâmetros de desfecho clínico para estratificação de risco e potencial uso na definição clínica de uso de inibidores de tirosinoquinase de primeira, segunda e terceira gerações;
- Desenvolver a partir dos dados clínicos analisados um escore prognóstico customizado para melhor estratificação de pacientes com menor chance de resposta no terceiro mês de ITQ ou pior sobrevida global;
- Contribuir na redução de gastos com a assistência médica, uma vez que a identificação dos perfis moleculares de resistência à terapia com os inibidores de tirosinoquinase nos indivíduos portadores de Leucemia Mielóide Crônica podem proporcionar o direcionamento para uma terapia mais eficaz.

3. REVISÃO DA LITERATURA

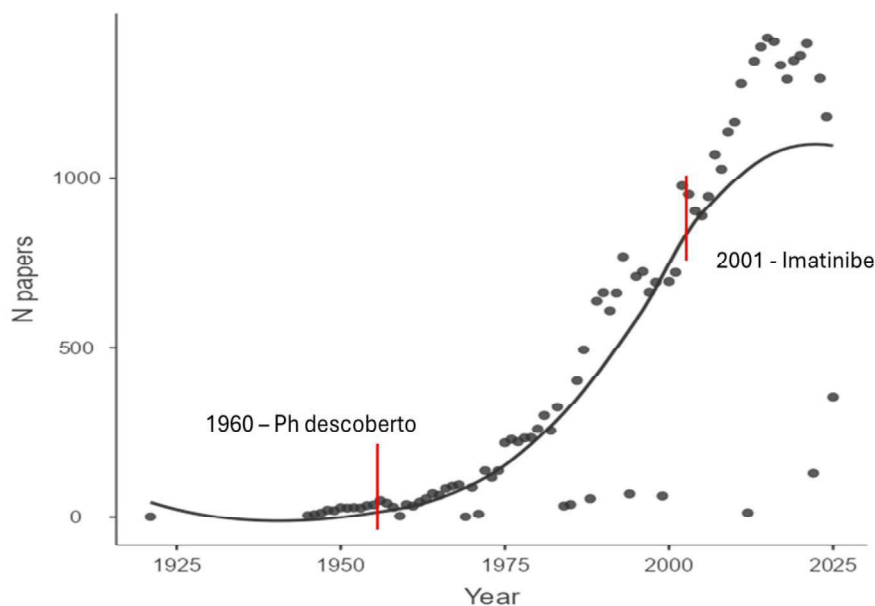
3.1. A Leucemia Mieloide Crônica

A LMC é uma neoplasia originada da proliferação clonal de células-tronco hematopoiéticas portadoras da translocação t(9;22)(q34;q11), gerando o cromossomo Philadelphia (Ph) e o oncogene de fusão *BCR::ABL1*. A tirosinoquinase resultante promove ativação mitogênica constitutiva e expansão clonal. A etiologia permanece incerta: a radiação ionizante é fator de risco comprovado, enquanto exposições como benzeno e tabagismo carecem de evidência mais robusta (SUZUKI et al., 2025).

Descrita por Virchow em 1857, a história natural da LMC foi profundamente alterada com o advento dos ITQs, sobretudo após a aprovação do imatinibe em 2001 (SACHA, 2011; MEHRANFAR et al., 2017). Essa intervenção transformou o manejo clínico, elevou a prevalência projetada da doença e reduziu a mortalidade nas últimas décadas (HUANG et al., 2012; DELORD et al., 2018; LIN et al., 2020).

O impacto dessa enfermidade no cenário global permanece significativo, especialmente quando se considera a disparidade na disponibilidade de diagnóstico molecular e acesso aos ITQs entre países de diferentes níveis socioeconômicos. A análise dos dados do *Global Burden of Disease Study (SBG)* revela uma redução consistente das taxas ajustadas por idade de incidência, mortalidade e anos de vida perdidos por incapacidade (HUANG, ZHANG, 2025).

Figura 1: Evolução das Publicações sobre LMC (1920–2025)



Legenda: Distribuição temporal do número de publicações científicas relacionadas à LMC entre 1920 e 2025 publicados no PubMed. Observa-se um aumento exponencial no número de artigos a partir da década de 1990, com pontos de inflexão marcados por dois marcos históricos: a descoberta do cromossomo Filadélfia (Ph) em 1960 e a introdução do imatinibe como primeiro inibidor de tirosinoquinase em 2001. Esses eventos (linhas vermelhas) coincidem com mudanças significativas na curva de crescimento da literatura científica, refletindo o impacto transformador desses avanços na pesquisa e no manejo clínico da LMC.

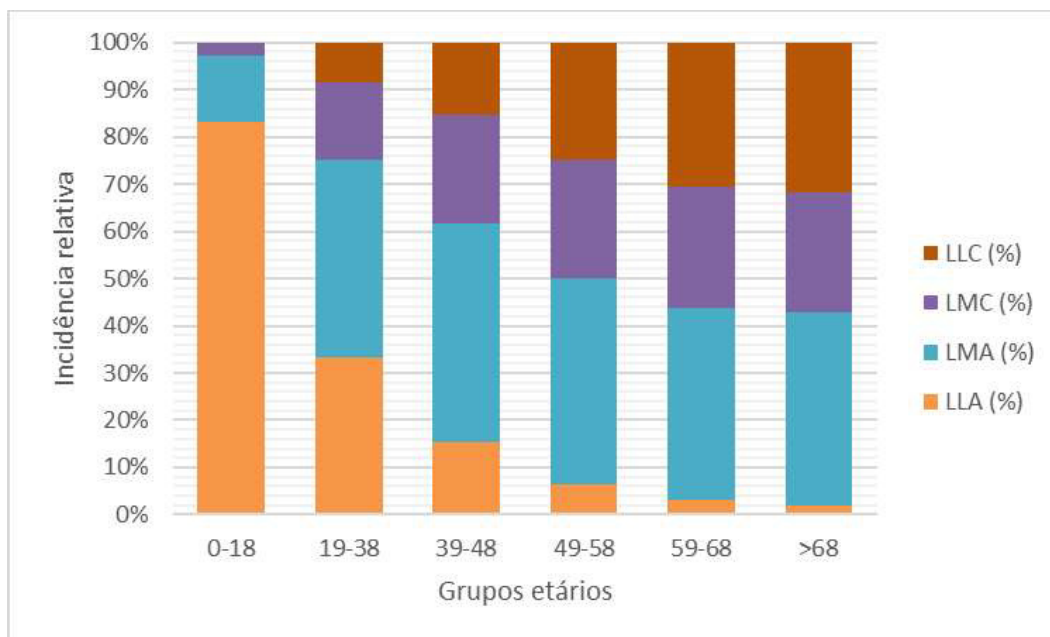
Fonte: Autoria própria (2025)

3.2. Epidemiologia da LMC

A LMC integra o amplo e heterogêneo grupo de neoplasias hematológicas agrupadas sob a denominação genérica de leucemias. Essa classificação abrange entidades clínico-moleculares distintas, como a leucemia linfoblástica aguda (LLA), a leucemia mieloide aguda (LMA) e a leucemia linfocítica crônica (LLC), cada uma com características citogenéticas, fisiopatológicas, padrões de progressão, respostas terapêuticas diferentes e particulares. Essa heterogeneidade representa um desafio substancial na análise epidemiológica precisa dos subtipos, sobretudo em bases de dados populacionais, que, frequentemente, agrupam as leucemias de forma não discriminada (KHOURY et al., 2022).

Apesar dessas limitações metodológicas, dados de iniciativas globais como o GBD têm contribuído para a caracterização da distribuição relativa dos principais subtipos ao longo das faixas etárias. Uma análise da proporção relativa de cada subtipo de leucemia dentro dos diferentes grupos etários revela um padrão dinâmico e dependente da idade. Na infância e adolescência (0 a 18 anos), observa-se o predomínio da LLA, refletindo seu perfil tipicamente pediátrico. Em contraste, a LMA exibe um aumento progressivo de frequência relativa ao longo das décadas da vida, tornando-se o subtipo mais representativo em adultos jovens, adultos de meia-idade e idosos (ARBER et al., 2022).

A LMC, por sua vez, destaca-se por apresentar baixa frequência relativa na infância, mas com crescimento proporcional contínuo a partir da terceira década de vida. A partir dos 50 anos de idade, a LMC passa a representar parcela significativa dos diagnósticos de leucemia. Esse padrão de crescimento com o envelhecimento é compartilhado com a LLC, que se torna o subtipo mais prevalente na população idosa, especialmente acima dos 68 anos (Figura 2).

Figura 2: Distribuição Etária dos Subtipos de Leucemia (%)

Legenda: Distribuição relativa dos principais subtipos de leucemia (LLA, LMA, LMC e LLC) por grupos etários, segundo estimativas baseadas no Global Burden of Disease (GBD). O gráfico de barras empilhadas representa a proporção relativa (%) de cada subtipo leucêmico dentro de cada faixa etária.

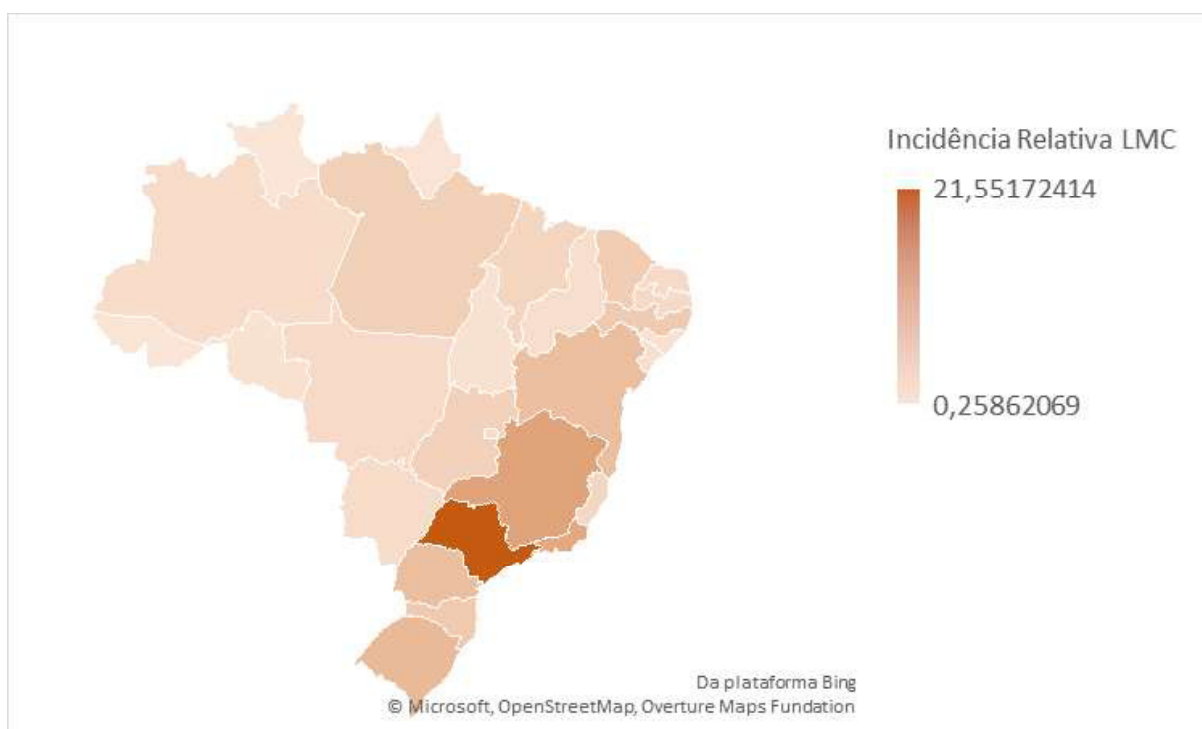
Fonte: GLOBOCAN, 2018

Dados globais mostram incidência estável da LMC desde os anos 1990, mas com queda nas taxas padronizadas por idade, especialmente em países de alto índice sociodemográfico (de 1,34 para 0,53 por 100.000 habitantes). A mortalidade também caiu (0,59 para 0,31 por 100.000 habitantes), apesar da estabilidade no número absoluto de óbitos. Os anos de vida com incapacidade diminuíram substancialmente, refletindo maior eficácia dos ITQs e melhorias diagnósticas e assistenciais (LIN et al., 2020).

Em regiões como África Subsaariana Central, Sudeste Asiático e América Latina, observou-se aumento de incidência e de mortalidade, com maior proporção de casos em indivíduos <60 anos, sugerindo barreiras no diagnóstico precoce, monitoramento e acesso terapêutico. A doença mantém predominância masculina (razão 1,2–1,7), sobretudo entre 75–80 anos. A incidência cresce com a idade e é rara em crianças (0,7/milhão/ano) (LIN et al., 2020).

No Brasil, os dados epidemiológicos sobre LMC permanecem limitados pela subnotificação e pela heterogeneidade da vigilância (BORTOLHEIRO, 2008; MS, 2021). Estimativas apontam queda da incidência ajustada por idade, com taxa de 0,43 casos e mortalidade de 0,31 por 100.000 habitantes em 2017, acompanhando a tendência global. Persistem, porém, importantes disparidades regionais: Sul e Sudeste concentram maior incidência notificada, favorecida por melhor acesso a diagnóstico molecular e centros especializados, enquanto Norte e Nordeste apresentam subdiagnóstico e menor acesso a terapias-alvo (LOPES, FARIA, 2024). A distribuição etária privilegia indivíduos >50 anos, com discreto predomínio masculino (razão 1,2–1,5), e a mortalidade proporcional é mais elevada em regiões com menor acesso assistencial (Figura 3).

Figura 3: Proporção de LMC entre Leucemias por Estado no Brasil



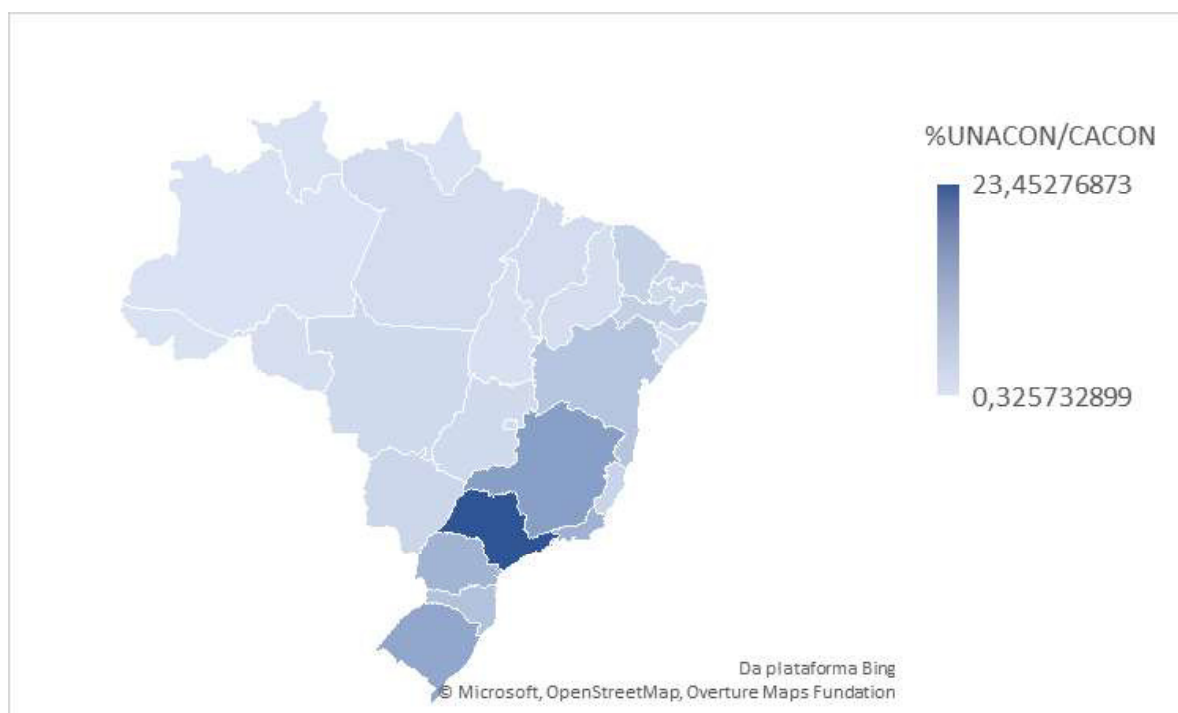
Legenda: Distribuição relativa dos casos de LMC por unidade federativa no Brasil. A maior concentração ocorre nos estados do Sudeste e Sul, especialmente São Paulo, Rio de Janeiro e Paraná, possivelmente associada à maior densidade populacional e melhor acesso diagnóstico. Tonalidades mais escuras indicam maior proporção relativa de casos.

Fonte: GLOBOCAN, 2018; INCA, 2023.

A incorporação do imatinibe ao SUS reduziu a mortalidade e ampliou a sobrevida na LMC no Brasil (NONINO, 2008). Contudo, a efetividade do tratamento depende de monitoramento molecular por meio do RT-qPCR para *BCR::ABL1* e, diante de falha terapêutica, de análise mutacional do *ABL1* para orientar troca de ITQ e avaliação de elegibilidade à remissão livre de tratamento (TFR) (CATTANEO et al., 2024).

Persistem disparidades assistenciais: Sudeste e Sul concentram maior incidência registrada e a maioria dos centros especializados (UNACONs e CACONs), enquanto Norte e Nordeste enfrentam subdiagnóstico e menor acesso a exames como cariótipo, FISH e RT-qPCR (Figura 4). A centralização dos serviços, escassez de profissionais e barreiras geográficas agravam a desigualdade no cuidado.

Figura 4: Cobertura de Serviços Oncológicos para LMC por Estado (%)



Legenda: Distribuição percentual de serviços especializados em oncologia (UNACON/CACON) com atendimento a pacientes com leucemia mieloide crônica (LMC), por unidade federativa no Brasil. O mapa coroplético representa a porcentagem de centros habilitados (UNACONs/CACONs) que registraram atendimento a pacientes com LMC em relação ao total de unidades oncológicas por estado.

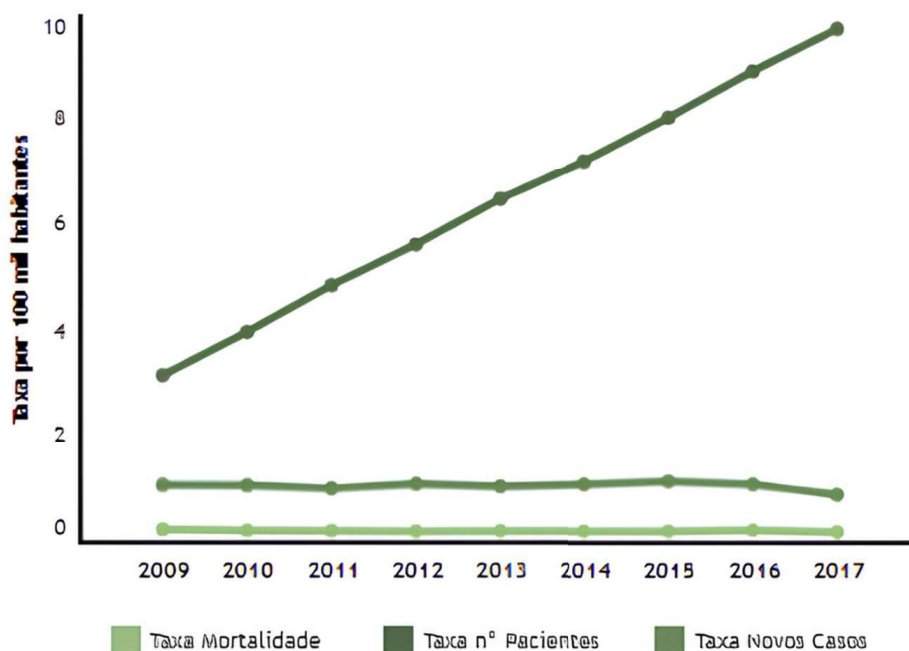
Fonte: Ministério da Saúde do Brasil, 2024

A análise geoespacial dos dados brutos da Figura 3 e 4 evidenciam assimetria entre incidência relativa de LMC e distribuição de centros especializados UNACON/CACON no Brasil. O eixo Sul–Sudeste concentra tanto maior carga de doença quanto maior oferta assistencial. São Paulo apresenta a maior incidência relativa (~21,55) e cerca de 23,45% dos centros, resultando em razão oferta/casos ~1,09, indicando cobertura proporcionalmente adequada. No Sul, essa razão é ~0,8, também relativamente equilibrada.

No Nordeste, a incidência estimada (~10–12) contrasta com apenas 3–5% dos centros, gerando razão ~0,36, cerca de um terço da cobertura proporcional observada no Sudeste, sugerindo subcobertura e impacto potencial no acesso ao diagnóstico e a terapias de segunda linha. No Norte, a incidência (~2–5) acompanha oferta de apenas 0,3–1% dos centros, razão ~0,14, a menor do país. Comparativamente, o Sudeste possui quase 8 vezes mais centros por caso estimado de LMC do que o Norte (1,09 vs. 0,14). Essas disparidades podem refletir concentração histórica de infraestrutura hospitalar e podem impactar desfechos ao limitar diagnóstico precoce, monitoramento molecular padronizado e escalonamento para ITQs de 2^a/3^a geração.

Entre 2009 e 2017, observou-se no Ceará um crescimento expressivo no número de pacientes acompanhados com diagnóstico de LMC, com incremento de mais de 400% no número de pacientes em tratamento, de 170 em 2009 para 896 em 2017, e aumento de casos novos de 86 para 139 no mesmo período. Paralelamente, a mortalidade anual por LMC manteve-se relativamente estável (entre 11 e 23 óbitos/ano), sugerindo melhora no manejo terapêutico, possivelmente atribuída à maior disponibilidade de inibidores de tirosinoquinase (BRASIL, 2020) (Gráfico 1).

Grafico 1: Tendência temporal da taxa de mortalidade, taxa de novos casos e taxa de pacientes em tratamento de Leucemia Mieloide Crônica (LMC) no Ceará entre 2009 e 2017.



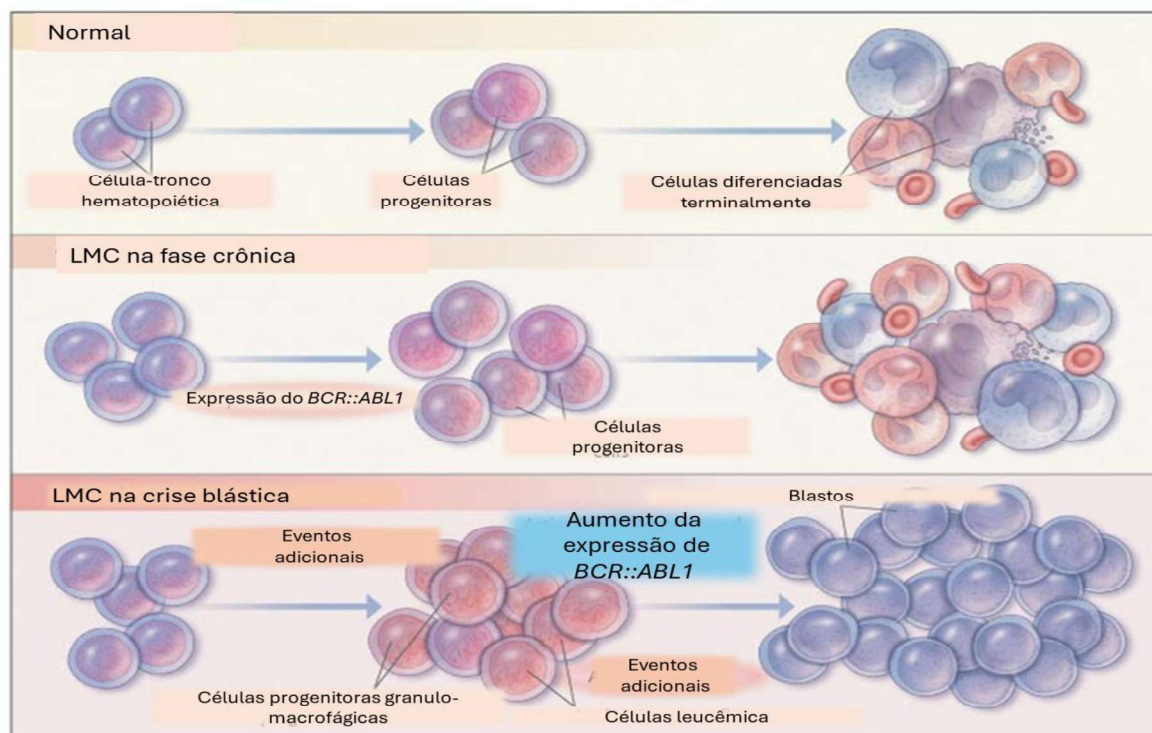
Legenda: A taxa de pacientes com LMC tratados pelo SUS, expressa por 100 mil habitantes, apresentou crescimento contínuo ao longo do período, refletindo aumento da sobrevivência e ampliação do acesso ao tratamento. Em contraste, as taxas de novos casos e de mortalidade por LMC permaneceram relativamente estáveis, com discretas variações anuais. Esses dados sugerem impacto positivo do tratamento prolongado na redução da mortalidade e no controle da progressão da doença.

Fonte: Brasil, 2020

3.3. Origem clonal e o papel da célula-tronco hematopoética

A LMC é originada a partir de uma célula-tronco hematopoética multipotente portadora de uma alteração genética somática, a $t(9;22)(q34;q11)$, conferindo-lhe, pela hiperativação de vias de quinases, vantagem proliferativa e resistência apoptótica pronunciadas (MICHAEL, 2000). Evidências obtidas por estudos de inativação do cromossomo X em mulheres portadoras da LMC demonstraram que todas as células neoplásicas derivam de um único clone, reforçando a natureza clonal da doença. Essa célula-tronco alterada dá origem a progenitores comprometidos com a linhagem mieloide, responsáveis pelo fenótipo clínico característico da LMC (JAMIESON et al., 2004; YUNG, 2021) (Figura 5).

Figura 5: Comparação entre Hematopoese Normal e LMC em Fase Crônica



Legenda: Diferença entre a hematopoese normal e a leucemia mieloide crônica (LMC) em fase crônica. No painel superior, representa-se a hematopoese fisiológica, na qual células-tronco hematopoéticas (HSCs) originam células progenitoras que evoluem para células terminalmente diferenciadas, mantendo o equilíbrio entre proliferação e diferenciação celular. No painel inferior, ilustra-se a hematopoese na LMC em fase crônica, caracterizada pela presença do oncogene de fusão *BCR::ABL1* nas HSCs, resultando em expansão clonal de progenitores com capacidade proliferativa aumentada e comprometimento da diferenciação normal.

Fonte: Adaptado de JAMIESON et al., 2004.

3.4. O cromossomo Filadélfia

O cromossomo Filadélfia (cromossomo Ph) é o produto da fusão dos genes *ABL1* (*Abelson Murine Leukemia*) presente no cromossomo 9, com o gene *BCR* (*Breakpoint cluster region*) presente no cromossomo 22 (Figura 6), originando o gene quimérico *BCR::ABL1* no cromossomo 22q- (ROWLEY, 1973; BARBOZA, 2000).

Figura 6: Translocação t(9;22) e Formação do BCR::ABL1 na LMC



Legenda: Representação esquemática dos cromossomos humanos 9 e 22, evidenciando as regiões específicas envolvidas na translocação recíproca t(9;22)(q34;q11). A linha vermelha demarca os pontos de quebra cromossômica nos loci 9q34 (gene *ABL1*) e 22q11 (gene *BCR*), cuja fusão resulta na formação do oncogene de fusão *BCR::ABL1*, evento genético característico da leucemia mieloide crônica (LMC).

Fonte: GeneCards® - The Human Gene Database

Em circunstâncias normais, o gene *BCR* codifica uma proteína com função associada à regulação do processo de sinalização e divisão celular, à medida que o gene *ABL1* codifica uma proteína tirosinoquinase que auxilia na regulação do ciclo celular. As principais características dos genes e das proteínas selvagens estão descritas na Tabela 1.

A formação do gene de fusão *BCR::ABL1*, decorrente da translocação recíproca t(9;22)(q34;q11), origina uma oncoproteína com função de tirosinoquinase constitutivamente ativa (JAYAVEL et al., 2025). Essa alteração citogenética é reconhecida como a mutação *driver* primária da LMC, sendo considerada suficiente, do ponto de vista molecular, para desencadear e manter o fenótipo neoplásico. A proteína *BCR::ABL1* exerce um papel central na desregulação de múltiplas vias de sinalização intracelular envolvidas nos processos de proliferação celular, bloqueio da diferenciação e evasão da apoptose (SHAMMAS et al., 2025).

Tabela 1: Caracterização comparativa entre as proteínas BCR e ABL1

Categoria	BCR (código Uniprot - P11274)	ABL1 (Código Uniprot - P00519)
Nome completo	Breakpoint Cluster Region protein	Tyrosine-protein kinase ABL1
Gene	<i>BCR</i>	<i>ABL1</i>
Tamanho	1.271 aminoácidos	1.131 aminoácidos
Peso molecular estimado	~142 kDa	~122 kDa
Atividade quinase	Serina/treonina quinase	Tirosinoquinase
Principais domínios	Coiled-coil	SH3
	RhoGEF	SH2
	Motivos SH2/SH3	Quinase
		Ligação à actina/DNA
Localização celular	Predominantemente citoplasmática	Citoplasmática e nuclear
Funções celulares principais	Regulação do citoesqueleto	Proliferação celular
	Sinalização via GTPases Rho	Apoptose
		Resposta ao dano ao DNA

Legenda: Os elementos diferenciadores entre as proteínas tornam-se particularmente relevantes na configuração do oncogene de fusão *BCR::ABL1*, no qual o domínio coiled-coil de BCR confere oligomerização e ativação constitutiva da atividade tirosina-quinase de ABL1, promovendo transformação neoplásica.

Fonte: UniProtKB, BCR (P11274) e ABL1 (P00519), acessado em 3 set. 2025.

Na Tabela 2, apresenta-se a sequência FASTA completa da proteína de fusão *BCR::ABL1*, derivada do evento de translocação recíproca t(9;22)(q34;q11), conforme descrito pelos pontos de quebra específicos nos genes *BCR* e *ABL1*. A sequência obtida corresponde à isoforma resultante do rearranjo maior (frequentemente associada à isoforma p210), sendo estruturada de acordo com a fusão entre os éxons do gene *BCR* no cromossomo 22 e os éxons codificantes do domínio tirosina-quinase do gene *ABL1* no cromossomo 9. Essa representação molecular permite rastrear, de forma precisa, a composição estrutural do produto quimérico e serve como referência para a montagem estrutural feita no presente texto através do *software* Alphaphold.

Tabela 2: Sequência FASTA da proteína de fusão *BCR::ABL1* (p210), resultante da translocação t(9;22)(q34;q11)

Código FASTA do gene de fusão *BCR::ABL1*

```
>9501_9501_1_BCRABL1_BCR_chr22_23524426_ENST00000305877_ABL1_chr9_133729448_ENST0000318560_length(amino acids)=1530AA_BP=426

MVDVPGFAEAWKAQFPDSEPPRMELRSVGDIEQELERCKASIRRLQEVNQERFRMIYLQTLAKEKKSVD
RQRWGFRRAAQAPDGASEPRASASRPQPAPADGADPPPAEPEARP DGEGSPGKARP GTARRPGAAAS
GERDDRGPASVAALRSNFERIRKGGHGQPGADA EKPFYVNVFHHHERGLVKVNDKEVSDRISLGSQAMQ
MERKKSQHAGSSVGDASRPPYRGRSSESSCGVDGDYEDAELNPRFLKDNLIDANGSRPPWPPLEYQPY
QSIYVGGMMEGEGKGPLLRSQSTSEQEKRLTWPRRSYSPRSFEDCGGGYTPDCSSNENLTSSEEDFSSGQ
SSRVSPPTTYRMFRDKSRSPSQNSQQSFSSSPTPQCHKRHRHCPVVVSEATIVGVRKTGQIWPNDGEG
AFHGDAEALQRPVASFEPQGLSEARWNSKENLLAGPSENDPNLFVALYDFVASGDNTLSITKGEKLRVL
GYNHNGEWCEAQTKNGQGWVPSNYITPVNSLEKHSWYHGPVSRNAEYLLSSGINGSFLVRESESSPGQR
SISLRYEGRVYHYRINTASDGKLYVSSERFNTLAELVHHHSTVADGLITTLHYPAPKRNKPTVYGVSPNYDK
WEMERTDITMKHKLGGGQYGEVYEGVWKKYSLTVAVKTLKEDTMEVEEFLKEAVMKEIKHPNLVQLLQVC
TREPPFYIITEFMTYGNLLDYLRECNRQEVNAVLLYMATQISSAMEYLEKKNFIHRDLAARNCLVGENHLVK
VADFGLSRLMTGDTYTAHAGAKFPIKWTAPESLAYNKFSIKSDVWAFGVLLWEIATYGMSPYPGIDLSQVYE
LLEKDYRMERPEGCPEKVYELMRACQWNPSPDRPSFAEIHQAFETMFQESSISDEVEKELGKQGVRGAVST
LLQAPLPTKTRTSRRAAEHRD TTDVPEMPHSGKQGESDPLDHEPAVSPLLPRKERGPPEGGLNEDERLLP
KDKKTNLFSALIKKKKKTAPTTPKRSSSFREMDGQPERRGAGEEEGRDISNGALAF TPLDTADPAKSPKPSN
GAGVPNGALRESGGSGFRSPHLWKKSSLTSSRLATGEEEGGSSSKRFLRSCSASCVPHGAKDTEWRSV
TLPRDLQSTGRQFDSSTFGGHKSEKPALPRKRAGENRSDQVTRGTVTPPPRLVKKNEEA ADEVFKDIMESS
PGSSPPNLTPKPLRRQVTVPASGLPHKEEAGKGSALGTPAAAEPVTP TSKAGSGAPGGT SKGPAEESRV
RRHKHSSSESPGRDKGKLSRLKPAPPPPPAASAGKAGGKPSQSPSQEAAGEAVLGA KT KATSLVDAVNDA
AKPSQPG EGLK KPVLPATPKPQSAKPSGTPISPAPVPSTLPSASSALAGDQPSSTAFIPLISTRVSLRKRQP
PERIASGAITKGVLDSTEALCLAISRNSEQMASHSAVLEAGKNLYTFCVSYVDSIQQMRNKFAFREINKLE
NNLRELQICPATAGSGPAATQDFSKLLSSVKEISDIVQR
```

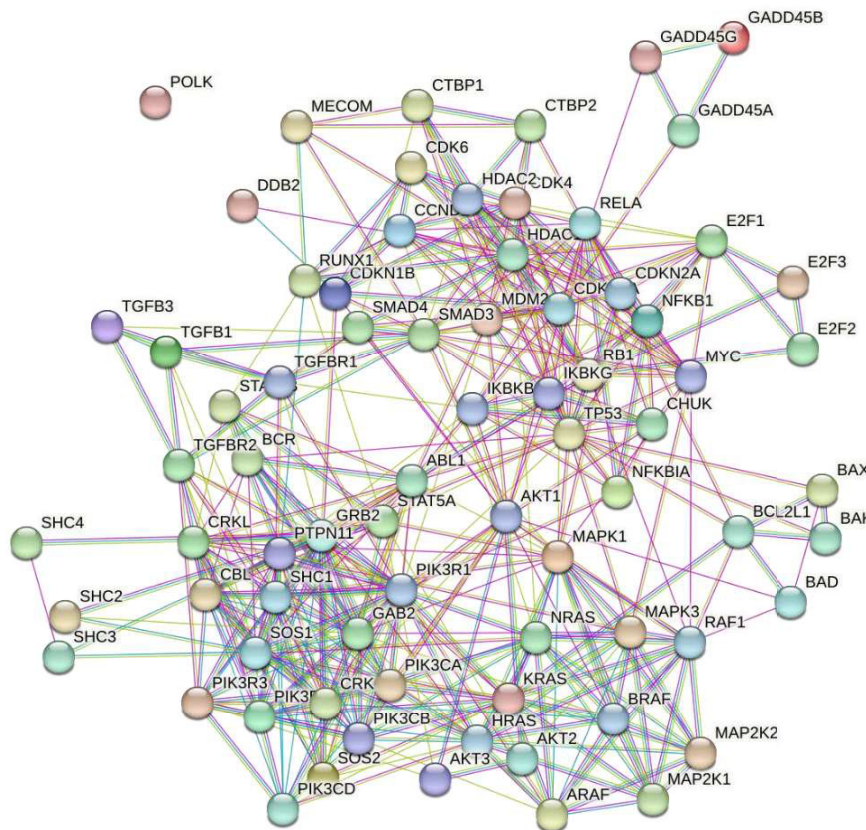
Legenda: Sequência FASTA completa da proteína quimérica *BCR::ABL1* (isoforma p210), derivada do rearranjo cromossômico t(9;22)(q34;q11). A fusão integra regiões codificantes do gene *BCR* no cromossomo 22 e *ABL1* no cromossomo 9, resultando em uma tirosina-quinase constitutivamente ativa associada à patogênese da leucemia mieloide crônica e de subgrupos da leucemia linfoblástica aguda Ph-positiva.

Fonte: FusionPDB, *BCR-ABL1 Fusion Gene* (ID 9501), acessado em 10 nov. 2025.

3.5. Fusão *BCR::ABL1* e atividade tirosinoquinase

A proteína quimérica *BCR::ABL1* exibe hiperatividade fosforilativa, em contraste com a regulação fisiológica da proteína *ABL1* selvagem. Essa atividade aberrante resulta na fosforilação descontrolada de múltiplos substratos intracelulares, ativando vias sinalizadoras cruciais para a proliferação celular, como as cascatas proteicas *RAS/RAF/MEK/ERK*, *PI3K/AKT/mTOR* e *JAK/STAT* (AMARANTE-MENDES et al., 2022), como podemos ver no modelo da interação entre as quinases envolvidas na via de interação proteica do *BCR* e do *ABL1* através da plataforma STRING. (Figura 7).

Figura 7: Interações Proteicas de *BCR* e *ABL1* em Rede Funcional



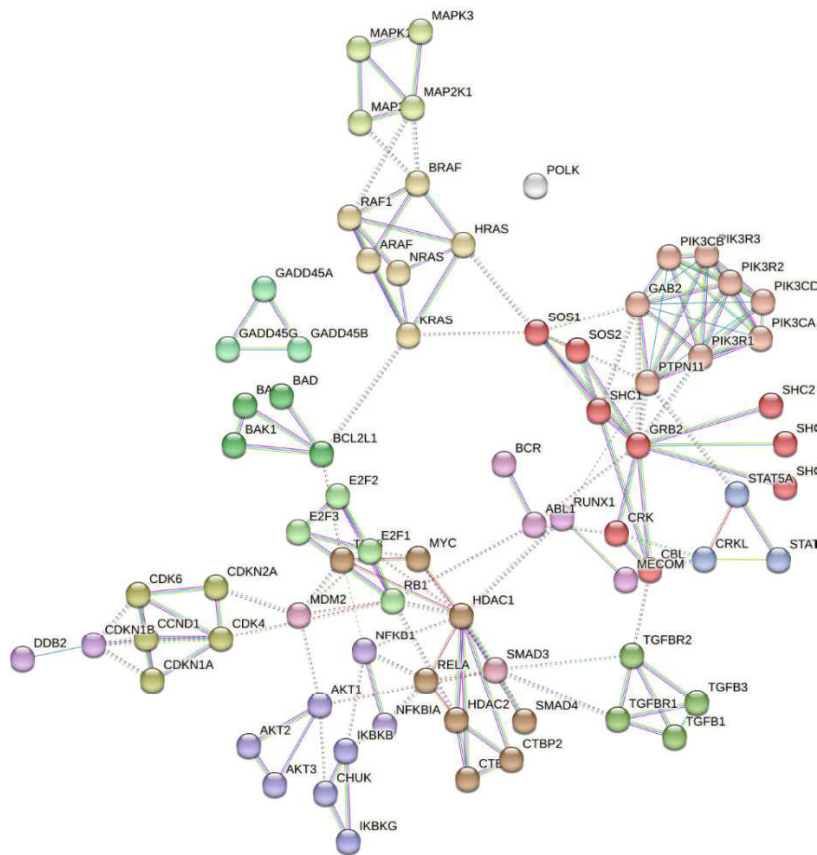
Legenda: Rede de interações gerada pela plataforma STRING, proteicas envolvidas na regulação do ciclo celular, reparação do DNA e sinalização de sobrevivência celular com a marcação das proteínas *BCR* e *ABL1* (nível de interação maior que 0,45).

Fonte: STRING database (<https://string-db.org>, acessado em 3 set. 2025)

A análise de interações proteicas de alta confiabilidade (score > 0,9) revela uma densa rede funcional na qual *ABL1* ocupa posição central, conectando circuitos

relacionados à proliferação celular, à regulação do ciclo celular, à apoptose e à resposta ao dano genômico (Figura 8). A via mitogênica RAS-RAF-MEK-ERK, formada por KRAS, NRAS, HRAS, RAF1, BRAF e MAPKs, é ativada por adaptadores como SOS1/2, SHC1 e GRB2, promovendo ativação transcricional e entrada em ciclo celular ativo (saída da fase G0 para a G1).

Figura 8: Rede STRING de Proteínas na Proliferação e Ciclo Celular (>0,9)



Legenda: Rede de interações proteicas baseada em dados da base STRING relacionadas à sinalização de proliferação, sobrevivência celular e regulação do ciclo celular (nível de interação >0,9).

Fonte: STRING database (<https://string-db.org>, acessado em 3 set. 2025)

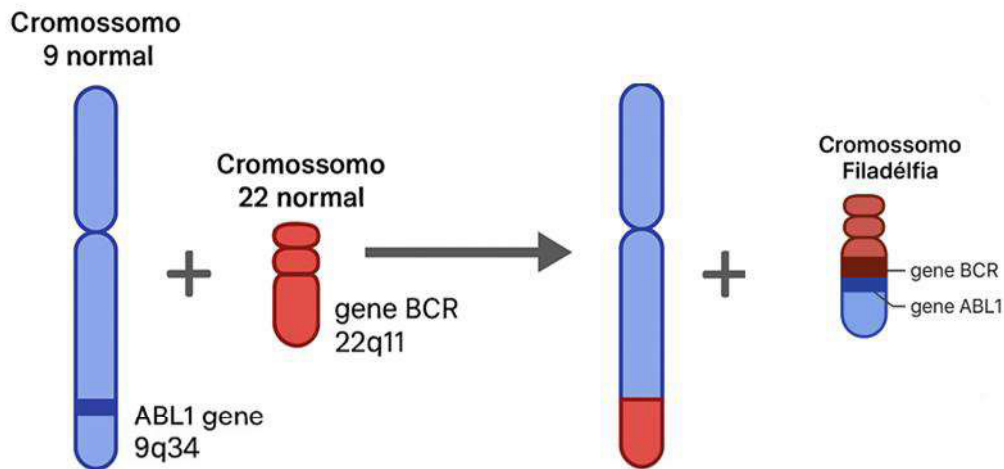
A ativação constitutiva da via PI3K/AKT na LMC promove escape apoptótico ao inibir BAD e aumentar BCL-XL (BCL2L1), sustentando a sobrevivência clonal; a conectividade entre AKT1-3, BAD e BCL2L1 na rede reforça a centralidade desse

eixo. Paralelamente, a desregulação do ciclo celular decorre da ativação de complexos ciclina-CDK e inibição de checkpoints, envolvendo RB1, CDK4/6, CCND1, E2F1-3, MDM2 e CDKN1A. A ação de MDM2 sobre p53, somada à interferência de BCR::ABL1 sobre inibidores de CDKs e RB1, favorece progressão G1/S mesmo diante de dano genômico significativo (EL-TANANI et al., 2024).

ABL1 também interage com reguladores epigenéticos, como HDAC1/2, SMADs e via NF- κ B, modulando transcrição, resposta inflamatória e reparo do DNA, contribuindo para instabilidade genômica nas fases avançadas da LMC (RICHTER et al., 2021).

A fusão gênica *BCR::ABL1* (Figura 9) constitui o evento molecular definidor da LMC e de subtipos de LLA B. A inserção do domínio quinase de ABL1 sob regulação de BCR cria um hub de sinalização autônoma que integra vias de proliferação, antiapoptose e remodelamento epigenético (OCHI et al., 2021). A variabilidade clínica das neoplasias Ph⁺ decorre de isoformas alternativas da oncoproteína, determinadas por distintos pontos de quebra nos éxons de BCR e ABL1 (QUINTÁS-CARDAMA; CORTES, 2008).

Figura 9: Formação do Cromossomo Filadélfia e do Gene BCR::ABL1 na LMC



Legenda: Representação esquemática da translocação recíproca $t(9;22)(q34;q11)$, característica da LMC. O cromossomo 9 normal, contendo o gene *ABL1* na região 9q34, e o cromossomo 22 normal, contendo o gene *BCR* na região 22q11, sofrem uma translocação balanceada. O resultado é a formação do cromossomo Filadélfia, que abriga o gene de fusão *BCR::ABL1*, com atividade tirosinoquinase constitutiva, responsável pela ativação aberrante de vias de proliferação celular.

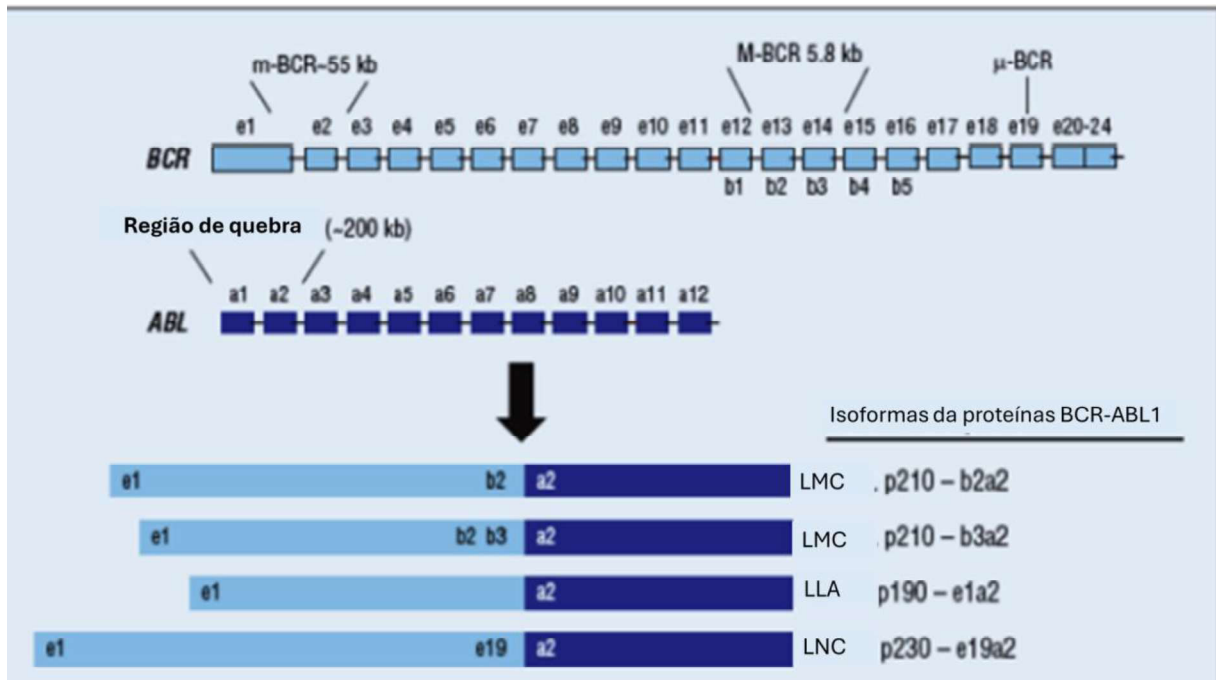
Fonte: Autoria própria (2025)

As três principais isoformas de BCR::ABL1 (Figura 10) diferem pelas junções de éxons, atividade quinase e contexto clínico. A isoforma p210, predominante na LMC (~95% dos casos), resulta das junções e13a2 (b2a2) ou e14a2 (b3a2), combinando os éxons e13/e14 do BCR com o éxon a2 do ABL1. Apresenta alta atividade quinase e tropismo por células-tronco hematopoéticas, sustentando fenótipo mieloproliferativo com bloqueio parcial de maturação.

A isoforma p190, derivada da junção e1a2, ocorre mais frequentemente em LLA-B, com atividade quinase exacerbada, maior agressividade biológica e instabilidade genômica.

A isoforma p230 é rara, associada a quadros mieloproliferativos indolentes, como leucemia neutrofílica crônica (GOLDMAN; MELO, 2003).

Figura 10: Éxons, Breakpoints e Isoformas do Gene de Fusão *BCR::ABL1*



Legenda: Representação das regiões gênicas envolvidas na fusão *BCR::ABL1*, indicando éxons do *BCR* (e1, b2, b3, e19) e *ABL1* (a2), pontos de quebra e isoformas geradas pela t(9;22)(q34;q11). Os principais transcritos são: p190 (e1a2), típico de LLA; p210 (b2a2, b3a2), predominante na LMC; e p230 (e19a2), associado a formas indolentes como a leucemia neutrofílica crônica.

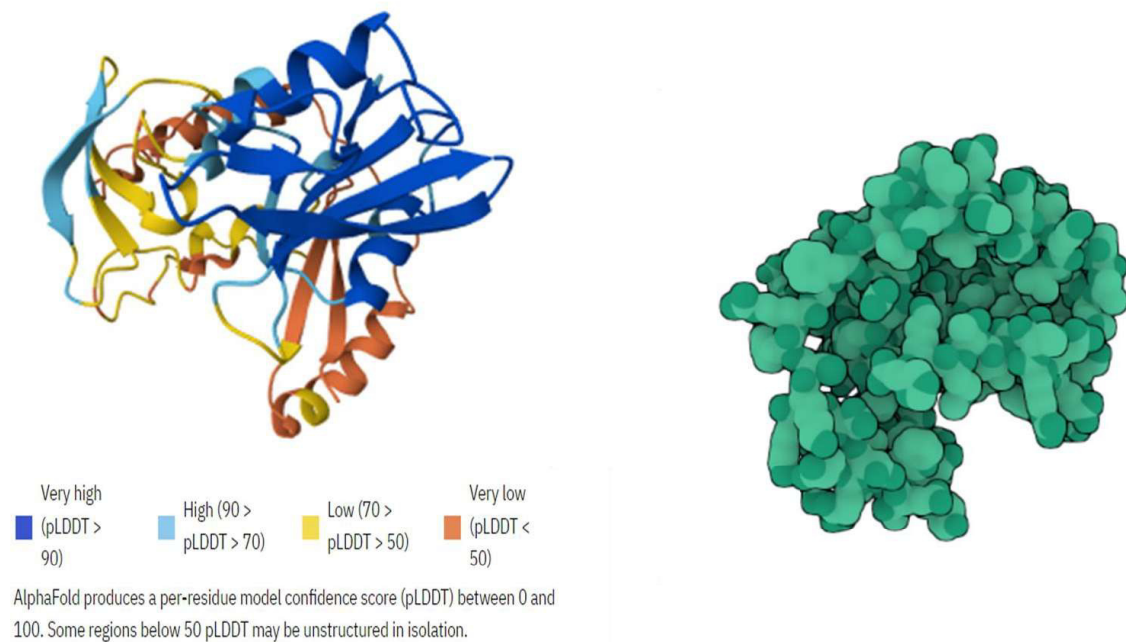
Fonte: Adaptado de GOLDMAN, MELO, 2003

Embora compartilhem o mesmo domínio tirosinoquinase derivado de *ABL1*, essas isoformas apresentam substanciais diferenças estruturais e funcionais, as quais podem modular os distintos padrões de ativação de vias de sinalização intracelular, como PI3K/AKT, RAS/MAPK e JAK/STAT, além de interagirem de forma diversa com reguladores epigenéticos, cofatores de transcrição e componentes do microambiente hematopoiético. Essas diferenças contribuem para o espectro clínico, a resposta terapêutica e o prognóstico dos pacientes com enfermidades Ph+(ZHANG et al., 2020; HAMAD, 2021)

3.6. Implicações celulares da atividade BCR::ABL1

A atividade tirosinoquinase via molécula anômala BCR::ABL1 (Figura 11), desencadeia inúmeras reações aberrantes de sinalização intracelular com repercussões metabólicas, bioenergéticas e estruturais nas células hematopoéticas. Modelagens estruturais e de interação proteica revelam a importância funcional das proteínas BCR e ABL1, favorecendo a interação com diversas quinases e proteínas adaptadoras envolvidas em vias proliferativas, antiapoptóticas e de modulação metabólica. A ativação contínua de vias como PI3K/AKT, MAPK/ERK, JAK/STAT e mTOR, conforme representado em diagramas de redes de quinases, promove um aumento sustentado da taxa mitótica nas células leucêmicas, associado a um estado de intensa fosforilação intracelular (KIM, et al., 2023; ABEL et al., 2024).

Figura 11: Predição estrutural por AlphaFold: confiança por resíduo e topologia superficial



Legenda: À esquerda, modelo em fita colorido pelo escore de confiança por resíduo (pLDDT): azul (>90) indica alta confiabilidade, ciano (70–90) moderada, amarelo (50–70) baixa e laranja (<50) muito baixa. À direita, o mesmo modelo em surface, evidenciando topologia e acessibilidade ao solvente. A comparação destaca regiões estruturalmente mais confiáveis e possíveis sítios funcionais, a partir do FASTA da Tabela 2.

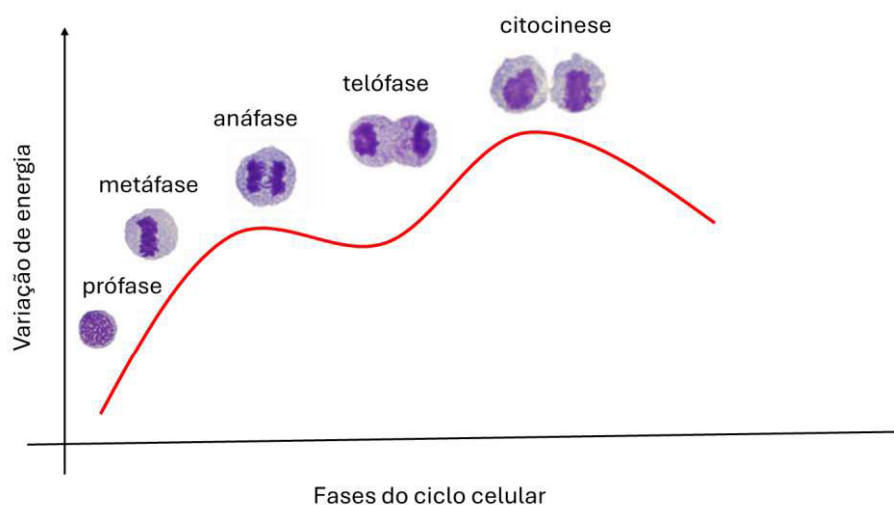
Fonte: AlphaFold Protein Structure Database. EMBL-EBI; 2025

A hiperativação das vias proteicas citadas aumenta o acúmulo de fosfato inorgânico, subproduto de reações dependentes de ATP e da síntese de DNA na fase

S, elevando a energia livre intracelular (ΔG) e refletindo um estado bioenergético ativado e instável (Figura 12) (LUCIA et al., 2023). Esse cenário envolve maior entropia local, decorrente de reações exergônicas aceleradas, o que pode romper a homeostase e favorecer o surgimento de alterações citogenéticas adicionais (LUCIA et al., 2023).

Paralelamente, BCR::ABL1 intensifica a produção de espécies reativas de oxigênio por disfunção mitocondrial e ativação de NADPH oxidases, gerando danos cumulativos ao DNA, RNA e proteínas, aumentando a instabilidade genômica (BAVARO et al., 2019; KANG, 2022; ALLEGRA et al., 2024). Esse processo pode contribuir para progressão clonal e resistência em fases avançadas da LMC, como fase acelerada e crise blástica (BOUCHER et al., 2023).

Figura 12: Variação Relativa da ΔG Durante a Mitose em Células Humanas

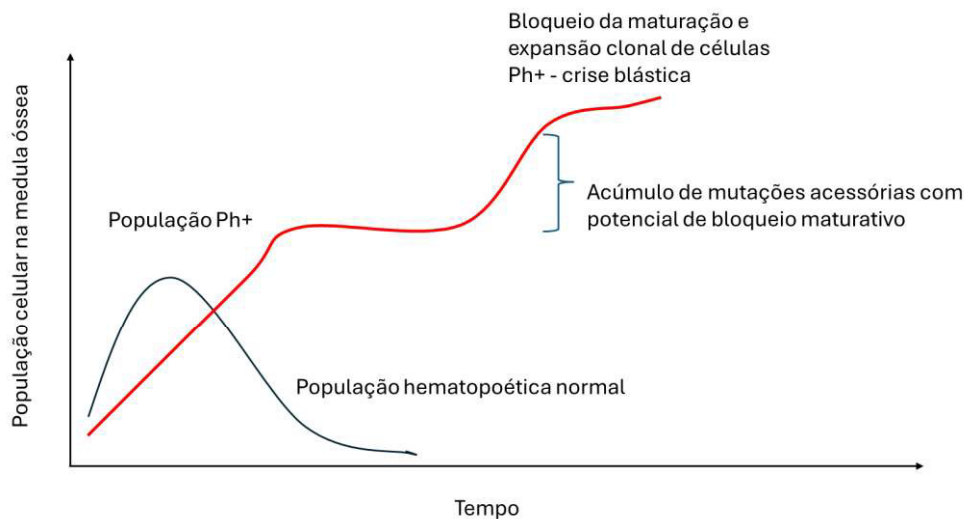


Legenda: Representação esquemática da variação relativa da energia livre de Gibbs (ΔG) durante a mitose em células humanas, com ilustração morfológica de cada fase mitótica. A curva em vermelho representa a tendência da variação de ΔG (em valor relativo). Observa-se um aumento progressivo da energia livre desde a intérfase até a metáfase, atingindo um pico energético na anáfase — fase de maior demanda de reestruturação citogenética e movimentação dos cromossomos. A partir da telófase, inicia-se a queda da ΔG , com estabilização após a citocinese, culminando no retorno ao estado basal na fase G1 da nova célula. As micrografias (coloração por hematoxilina/eosina) representam células humanas fixadas nas diferentes fases: intérfase, prófase, metáfase, anáfase, telófase e citocinese, evidenciando a progressão estrutural da divisão celular.

Fonte: adaptado de KANG, 2022.

As células transformadas passam a evadir mecanismos regulatórios, remodelando o microambiente e desbalanceando interações celulares. Esse comportamento segue modelos ecológicos de competição por recursos limitados, onde um evento fundador permite expansão clonal sem pressão seletiva negativa eficaz (LORENZI et al., 2019; PRATIWI et al., 2025) (Figura 13). Assim, a população leucêmica cresce de modo análogo a sistemas populacionais exponenciais, sustentada por alta taxa replicativa e ausência de controle regulatório eficiente.

Figura 13: Crescimento de células normais versus células LMC com t(9;22)



Legenda: Crescimento comparativo entre célula hematopoiética normal e célula leucêmica portadora da t(9;22). A célula normal apresenta proliferação limitada seguida de declínio por mecanismos homeostáticos e senescência, enquanto a célula com t(9;22) mantém crescimento exponencial sustentado devido à ativação constitutiva da BCR::ABL1, conferindo vantagem proliferativa e expansão clonal característica da LMC.

Fonte: Autoria própria (2025)

3.7. Interação dos achados citogenéticos e repercussão clínico-laboratorial

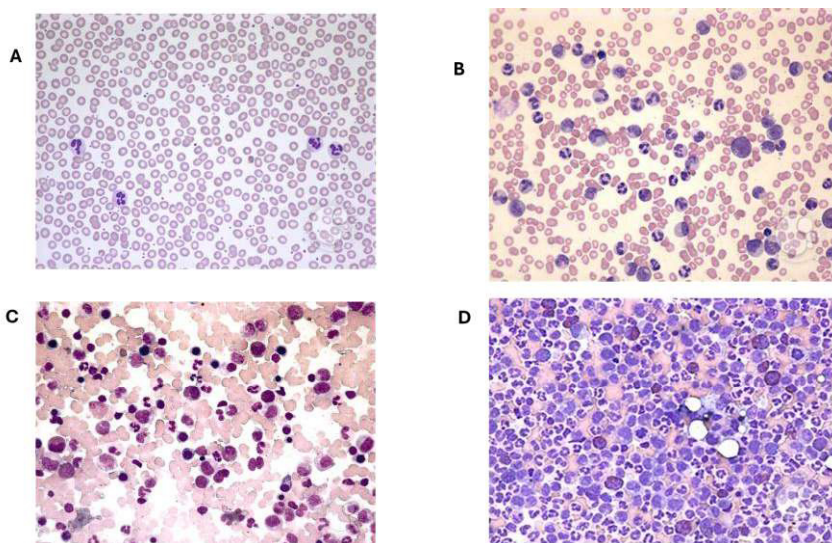
O rearranjo gênico do cromossomo Ph promove um estado mitogênico desregulado, resultando em hiperproliferação hematopoiética com manifestações clínicas como leucocitose, trombocitose e esplenomegalia (SAVAGE et al., 1997). No diagnóstico, >75% dos pacientes apresentam leucocitose e ~76% esplenomegalia palpável, sendo maciça em ~39% (>10 cm do rebordo costal). Anemia ocorre em >60% dos casos. A trombocitose (~38%) não eleva substancialmente o risco

trombótico, diferindo das síndromes mieloproliferativas clássicas; manifestações hemorrágicas decorrem sobretudo de disfunção plaquetária associada à expressão de *BCR::ABL1*, estresse oxidativo e alterações microvasculares.

O hemograma pode revelar neutrófilos segmentados e precursores mielóides, além de basofilia e eosinofilia, indicando bloqueio parcial da maturação. Na medula óssea, observam-se hiperplasia, proliferação granulocítica paratrabecular e megacariócitos pequenos e hipolobulados (Figura 14), com fibrose discreta a moderada (SHARMA, 2013).

Metabolicamente, a atividade da proteína de fusão induz quadro hipercatabólico com sintomas constitucionais e alterações laboratoriais como aumento de LDH, hiperuricemia, hipocalcemia, hipoglicemia e redução do colesterol, correlacionadas à carga proliferativa (WANG et al., 2001). A esplenomegalia, além de marcador de atividade, pode causar desconforto abdominal e, raramente, infarto ou ruptura esplênica (ZIOUI et al., 2024).

Figura 14: Alterações hematológicas e medulares na Leucemia Mieloide Crônica: comparação morfológica entre sangue periférico e aspirado medular em condição normal e neoplásica



Legenda: A) Sangue periférico normal: predomínio de hemácias normocíticas e normocrômicas, leucócitos em número e maturação fisiológicos, com segmentados e linfócitos maduros; ausência de granulócitos imaturos ou basofilia significativa. B) Sangue periférico na LMC: leucocitose acentuada com ampla left-shift da série granulocítica, incluindo mielócitos, metamielócitos e promielócitos; basofilia e eosinofilia aumentadas; discreta anisocitose eritrocitária; plaquetas geralmente preservadas ou aumentadas. C) Aspirado medular normal: celularidade adequada com distribuição harmônica das linhagens hematopoéticas; relação M:E fisiológica; precursores mieloides e eritroides em maturação ordenada; megacariócitos presentes em número e morfologia normais. D) Aspirado medular na LMC: marcada hiper celularidade com predominância granulocítica e redução relativa da série eritroide; aumento de precursores mieloides de diferentes estágios de maturação; megacariócitos frequentes, muitos pequenos e hipolobulados; evidência de proliferação mieloide sustentada compatível com fase crônica da LMC.

Fonte: Courville EL. Chronic Myelogenous Leukemia (BCR-ABL1 positive). ASH Image Bank; 2016.

Tabela 3: Frequência de achados clínicos e laboratoriais em pacientes com LMC.

Achados	Frequência Relativa (%)
Sintomas	
Fadiga ou letargia	33,5%
Sangramento	21,3%
Perda de peso	20,0%
Desconforto esplênico	18,6%
Massa abdominal ou plenitude	14,8%
Sudorese noturna	14,6%
Dor óssea	7,4%
Infecção	6,2%
Cefaleia	4,5%
Dispneia	4,5%
Distúrbios visuais	4,4%
Fraqueza geral	4,4%
Artralgia	4,0%
Tosse	3,1%
Mal-estar	3,1%
Náusea/vômito	2,2%
Edema maleolar	2,2%
Priapismo (em homens)	1,9% (3,2% dos homens)
Alterações psiquiátricas	1,6%
Sinais físicos	
Esplenomegalia palpável	75,8%
– até 10 cm	36,9%
– maior que 10 cm	38,9%
Hepatomegalia	2,2%
Laboratoriais	
Leucocitose ($>100 \times 10^9/L$)	72,4%
Anemia (Hb <13 g/dL em homens; <11 g/dL em mulheres)	64%
Trombocitose ($>450 \times 10^9/L$)	49,6%

Fonte: Adaptado de SAVAGE SZYDLO RM, GOLDMAN JM. 1997

3.8. Diagnóstico da LMC

O diagnóstico preciso da LMC é fundamental para o início de terapia direcionada e para o controle eficaz dos sintomas, impactando diretamente o prognóstico dos pacientes. As diretrizes clínicas mais recentes do *European LeukemiaNet* (APPERLEY, et al., 2025) estabelecem que o diagnóstico da LMC deve ser realizado mediante algoritmo integrado, que combina avaliações morfológicas, citogenéticas, de hibridização fluorescente *in situ* (FISH) e técnicas de biologia

molecular, conforme já definido nas diretrizes do *European Leukemia Net* (ELN) de 2023 (CROSS et al., 2023).

A avaliação inicial da LMC inclui hemograma, geralmente com leucocitose e predomínio de precursores mieloides em diferentes estágios, acompanhados por basofilia e eosinofilia, achados sugestivos de síndrome mieloproliferativa crônica. A medula óssea mostra hiperplasia difusa e hiperplasia granulocítica, refletindo expansão clonal (CROSS et al., 2023).

A citogenética convencional por banda G detecta o cromossomo Ph em ~90–95% dos casos. As diretrizes do ELN 2025 recomendam sua realização no diagnóstico para confirmar o rearranjo e identificar anomalias adicionais com impacto prognóstico (APPERLEY et al., 2025). Na ausência de amostra de medula ou cariótipo não conclusivo, a FISH em sangue periférico atua como método complementar sensível para detecção da fusão *BCR::ABL1* (APPERLEY et al., 2025).

O diagnóstico molecular é confirmado por RT-qPCR, padrão-ouro para identificação dos transcritos *BCR::ABL1*. As isoformas mais comuns são e13a2 e e14a2 (p210); variantes como e1a2 (p190) ou e19a2 (p230) exigem atenção para evitar falsos negativos e orientar monitoramento adequado (CROSS et al., 2023).

3.8.1 Diagnóstico das fases da LMC

Desde a publicação da Classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2016, importantes avanços clínicos e moleculares promoveram mudanças significativas no entendimento das fases evolutivas da LMC. Estes avanços refletem não apenas uma compreensão mais robusta da biologia da doença, mas também a incorporação de novas estratégias terapêuticas (SWERDLOW et al., 2017).

A classificação de 2022 da OMS propôs um modelo bifásico para a história natural da LMC, reconhecendo duas fases clínicas distintas: a fase crônica (FC) e a fase blástica, também chamada de crise blástica (CB). Com isso, a fase acelerada, anteriormente considerada uma etapa intermediária entre FC e CB, foi eliminada como categoria diagnóstica formal. Em seu lugar, a OMS introduz o conceito de "fase crônica de alto risco", englobando características previamente atribuídas à AP (KHOURY et al., 2022).

Dentre os critérios que definem essa "fase crônica de alto risco", incluem-se a presença de 10 a 19% de blastos no sangue periférico (SP) e/ou na medula óssea (MO), basofilia igual ou superior a 20% no SP, e anormalidades citogenéticas

adicionais ao cromossomo Filadélfia no clone neoplásico. Tais anormalidades incluem uma segunda cópia do cromossomo Ph, trissomias dos cromossomos 8 ou 19, iso(17q), alterações envolvendo o *locus* 3q26.2, e cariótipo complexo (definido pela presença de três ou mais alterações citogenéticas). Esses mesmos critérios haviam sido anteriormente utilizados pela OMS de 2016 e continuam reconhecidos pela classificação do *International Consensus Classification* (ICC), publicada paralelamente em 2022 (ARBER et al., 2022).

Importante salientar que, com a nova classificação, os critérios clínicos anteriormente utilizados para definir progressão — como trombocitopenia refratária, leucocitose ou esplenomegalia persistentes, não responsivos à terapia — foram excluídos da definição de progressão. Igualmente, a resposta subótima aos ITQs não é mais considerada critério para definição de FA ou CB (KHOURY et al., 2022).

Já a definição da fase blástica permanece baseada em critérios prévios. Tanto a OMS quanto o ICC reconhecem essa fase pela presença de $\geq 20\%$ de blastos no SP e/ou MO, presença de sarcoma mieloide (proliferação extramedular de blastos), ou crise linfoblástica caracterizada pelo aumento de blastos de linhagem B ou T no SP e/ou MO. A OMS, entretanto, não estabelece um valor mínimo absoluto para linfoblastos neoplásicos, diferindo do ICC, que propõe o limiar de 5% como critério para caracterização de crises linfoblásticas. A Tabela 3 traz a comparação entre os critérios das fases na LMC. Como boa parte dos pacientes no presente estudo foram classificados nas fases em épocas anteriores à atualização da OMS de 2022, ainda será utilizada a classificação com inclusão da fase acelerada.

A quinta edição das diretrizes do ELN para o manejo da LMC incorporou as atualizações que refletem as mudanças no entendimento clínico e biológico da doença. Um dos marcos fundamentais dessa atualização foi a incorporação das recomendações da OMS de 2022. Essa proposta, embasada em evidências genômicas e padrões clínicos de resposta aos ITQ, visa alinhar a LMC à nova taxonomia das neoplasias mieloides e reconhecer com maior precisão os eventos que marcam a progressão clonal (APPERLEY, et al., 2025).

Tabela 4. Comparação dos critérios diagnósticos para estratificação em fases da LMC segundo as classificações OMS 2016, OMS 2022 e ICC 2022

Critério	OMS 2016	OMS 2022	ICC 2022
Fases Reconhecidas	Fase Crônica (FC), Fase Acelerada (FA), Crise Blástica (CB)	FC, CB (<i>FA omitida como fase formal</i>)	FC, FA, CB
Definição de Fase Acelerada	<ul style="list-style-type: none"> - 10–19% de blastos em SP e/ou MO - $\geq 20\%$ basófilos em SP - Novas anormalidades clonais no clone Ph+ - Trombocitopenia progressiva ou refratária - Leucocitose/esplenomegalia refratária ao tratamento - Resposta subótima ao ITQ 	<p><i>Categoria eliminada</i></p> <p>Critérios de FA agora listados como “fatores de alto risco na fase crônica”</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 10–19% de blastos em SP e/ou MO - $\geq 20\%$ basófilos em SP - Anomalias citogenéticas adicionais (2° Ph, +8, i(17q), +19, 3q26.2, cariótipo complexo) <p><i>Critérios clínicos e de resposta ao ITQ foram excluídos</i></p>
Fase Crônica	Ausência dos critérios para FA ou CB	Inclui tanto FC clássica quanto FC de alto risco (com critérios anteriormente atribuídos à FA)	Igual à OMS 2016, exceto pela exclusão de critérios clínicos e terapêuticos
Crise Blástica	$\geq 20\%$ de blastos em SP e/ou MO ou sarcoma mieloide extramedular	$\geq 20\%$ de blastos em SP e/ou MO ou sarcoma mieloide	$\geq 20\%$ de blastos em SP e/ou MO ou sarcoma mieloide ou $>5\%$ de linfoblastos (crise linfoblástica)
Uso de critérios clínicos (esplenomegalia, trombocitopenia, leucocitose)	Sim, especialmente na definição de FA	Não	Não
Critérios baseados em resposta ao ITQ	Sim (resposta subótima como critério de FA)	Não	Não
Reconhecimento de fibrose medular associada	Relatado, mas sem valor diagnóstico	Reconhecido como achado frequente, sem valor isolado para progressão	Reconhecido como achado comum na FA, mas não definidor

Legenda: FC: fase crônica, FA: fase acelerada, CB: crise blástica, MO: medula óssea, SP: sangue periférico, ITQ: inibidor de tirosinoquinase.

3.8.2. Escores de Avaliação de Prognóstico

Os escores prognósticos representam instrumentos fundamentais na estratificação de risco de pacientes com LMC, permitindo uma abordagem terapêutica mais precisa e individualizada. Esses modelos são elaborados com base na integração de variáveis clínico-laboratoriais obtidas no momento do diagnóstico, preferencialmente (TANGKITCHOT et al., 2025).

A aplicação dos escores prognósticos permite a identificação precoce de pacientes com menor probabilidade de alcançar resposta molecular profunda com as terapias padrão. Esses escores não apenas facilitam a comparação de desfechos entre coortes clínicas e estudos multicêntricos, mas também orientam a adoção de estratégias terapêuticas mais intensivas em indivíduos classificados como de alto risco, para os quais o uso inicial de inibidores de tirosinoquinase de segunda ou terceira geração pode ser mais apropriado (ZHANG et al., 2022).

No entanto, é importante destacar que os escores prognósticos mais amplamente utilizados foram, em grande parte, desenvolvidos e validados em populações distintas da realidade brasileira. Assim, sua aplicação deve considerar cuidadosamente as especificidades da população local, bem como os desfechos clínicos originais para os quais esses modelos foram concebidos (GARCÍA-GUTIÉRREZ et al., 2022).

3.8.4. Evolução histórica dos escores em LMC

O primeiro modelo amplamente adotado foi o escore de Sokal, desenvolvido na década de 1980, quando a expectativa de vida mediana era de cinco anos. Baseando-se em dados de pacientes tratados com quimioterapia convencional, o escore incorporava idade, tamanho do baço, contagem plaquetária e percentual de blastos no sangue periférico (SOKAL et al., 1984). Posteriormente, o escore Euro (Hasford), desenvolvido na era do interferon- α , expandiu essas variáveis com a inclusão de eosinófilos e basófilos (HASFORD et al., 1998).

Com o advento dos ITQ, sobretudo o imatinibe, a sobrevida dos pacientes aumentou substancialmente, motivando a criação de novos escores adaptados à realidade terapêutica. O EUTOS score (2011) foi desenvolvido para prever resposta citogenética completa (RCgC) e progressão livre de doença. Diferenciava os pacientes em apenas dois grupos de risco com base apenas no tamanho do baço e na contagem de basófilos (HASFORD et al., 2011).

O EUTOS *Long-Term Survival score* (ELTS), publicado em 2016, surgiu da necessidade de um modelo mais acurado para prever mortalidade relacionada especificamente à LMC, distinguindo-a das causas de óbito não relacionadas à doença. Baseado em uma ampla coorte de pacientes tratados predominantemente com imatinibe, o ELTS utiliza idade, tamanho do baço, plaquetas e blastos circulantes. O escore estratifica pacientes em três grupos de risco com capacidade discriminativa para sobrevida global (PFIRRMANN M al., 2016).

Estudos comparativos recentes demonstram que o escore ELTS apresenta desempenho superior em relação aos modelos prognósticos predecessores, como os escores de Sokal, Hasford e EUTOS, particularmente no que se refere à acurácia preditiva de desfechos clínicos. Entre suas principais vantagens, destacam-se a maior capacidade de estratificação de risco ao diagnóstico e a melhor predição da obtenção de respostas moleculares profundas, da probabilidade de remissão livre de tratamento e da sobrevida global, parâmetros fundamentais no contexto do manejo moderno da LMC (Sato et al., 2020). Em consonância com essa evidência, as diretrizes da ELN 2025 recomendam o ELTS como o escore prognóstico de escolha para a avaliação inicial de risco, destacando sua superioridade metodológica e relevância clínica (APPERLEY et al., 2025).

Tabela 5. Comparação dos principais escores prognósticos na LMC

Escore	Ano de proposição	Variáveis incluídas	Fórmula matemática	Momento de aplicação	Desfecho-alvo	Utilização
Sokal	1984	Idade, tamanho do baço, contagem de plaquetas, blastos no sangue periférico	$\text{Exp}(0.0116 \times (\text{idade} [\text{anos}] - 43.4)) + 0.0345 \times (\text{baço} [\text{cm}] - 7.51) + 0.1880 \times ((\text{plaquetas} [10^9/\text{L}]/700)^2 - 0.563) + 0.0887 \times (\text{blastos SP} [\%] - 2.10)$	No diagnóstico	Sobrevida global	Obsoleto; utilizado apenas para comparações históricas
Euro (Hasford)	1998	Idade, tamanho do baço, plaquetas, blastos, eosinófilos, basófilos	$(0.6666 \times \text{idade} [0 \text{ se } <50 \text{ anos}, 1 \text{ se } >50 \text{ anos}] + 0.0420 \times \text{baço} [\text{cm}] + 0.0584 \times \text{blastos SP} [\%] + 0.0413 \times \text{eosinófilos} [\%] + 0.2039 \times \text{basófilos} [\%] [0 \text{ se } <3\%, 1 \text{ se } >3\%]) + 1.0956 \times \text{plaquetas} [0 \text{ se } <1500 \times 10^9/\text{L}, 1 \text{ se } >1500 \times 10^9/\text{L}] \times 1000$	No diagnóstico	Sobrevida global	Relevância limitada; menor poder discriminativo comparado ao ELTS
EUTOS	2011	Contagem de basófilos, tamanho do baço	$7 \times \text{basófilos} [\%] + 4 \times \text{baço} [\text{cm}]$	No diagnóstico	Resposta citogenética completa e sobrevida livre de progressão	Utilidade limitada; baseado em desfechos menos relevantes na prática clínica atual
ELTS	2016	Idade, tamanho do baço, plaquetas, blastos no sangue periférico	$0.0025 \times (\text{idade} [\text{anos}]/10)^3 + 0.0615 \times \text{baço} [\text{cm}] + 0.1052 \times \text{blastos SP} [\%] + 0.4104 \times (\text{plaquetas} [10^9/\text{L}]/1000)^{-0.5}$	No diagnóstico	Sobrevida específica por LMC	Recomendado pelo ELN; validado em múltiplas coortes internacionais

Legenda: ELTS: *EUTOS Long-Term Survival score*, EUTOS: *European Treatment and Outcome Study score*; ELN: *European Leukemia Net*

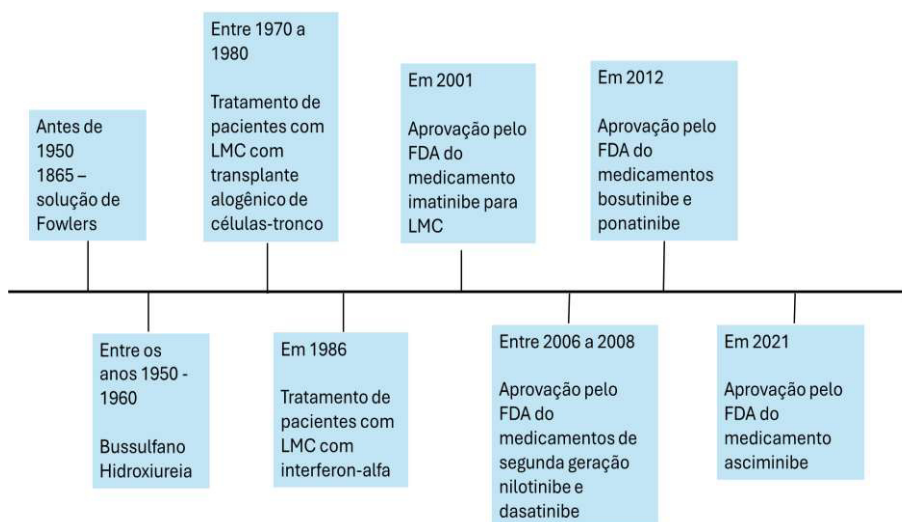
3.9. Tratamento na LMC

O tratamento da LMC evoluiu significativamente ao longo do último século (Figura 14). No início do século XX, a radioterapia esplênica foi empregada como

intervenção paliativa, promovendo alívio sintomático, mas sem impacto na sobrevida global dos pacientes. Posteriormente, entre as décadas de 1950 e 1960, agentes citostáticos como o bussulfano e a hidroxiureia tornaram-se o padrão terapêutico, proporcionando controle hematológico limitado. No entanto, essas abordagens careciam de especificidade molecular e não modificavam o curso natural da doença, uma vez que não atuavam sobre a via oncogênica mediada pela proteína de fusão BCR::ABL1 (SANTOS et al., 2011; RUSSO et al., 2023)

O paradigma terapêutico da LMC foi transformado a partir de 1986, com o advento das terapias-alvo. A descoberta e o desenvolvimento dos inibidores de tirosinoquinase inauguraram uma nova era no manejo dessa enfermidade. Esses agentes são capazes de inibir a atividade da proteína quimérica BCR::ABL1, bloqueando sua sinalização pró-mitótica e alterando de forma decisiva o curso clínico da LMC. Desde então, os ITQs tornaram-se a base do tratamento, proporcionando remissões moleculares profundas e sustentadas, além de impactar positivamente na sobrevida a longo prazo, equiparando-a à da população geral em muitos casos (RUSSO et al., 2023).

Figura 15: Linha do Tempo dos Avanços Terapêuticos na LMC (1865–2021)



Legenda: A terapêutica da LMC evoluiu de abordagens empíricas para terapias alvo. A solução de Fowler (arsênico) foi utilizada desde 1865; nas décadas de 1950–60, busulfan e hidroxiureia tornaram-se padrão. O interferon-alfa surgiu em 1986, enquanto o transplante alogênico de células-tronco, consolidado entre 1970–80, era a única terapia curativa. A mudança definitiva ocorreu em 2001 com o imatinibe, seguido pelos ITQs de segunda geração (nilotinibe, dasatinibe; 2006–2008) e terceira geração (bosutinibe, ponatinibe; 2012). Em 2021, o asciminibe inaugurou a inibição alostérica do BCR::ABL1 (STAMP), ampliando estratégias contra resistência.

Fonte: Adaptado de Russo et al., 2023.

3.9.1. Inibidores de tirosinoquinase

O mesilato de imatinibe foi o primeiro inibidor de tirosinoquinase a ser aprovado para o tratamento da fase crônica da LMC, marcando uma nova era terapêutica na hematologia. Derivado da 2-fenilaminopirimidina, o imatinibe atua como inibidor competitivo do sítio de ligação do ATP na proteína mutada, bloqueando a transferência de grupos fosfato e interrompendo a cascata de sinalização necessária para a proliferação celular. Essa inibição específica resulta na interrupção do crescimento das células hematopoiéticas que expressam a oncoproteína e induz apoptose de forma seletiva (GOLDMAN, 2007).

Embora o advento do imatinibe tenha revolucionado o tratamento da LMC, possibilitando elevados índices de resposta hematológica, citogenética e molecular, parte dos pacientes em fase crônica passou a apresentar intolerância ou resistência ao fármaco. Nesse contexto, tornou-se necessária a busca por novos inibidores

capazes de superar os mecanismos de resistência, particularmente as mutações emergentes no domínio quinase (DRUKER et al., 2001).

O nilotinibe, um análogo estrutural do imatinibe pertencente à classe das aminopirimidinas, foi desenvolvido para inibir com maior afinidade o domínio quinase, apresentando uma potência de ligação cerca de 30 vezes superior à do imatinibe (KANTARJIAN et al., 2010). Sua administração por via oral mostrou-se eficaz na maioria das mutações resistentes, embora não atue sobre a mutação *ABL1* T315I. A utilização do nilotinibe, entretanto, está associada a efeitos adversos hematológicos e não hematológicos, como neutropenia, exantema cutâneo, hiperglicemia e alterações gastrointestinais (HOCHHAUS et al., 2016).

Outro avanço foi o desenvolvimento do dasatinibe, um derivado da piperazinila, que atua como inibidor de tirosinoquinase com duplo alvo, afetando tanto a atividade do BCR-ABL1 quanto a das cinases da família SRC (Kantarjian et al., 2010). O dasatinibe é aproximadamente 300 vezes mais potente que o imatinibe e apresenta eficácia contra diversos subclones mutantes resistentes; contudo, similar ao nilotinibe, não possui atividade contra a mutação T315I (CORTES JE et al., 2016).

Ainda no campo dos ITQs de segunda geração, o bosutinibe surgiu como um inibidor duplo das vias proteicas SRC e ABL1 (CORTES et al., 2017), demonstrando eficácia significativa em pacientes resistentes ou intolerantes ao imatinibe. Embora compartilhe a limitação de não atuar sobre a mutação T315I, o bosutinibe destaca-se pelo perfil de efeitos adversos predominantemente gastrointestinais, especialmente diarreia, o que o diferencia dos demais ITQs disponíveis.

O advento do ponatinibe e do asciminibe representou avanço substancial no manejo da LMC resistente. O ponatinibe, um inibidor multialvo de administração oral, demonstrou eficácia significativa ao suprimir a atividade da BCR-ABL1 mesmo na presença da mutação T315I, embora seu uso esteja associado a um risco elevado de eventos trombóticos, exigindo cuidadosa seleção e monitoramento dos pacientes (CORTES et al., 2013; CORTES et al., 2017). Mais recentemente, o asciminibe, primeiro agente com ação no domínio *BCR*, introduziu uma abordagem terapêutica inovadora ao inibir a tirosinoquinase mutante por meio da estabilização de sua conformação inativa, conferindo atividade contra mutações no domínio *ABL1* resistentes aos ITQs convencionais e um perfil de segurança cardiovascular mais favorável (REA et al., 2024).

3.9.2 Tratamento de primeira linha

A seleção do tratamento de primeira linha na LMC é um processo que deve considerar uma série de fatores clínicos e socioeconômicos, incluindo características individuais do paciente, comorbidades associadas, perfil de risco segundo escores prognósticos, bem como o acesso e a disponibilidade dos fármacos no sistema de saúde. A intensidade e a rapidez desejadas na obtenção de respostas moleculares profundas também exercem influência decisiva na escolha terapêutica inicial em alguns cenários (GOLDMAN, 2007).

No Brasil, o SUS permanece como a principal via de acesso ao tratamento para a maioria dos pacientes com LMC (LIMA, 2005). Neste contexto, o imatinibe continua a ser o fármaco de primeira linha disponível de forma ampla, refletindo políticas públicas de incorporação tecnológica e considerações econômicas. A utilização do imatinibe no SUS consolidou avanços substanciais no controle da doença, porém, limita a adoção de estratégias terapêuticas mais modernas, especialmente para pacientes classificados como alto risco ou que não atingem metas precoces de resposta molecular (CENTRONE et al., 2022).

Em contraste, nos países de alta renda, onde há maior acesso a ITQs de segunda e terceira geração a escolha do tratamento inicial é frequentemente individualizada. Essa decisão é guiada por avaliações de risco pelos escores já citados, tolerabilidade esperada e pela necessidade de atingir respostas moleculares mais rápidas e profundas, o que pode impactar favoravelmente a probabilidade de remissão livre de tratamento e a sobrevida a longo prazo (BOQUIMPANI et al., 2022).

A Tabela 5 ilustra de forma comparativa os desfechos clínicos dos principais estudos que investigaram diferentes ITQs como terapia inicial na LMC. Os dados incluem taxas de resposta molecular maior (RMM), sobrevida global (SG) e duração do seguimento, permitindo uma análise crítica da eficácia e da durabilidade da resposta entre as opções terapêuticas disponíveis (DRUKER et al., 2001; CORTES et al., 2013; CORTES et al., 2016; CORTES et al., 2017; CORTES et al., 2018; Rea et al., 2024).

Tabela 6. Resultados Clínicos de Fase III com ITQs no Tratamento Inicial da LMC

Estudo	Tratamento (N)	RCgC (%)	RMM (%)	BCR::ABL1		SLP (%)	SG (%)	Seguimento (anos)
				<10% aos 3 meses (%)				
IRIS	Imatinibe (304)	92	93	–		80	83	11
DASISION	Dasatinibe (259)	86	76	84		85	91	5
	Imatinibe (260)	82	64	64		86	90	
ENEST-nd	Nilotinibe 300 mg (282)	87	78	91		86	88	10
	Nilotinibe 400 mg (281)	85	80	89		90	90	
	Imatinibe (283)	77	63	67		87	88	
BFORE	Bosutinibe 400 mg (268)	83	74	81		93	95	5
	Imatinibe (268)	77	65	61		91	95	

Legenda: Resumo dos resultados clínicos de estudos de fase III que avaliaram a eficácia de inibidores de tirosinoquinase no tratamento inicial da LMC. RCgC: Resposta Citogenética Completa; RMM: Resposta Molecular Maior; resposta molecular maior; SLP: Sobrevida Livre de Progressão; SG: Sobrevida Global.

Fonte: JABOUR, KANTARJIAN, 2024.

3.9.3 Tratamento de segunda linha e sequencial

Uma fração importante de pacientes com LMC apresenta falha terapêutica ao tratamento de primeira linha com imatinibe, exigindo intervenções subsequentes. A abordagem de segunda linha nesses casos é multifacetada e deve ser guiada por critérios clínicos e moleculares rigorosos. A falha ao imatinibe decorre de resistência primária, resistência adquirida ou intolerância à droga (VELTMAAT, CORTES, 2024).

Em situações de resistência, frequentemente associada à persistência de níveis elevados de transcritos *BCR::ABL1* (>10% na escala internacional aos três meses ou >1% após um ano de terapia), a substituição por ITQs de segunda geração, como dasatinibe, nilotinibe ou bosutinibe, é recomendada.

A escolha entre estes agentes deve considerar fatores clínicos e o perfil mutacional do domínio da tirosinoquinase. Dasatinibe mostra superioridade em casos com doença com maior carga leucêmica ou presença de mutações sensíveis específicas; nilotinibe é preferido em pacientes com maior risco cardiovascular, enquanto bosutinibe pode ser indicado para pacientes intolerantes a múltiplos ITQs

anteriores devido ao seu perfil de toxicidade diferenciado (Tabela 6) (WALIA, PRASAD, 2023).

Tabela 7. Desfechos de ITQs em Segunda Linha na LMC Pós-Imatinibe

Fármaco	Estudo (Fase)	População	RCgC	RMM	SLP	SG
Dasatinibe	START-C (Fase 2)	Falha/Intolerância ao Imatinibe	~53%	~44%	70% (2 anos)	88% (2 anos)
Nilotinibe	ENESTcmr, NILOS (Fase 2)	Resistência/Intole rância ao Imatinibe	~40– 45%	~32–38%	64–70% (2 anos)	87% (2 anos)
Bosutinibe	BELA, BFORE, BYOND (Fase 1/2)	Resistência/Intole rância a ≥ 1 ITQ	~41%	~27–32%	~73% (1 ano)	~91% (1 ano)
Ponatinibe	PACE (Fase 2)	Falha múltipla / T315I	54% (T315I: 70%)	40% (T315I: 56%)	80% (3 anos)	86% (3 anos)
Asciminibe	ASCEMBL (Fase 3)	Falha ≥ 2 ITQs	~40%	25%	75% (1 ano)	91% (1 ano)

Legenda: Desfechos clínicos de ITQs em segunda linha para LMC após falha ou intolerância ao imatinibe. Dados dos principais estudos clínicos demonstram taxas de RCgC, de RMM, de SLP e de SG. RCgC: Resposta citogenética completa (ausência de células com t(9;22) no cariótipo); RMM: Resposta Molecular Maior ($BCR::ABL1 \leq 0,1\%$ na escala internacional); SLP: Sobrevida Livre de Progressão; SG: Sobrevida Global.

Fonte: JABOUR, KANTARJIAN, 2024.

Para pacientes que exibem resistência múltipla ou mutações específicas, como a mutação T315I, o ponatinibe torna-se o agente de escolha, apesar de seu perfil de toxicidade vascular exigir monitoramento rigoroso. Em cenários onde múltiplas linhas de ITQs falham ou em pacientes com intolerância cumulativa significativa, asciminibe, um inibidor de STAMP (*Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket*), representa uma inovação, oferecendo eficácia em populações previamente refratárias, com um perfil de segurança promissor (NCCN, 2024).

O transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas (TCTH) permanece a única estratégia potencialmente curativa em pacientes com falha múltipla a ITQs ou progressão para fases mais avançadas da LMC, como fase acelerada ou crise blástica. Sua indicação deve ser criteriosa, priorizando indivíduos jovens, com bom

status funcional e disponibilidade de doador compatível, idealmente realizados em centros de referência (ÖZEN et al., 2019; YASSINE et al., 2021).

3.9.4. Monitoramento de resposta ao tratamento com ITQs

Para garantir o sucesso terapêutico e prever a evolução clínica dos pacientes, o grupo ELN estabeleceu diretrizes rigorosas baseadas em marcos temporais e respostas terapêuticas mensuráveis (CROSS et al., 2023). Essas respostas são tradicionalmente categorizadas em resposta hematológica completa, resposta citogenética e resposta molecular (Tabela 7).

Tabela 8. Definição da remissão da LMC de acordo com suas respectivas respostas

Resposta Hematológica Completa (RHC)

- Plaquetas $\leq 450 \times 10^9/l$;
- Leucócitos $\leq 10 \times 10^9/l$, com diferencial normal;
- Basófilo $< 5\%$;
- Sem esplenomegalia;
- Deve ser atingida em até três meses após início de ITQ;
- Monitorização: cada 2 semanas até a resposta completa. Após, a cada 3 meses;
- Método de Monitoração: Hemograma.

Resposta citogenética (RCg)

- Completa: ausência de Ph;
- Parcial: Ph (+) em 1-35% das células;
- Menor: Ph (+) em 36-65% das células; mínima: Ph (+) em 66-95% das células sem resposta: $> 95\%$ das células com Ph (+);
- Monitorização: ao diagnóstico, 3 meses, e a cada 6 meses, até resposta citogenética completa (RCgC); após, a cada 12 meses, sempre que houver falência no tratamento ou citopenias inexplicáveis;
- Método de Monitoração: Exame citogenético convencional.

Resposta molecular (RM)

- Completa: transcritos mRNA *BCR::ABL1* indetectáveis por RT-PCR em 2 amostras consecutivas;
- Maior: taxa de *BCR::ABL1 / ABL1* $< 0,1\%$ padronizado pela escala internacional, correspondendo a redução de ≥ 3 logs dos transcritos *BCR::ABL1*;
- Monitorização: cada 3 meses até RMM (Resposta Molecular Maior) ser atingida e confirmada; após, a cada 6 meses a análise mutacional deverá ser realizada nos casos de falência, resposta subótima ou aumento do número de transcritos, antes da mudança do ITQ;
- Método de Monitoração: RT-PCR.

Fonte: Adaptado de CROSS et al (2023)

A RHC refere-se à normalização do hemograma, incluindo contagem de leucócitos, plaquetas e ausência de esplenomegalia ou sinais e sintomas clínicos da

doença. Por sua vez, a RCgC é definida pela ausência de metáfases positivas para o cromossomo Ph na análise de cariótipo convencional em medula óssea. Por fim, a RMM consiste na redução de pelo menos 3 logs na carga do transcrito *BCR::ABL1*, sendo monitorada por RT-qPCR. Essas respostas terapêuticas são fundamentais para a estratificação da eficácia do tratamento ao longo do tempo. Com base em estudos de grande impacto, como o IRIS trial (*International Randomized Study of Interferon vs STI-571*), que comparou o uso de interferon- α associado à citarabina com o imatinibe em pacientes com LMC em fase crônica recém-diagnosticada, foram definidos marcos temporais que orientam a interpretação da resposta ao tratamento (O'BRIEN et al., 2003). A partir desses dados, as respostas são classificadas como ótima, subótima ou falência terapêutica, critérios posteriormente consolidados pelo ELN (Tabela 8).

Tabela 9. Critérios ELN 2025 para Resposta Terapêutica na LMC

Tempo	Ótima Resposta	Atenção - Risco potencial de desenvolvimento de resistência: pode ser necessário trocar o tratamento.	Desfavorável - Alto risco de desenvolvimento de resistência: preferência por troca de tratamento.
3 meses	$BCR::ABL1 \leq 10\%$	$BCR::ABL1 > 10\%$	$BCR::ABL1 > 10\%$, se confirmado entre 1–3 meses
6 meses	$BCR::ABL1 \leq 1\%$	$BCR::ABL1 > 1-10\%$	$BCR::ABL1 > 10\%$
12 meses	$BCR::ABL1 \leq 0,1\%$	$BCR::ABL1 > 0,1-1\%$	$BCR::ABL1 > 1\%$
Qualquer momento	$BCR::ABL1 \leq 0,1\%$	Perda de MMR ($BCR-ABL1 > 0,1\%$)	$BCR::ABL1 > 1\%$, mutações de resistência, alto risco pelo escore ACA

Legenda: Critérios de resposta terapêutica na Leucemia Mieloide Crônica (LMC) segundo as recomendações do *European LeukemiaNet* (ELN) 2025. Os valores de transcrito *BCR::ABL1* (em % no International Scale – IS) são utilizados como parâmetro para classificar a resposta como ótima, de alerta ou falha, em diferentes momentos do acompanhamento. A presença de mutações de resistência, perda de resposta molecular maior (MMR) ou escores de risco elevados (ACA ou ELTS) também são considerados indicadores de falha terapêutica.

Fonte: Apperley et al (2025)

A resposta terapêutica ideal é definida pela obtenção dos marcos de resposta dentro de prazos estabelecidos: resposta hematológica completa (RHC) até 3 meses, resposta citogenética completa (RCgC) até 6 meses e resposta molecular maior (RMM, $BCR::ABL1 \leq 0,1\%$) até 12 meses de tratamento com ITQ. A obtenção desses marcos está associada à melhora do prognóstico a longo prazo, à redução do risco

de progressão e à maior probabilidade de remissão livre de tratamento. Respostas não classificadas como “ótimas” ocorrem quando os marcos não são atingidos dentro dos intervalos previstos. Nesses cenários, a conduta recomendada inclui intensificação do monitoramento, com especial atenção à investigação de mutações no domínio da tirosinoquinase ABL1, particularmente em casos de perda de resposta ou progressão clínica. A identificação precoce de mutações, como T315I e outras resistentes ao ITQ em uso, é crucial para orientar a troca terapêutica oportuna, com o objetivo de evitar o avanço da doença para fase mais avançada (APPERLEY et al., 2025).

A resposta terapêutica desfavorável corresponde ao não alcance dos marcos de resposta esperados, demandando reavaliação do tratamento, incluindo troca de ITQ ou eventual TCTH em cenários de maior risco (APPERLEY et al., 2025). Evidências recentes questionam a rigidez dos critérios temporais históricos, como os do ELN 2023, indicando que parte dos pacientes pode alcançar resposta molecular maior tardiamente, sem prejuízo significativo da sobrevida (Sasaki et al., 2015; Kantarjian et al., 2021). Portanto, a evolução clínica e molecular parece mais heterogênea do que previamente assumido.

A adoção precoce de ITQs de segunda ou terceira geração em pacientes sem resposta nos marcos iniciais também tem sido debatida, dado o maior potencial de toxicidade, taxas de descontinuação e custos elevados, apesar da maior potência inibitória. Assim, propostas recentes defendem abordagem mais individualizada, integrando marcadores laboratoriais, contexto clínico, tolerância ao tratamento e perfil mutacional, evitando mudanças baseadas apenas em tempo e priorizando decisões personalizadas (Jabbour; Kantarjian, 2024) (Tabela 9).

Tabela 10. Marcos terapêuticos e implicações prognósticas na LMC

Resposta	Tradução clínica
<i>BCR::ABL1</i> ≤ 10% em 6 meses; CCgR posterior	Sobrevida significativamente melhorada
RMM	Melhora modesta na sobrevida livre de eventos; possível maior duração da CCgR; sem benefício em sobrevida global
RMP	Possibilidade de descontinuação da terapia

Legenda: CCgR: resposta citogenética completa; RMP: resposta molecular profunda (redução de 4-log a 4,5-log dos níveis de transcrito *BCR::ABL1*); RMM: resposta molecular maior; SLE: sobrevida livre de eventos.

Fonte: JABOUR, KANTARJIAN, 2024.

3.9.5. Adesão ao tratamento contínuo

A adesão ao tratamento com ITQs na LMC representa um dos principais determinantes de resposta terapêutica e desfechos clínicos a longo prazo. Três estudos investigaram a adesão ao imatinibe em diferentes contextos: Bélgica, Região Amazônica e Sudeste do Brasil, proporcionando uma análise comparativa das taxas de adesão, bem como os fatores associados e potenciais lacunas regionais (FACCIOLI, 2016; ANDRADE et al., 2019; MICHELS et al., 2024)

Em estudo realizado na Bélgica observou-se que a adesão ótima (proporção de dias cobertos ≥90%) foi de 60,3% aos seis meses de tratamento, declinando para 41,5% em 12 meses e atingindo 30,1% após 24 meses. A mediana de persistência de uso contínuo dos ITQs foi de 334,5 dias, com as variáveis idade avançada e presença de comorbidades como fatores associados a menor adesão e maior risco de descontinuação. Esses resultados revelam redução progressiva na adesão ao longo do tempo, apesar da alta persistência inicial, especialmente nos primeiros 12 meses (MICHELS et al., 2024).

No Brasil, Andrade et al. conduziram estudo retrospectivo em hospital de referência no Estado do Pará, incluindo 120 pacientes com LMC tratados com imatinibe. A taxa de não adesão foi de 22,5%, com média de dias cobertos em uso de ITQ de 86,5% e uma quebra de seguimento ao tratamento em 44,2% dos pacientes ao longo de 360 dias, com média de 255 dias de persistência. Fatores como distância até o hospital e reações adversas não apresentaram impacto significativo na adesão, sendo o desinteresse e o abandono do tratamento os principais preditores de baixa

adesão. Esse estudo destaca peculiaridades regionais, como o impacto sociocultural e a necessidade de intervenções educacionais (ANDRADE et al., 2019).

No Sudeste brasileiro, um estudo avaliou 100 pacientes em Ribeirão Preto e observaram taxa de adesão $\leq 90\%$ em 47% dos casos. A indisponibilidade do medicamento (44,8%) e a mielotoxicidade (25,7%) foram as causas mais frequentes de interrupção do tratamento. A baixa adesão impactou negativamente a resposta citogenética e molecular, corroborando o impacto deletério da adesão inadequada na terapia da LMC (FACCIOLLI, 2016).

Comparativamente, verifica-se que as taxas de adesão no Pará (77,5%) são superiores às observadas no Sudeste (53% de adesão ótima) e na Bélgica (30,1% aos 24 meses), embora o tempo de seguimento nos estudos brasileiros tenha sido mais curto. Os fatores de abandono variam conforme o contexto: barreiras logísticas, desinteresse no tratamento, disponibilidade do fármaco via SUS, toxicidade, idade e comorbidades (FACCIOLI, 2016; ANDRADE et al., 2019; MICHELS et al., 2024).

Importante destacar que não foram encontrados estudos de avaliação da adesão ao imatinibe realizados na Região Nordeste do Brasil, uma lacuna relevante considerando as diferenças sociodemográficas, de acesso à saúde e de organização dos serviços oncológicos no país. A ausência de dados na região compromete o entendimento da real magnitude da não adesão e limita o desenvolvimento de estratégias regionais de intervenção

4. METODOLOGIA E CASUÍSTICA

4.1. Aspectos éticos

O projeto de pesquisa e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi submetido à aprovação do Comitê de Ética (colocar em anexo e o número) em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará (CEP/UFC), com o objetivo de cumprir o disposto na Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde/MS.

O TCLE (ANEXO 1) assinado pelas pacientes antes da realização de qualquer procedimento relacionado ao estudo.

4.2. Tipo de estudo – delineamento

Tratou-se de um estudo prospectivo analítico e observacional, que envolveu a formação de uma coorte de pacientes adultos portadores de Leucemia Mielóide Crônica de de agosto de 2023 a janeiro de 2025. A coorte foi acompanhada antes, durante e após o diagnóstico e será feita de forma regular de acordo com protocolo de seguimento do centro participantes deste estudo. O acompanhamento médico será feito por especialistas, os casos serão referenciados para hospitais especializado, garantindo aos participantes da pesquisa assistência interdisciplinar.

4.3. Local de realização da pesquisa

O presente projeto de pesquisa foi realizado no ambulatório de Hematologia do Hospital Geral de Fortaleza (HGF), e os experimentos de análise molecular foram realizados no laboratório de Farmacogenética do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos da Universidade Federal do Ceará.

4.4. Participantes da pesquisa

Foram incluídos 176 pacientes diagnosticados com Leucemia Mielóide Crônica em tratamento com inibidores de tirosina-quinase e que estiveram em acompanhamento no ambulatório de onco-hematologia do hospital Geral de Fortaleza, o maior ambulatório do estado.

4.5. Critérios de inclusão

Pacientes com diagnóstico clínico-laboratorial de Leucemia Mielóide Crônica atendidos no ambulatório de Hematologia do Hospital Geral de Fortaleza; Capazes de compreender a natureza e objetivo do estudo, e com intenção de cooperar com o

pesquisador e agir de acordo com os requerimentos de todo o ensaio, o que vem a ser confirmado mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

4.6. Critérios de exclusão

(1) Pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial excludente de Leucemia Mielóide Crônica abordados no estudo; (2) Pacientes com doenças onco-hematológicas que não preencham os critérios clínicos e/ou genético para diagnóstico de Leucemia Mielóide Crônica; (3) Pacientes que não concordem em assinar o TCLE.

4.7. Análise estatística

Foram incluídos indivíduos com dados da avaliação basal e seguimento longitudinal, com quantificação seriada dos níveis de *BCR::ABL1*, parâmetros hematológicos, escores prognósticos e registro de desfechos clínicos relevantes. As variáveis analisadas incluíram dados demográficos (idade, sexo), laboratoriais (hemoglobina, contagem total de leucócitos, plaquetas, basófilos, eosinófilos, desidrogenase láctica [LDH]), clínicos (esplenomegalia avaliada por exame físico ou imagem), citométricos (percentual de células CD34+) e moleculares (níveis de *BCR::ABL1* em momentos pré-definidos do tratamento). Os escores EUTOS e ELTS foram calculados conforme metodologias previamente validadas.

A normalidade das variáveis contínuas foi avaliada pelo teste de Kolmogorov–Smirnov, indicando distribuição diferente da normal. Desse modo, as variáveis contínuas foram descritas como mediana e como intervalo interquartil (IQR), enquanto variáveis categóricas foram apresentadas como frequências absolutas e relativas. A estratificação prognóstica foi realizada utilizando os escores EUTOS e ELTS.

As comparações bivariadas entre grupos foram conduzidas por meio do teste de Mann–Whitney para variáveis contínuas não-paramétricas. As correlações entre variáveis contínuas foram avaliadas pelo coeficiente de Spearman (ρ), explorando associações entre escores prognósticos (EUTOS, ELTS), carga molecular basal (BCR0, BCR3) e parâmetros hematológicos com o tempo até modificação terapêutica. Modelos de regressão logística foram empregados para identificação de preditores independentes da resposta molecular precoce (definida como *BCR::ABL1* $\leq 10\%$ no terceiro mês de tratamento). A variável dependente foi tratada como dicotômica (resposta Sim/Não). As estimativas foram expressas como *odds ratios* (OR) e seus

respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%. A performance preditiva dos modelos foi avaliada pela área sob a curva ROC (AUC) e R^2 ajustado segundo Nagelkerke. Sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP) serão estimadas pelo método de Kaplan–Meier e comparadas utilizando o teste de log-rank. Óbito foi considerado evento para SG, a mudança de medicamento por intolerância ou não resposta foi considerada o evento para SLP. Pacientes sem eventos foram censurados na data do último seguimento. A estratificação foi realizada com base nos escores prognósticos e carga molecular inicial.

A capacidade discriminativa dos escores BCR0, EUTOS e ELTS na predição de resposta molecular precoce ($BCR::ABL1 \leq 10\%$ em três meses) e resposta molecular profunda ($BCR::ABL1 < 0,1\%$) foi avaliada por meio de curvas ROC. As variáveis dependentes foram categorizadas binariamente (resposta Sim/Não). A acurácia preditiva foi expressa pela área sob a curva ROC (AUC) e interpretada segundo critérios convencionais: excelente ($AUC \geq 0,90$), boa (0,80–0,89), moderada (0,70–0,79), pobre (0,60–0,69) e ausência de discriminação ($AUC < 0,60$). Os pontos de corte ideais foram determinados pelo índice de Youden, maximizando simultaneamente a sensibilidade e a especificidade. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o software R (versão 4.3.1) e JAMOVI 2.6.26. Um valor de $p < 0,05$ será considerado estatisticamente significativo e os intervalos de confiança foram calculados a 95%.

4.7.1. Desenvolvimento de escore combinado

Considerando a relevância prognóstica do valor de BCR0 e sua capacidade preditiva para a resposta molecular no terceiro mês, buscou-se integrar este parâmetro às métricas já estabelecidas pelos escores EUTOS e ELTS, de modo a construir um índice composto que refletisse, de forma mais acurada, a realidade da coorte analisada.

O escore B2E foi concebido como uma ferramenta adicional de estratificação, combinando de maneira aditiva as propriedades diretivas dos três indicadores prognósticos (BCR0, EUTOS, ELTS). Para a construção da escala, foram adotados valores de corte previamente validados na literatura: EUTOS ≥ 87 , ELTS $\geq 2,21$; e BCR0 ≥ 100 . Cada variável que ultrapassasse esses limiares foi pontuada com 1 ponto, resultando em uma classificação que variou de 0 a 3 pontos (Tabela 10).

Pacientes cujo valor basal de BCR0 não estava disponível receberam pontuação zero nesta variável, a fim de preservar a inclusão do maior número possível de indivíduos avaliáveis e garantir a aplicabilidade do escore no contexto clínico. Os mesmos testes para avaliação de impacto em sobrevida e na predição de resposta foram realizados com o teste, conforme realizados com EUTOS, ELTS e BCR0.

Tabela 10. Critérios de atribuição de pontuação no escore composto B2E com base nas variáveis prognósticas EUTOS, ELTS e BCR0

Análise das variáveis de entrada	Valor de B2E
Valores de EUTOS<87, ELTS<2,21 e BCR0<100	0
Pelo menos uma das variáveis acima do valor basal	1
Duas variáveis acima do valor basal	2
Todas as variáveis acima do valor basal	3

Legenda: A tabela apresenta as diretrizes para construção do escore B2E, desenvolvido a partir da combinação dos parâmetros prognósticos EUTOS, ELTS e BCR0. O valor de EUTOS ≥ 87 representa alto risco segundo o escore European Treatment and Outcome Study; ELTS $\geq 2,21$ indica maior risco conforme o EUTOS Long-Term Survival score; e BCR0 ≥ 100 corresponde a níveis basais elevados da transcrição *BCR::ABL1* (%IS) ao diagnóstico.

5. RESULTADOS

5.1. Características clínico-laboratoriais da coorte

Foram analisados 176 pacientes com diagnóstico de LMC confirmado pelos métodos citogenéticos ou moleculares. A coorte é formada por pacientes que tiveram o diagnóstico de janeiro de 2006 a dezembro de 2024. A maioria dos pacientes (51%), era residente na capital do estado ao diagnóstico. 57,1% dos pacientes analisados eram do sexo masculino, fazendo uma relação homem/mulher de 1,32. A idade mediana dos pacientes foi de 45,9 anos (IQR: 31,4–59,9), com predominância de adultos jovens e meia-idade. Em relação à fase da LMC ao diagnóstico registrada em prontuário, tem-se que a maior parte dos casos foi diagnosticada em FC, totalizando 130 pacientes, correspondendo aproximadamente a 86% da coorte. Em contraste, 19 pacientes (cerca de 12%) foram diagnosticados em FA e apenas 2 pacientes (aproximadamente 1%) apresentaram-se já em CB no momento do diagnóstico. 25 pacientes não tinham no registro a fase inicial ao diagnóstico.

Ao diagnóstico, a hemoglobina (Hb) apresentou mediana de 9,85 g/dL (IQR: 8,00–11,48); a contagem leucocitária mostrou-se acentuadamente elevada (mediana: 181.500/mm³; IQR: 116.925–331.700), enquanto as contagens relativas de basófilos e eosinófilos apresentaram medianas de 4,0% (IQR: 1,6–6,9) e 2,0% (IQR: 1,0–4,8), respectivamente. A proporção de blastos em sangue periférico evidenciou mediana de 10,0% (IQR: 2,3–16,6). A proporção de blastos na medula óssea foi inferior ao visto em sangue periférico, com mediana de 3,0% (IQR: 2,0–6,0). A contagem de plaquetas exibiu ampla variação, com mediana de 437.750/mm³ (IQR: 254.000–636.500). O lactato desidrogenase (LDH), marcador bioquímico de *turnover* celular, apresentou mediana de 1.049 U/L (IQR: 903–1.336), demonstrando a elevada carga mitótica inicial.

Os escores EUTOS e ELTS foram calculados, apresentando medianas de 60,0 (IQR: 36,0–97,8) e 1,28 (IQR: 0,66–2,39), respectivamente. A avaliação molecular incluiu a quantificação seriada da expressão do transcrito *BCR::ABL1*. O valor basal (BCR0) demonstrou elevada carga tumoral, com mediana de 92,0% (IQR: 56,7–140,7). Reduções progressivas foram observadas ao longo do seguimento e uso de ITQ: BCR3 10,86% (IQR: 2,8–31,8), BCR6 2,7% (IQR: 0,38–14,4), BCR9 0,445% (IQR:

0,12–4,64) e BCR12 0,24% (IQR: 0,043–3,6). A mediana do último valor no seguimento de *BCR::ABL1* foi de 0,020% (IQR: 0,000–0,175), compatível com a obtenção de resposta molecular maior em uma parcela expressiva dos pacientes. A Tabela 10 traz o resumo dos dados clínico-laboratoriais da coorte analisada.

Tabela 11. Características laboratoriais ao diagnóstico de LMC.

Variável	N	Mediana (IQR)
Idade (anos)	97	45,9 (31,4–59,9)
Hemoglobina (g/dL)	97	9,85 (8,00–11,48)
Leucócitos (/mm ³)	97	181.500 (116.925–331.700)
Basófilos (%)	97	4,0 (1,6–6,89)
Eosinófilos (%)	97	2,0 (1,0–4,8)
Blastos no sangue periférico (%)	97	10,0 (2,33–16,63)
Plaquetas (/mm ³)	97	437.750 (254.000–636.500)
Lactato desidrogenase (LDH; U/L)	96	1.049 (903–1.336)
Esplenomegalia (cm abaixo do rebordo costal)	97	9,5 (0,0–15,0)
Blastos na medula óssea (%)	95	3,0 (2,0–6,0)
Escore EUTOS	97	60,0 (36,0–97,8)
Escore ELTS	97	1,28 (0,66–2,39)
<i>BCR::ABL1</i> basal (%)	49	92,0 (56,7–140,7)
<i>BCR::ABL1</i> em 3 meses (%)	90	10,9 (2,8–31,8)
<i>BCR::ABL1</i> em 6 meses (%)	83	2,7 (0,38–14,38)
<i>BCR::ABL1</i> em 9 meses (%)	50	0,45 (0,12–4,64)
<i>BCR::ABL1</i> em 12 meses (%)	40	0,24 (0,04–3,62)
Última avaliação de <i>BCR::ABL1</i> (%)	100	0,02 (0,00–0,18)

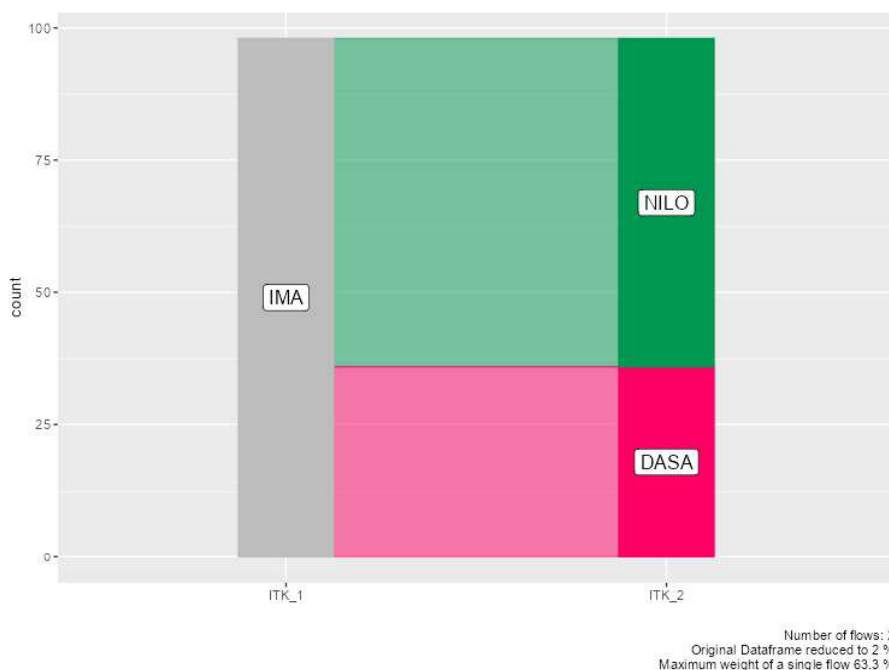
Legenda: LDH = lactato desidrogenase; EUTOS = European Treatment and Outcome Study; ELTS = EUTOS Long-Term Survival; *BCR::ABL1* = nível de transcrito de fusão quantificado por PCR em tempo real. A esplenomegalia foi mensurada em centímetros abaixo do rebordo costal esquerdo.

Fonte: Autoria própria (2025)

5.2. Padrão de uso de ITQs em segunda linha

Entre os 176 pacientes diagnosticados com LMC incluídos na presente coorte, 79 indivíduos (44,9%) apresentaram resposta satisfatória à terapia de primeira linha com imatinibe, mantendo-se em tratamento com esse ITQ durante todo o período de acompanhamento. Em contrapartida, 97 pacientes (55,1%) necessitaram de escalonamento terapêutico para uma segunda linha, em virtude de resposta não adequada, de resistência primária ou de intolerância (Figura 16).

Figura 16: Transições Terapêuticas em Pacientes com LMC Pós-Imatinibe

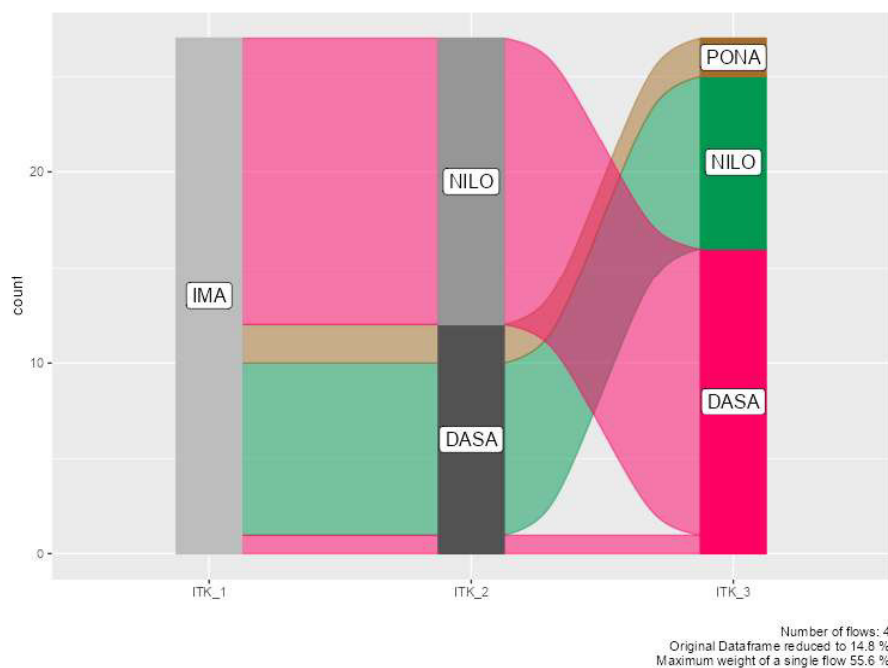


Legenda: Diagrama de fluxo aluvial representando a transição terapêutica de pacientes com LMC inicialmente tratados com imatinibe (IMA) como primeira linha e posteriormente submetidos à mudança de terapia devido à falha ou intolerância. IMA: imatinibe; NILO: nilotinibe; DASA: dasatinibe.

Fonte: Autoria própria (2025)

Dentre os pacientes que foram para segunda linha, 71 (73,2%) permaneceram em tratamento nesta fase, alcançando resposta clínica e molecular sem necessidade de nova troca. Entretanto, 26 pacientes (26,8%) apresentaram progressão ou intolerância, o que motivou a introdução de um terceiro ITQ, caracterizando a necessidade de terapia de terceira linha (Figura 17).

Figura 17. Fluxo terapêutico de pacientes com LMC entre linhas de ITQs



Legenda: Diagrama de fluxo aluvial ilustrando a trajetória terapêutica de pacientes com LMC submetidos a diferentes linhas de tratamento com inibidores de ITQs. A primeira linha consistiu exclusivamente de imatinibe (IMA). Após falha ou intolerância, pacientes migraram majoritariamente para ITQ na segunda linha. Na terceira linha, observou-se redistribuição para dasatinibe, nilotinibe e ponatinibe. IMA: imatinibe; NILO: nilotinibe; DASA: dasatinibe; PONA: ponatinibe.

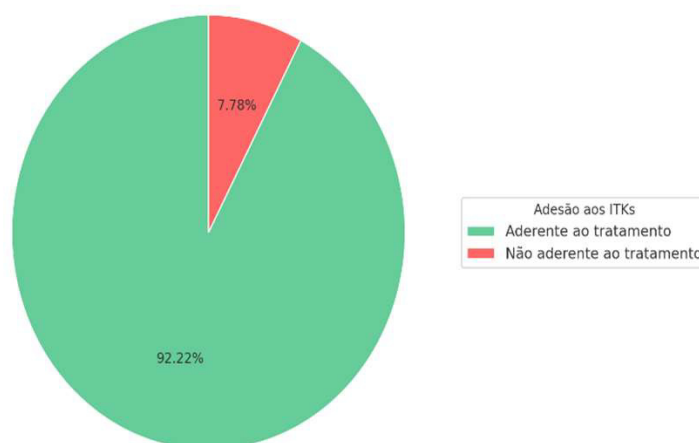
Fonte: Autoria própria (2025)

Observou-se que uma proporção substancial dos pacientes permaneceu em tratamento de primeira linha sem necessidade de troca, enquanto uma parcela considerável necessitou migrar para segunda linha. Entre os pacientes que necessitaram de mudança terapêutica, o nilotinibe (64%) foi o inibidor mais prescrito. Na terceira linha, o ponatinibe emergiu como o agente usado em alguns casos, permanecendo ainda o resgate com outros ITQs da mesma geração, sendo o dasatinibe o mais utilizado (59,2%).

5.3. Adesão ao tratamento

A adesão terapêutica aos ITQs é um fator determinante para o sucesso no manejo LMC. No presente estudo, a taxa de adesão foi avaliada segundo registro nos documentos médicos. Havia registro sobre a aderência ou não ao tratamento em 90 pacientes com LMC. Observou-se que 92,2% dos pacientes (n = 83) apresentaram perfil aderente ao tratamento, enquanto 7,8% (n = 7) foram classificados como não aderentes. Esses resultados refletem uma taxa de adesão elevada (Gráfico 2). O registro de prontuário não é um método inteiramente eficaz para avaliar a aderência, tendo em vista que depende da confirmação do paciente e do questionamento pelo profissional de saúde.

Gráfico 2. Taxa de adesão ao tratamento com ITQs



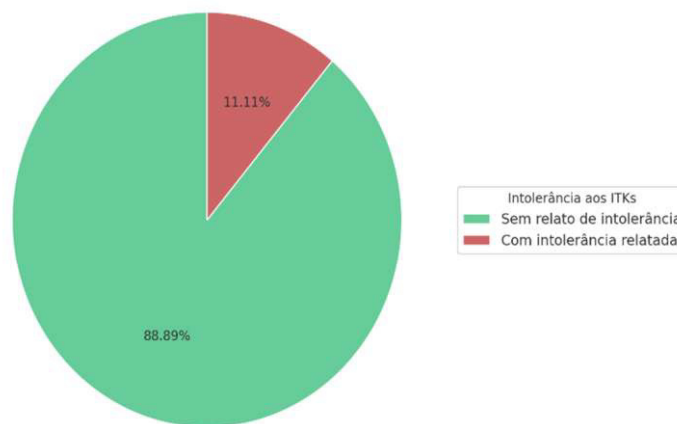
Legenda: Distribuição da adesão ao tratamento com inibidores de tirosinoquinase (ITQs) entre pacientes com LMC. A maioria dos pacientes foi considerada aderente (92,2%), enquanto 7,8% demonstraram não adesão, o que reforça a necessidade de estratégias sistemáticas de monitoramento e suporte ao tratamento de longo prazo.

Fonte: Autoria própria (2025)

5.4. Intolerância ao tratamento

A intolerância farmacológica aos ITQs representa importante limitação terapêutica no manejo a longo prazo, podendo comprometer a adesão ao tratamento e exigir mudanças precoces de linha terapêutica. No presente estudo, avaliamos a frequência de intolerância que indicou mudança de ITQ. Dentre os pacientes avaliados (N=90), 11,1% (n = 10) apresentaram intolerância clinicamente documentada aos ITQs. A maioria (88,9%; n = 80) não apresentou relatos de efeitos adversos impeditivos (Gráfico 3). Embora essa taxa de intolerância seja compatível com dados observacionais prévios, destaca-se que a ausência de relato não implica ausência de eventos adversos, podendo refletir subnotificação ou limiares distintos de percepção de toxicidade entre os pacientes.

Gráfico 3. Intolerância aos ITQs em Coorte de Pacientes com LMC



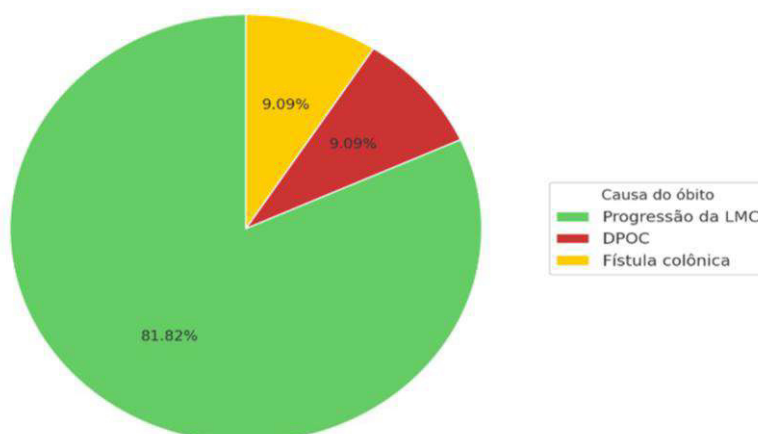
Legenda: Proporção de pacientes com e sem relato de intolerância aos ITQs em coorte de 90 indivíduos com LMC. A maioria dos pacientes (88,9%) não apresentou queixas de intolerância ao tratamento, enquanto 11,1% relataram eventos adversos compatíveis com intolerância farmacológica. Esses dados reforçam a necessidade de vigilância ativa para toxicidades e de estratégias personalizadas de manejo de efeitos adversos visando à manutenção da adesão terapêutica.

Fonte: Autoria própria (2025)

5.5. Causas de óbito

Entre os pacientes incluídos, foram registrados 11 óbitos ao longo do seguimento. A análise das causas de óbito revelou que a principal etiologia foi a progressão da LMC (Gráfico 4), responsável por 81,8% dos casos (n = 9). Esse achado reforça o papel central da falência terapêutica e da resistência aos ITQs como determinantes do desfecho clínico desfavorável. Causas não diretamente relacionadas à progressão da LMC também foram identificadas. Uma morte (9,1%) foi atribuída à Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), outro óbito (9,1%) decorreu de complicações infecciosas associadas à fístula colônica.

Gráfico 4. Causas de óbito na coorte de pacientes com LMC



Legenda: Distribuição proporcional das causas de óbito em pacientes com Leucemia Mieloide Crônica (LMC). A progressão da doença foi a principal causa, responsável por 81,8% dos óbitos (n = 9), refletindo falência terapêutica ou evolução natural da doença. Causas não oncológicas incluíram DPOC e fístula colônica.

Fonte: Autoria própria (2025)

5.6. Análise comparativa entre escores de risco

Foram avaliadas diferenças clínicas, laboratoriais e moleculares nos pacientes acompanhados, conforme estratificados pelo escore EUTOS, escore ELTS e carga molecular inicial de *BCR::ABL1*, empregando o teste de Mann–Whitney, apropriado à distribuição não normal dos dados (Tabela 11). Os valores das variáveis foram colocados em mediana e o p-valor representa o U-test.

A divisão dos pacientes pelo escore EUTOS, utilizando o ponto de corte 87, revelou diferenças clínico-laboratoriais significativas. Pacientes com EUTOS >87 apresentaram níveis de hemoglobina significativamente menores (8,15 g/dL vs 10,4 g/dL; $p < 0,001$), basofilia (8,0% vs 3,0%; $p < 0,001$) e esplenomegalia (14,0cm vs 5,0 cm; $p < 0,001$).

A contagem de eosinófilos também foi superior no grupo de maior risco (4,3% vs 2,0%; $p = 0,040$). No contexto molecular, observou-se maior carga inicial do transcrito (BCR0: 140,9% vs 80,4%; $p = 0,032$) e carga residual no terceiro mês (BCR3: 33,2% vs 3,9%; $p < 0,001$), indicando resposta molecular mais lenta. Ademais, o tempo até a troca do ITQ foi menor no grupo de EUTOS>87 (20,7 meses vs 40,1 meses; $p = 0,029$).

Variáveis como idade, leucócitos totais, plaquetas, LDH, blastos em sangue periférico e medular, expressão de CD34+ por citometria de fluxo e escore ELTS não apresentaram diferenças estatisticamente significativas ($p > 0,05$).

Quando estratificados pelo escore ELTS, utilizando o ponto de corte 2,21 (ELTS de alto risco), diferenças significativas foram igualmente observadas. Pacientes com ELTS >2,21 exibiram percentual de blastos no sangue periférico substancialmente superior (19,45% vs 4,5%; $p < 0,001$) e contagem de eosinófilos mais elevada (4,55% vs 2,00%; $p < 0,001$). O volume esplênico foi significativamente maior neste grupo (14,0 cm vs 6,5 cm; $p = 0,002$). O escore EUTOS também foi significativamente maior no grupo de ELTS>2,21 (84,0 vs 52,5; $p = 0,036$), reforçando certa congruência entre os escores.

Embora a hemoglobina tenha apresentado tendência à redução no grupo de maior risco (8,8 g/dL vs 10,4 g/dL; $p = 0,056$), essa diferença não atingiu significância

estatística. Não foram observadas diferenças relevantes quanto à idade, leucócitos totais, basófilos, plaquetas, LDH, blastos medulares, expressão de CD34+ ou níveis de transcrito (BCR0, BCR3, BCR6, BCR9, último BCR). O tempo até a troca do ITQ inicial não diferiu entre os grupos (27,35 meses vs 38,2 meses; $p = 0,502$).

Pacientes com carga inicial de *BCR::ABL1* >100% apresentaram maior carga molecular no terceiro mês de uso de ITQ (34,52% vs 5,12%; $p = 0,014$), indicando resposta molecular precoce mais lenta. As demais variáveis clínicas e laboratoriais, incluindo esplenomegalia (7,5 cm vs 8,0 cm; $p = 0,414$), blastos no sangue periférico (14,8% vs 13,8%; $p = 0,489$), expressão de CD34+ (1,10% vs 1,20%; $p = 0,480$), escores EUTOS (84,90 vs 65,75; $p = 0,233$) e ELTS (0,998 vs 0,848; $p = 0,545$), não mostraram diferenças estatisticamente significativas. Tampouco foram observadas diferenças nos valores de hemoglobina, leucócitos, basófilos, eosinófilos, plaquetas, LDH, blastos medulares ou no tempo até a troca do ITQ.

Tabela 12. Comparação clínica-laboratorial segundo escores prognósticos e carga molecular inicial em pacientes com LMC

Variável	EUTOS			ELTS			BCR0 (%)			N
	≤87	>87	p-valor	≤2,21	>2,21	p-valor	≤100	>100	p-valor	
Idade (anos)	41,8	38,5	0,222	41,3	46,4	0,589	46,2	36,2	0,391	97
Hemoglobina (g/dL)	10,4	8,15	<0,001*	10,4	8,8	0,056	9,8	8,3	0,566	97
Leucócitos totais (mm³)	162900	222700	0,166	196300	155700	0,714	155700	152000	1,000	97
Basófilos (%)	3,0	8,0	<0,001*	4,0	4,65	0,523	1,0	7,0	0,245	97
Eosinófilos (%)	2,0	4,3	0,040*	2,0	4,55	<0,001*	3,0	4,0	0,789	97
Blastos periféricos (%)	8,65	13,85	0,131	4,5	19,45	<0,001*	13,8	14,8	0,489	97
Plaquetas (10³/mm³)	395500	630000	0,540	439000	369000	0,410	309000	504000	0,277	97
LDH (U/L)	1049	1042	0,900	1055,5	1043	0,831	1124	1042,5	0,878	96
Volume do baço (cm)	5,0	14,0	<0,001*	6,5	14,0	0,002	8,0	7,5	0,414	97
Blastos medulares (%)	3,0	3,75	0,153	3,0	3,0	0,684	2,0	4,0	0,427	95
CD34+ MPFC (%)	0,3	1,1	0,179	0,84	0,33	0,121	1,2	1,1	0,480	38
Escore EUTOS	42,0	118,4	<0,001*	52,5	84,0	0,036*	65,8	84,9	0,233	97
Escore ELTS	1,23	1,54	0,127	0,96	3,05	<0,001*	0,85	0,99	0,545	97
BCR0 (%)	80,4	140,9	0,032	97,0	66,0	0,658	57,83	143,95	<0,001*	49
BCR3 (%)	3,9	33,2	<0,001*	10,86	25,05	0,421	5,12	34,52	0,014*	90
BCR6 (%)	0,95	7,375	0,111	2,70	3,52	0,827	6,0	6,135	1,000	83
BCR9 (%)	0,39	0,66	0,803	0,39	1,34	0,466	0,51	1,15	0,846	50
Último BCR (%)	0,02	0,355	0,248	0,08	0,02	0,392	0,02	1,81	0,134	100
Tempo até troca ITQ (meses)	40,1	20,7	0,029*	38,2	27,35	0,502	24,7	20,35	0,319	57

* p-valor<0,05

Legenda: EUTOS: *European Treatment and Outcome Study Score*; ELTS: *EUTOS Long-Term Survival Score*; BCR0: Carga molecular inicial de *BCR::ABL1*; BCR3: Carga molecular de *BCR::ABL1* no mês 3; LDH: lactato desidrogenase; BCR6: Carga molecular de *BCR::ABL1* no mês 6; BCR9: Carga molecular de *BCR::ABL1* no mês 9; ITQ: Inibidor de Tirosinoquinase

Fonte: Autoria própria (2025)

5.7. Correlação entre escores e variáveis clínico-laboratoriais

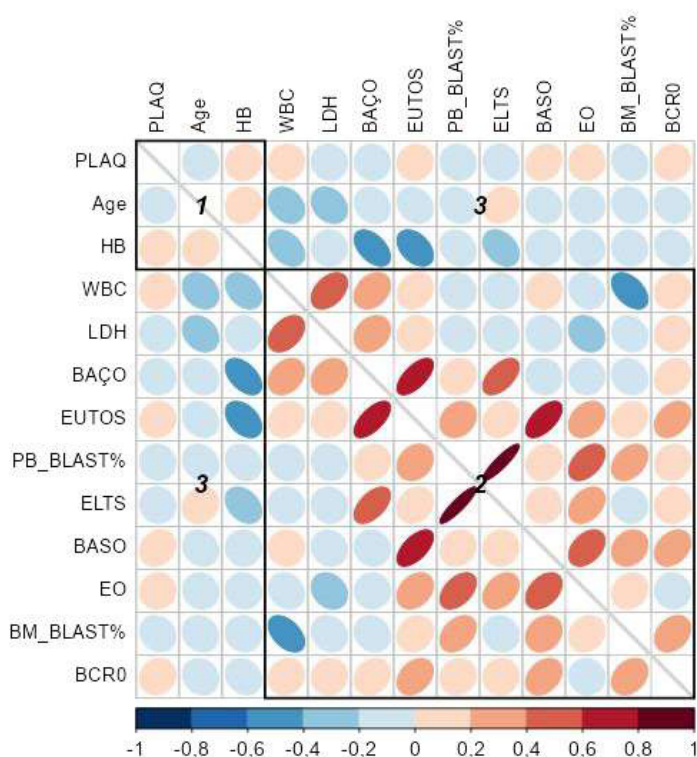
A análise de correlação de Spearman identificou associações estatisticamente significativas entre algumas variáveis (Figura 18). O escore prognóstico EUTOS apresentou correlação positiva de magnitude moderada com a contagem de basófilos ($\rho = 0,650$; $p < 0,001$) e o volume esplênico ($\rho = 0,597$; $p < 0,001$), além de correlação negativa com a idade ($\rho = -0,210$; $p = 0,034$) e os níveis de hemoglobina ($\rho = -0,309$; $p = 0,013$). Esses resultados sugerem que pacientes mais jovens e com anemia tendem a apresentar basofilia e esplenomegalia, características associadas a um fenótipo proliferativo mais agressivo.

De modo semelhante, o escore ELTS correlacionou-se positivamente com a porcentagem de blastos em sangue periférico ($\rho = 0,897$; $p < 0,001$) e com o volume esplênico ($\rho = 0,542$; $p < 0,001$), e negativamente com a idade ($\rho = -0,449$; $p < 0,001$) e os níveis de hemoglobina ($\rho = -0,294$; $p = 0,016$).

O BCR0 apresentou correlação com o escore EUTOS ($\rho = 0,170$; $p = 0,020$), a expressão de CD34+ por citometria de fluxo ($\rho = 0,293$; $p = 0,020$) e os níveis de LDH ($\rho = 0,331$; $p = 0,033$), sugerindo que níveis mais elevados de transcritos *BCR::ABL1* ao diagnóstico estão associados a maior quantidade de células imaturas na medula e maior turnover celular.

A expressão de CD34+ correlacionou-se de maneira moderada com a porcentagem de blastos na medula óssea ($\rho = 0,489$; $p < 0,001$) e com a carga molecular inicial de transcrito ($\rho = 0,293$; $p = 0,020$). Adicionalmente, observou-se correlação negativa entre idade, contagem de leucócitos ($\rho = -0,258$; $p = 0,031$); e entre a idade e os níveis de LDH ($\rho = -0,249$; $p = 0,037$), indicando que pacientes mais jovens apresentavam maior contagem absoluta de leucócitos ao diagnóstico e atividade metabólica tumoral mais pronunciada. O percentual de blastos circulantes também apresentou correlação positiva com a contagem de eosinófilos ($\rho = 0,404$; $p < 0,001$) ao diagnóstico.

Figura 18: Matriz de correlação entre variáveis clínicas, moleculares e escores prognósticos ao diagnóstico em pacientes com LMC.



Legenda: Matriz de correlação de Spearman exibindo relações entre variáveis laboratoriais hematológicas, marcadores de proliferação tumoral, escores prognósticos (EUTOS e ELTS) e carga molecular inicial (BCR0) em pacientes com LMC ao diagnóstico. Cores em vermelho indicam correlações positivas e em azul, correlações negativas, com intensidade proporcional ao coeficiente (ρ).

Fonte: Autoria própria (2025)

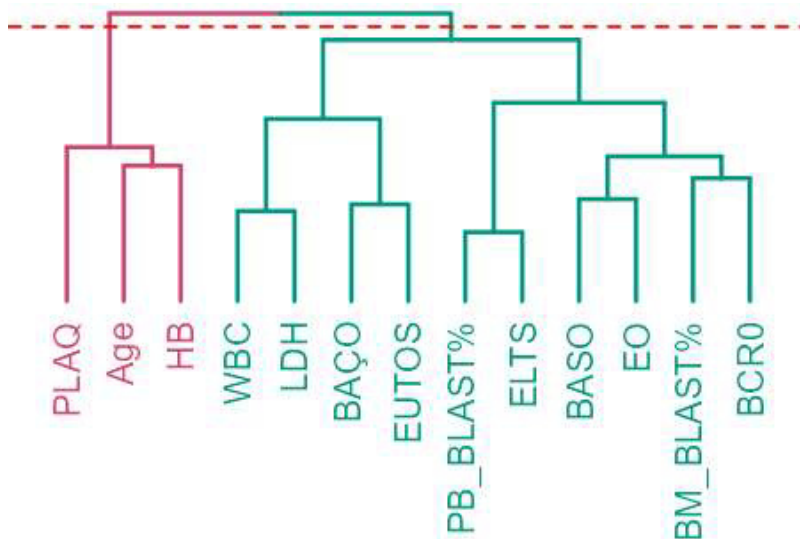
A fim de explorar interações estruturais, redundância estatística e potenciais relações de colinearidade entre variáveis clínicas, hematológicas e moleculares ao diagnóstico, foi realizada análise hierárquica por meio de dendrograma de correlação. A organização resultante evidencia dois grupos de correlação distintos nos pacientes analisados (Figura 19).

O primeiro agrupamento, localizado à esquerda do dendrograma, reúne plaquetas, idade e hemoglobina, configurando um eixo predominantemente hematimétrico e demográfico. Essas variáveis exibiram correlações inversas com

marcadores proliferativos clássicos, sugerindo que pacientes mais jovens, com hemoglobina reduzida e trombocitose, tendem a apresentar maior atividade clonal, compatível com apresentações mais agressivas e elevado *turnover* hematopoiético no momento do diagnóstico.

O segundo agrupamento integra variáveis diretamente associadas à biologia proliferativa da LMC, incluindo leucocitose, LDH, esplenomegalia, basofilia, eosinofilia, contagem de blastos em sangue periférico e em medula óssea, além dos escores prognósticos EUTOS e ELTS e da carga molecular basal de *BCR::ABL1*. A proximidade entre BCR0, blastos e LDH sugere convergência funcional entre carga tumoral inicial, metabolismo celular acelerado e imaturidade hematopoiética, indicando o papel do BCR0 como marcador da atividade leucêmica. O posicionamento do escore ELTS entre blastos periféricos e basofilia reforça sua associação com fenótipos biológicos mais agressivos, ainda que seu foco prognóstico seja direcionado à mortalidade a longo prazo. De maneira semelhante, o escore EUTOS se agrupou com esplenomegalia e basofilia, variáveis constituintes do escore.

Figura 19: Dendrograma hierárquico de correlação entre variáveis clínicas, hematológicas e moleculares ao diagnóstico em pacientes com LMC.



Legenda: Dendrograma de agrupamento hierárquico baseado em matriz de correlação de Spearman, demonstrando padrões de similaridade entre variáveis relacionadas ao diagnóstico de leucemia mieloide crônica. PLAQ: plaquetas; Age: idade; HB: hemoglobina; WBC: contagem de leucócitos totais; LDH: lactato desidrogenase; BAÇO: tamanho do baço (esplenomegalia); EUTOS: European Treatment and Outcome Study Score; PB_BLAST%: percentual de blastos no sangue periférico; ELTS: EUTOS Long-Term Survival Score; BASO: percentual de basófilos; EO: percentual de eosinófilos; BM_BLAST%: percentual de blastos na medula óssea; BCR0: carga molecular basal de *BCR::ABL1* (nível inicial de transcritos).

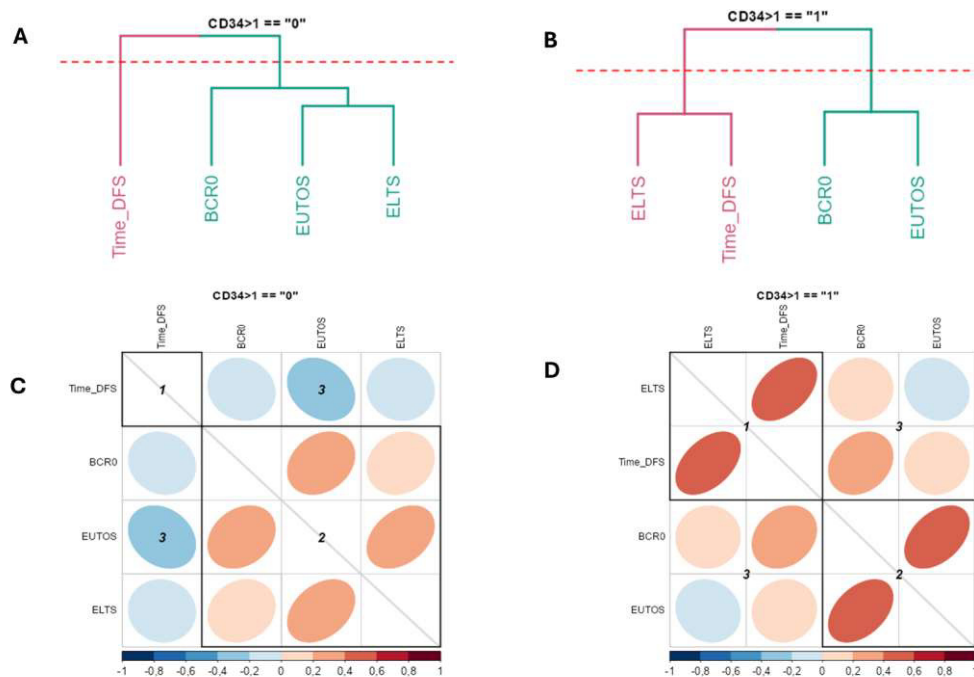
Fonte: Autoria própria (2025)

A Figura 20 sintetiza a modulação exercida pela fração de células $CD34^+$ sobre a articulação entre os escores prognósticos (BCR0, EUTOS, ELTS) e o tempo livre de falha terapêutica. Nos pacientes com $CD34^+ \leq 1\%$, o dendrograma mostra um agrupamento compacto entre BCR0, EUTOS e ELTS, enquanto o tempo livre de falha permanece isolado em um ramo próprio. Esse padrão é coerente com a matriz de correlações correspondente, na qual se observa correlação positiva moderada e significativa apenas entre EUTOS e ELTS, ao passo que as associações entre BCR0 e os demais escores são fracas. Em termos biológicos, esse cenário pode sugerir que, na ausência de $CD34^+$ elevado, os escores clínico-hematológicos captam dimensões

semelhantes de risco basal, mas não se traduzem necessariamente em diferenças claras no tempo até falha ou progressão. A evolução clínica tende a ser mais homogênea, e a carga tumoral inicial (molecular ou clínica) perde peso como determinante isolado dos desfechos.

Em contraste, no grupo com $CD34^+ >1\%$, o dendrograma revela uma reorganização das correlações: ELTS e tempo até falha passam a formar um clado próprio, distinto do bloco BCR0–EUTOS. O aumento de $CD34^+$ parece atuar como modulador da relação entre risco basal e evolução, fazendo com que o ELTS se alinhe mais estreitamente com a dinâmica de progressão tardia.

Figura 20. Correlação entre escores prognósticos na LMC e BCR0 agrupados por $CD34^+ >1\%$



Legenda: (A) Dendrograma baseado em distância Euclidiana ilustrando o agrupamento entre Time-DFS e os escores BCR0, EUTOS e ELTS, evidenciando maior proximidade estrutural entre os escores tradicionais e o marcador basal BCR0. (B) Dendrograma alternativo sob parametrização distinta, no qual ELTS se aproxima inicialmente de Time-DFS, enquanto EUTOS permanece mais distante, evidenciando sensibilidade do agrupamento às métricas de distância. (C) Matriz de correlação de Spearman representada por elipses e coloração por intensidade e direção, demonstrando correlações positivas moderadas entre BCR0 e os escores EUTOS/ELTS, com correlação mais fraca entre Time-

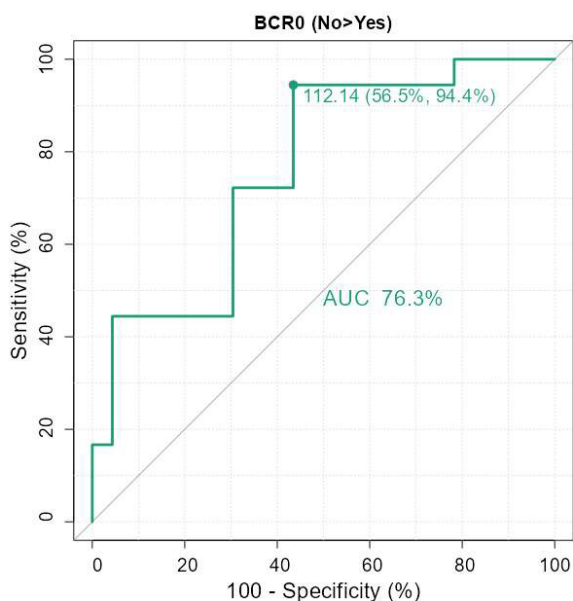
DFS e os demais parâmetros; (D) Matriz de correlação sob configuração alternativa, reforçando convergência estrutural entre ELTS e Time-DFS, com manutenção da relação positiva entre BCR0 e os escores clínicos, porém com variação no coeficiente observado. Time_DFS: tempo (meses) de sobrevida livre de progressão.

Fonte: Autoria própria (2025)

5.8. Predição de resposta precoce

Para analisar o impacto dos variáveis clínico-laboratoriais na predição de resposta molecular precoce (*BCR::ABL1* no mês 3 < 10%), M3 < 10%, foi realizada regressão logística tendo como base os valores das variáveis contínuas BCR0, EUTOS e ELTS scores. O modelo avaliando BCR0 demonstrou ajuste estatístico robusto, com valores de AIC e BIC de 48,7 e 52,1, respectivamente. O R^2 de Nagelkerke foi 0,329, e o teste do modelo global significância estatística ($gl = 1$; $p < 0,001$). A área sob a curva ROC (AUC) foi de 0,763 (Figura 21), sugerindo discriminação de moderada a boa. Em termos de coeficientes, observou-se que o BCR0 foi positivamente associado à falha no objetivo terapêutico de M3 < 10%, com *odds ratio* (OR) correspondente a 1,022, indicando que, a cada incremento de uma unidade em BCR0, a chance de falha aumentava em 2,2%.

Figura 21: Curva ROC do BCR0 para predição de resposta molecular precoce na LMC

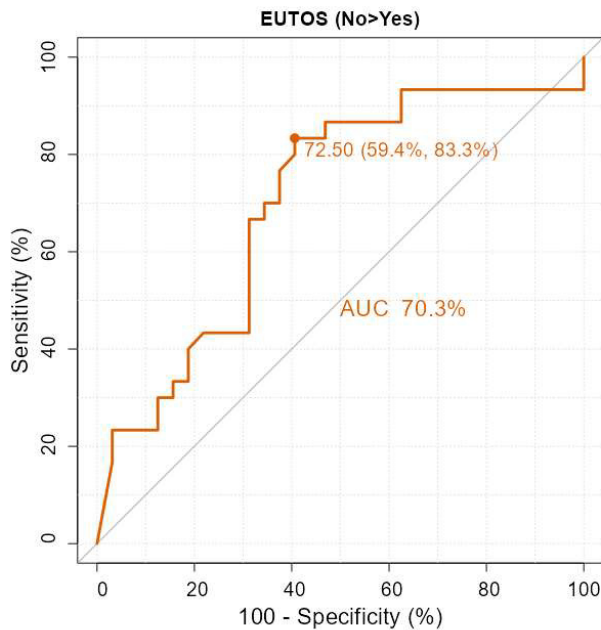


Legenda: Curva ROC para o modelo de regressão logística binária avaliando a associação entre o nível basal de *BCR::ABL1* e a resposta molecular precoce ($M3 < 10\%$) em pacientes com LMC. A curva ROC demonstra uma área sob a curva (AUC) de 76,3%. O ponto de corte ideal (112,14) é indicado, com sensibilidade de 56,5% e especificidade de 94,4%.

Fonte: Autoria própria (2025)

A análise com o escore EUTOS revelou também ajuste estatisticamente significativo ($gI = 1$; $p = 0,004$), ainda que com desempenho inferior ao modelo baseado em BCR0. Os testes do modelo indicaram AIC de 81,7 e BIC de 85,9, e R^2 de Nagelkerke de 0,166. A AUC foi de 0,703 (Figura 22), indicando poder de discriminação razoável. O escore EUTOS apresentou associação significativa com a falha na resposta precoce, com OR de 1,017, refletindo um aumento de 1,7% na chance de falha a cada ponto adicional no escore.

Figura 22: Curva ROC do escore EUTOS para predição de resposta molecular na LMC

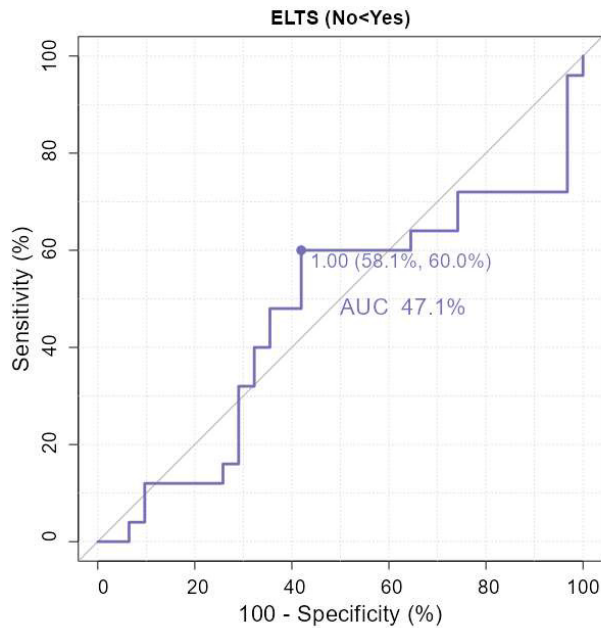


Legenda: Curva ROC para o modelo de regressão logística binária avaliando a associação entre o escore EUTOS e a resposta molecular precoce ($M3 < 10\%$) em pacientes com LMC. A área sob a curva (AUC) foi de 70,3%. O ponto de corte ótimo (72,50) apresenta sensibilidade de 59,4% e especificidade de 83,3%.

Fonte: Autoria própria (2025)

Por fim, o modelo utilizando o escore ELTS não demonstrou ajuste significativo ($gl = 1; p = 0,483$), com AIC de 80,5 e BIC de 84,5. O R^2 de Nakelkerke foi de 0,0117. A AUC foi de 0,471 (Figura 23), próxima do valor de 0,5, sugerindo poder de discriminação mínima, equivalente ao acaso. Em termos de coeficiente, a variável ELTS teve OR de 1,16; no entanto, não atingiu significância estatística.

Figura 23. Curva ROC do escore ELTS para predição de resposta molecular precoce na LMC

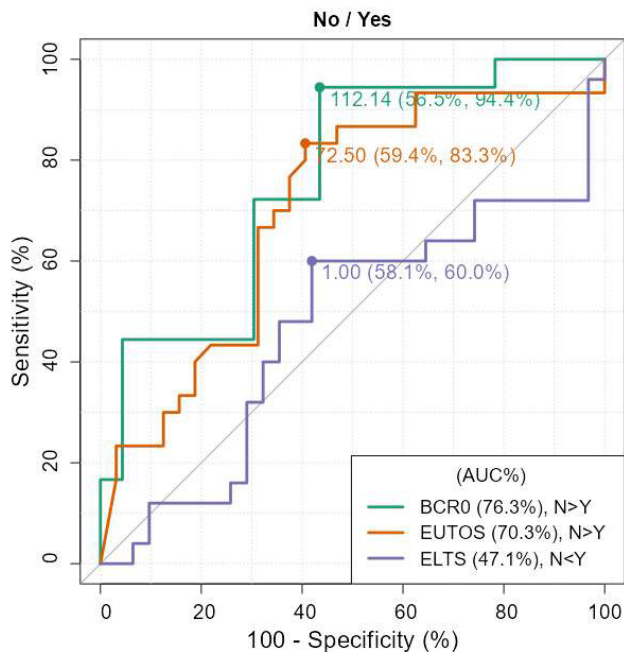


Legenda: Curva ROC para o modelo de regressão logística binária avaliando a associação entre o escore ELTS e a resposta molecular precoce ($M3 < 10\%$) em pacientes com LMC. A área sob a curva (AUC) foi de 47,1%. O ponto de corte ótimo (1,00) apresentou sensibilidade de 58,1% e especificidade de 60,0%.

Fonte: Autoria própria (2025)

Na regressão logística univariada, o nível basal de BCR0 demonstrou o melhor desempenho preditivo, seguido pelo escore EUTOS, enquanto o ELTS não apresentou utilidade discriminativa para o desfecho de interesse (Figura 24).

Figura 24. Curvas ROC comparativas de BCR0, EUTOS e ELTS na predição de resposta molecular precoce na LMC



Legenda: Curvas ROC comparativas para os modelos de regressão logística binária avaliando BCR::ABL1 basal, escore EUTOS e escore ELTS na predição da resposta molecular precoce (M3 < 10%) em pacientes com LMC. O modelo BCR0 apresentou a maior área sob a curva (AUC = 76,3%), indicando capacidade discriminativa moderada a boa, seguido pelo escore EUTOS (AUC = 70,3%), com discriminação razoável. O escore ELTS apresentou AUC de 47,1%, inferior ao esperado pelo acaso, sem capacidade discriminativa relevante. Os pontos de corte ideais são indicados na figura com suas respectivas sensibilidades e especificidades.

Fonte: Autoria própria (2025)

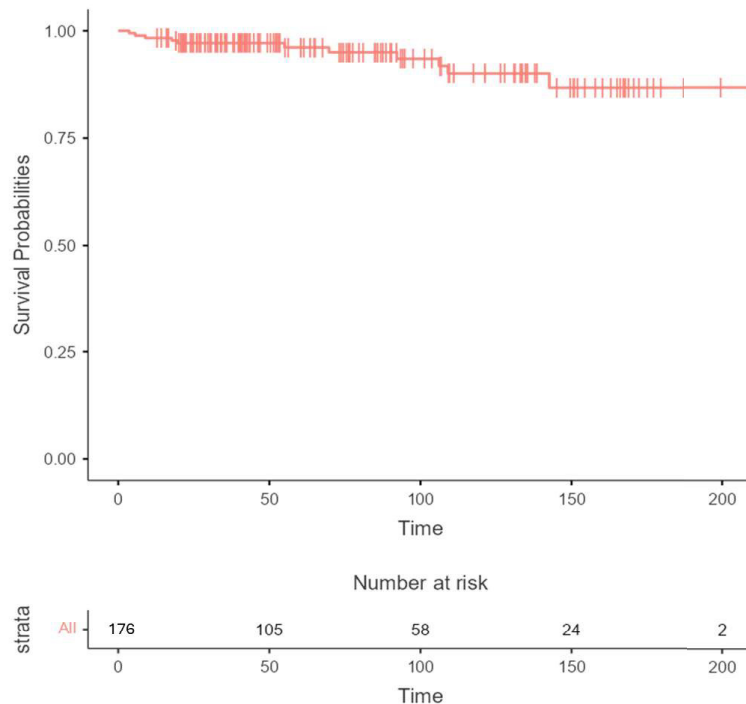
Em seguida, foi ajustado modelo multivariado incluindo simultaneamente as variáveis BCR0, EUTOS e ELTS. O R^2 de Nagelkerke foi 0,347, e o teste do modelo global foi significativo (gl = 3; p = 0,009), sugerindo que o conjunto de variáveis contribuiu significativamente para a explicação do desfecho. No modelo ajustado, o BCR0 manteve-se como preditor significativo de falha na resposta molecular precoce, com coeficiente de 0,0190 (p = 0,038), correspondendo a OR de 1,019. Este resultado implica que cada incremento unitário no valor basal de BCR0 está associado a um aumento de 1,9% na chance de não atingir M3 < 10%. Em contrapartida, o escore

EUTOS ($p = 0,209$) e o escore ELTS ($p = 0,708$) não apresentaram associações estatisticamente significativas no modelo multivariado.

Os resultados apontam que o BCR0 é um preditor independente da resposta hematológica precoce, mesmo após ajuste para EUTOS e ELTS. Embora o escore EUTOS tenha demonstrado associação significativa na análise univariada, essa relação não se manteve após o ajuste multivariado, sugerindo possível sobreposição de informação prognóstica com BCR0. O escore ELTS, consistentemente, não mostrou associação significativa em nenhuma das análises.

5.9. Análise de sobrevida global

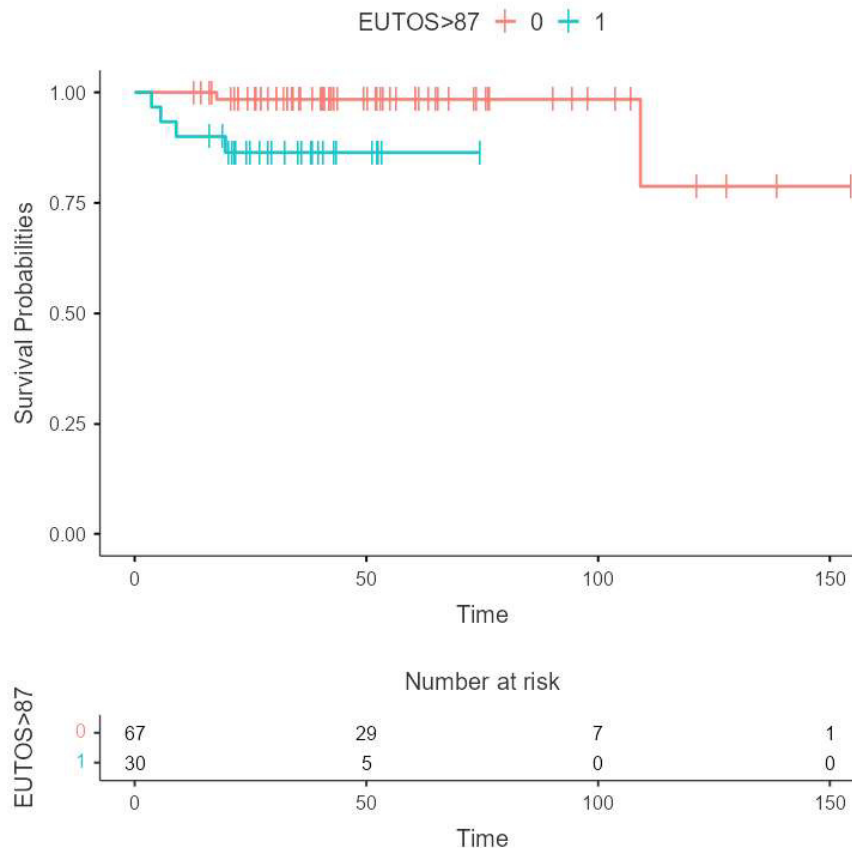
Para análise de sobrevida foi utilizado o método de Kaplan-Meier com posterior análise de diferença entre os grupos definidos através do teste log-rank. A curva do Gráfico 5 ilustra a estimativa da probabilidade de sobrevida global (SG). Observa-se elevada taxa de sobrevida no tempo inicial, com queda gradual das probabilidades conforme o tempo de seguimento. O platô inicial da curva reflete elevada proporção de pacientes sobreviventes nos primeiros meses. A partir do mês 100, nota-se um declínio discreto e progressivo na sobrevida, com a curva permanecendo acima de 75% ao final do período analisado.

Gráfico 5: Sobrevida global em pacientes com LMC

Legenda: Curva de Kaplan-Meier representando a probabilidade de sobrevida global em pacientes com leucemia mieloide crônica durante o período de seguimento. As marcas verticais indicam censuras. A análise foi realizada considerando todos os pacientes da coorte, com número de indivíduos em risco indicado abaixo do eixo temporal (83% em 10 anos).

Fonte: Autoria própria (2025)

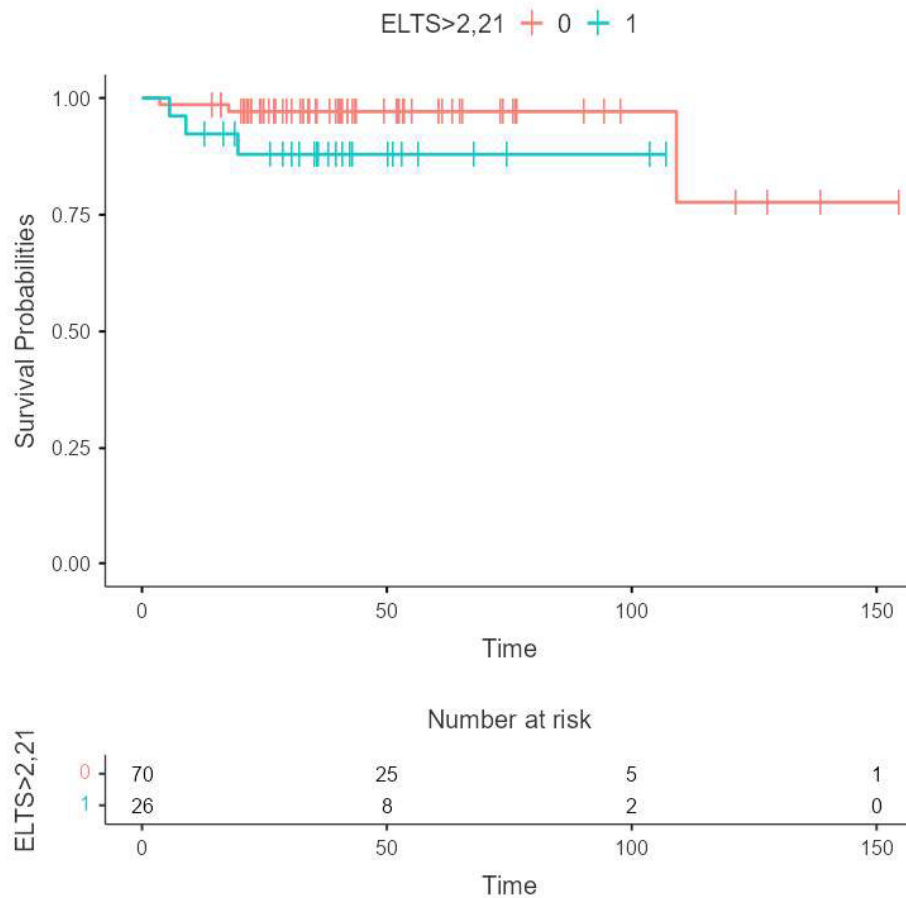
Na análise de SG estratificada pelo valor de EUTOS de alto risco (>87) ao diagnóstico (Gráfico 6) demonstra diferença entre os dois grupos analisados. A comparação entre as curvas de sobrevida revelou diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($g1 = 1$; $p = 0,014$). Os resultados indicam que o escore EUTOS >87 é um marcador prognóstico desfavorável, associado a pior sobrevida nos pacientes avaliados.

Gráfico 6: Sobrevida global estratificada por escore EUTOS em pacientes com LMC

Legenda: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global em pacientes com leucemia mieloide crônica estratificados pelo escore EUTOS. Pacientes foram categorizados conforme $EUTOS \leq 87$ (grupo 0, linha vermelha) e $EUTOS > 87$ (grupo 1, linha azul). Observa-se menor probabilidade de sobrevida no grupo com $EUTOS > 87$ ao longo do tempo. O teste de log-rank demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($\chi^2 = 6,06$; $gl = 1$; $p = 0,014$). As marcas verticais indicam censura.

Fonte: Autoria própria (2025)

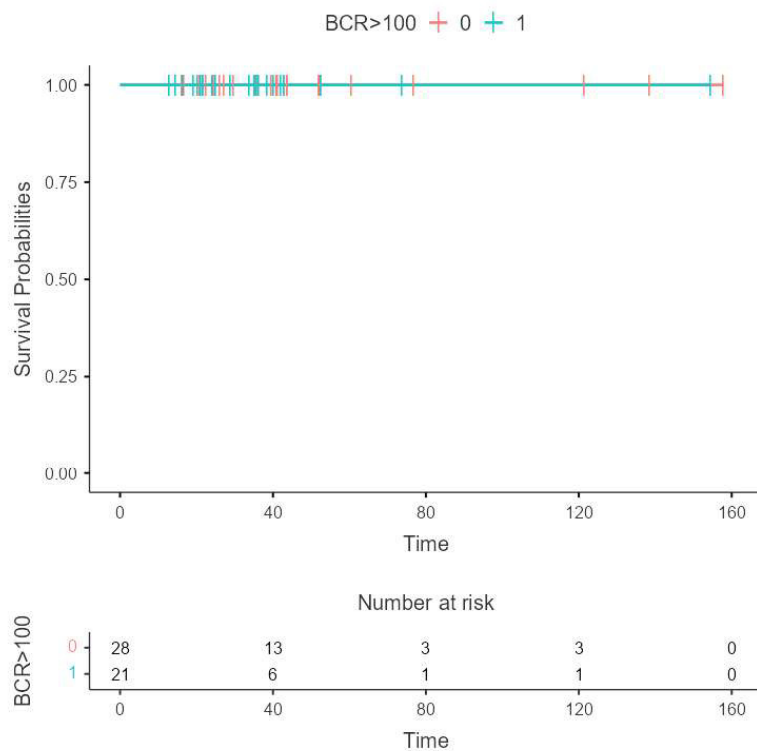
O Gráfico 7 apresenta a curva de SG estratificada pelo escore ELTS utilizando o ponto de corte $>2,21$. O teste log-rank de comparação entre as curvas indicou tendência à diferença entre os grupos, embora sem atingir o limiar de significância ($p = 0,084$). Os resultados sugerem que pacientes com escore $ELTS > 2,21$ tendem a apresentar pior SG em comparação àqueles com escores mais baixos, embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa nesta amostra.

Gráfico 7: Sobrevida global estratificada por ELTS em pacientes com LMC

Legenda: Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida global em pacientes com leucemia mieloide crônica, estratificados pelo escore EUTOS *Long-Term Survival* (ELTS) utilizando o ponto de corte 2,21. Pacientes com ELTS $\leq 2,21$ (linha vermelha) apresentaram maior probabilidade de sobrevida ao longo do tempo em comparação àqueles com ELTS $> 2,21$ (linha azul). A análise pelo teste de log-rank demonstrou tendência à diferença entre os grupos, sem alcançar significância estatística ($\chi^2 = 2,98$; gl = 1; $p = 0,084$). As marcas verticais representam censura.

Fonte: Autoria própria (2025)

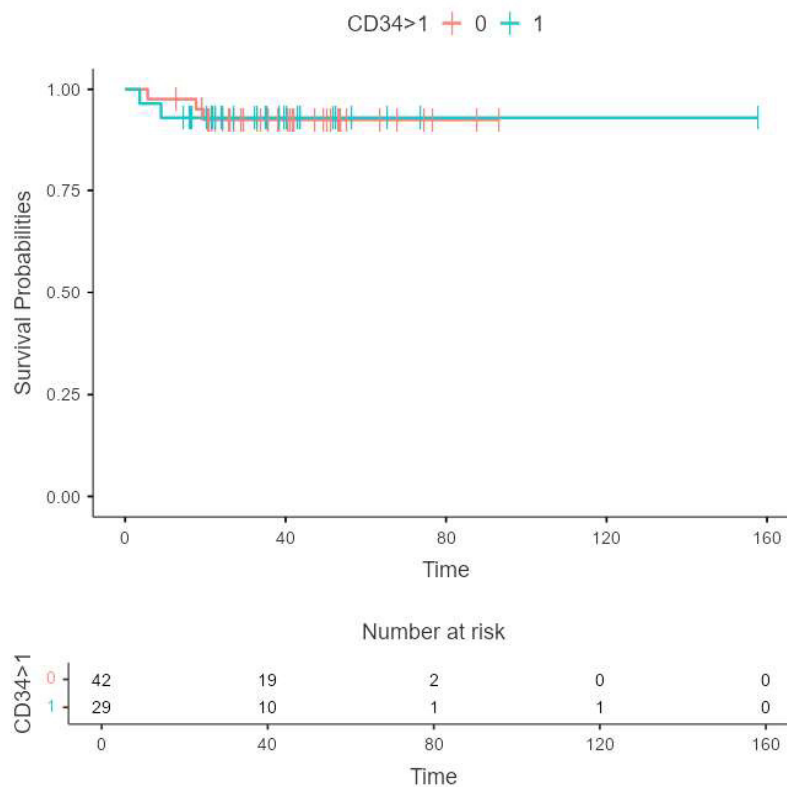
O Gráfico 8 apresenta a curva de SG estratificada de acordo com o BCR0 acima de 100% ao diagnóstico. Durante o período de acompanhamento, não foram observados eventos em nenhum dos grupos. A análise estatística de comparação entre os grupos, realizada pelo teste de log-rank, confirmou a ausência de diferenças entre as curvas. Esse achado, provavelmente, está associado à mudança precoce de ITQ com BCR3 fora das metas na análise sequencial.

Gráfico 8: Sobrevida global por BCR0 em pacientes com LMC

Legenda: Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida global em pacientes com leucemia mieloide crônica, estratificados pelo nível basal de *BCR::ABL1* (BCR0) utilizando o ponto de corte 100. As curvas mostram ausência de eventos em ambos os grupos (BCR0 ≤100, linha vermelha; BCR0 >100, linha azul) durante o período de seguimento. O teste de log-rank revelou ausência de diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($\chi^2 = 0,00$; $gl = 1$; $p = 1,000$). As marcas verticais representam censura.

Fonte: Autoria própria (2025)

O Gráfico 9 apresenta curvas de Kaplan-Meier estratificadas pela expressão de CD34+ (>1% vs ≤1%) ao diagnóstico. O teste de log-rank não demonstrou diferença significativa entre as curvas ($p = 0,973$), indicando que a expressão de CD34+ no momento do diagnóstico não se associou a maior mortalidade no período observado.

Gráfico 9: Sobrevida global estratificada por CD34⁺ >1% no diagnóstico

Legenda: Curvas de Kaplan–Meier comparando a sobrevida global entre pacientes estratificados pela presença de CD34⁺ >1% no diagnóstico. O grupo com CD34⁺ ≤1% e o grupo com CD34⁺ >1% apresentaram curvas de sobrevivência semelhantes ao longo do seguimento, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

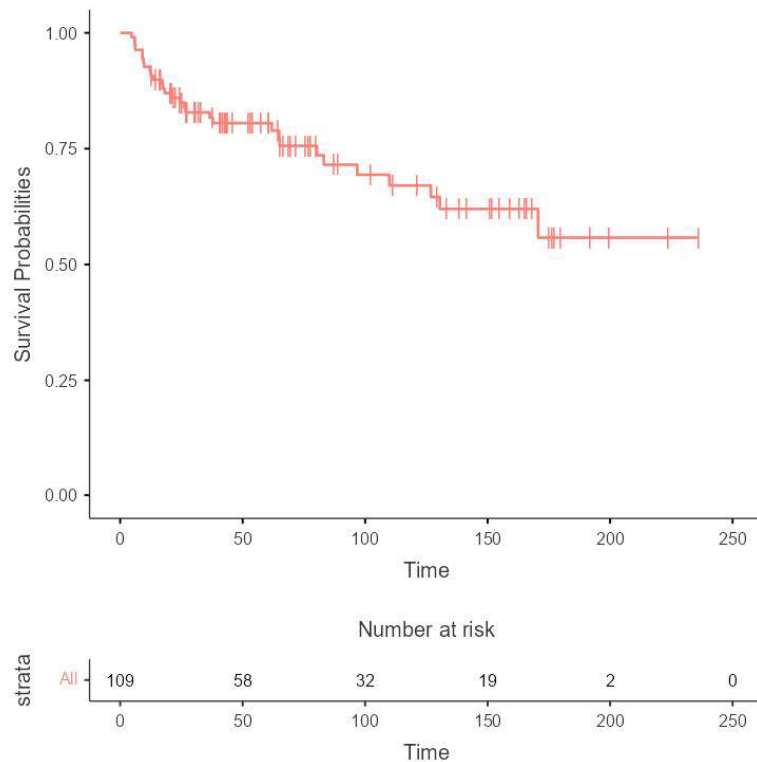
Fonte: Autoria própria (2025)

5.10 Análise de sobrevida livre de progressão

O Gráfico 10 apresenta a curva de Kaplan-Meier estimando a sobrevida livre de progressão (SLP) ao longo do seguimento. Observa-se um declínio progressivo da probabilidade de SLP, sem platô sustentado. Inicialmente, a curva demonstra queda mais acentuada nos primeiros meses de acompanhamento, indicando que proporção considerável de progressões ocorreu precocemente após o início do tratamento com ITQ de primeira linha. Após o declínio inicial mais acentuado, a curva se estabiliza e o ritmo de progressão torna-se mais lento. Ainda assim, ao final do seguimento, aproximadamente metade dos pacientes permanece livre de progressão. Isso indica

que, apesar da resposta inicial favorável na maioria dos casos, uma parcela significativa evolui com progressão ao longo dos anos, reforçando a necessidade de monitoramento prolongado.

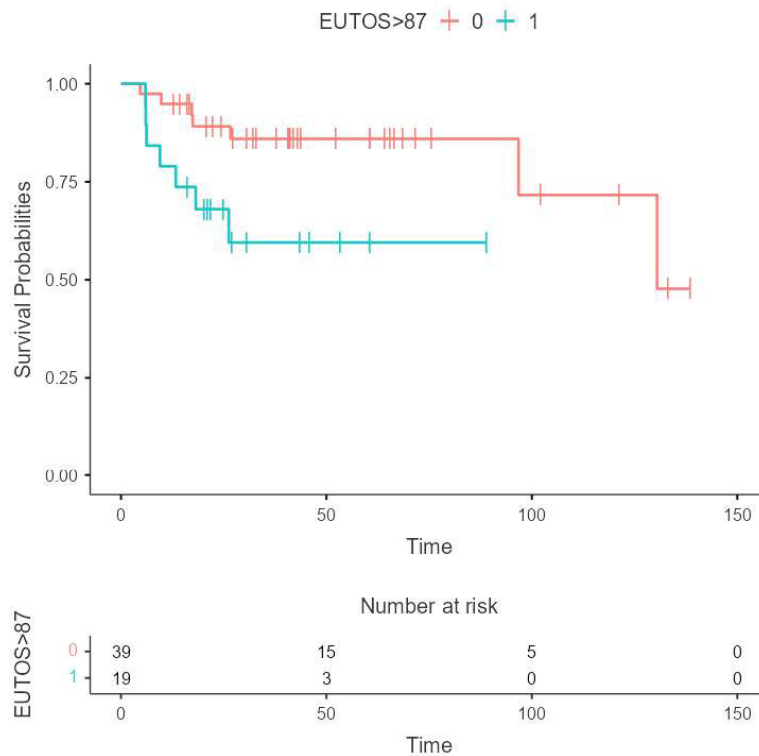
Gráfico 10: Curva Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão em pacientes com LMC



Legenda: Curva de sobrevida estimada pelo método de Kaplan-Meier para a população estudada. A linha contínua representa a probabilidade cumulativa de sobrevida ao longo do tempo (em meses). A tabela inferior apresenta o número de indivíduos em risco em diferentes pontos do seguimento.

Fonte: Autoria própria (2025)

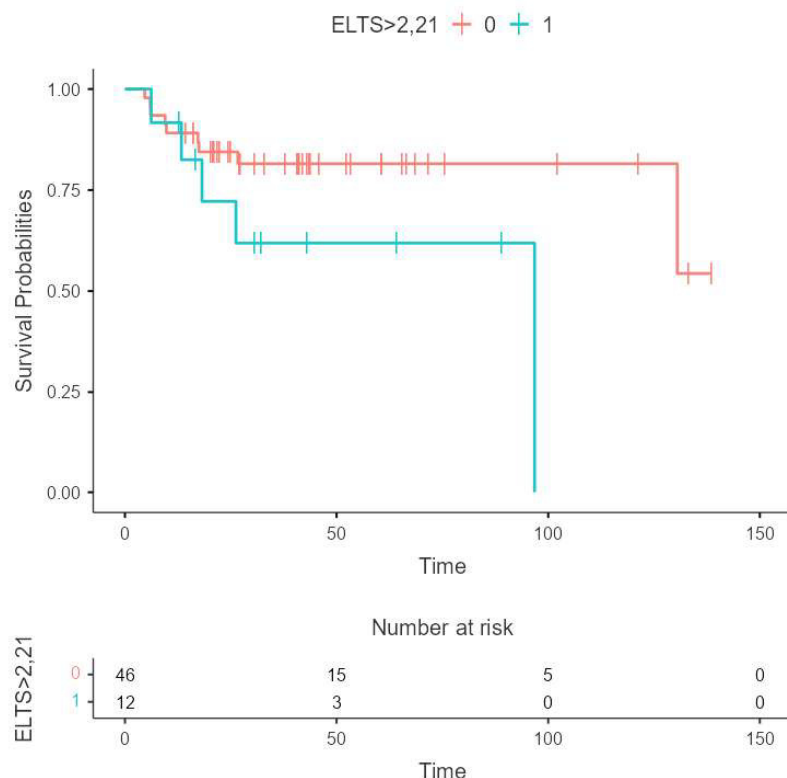
O Gráfico 11 apresenta SLP estratificada segundo o escore EUTOS, utilizando o ponto de corte >87 . A comparação entre as curvas demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,023$). Estes achados indicam que o escore EUTOS >87 é um marcador prognóstico de pior evolução em termos de sobrevida livre de progressão em pacientes com LMC.

Gráfico 11: Sobrevida livre de progressão estratificada por EUTOS (>87)

Legenda: Curvas de sobrevida estimadas pelo método de Kaplan-Meier estratificadas pelo escore EUTOS (>87). As linhas representam dois grupos: EUTOS \leq 87 (em vermelha) e EUTOS >87 (em azul), com intervalos de confiança de 95% indicados pelas barras verticais. Observa-se que pacientes com EUTOS >87 apresentaram menor probabilidade de sobrevida ao longo do tempo em comparação aos pacientes com EUTOS \leq 87, $p= 0,023$.

Fonte: Autoria própria (2025)

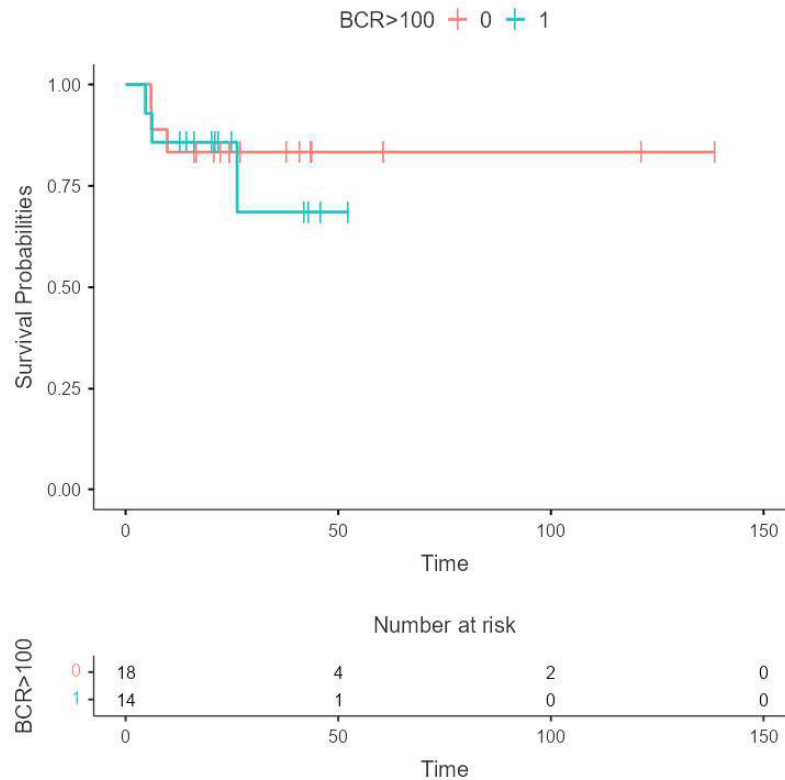
O Gráfico 12 apresenta SLP estratificada de acordo com o escore ELTS, utilizando o ponto de corte 2,21. A comparação entre as curvas pelo teste de log-rank demonstrou uma tendência à diferença entre os grupos, sem atingir significância estatística ($p = 0,082$). Apesar da ausência de significância estatística, os achados apontam para uma tendência de pior sobrevida livre de progressão entre pacientes com ELTS >2,21.

Gráfico 12: Sobrevida livre de progressão estratificada por ELTS (>2,21)

Legenda: Curvas de sobrevida estimadas pelo método de Kaplan-Meier, estratificadas pelo escore ELTS (>2,21). As linhas representam dois grupos: ELTS \leq 2,21 (em vermelho) e ELTS >2,21 (em azul), com intervalos de confiança de 95% representados pelas barras verticais. Pacientes com ELTS >2,21 exibiram uma menor probabilidade de sobrevida ao longo do tempo, com declínio mais acentuado em comparação aos pacientes com ELTS \leq 2,21, $p = 0,082$.

Fonte: Autoria própria (2025)

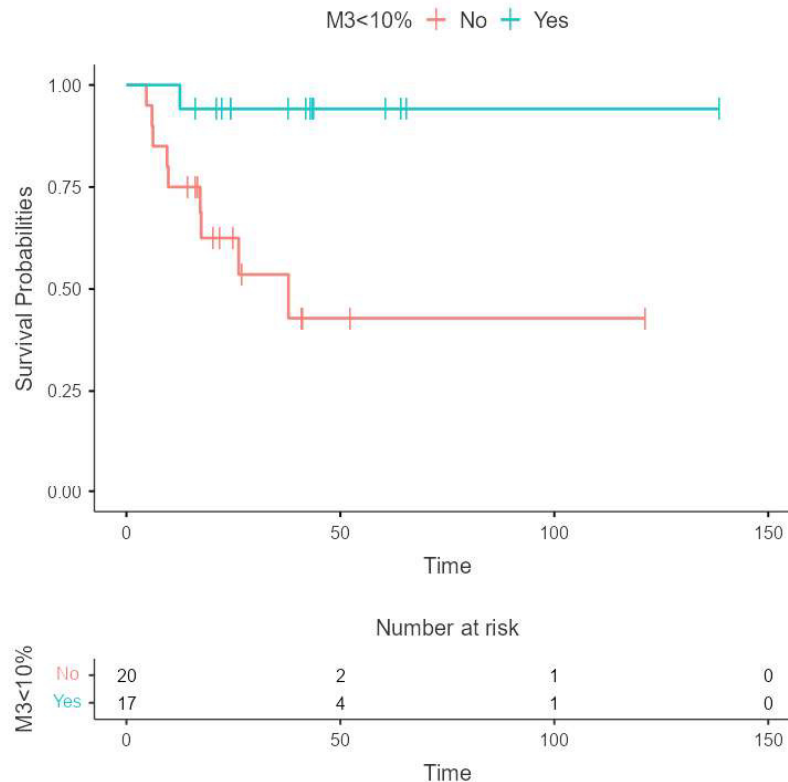
O Gráfico 13 apresenta a SLP estratificada de acordo com o BCR0 > 100% ao diagnóstico. A comparação das curvas de SLP pelo teste de log-rank revelou ausência de diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,693$). Os resultados indicam que, nesta coorte, o nível basal de *BCR::ABL1* acima de 100% não esteve associado a diferenças estatisticamente significativas na sobrevida livre de progressão. A ausência de diferença pode ser atribuída ao número reduzido de pacientes e eventos, limitando o poder estatístico da análise.

Gráfico 13: Sobrevida livre de progressão por *BCR::ABL1* >100%

Legenda: Curvas de sobrevida estimadas pelo método de Kaplan-Meier, estratificadas pelo nível de transcritos *BCR::ABL1* maior que 100% na escala internacional. Os grupos foram categorizados como *BCR::ABL1* \leq 100% (em vermelho) e *BCR::ABL1* >100% (em azul). Não houve diferença estatística entre as curvas avaliadas, $p = 0,693$.

Fonte: Autoria própria (2025)

O Gráfico 14 apresenta a SLP estratificada segundo a resposta hematológica precoce pelo *BCR::ABL1* <10% no terceiro mês de tratamento (M3 < 10%). A análise comparativa entre as curvas pelo teste de log-rank revelou diferença estatisticamente significativa ($p = 0,005$), indicando prognóstico superior para pacientes que atingiram M3 < 10%. Os resultados indicam que a obtenção precoce de resposta é um forte preditor de melhor sobrevida livre de progressão em pacientes com LMC.

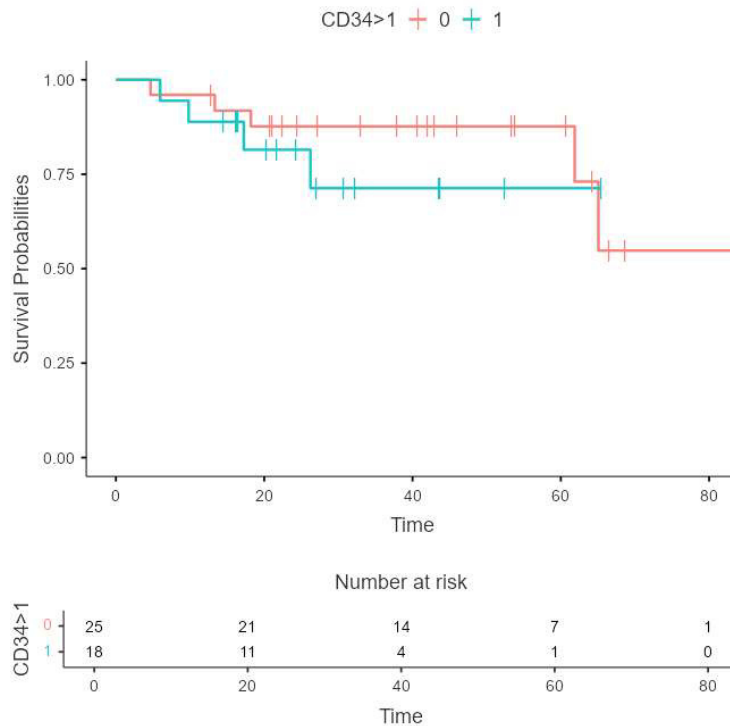
Gráfico 14: Sobrevida livre de progressão por MR3 <10% aos 3 Meses

Legenda: Curvas de sobrevida estimadas pelo método de Kaplan-Meier, estratificadas pela resposta molecular maior (MR3) abaixo de 10% na escala internacional aos 3 meses de tratamento. O grupo que atingiu MR3 <10% (em azul) apresentou sobrevida significativamente superior em comparação ao grupo que não atingiu essa meta (em vermelho), $p = 0,005$.

Fonte: Autoria própria (2025)

O Gráfico 15 apresenta a SLP estratificadas pela expressão de CD34+ ao diagnóstico, utilizando um ponto de corte de 1%. Nesta análise, observa-se discreta separação entre as curvas ao longo do tempo, com pior desempenho numérico no grupo CD34>1%, porém sem significância estatística. A comparação estatística pelo teste de log-rank não demonstrou diferença significativa entre as curvas ($p = 0,480$).

Gráfico 15: Sobrevida livre de progressão estratificada por CD34⁺ >1% no diagnóstico.



Legenda: Curvas de Kaplan–Meier de SLP estratificada pela porcentagem de CD34⁺ >1% no diagnóstico. O grupo de pacientes analisado apresentou diferenças discretas ao longo do seguimento, sem divergência acentuada entre os grupos.

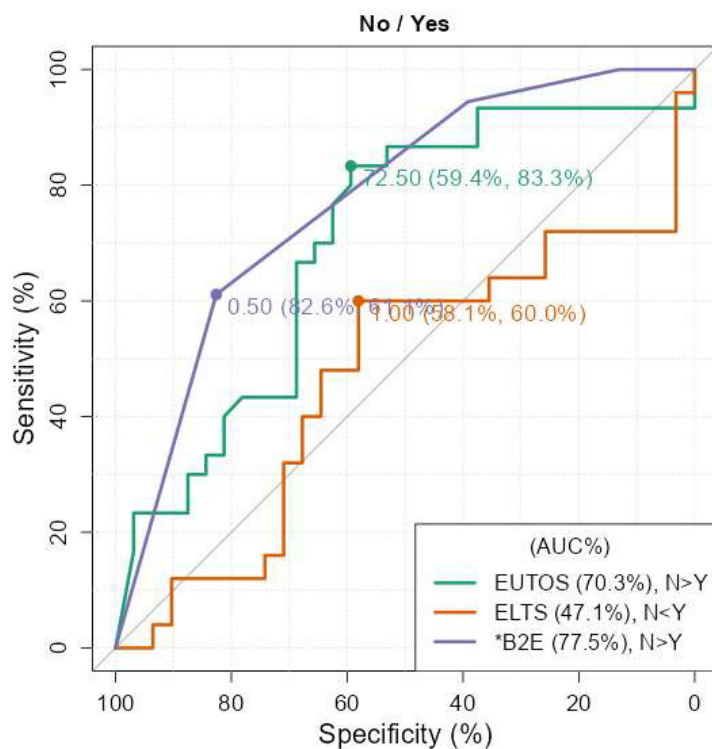
Fonte: Autoria própria (2025)

5.11 Estudo de escore combinado para avaliação de desfechos em LMC

A comparação entre EUTOS, ELTS e o escore composto B2E mostrou (Gráfico 24) desempenho preditivo heterogêneo para resposta molecular ao terceiro mês de uso de ITQ ($BCR::ABL1 < 10\%$). O B2E apresentou o melhor resultado (AUC = 77,5%), com sensibilidade de 82,6% e especificidade de 87,5%, refletindo seu caráter integrado ao combinar variáveis clínicas e moleculares. O EUTOS exibiu desempenho intermediário (AUC = 70,3%), com alta especificidade (83,3%) e sensibilidade reduzida (59,4%), mantendo utilidade parcial, sobretudo em cenários onde basofilia e esplenomegalia são marcadores relevantes. O ELTS apresentou desempenho não

discriminativo (AUC = 47,1%), coerente com seu propósito original de estimar mortalidade e não resposta precoce; suas métricas foram modestas (sensibilidade 58,1% / especificidade 60%).

Figura 25: Curvas ROC comparativas dos escores EUTOS, ELTS e B2E na predição de resposta molecular precoce (BCR::ABL1 <10% no 3º mês) em pacientes com LMC.



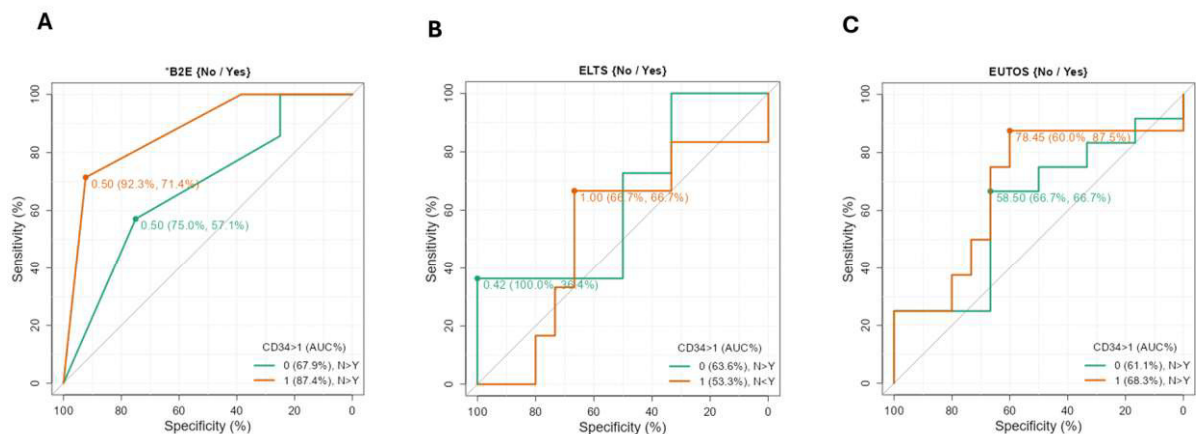
Legenda: Curvas ROC avaliando a acurácia preditiva dos escores prognósticos EUTOS, ELTS e B2E para resposta molecular precoce ao tratamento com inibidores de tirosina-quinase na LMC. A linha diagonal cinza representa a classificação aleatória. Esses achados sugerem superioridade de modelos integrando marcadores moleculares sobre escores clínicos tradicionais para predição de resposta terapêutica inicial.

Fonte: Autoria própria (2025)

Ao estratificar a curva ROC para predição de resposta molecular ao terceiro mês segundo $CD34^+ > 1\%$ no aspirado medular ao diagnóstico, observou-se modulação no desempenho preditivo dos escores para resposta à terapia (Figura 26). O B2E manteve superioridade entre os modelos, alcançando AUC de 87,4% no

subgrupo com $CD34^{+}>1\%$, aliado a elevada sensibilidade (92,3%) e especificidade (71,4%). Por outro lado, nos pacientes com $CD34^{+}\leq 1\%$, o desempenho foi substancialmente inferior (AUC 67,9%), com redução simultânea de sensibilidade e especificidade, indicando menor capacidade discriminativa quando nesse grupo de pacientes. O escore EUTOS apresentou desempenho intermediário, com melhora moderada da capacidade preditora quando $CD34^{+}>1\%$ (AUC 68,3%), mantendo elevada especificidade (87,5%) porém sensibilidade apenas moderada (60,0%). Por outro lado, o ELTS mostrou desempenho baixo para predição de resposta precoce, com AUC semelhante entre os grupos (aproximadamente 53–64%). A pouca variação entre os estratos sugere que a incorporação de $CD34^{+}$ não altera substancialmente sua utilidade clínica inicial.

Figura 26. Curvas ROC comparativas dos escores EUTOS, ELTS e B2E na predição de resposta molecular precoce (BCR::ABL1 <10% no 3º mês) em pacientes com LMC estratificado por valor inicial de $CD34^{+}>1\%$



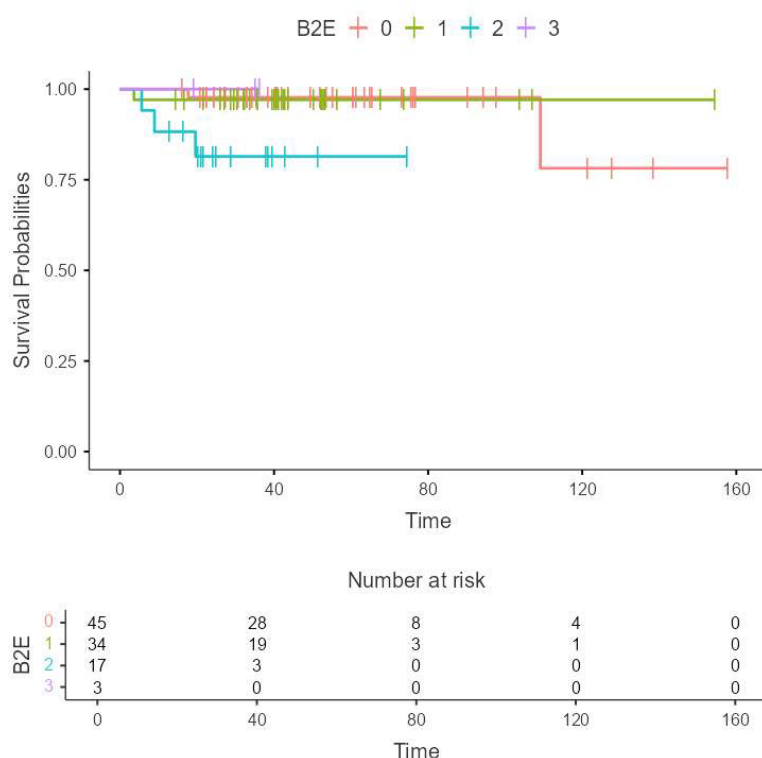
Legenda: (A) Curva ROC do escore B2E, demonstrando melhor desempenho discriminativo do escore em pacientes com $CD34^{+}>1\%$. (B) Curva ROC do escore ELTS, demonstrando não ser influenciado pelo valor basal de $CD34^{+}$. (C) Curva ROC do escore EUTOS, demonstrando não ser influenciado pelo valor basal de $CD34^{+}$

Fonte: Autoria própria (2025)

O Gráfico 14 apresenta a curva de SG estratificada segundo o escore proposto B2E. Os pacientes foram agrupados em quatro categorias: 0, 1, 2 ou 3. A comparação global entre as curvas, realizada pelo teste de log-rank, revelou uma tendência à

diferença entre os grupos ($\chi^2 = 7,26$; $gl = 3$; $p = 0,064$), embora sem atingir o limiar de significância estatística convencional.

Gráfico 14: Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida segundo o escore B2E (0–3).

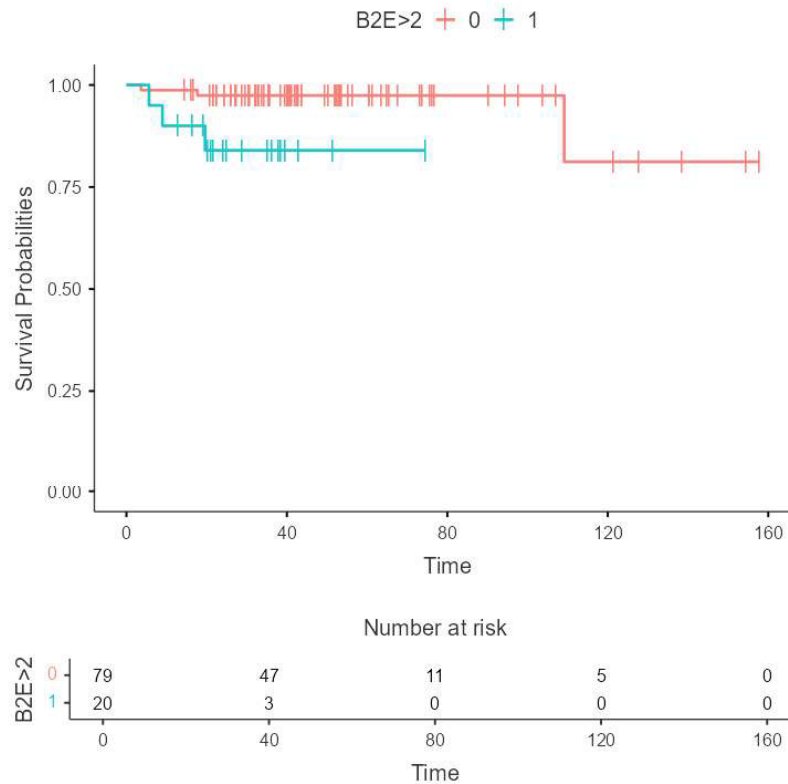


Legenda: Curvas de sobrevida estimadas pelo método de Kaplan-Meier, estratificadas de acordo com o escore B2E, categorizado em quatro grupos (0, 1, 2 e 3). As curvas representam a probabilidade de sobrevida ao longo do tempo para cada categoria, com intervalos de confiança de 95% indicados pelas barras verticais. Observa-se que o grupo com escore 2 apresentou tendência a menor sobrevida em comparação aos demais grupos. A tabela inferior exibe o número de indivíduos em risco ao longo do seguimento.

Fonte: Autoria própria (2025)

O Gráfico 15 apresenta a SG estratificada de acordo com o escore B2E acima ou inferior a 2. A análise comparativa das curvas pelo teste de log-rank demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($\chi^2 = 5,50$; $gl = 1$; $p = 0,019$), indicando pior SG entre pacientes com escore B2E >2. O escore B2E demonstrou associação significativa com o risco de óbito.

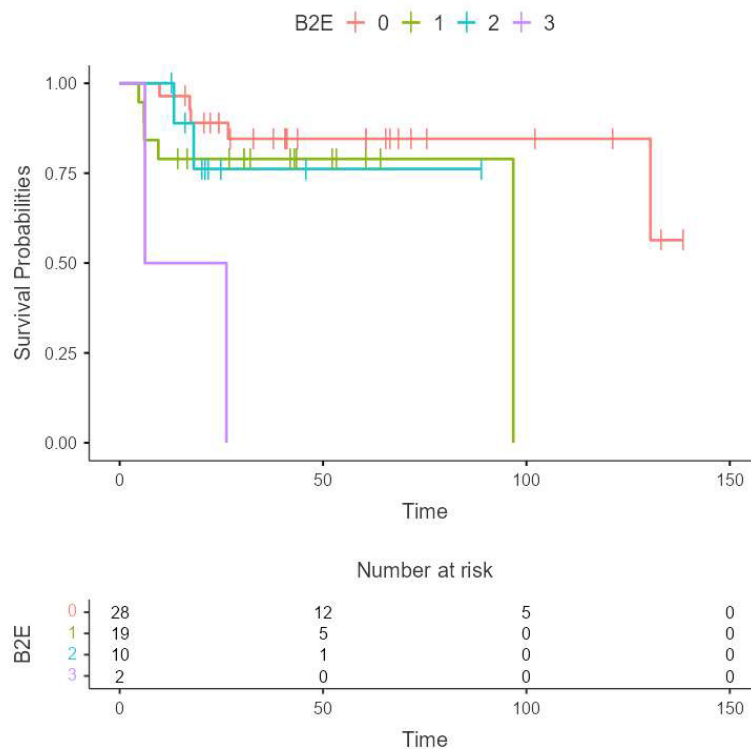
Gráfico 15: Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida estratificadas pelo escore B2E (>2 vs ≤2)



Legenda: Curvas de sobrevida estimadas pelo método de Kaplan-Meier, estratificadas pelo escore B2E >2. Pacientes foram categorizados em B2E ≤2 (em rosa) e B2E >2 (em azul). Observa-se que o grupo com B2E >2 apresentou menor probabilidade de sobrevida ao longo do tempo em comparação com o grupo B2E ≤2. Barras verticais indicam intervalos de confiança de 95%. A tabela inferior demonstra o número de indivíduos em risco em diferentes tempos de seguimento

Fonte: Autoria própria (2025)

O Gráfico 16 apresenta a SLP estratificada segundo o escore B2E. A comparação global das curvas, realizada pelo teste de log-rank, demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($\chi^2 = 12,1$; $gl = 3$; $p = 0,007$), indicando que a SLP diminui progressivamente com o aumento do escore.

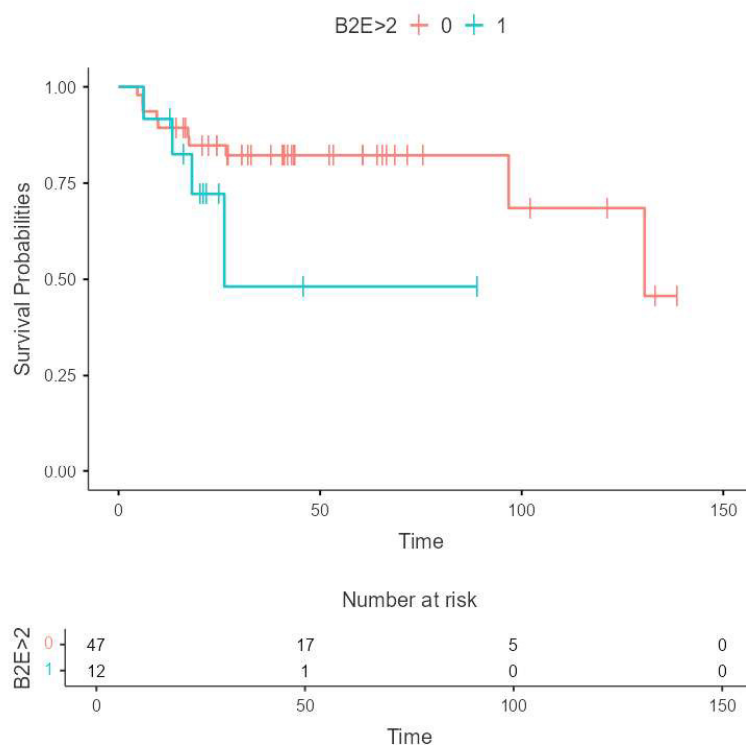
Gráfico 16: Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida livre de progressão segundo o escore B2E (0–3)

Legenda: Curvas de sobrevida livre de progressão estimadas pelo método de Kaplan-Meier, estratificadas de acordo com o escore B2E (0, 1, 2 e 3). As curvas mostram a probabilidade cumulativa de permanecer livre de progressão ao longo do tempo para cada categoria, com intervalos de confiança de 95% indicados pelas barras verticais. Pacientes com escores mais elevados (B2E = 2 e B2E = 3) apresentaram tendência a uma pior SLP em comparação aos pacientes com B2E = 0 ou 1. A tabela inferior apresenta o número de indivíduos em risco ao longo do seguimento.

Fonte: Autoria própria (2025)

O Gráfico 17 apresenta a SLP estratificada de acordo com o escore B2E, acima ou abaixo de 2. A análise comparativa pelo teste de log-rank não atingiu significância estatística ($\chi^2 = 2,14$; gl = 1; p = 0,144).

Gráfico 17: Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida livre de progressão estratificadas pelo escore B2E (>2 vs ≤2)



Legenda: Curvas de sobrevida livre de progressão estimadas pelo método de Kaplan-Meier, estratificadas pelo escore B2E >2. Pacientes foram classificados em dois grupos: B2E ≤2 (em rosa) e B2E >2 (em azul). Observa-se que o grupo com B2E >2 apresentou uma probabilidade inferior de permanecer livre de progressão ao longo do tempo em comparação com o grupo B2E ≤2. As barras verticais representam os intervalos de confiança de 95%. A tabela inferior mostra o número de pacientes em risco nos diferentes tempos de seguimento.

Fonte: Autoria própria (2025)

Foi conduzida análise multivariada por meio do modelo de riscos proporcionais de Cox (Tabela 13), considerando como desfecho o tempo até o óbito, definidor da SG. As variáveis incluídas no modelo foram os escores EUTOS, ELTS e a variável categórica B2E (>2).

Na análise univariada, o escore EUTOS apresentou hazard ratio (HR) de 1,01 (IC 95%: 1,00–1,02; p=0,069), evidenciando associação entre valores mais elevados de EUTOS e maior risco de mortalidade, embora sem atingir significância estatística.

Após ajuste para as demais variáveis, o HR de EUTOS permaneceu em 1,01 (IC 95%: 1,00–1,03; $p=0,179$), não configurando associação independente. O escore ELTS demonstrou associação estatisticamente significativa na análise univariada (HR 1,54; IC 95%: 1,06–2,25; $p=0,023$), com aumento progressivo do risco de óbito. Essa associação manteve-se na análise multivariada, com HR de 1,62 (IC 95%: 1,01–2,59; $p=0,047$). Em relação ao escore B2E, pacientes com valores superiores a 2 apresentaram um HR de 6,28 (IC 95%: 1,05–37,66; $p=0,044$) na análise univariada, indicando risco significativamente aumentado em comparação àqueles com $B2E \leq 2$. Contudo, no modelo ajustado, o HR foi reduzido para 3,01 (IC 95%: 0,48–18,71; $p=0,238$), perdendo significância estatística. O modelo final demonstrou desempenho discriminativo robusto, com índice de concordância de 0,810, refletindo excelente capacidade preditiva ($gl = 3$; $p=0,048$).

Tabela 13. Análise de fatores prognósticos utilizando regressão de Cox univariada e multivariada para SG

Variável	Análise Univariada		Análise Multivariada	
	HR (IC95%)	<i>p</i> -valor	HR (IC95%)	<i>p</i> -valor
EUTOS	1.01 (1.00–1.02)	0.069	1.01 (1.00–1.03)	0.179
ELTS	1.54 (1.06–2.25)	0.023	1.62 (1.01–2.59)	0.047
B2E>2	6.28 (1.05–37.66)	0.044	3.01 (0.48–18.71)	0.238

HR = Hazard Ratio; IC95% = Intervalo de Confiança de 95%.

Seguindo a mesma análise feito para SG, realizou-se análise univariada e multivariada utilizando o modelo de Cox. Na análise univariada e multivariada (Tabela 14), o modelo não alcançou significância estatística para predição da SLP ($gl = 3$; $p=0,421$). Nenhuma das variáveis investigadas demonstrou associação estatisticamente significativa com o risco de progressão após ajuste multivariado.

Tabela 14: Análise de fatores prognósticos utilizando regressão de Cox univariada e multivariada para SLP

Variável	Análise univariada		Análise multivariada	
	HR (IC95%)	p-valor	HR (IC95%)	p-valor
B2E>2	2,36 (0,70–8,01)	0,167	1,89 (0,49–7,30)	0,357
EUTOS	1,00 (1,00–1,01)	0,390	1,00 (0,99–1,01)	0,675
ELTS	1,25 (0,87–1,79)	0,220	1,23 (0,84–1,79)	0,292

Notas: HR = Hazard Ratio; IC95% = Intervalo de Confiança de 95%.

6. DISCUSSÃO

A presente coorte, composta por 176 pacientes com LMC tratados em um centro de referência no Ceará entre 2006 e 2024, indica que, apesar dos avanços introduzidos pelos ITQs desde os anos 2000, os desfechos terapêuticos permanecem condicionados a fatores estruturais, biológicos e sociodemográficos. A predominância de casos em fase crônica ao diagnóstico (86%) e a idade mediana de 45,9 anos contrastam com dados de países de alta renda, nos quais a mediana supera 55 anos, alinhando-se a tendências observadas em países de renda média. A elevada carga tumoral basal, refletida por valores iniciais medianos de *BCR::ABL1* de 92%, reforça um perfil de apresentação mais agressivo, possivelmente influenciado por barreiras de acesso diagnóstico e atraso no encaminhamento especializado.

No cenário internacional, embora ITQs de segunda e terceira geração promovam respostas moleculares mais rápidas e menores taxas de progressão precoce, especialmente nos primeiros 12 meses de tratamento, sua superioridade em SG não é consistente. Meta-análise abrangendo 3262 pacientes em sete ensaios randomizados mostrou que nilotinibe, dasatinibe e ponatinibe aumentam significativamente a obtenção de resposta molecular maior em três meses (RR 4,28; IC95% 2,20–8,32) e reduzem progressão para fases avançadas (RR 0,44; IC95% 0,26–0,74), mas sem impacto claro em SG e SLP em cinco anos quando comparados ao imatinibe (VENER, et al., 2020). Essas evidências sustentam que a superioridade clínica dos ITQs mais recentes pode ser limitada ao controle precoce da doença e não necessariamente à sobrevida a longo prazo — achado relevante em contextos nos quais o acesso a terapias subsequentes ocorre tardiamente.

Os padrões terapêuticos observados na coorte refletem essa realidade: apesar do início em imatinibe na maioria dos casos, mais da metade dos pacientes necessitou escalonamento para segunda linha (55,1%), predominantemente para nilotinibe (64%). Esse comportamento difere de séries europeias, onde o imatinibe mantém controle sustentado em proporção superior de pacientes, frequentemente ultrapassando 70% de respostas moleculares profundas e SG >95% em cinco anos (GARCÍA-FERRER, et al., 2019). Tais discrepâncias podem derivar não apenas do perfil biológico distinto apresentado, mas também de obstáculos estruturais, como restrições de acesso a monitorização molecular seriada, disponibilidade tardia de ITQs subsequentes e

heterogeneidade no manejo clínico, especialmente pelas variações entre os protocolos de seguimento de LMC vivenciados nos últimos anos.

Adicionalmente, a farmacocinética do tratamento inicial pode ter papel modulador. Embora diretrizes internacionais apontem benefício do monitoramento terapêutico de imatinibe, evidências robustas apontam que um $C_{min} \geq 1000$ ng/mL correlaciona-se com melhor resposta molecular, sem benefício adicional acima de 1500 ng/mL (GARCÍA-FERRER, et al., 2019). Dados permanecem inconclusivos para nilotinibe e dasatinibe, o que sugere que divergências de resposta observadas nesta coorte podem refletir não apenas a biologia da doença, mas variações de exposição farmacológica decorrentes de adesão irregular, metabolismo individual ou indisponibilidade de monitoramento terapêutico, sendo particularmente relevante diante da acentuada variabilidade genética e socioeconômica.

Eventos genéticos adicionais e transformações epigenéticas contribuem para o avanço da fase crônica para fases aceleradas e blásticas (MORITA, 2021; ALQAHTANI, 2025). A progressão, portanto, não depende apenas do controle da tirosina-quinase anômala, mas de mecanismos biológicos independentes, o que explica por que respostas moleculares profundas não se traduzem necessariamente em eliminação do reservatório de células-tronco leucêmicas e por que recaídas e falhas primárias persistem mesmo na era dos ITQs

A adesão aos ITQs foi estimada em 92,2%, enquanto a intolerância documentada correspondeu a 11,1%. Contudo, esses valores derivam de registros clínicos, suscetíveis a viés de subnotificação, especialmente em terapias crônicas. Assim, embora os índices observados sugiram boa aderência terapêutica, a ausência de instrumentos padronizados, como escalas validadas, monitorização eletrônica ou contagem de dispensações, limita a precisão dessa estimativa. Comparativamente, estudos internacionais demonstram taxas significativamente inferiores. Em coorte belga avaliada por cobertura medicamentosa, apenas 60,3% dos pacientes mantiveram adesão $\geq 90\%$ aos seis meses, reduzindo-se para 41,5% após doze meses de tratamento com imatinibe (NOENS, et al., 2009). Outro estudo demonstrou que adesão inferior a 90% se associa a menor probabilidade de resposta molecular profunda e pior prognóstico (MARIN, et al., 2010), reforçando que o impacto clínico da adesão é diretamente proporcional ao controle molecular sustentado.

Estratégias de interrupção terapêutica (TFR) têm se consolidado como alternativas custo-efetivas, especialmente em contextos de recursos limitados, desde que sustentadas por adesão adequada ao ITQ durante as fases iniciais do tratamento. Estudo realizado na Tunísia estimou redução de custos superior a R\$ 42 milhões em três anos ao implementar TFR com nilotinibe em pacientes que alcançaram resposta molecular sustentada (HIZEM, et al., 2025). Nesse cenário, a adesão terapêutica torna-se elemento central, uma vez que a não adesão compromete a obtenção e manutenção de respostas moleculares profundas, requisito fundamental para elegibilidade e sucesso da TFR (MARTINS, et al., 2024).

Em diretrizes brasileiras, a adesão é apontada como “essencial para obtenção de resposta satisfatória” e está listada como critério obrigatório antes da cessação do ITQ (BOQUIMPANI et al., 2022). Em um estudo de elegibilidade para TFR na região do Curdistão iraquiano, apenas 8,5% dos pacientes eram elegíveis, sendo a principal causa de inelegibilidade “tratamento insuficiente com ITQ” (41,6%) e “monitorização molecular irregular” (40,6%), fatores indiretamente associados à não-adesão ou supervisão terapêutica deficiente (DARWES et al., 2025). Assim, embora a TFR apresente benefícios clínicos e econômicos relevantes, a sua viabilização depende da adesão contínua, do seguimento molecular rigoroso e da manutenção sustentada de resposta.

No que se refere à resistência terapêutica, a progressão da doença foi responsável por 81,8% dos óbitos identificados, corroborando com dados da literatura que apontam a evolução clonal e mutações no domínio quinase como principais causadores de falha tardia ao tratamento, e potencialmente evolução desfavorável. Estudos recentes reforçam que mecanismos independentes do *BCR::ABL1*, como alterações epigenéticas, microambiente hematopoiético e genes relacionados à imunovigilância (como *MMP9*, *PRNT3* e *RNASE2*), podem desempenhar papel relevante na transição da fase crônica para crise blástica, especialmente em pacientes sem alterações nos domínios quinase da proteína de fusão mutada (ZHU, et al., 2014; KOSCHMIEDER, 2017; YAO, et al., 2022).

Diante dos achados desta coorte, marcada por elevada rotatividade entre linhas terapêuticas e mortalidade predominantemente associada à progressão da doença, torna-se evidente que estratégias de manejo mais precoces e estratificadas são

necessárias. Nesse contexto, o monitoramento molecular sistemático, particularmente nos primeiros meses de tratamento, deve ser priorizado como ferramenta central para identificar pacientes com alto risco de resposta subótima (BOQUIMPANI et al., 2022). Além disso, a consideração antecipada de ITQs de segunda geração como terapia inicial em indivíduos com características de alto risco, bem como a ampliação do acesso a agentes de terceira geração para casos de resistência ou mutações específicas, configura-se como medida essencial para mitigar a evolução clonal e reduzir a mortalidade relacionada à falha terapêutica (JAIN, 2025).

As discrepâncias entre os achados desta coorte e os de países desenvolvidos podem refletir múltiplos determinantes contextuais. Entre eles destacam-se a heterogeneidade genética da população atendida, variabilidade na adesão terapêutica, atrasos no diagnóstico e menor disponibilidade de monitorização molecular seriada de alta resolução, fatores amplamente documentados em regiões fora do eixo Europa–América do Norte (ELIAS, et al., 2014; OLIVER, et al., 2020; TADESSE, et al., 2021). Esses elementos combinados podem não apenas retardar o alcance de respostas moleculares profundas, mas também modular a trajetória evolutiva da doença, impactando tanto a necessidade de escalonamento para TKIs de segunda geração quanto as taxas de elegibilidade à interrupção terapêutica.

A análise prognóstica desta coorte destaca o BCR0 como o parâmetro mais sensível para predição de resposta molecular precoce, com área sob a curva (AUC = 0,763), superando o desempenho dos escores clínicos clássicos, como EUTOS e ELTS. Enquanto o BCR0 mostrou maior acurácia na previsão de resposta ao terceiro mês, o ELTS manteve impacto mais consistente sobre sobrevivência global, alcançando significância estatística em análise multivariada. A elevada carga basal de *BCR::ABL1* se configurou como potencial marcador relevante para selecionar pacientes com maior risco de resposta subótima inicial, especialmente em contextos onde a troca precoce de ITQ depende de informações prognósticas acessíveis. Contudo, a literatura disponível oferece pouca comparação direta, uma vez que diretrizes internacionais e nacionais ainda recomendam, no diagnóstico, avaliação predominantemente qualitativa do *BCR::ABL1*, sem padronização universal de mensuração quantitativa basal. Esses achados sugerem que a incorporação sistemática de quantificação inicial poderia aprimorar algoritmos de estratificação

terapêutica, sobretudo em países com limitações estruturais e heterogeneidade de acesso à monitorização longitudinal de alta frequência.

Historicamente, a PCR qualitativa desempenhou papel predominante no diagnóstico e tipificação do transcrito, sendo suficiente para confirmar o rearranjo *BCR::ABL1* e estratificar o subtipo molecular. No entanto, sua utilidade prognóstica é limitada: pacientes com níveis basais distintos (por exemplo, 50% vs 150%) seriam igualmente categorizados como “positivos” nos laudos do PCR, o que reduz a capacidade de identificar subgrupos com maior risco de resposta lenta, progressão ou falha terapêutica. Valores elevados de BCR0 podem sinalizar, conforme os dados do presente estudo, menor probabilidade de atingir resposta molecular, critério essencial para cessação terapêutica; assim, ausência dessa métricas pode resultar subestratificação de risco e decisões terapêuticas subótimas. Esse aspecto é particularmente relevante no cenário nacional, onde restrições de acesso a terapias de segunda e terceira geração tornam ainda mais crítico identificar precocemente pacientes com maior risco de falha molecular.

Em contrapartida, o escore ELTS demonstrou maior força prognóstica para mortalidade global na análise multivariada (HR 1,62; $p = 0,047$), achado que converge com evidências de grandes coortes europeias nas quais o ELTS supera escores prévios na discriminação de risco e na predição de óbito relacionado à LMC (PFIRRMANN et al., 2020; SPECCHIA et al., 2021). Por outro lado, os dados desta coorte reforçam o papel da quantificação basal de *BCR::ABL1* como potencial indicador prognóstico particularmente relevante para desfechos precoces. Esse desempenho sugere que a carga molecular inicial fornece informação independente da estratificação clínica tradicional, refletindo o grau de expansão clonal no diagnóstico e modulando a cinética de depuração molecular após início do ITQ. Essa interpretação é compatível com alguns estudos que demonstram que tanto a carga basal quanto a taxa de declínio do transcrito constituem determinantes prognósticos integrados. Branford et al. evidenciaram que níveis elevados ao diagnóstico e velocidade reduzida de queda associam-se a menor probabilidade de resposta molecular profunda e maior risco de falha terapêutica, independentemente do nível isolado aos três meses (BRANFORD, et al., 2022).

Apesar disso, a quantificação basal não deve ser interpretada como substituta dos escores clínicos. No presente estudo, o ELTS manteve associação independente com mortalidade global na análise multivariada, corroborando grandes coortes europeias que demonstraram superioridade desse escore para estimar risco de óbito. Assim, a integração de dados moleculares e escores clínicos parece oferecer a estratificação de risco mais robusta, orientando decisões terapêuticas individualizadas.

A estratificação baseada em CD34⁺ demonstrou papel modulador relevante sobre o comportamento dos escores clínico-moleculares e sobre o tempo até falha terapêutica com ITQ. A contagem de CD34⁺ por citometria de fluxo ao diagnóstico não atua apenas como marcador proliferativo, mas representa um componente biológico central na manutenção da LMC, em consonância com evidências de que o compartimento CD34⁺ abriga células-tronco leucêmicas quiescentes e, por conseguinte, resistentes ao ITQ (HOLYOAKE, et al., 1999; GRAHAM, et al., 2002).

Na presente coorte, entre pacientes com CD34⁺ ≤1%, observou-se convergência estrutural entre BCR0, EUTOS e ELTS, sem correlação clara com o tempo até falha terapêutica, sugerindo que, em cenários de baixa carga progenitora, os escores apresentam desempenho semelhante, mas limitado para definir comportamento adverso. Em contraste, no subgrupo CD34⁺ >1%, a organização das correlações se altera: o ELTS aproxima-se do tempo até falha, enquanto BCR0 e EUTOS permanecem correlacionados entre si. Essa conformação pode indicar um perfil evolutivo diverso entre pacientes com CD34⁺ elevado ao diagnóstico.

Estudos em ciência básica demonstraram que células CD34⁺, especialmente CD34⁺/CD38⁻, constituem um compartimento quiescente, insensível a inibição de tirosina-quinase e responsável por persistência clonal e recaída (HOLYOAKE, et al., 1999; GRAHAM, et al., 2002). Mais recentemente, confirmou-se que maior carga basal de CD34⁺/CD38⁻ correlaciona-se com achados laboratoriais piores ao diagnóstico, esplenomegalia, escores clínicos desfavoráveis e pior resposta molecular, além de maior risco de transformação, reforçando seu papel como biomarcador prognóstico de desfecho e resposta ao ITQ (FATHY et al., 2021).

Adicionalmente, o perfil funcional dessas células sugere plasticidade metabólica e independência relativa de *BCR::ABL1*. Estudos em CD34⁺ da LMC

demonstram assinaturas proliferativas e vias de sobrevivência associadas a STAT5, Wnt/ β -catenina e Hedgehog, reforçando a natureza intrinsecamente resistente das células Ph⁺ CD34⁺ (HAMILTON, et al., 2012; HEIDEL et al., 2012). Análises proteômicas recentes reforçam esse caráter singular: células CD34⁺ exibem aumento de proteínas associadas ao ciclo da fosforilação oxidativa, com redução de glicólise, configurando um fenótipo oxidativo atípico (YAN, et al., 2022).

Assim, o subgrupo CD34⁺>1% pode representar uma entidade clínica e biológica distinta, caracterizada por progenitoras maior risco de progressão e de menor responsividade inicial ao ITQ. Em estudos clínicos, valores elevados de CD34⁺ em sangue periférico correlacionam-se com maior leucocitose, blastos circulantes, altas taxas de transformação acelerada/blástica e resistência primária a ITQs (JILANI, et al., 2008; SVIEZHENTSEVA, et al., 2015). Adicionalmente, níveis aumentados de CD34⁺ foram associados à menor probabilidade de atingir resposta molecular profunda sustentada, limitando estratégias como TFR, ao passo que baixa fração de CD34⁺ associa-se a maior chance de resposta a longo prazo (HERRMANN, et al., 2020).

Nos desfechos de sobrevida, a coorte apresentou padrão compatível com a era pós-ITQ, com sobrevida global superior a 75% ao final do seguimento. Esse resultado converge com séries internacionais de longo prazo que demonstram sobrevida entre 80% e 90% em dez anos entre pacientes diagnosticados em fase crônica tratados com imatinibe ou ITQs subsequentes (SAUSSELE et al., 2015). Apesar desse desempenho global favorável, observou-se proporção relevante de progressão e necessidade de escalonamento terapêutico, achado semelhante ao descrito em estudos de mundo real conduzidos em ambientes de acesso heterogêneo, nos quais falha terapêutica precoce, monitorização molecular insuficiente e limitação de disponibilidade de ITQs de terceira geração contribuem para resultados subótimos (JAIN et al., 2015).

Valores elevados de EUTOS (>87) associaram-se de forma consistente a pior sobrevida global e sobrevida livre de progressão nas análises de Kaplan–Meier, reafirmando sua utilidade como marcador de resposta terapêutica e desfechos relacionados à falha, em consonância com seu propósito original de predizer resposta citogenética após 18 meses de imatinibe (HASFORD, et al., 2011). Já o escore ELTS

(>2,21) apresentou tendência a pior SG e SLP nas análises univariadas; entretanto, destacou-se sobretudo na análise multivariada, emergindo como preditor independente de mortalidade (HR 1,62). Esses resultados corroboram validações multicêntricas de grande escala que demonstram a superioridade do ELTS em relação a Sokal e EUTOS na predição de óbito relacionado à LMC, particularmente em seguimentos superiores a uma década (PFIRRMANN et al., 2020; SPECCHIA et al., 2021).

Por outro lado, o BCR0 $\geq 100\%$, embora tenha demonstrado valor preditivo para resposta molecular precoce, não se associou de forma significativa a desfechos de SG ou SLP. Essa ausência de significância possivelmente reflete o número limitado de eventos e, sobretudo, a intervenção terapêutica precoce guiada por resposta molecular no mês 3 (BCR3), com escalonamento de ITQ antes que o risco basal se traduza em progressão laboratorial manifesta. Estudos internacionais mostram que a carga molecular basal perde capacidade discriminativa quando decisões terapêuticas são adaptadas precocemente, e que a cinética de resposta pode suplantar o valor absoluto inicial como determinante de sobrevida a longo prazo (BRANFORD et al., 2022; IEZZA et al., 2023).

A produção do escore composto B2E, integrando EUTOS, ELTS e BCR0, sintetiza esses eixos em um modelo híbrido clínico e molecular. Em termos de resposta precoce, o B2E exibiu o melhor desempenho discriminativo (AUC 77,5%), à frente do EUTOS e do ELTS, com sensibilidade e especificidade simultaneamente elevadas. A estratificação por CD34⁺ mostrou que esse ganho é particularmente acentuado no subgrupo CD34⁺ >1%, no qual a AUC do B2E atinge 87,4%, com sensibilidade superior a 90%, sugerindo excelente capacidade de triagem em perfis de CD34⁺>1%. Na análise de sobrevida, o B2E >2 associou-se a pior SG, embora tenha perdido significância na Cox multivariada, enquanto o ELTS permaneceu como preditor independente. Para SLP, o B2E se mostrou útil em categorias ordinais (0–3), com pior SLP em escores mais elevados, ainda que o corte dicotômico >2 não tenha alcançado significância estatística.

Os achados sugerem que a carga molecular basal de *BCR::ABL1* esteve relacionada com a resposta molecular precoce, refletindo de forma mais direta a carga leucêmica inicial e a cinética de depuração clonal após início do ITQ. Em contraste, o

escore ELTS mantém-se como o melhor preditor independente de mortalidade global, mesmo após ajuste multivariado, coerente com validações internacionais que demonstram sua superioridade na estratificação de risco de óbito, sobretudo em seguimentos prolongados (PFIRRMANN et al., 2020; SPECCHIA et al., 2021). O EUTOS, por sua vez, ocupa posição intermediária, capturando predominantemente um fenótipo proliferativo, caracterizado por esplenomegalia, basofilia e anemia mais acentuadas, e associando-se à necessidade de troca precoce de ITQ e maior risco de progressão, em linha com seu propósito original de predição de resposta citogenética após 18 meses de terapia (HASFORD, et al., 2011).

A proposta do escore combinado B2E mostrou desempenho superior ao integrar três dimensões prognósticas distintas da LMC: a carga tumoral basal, capturada pelo BCR0, o fenótipo proliferativo clínico, representado pelo EUTOS, e o risco de mortalidade a longo prazo, estimado pelo ELTS. Na presente coorte, o B2E apresentou maior acurácia para predição de resposta molecular precoce, com AUC de 77,5% e elevada sensibilidade e especificidade, superando o EUTOS e, sobretudo, o ELTS. A relevância prognóstica do B2E tornou-se mais evidente no subgrupo com $CD34^+ > 1\%$, no qual a acurácia do modelo aumentou substancialmente (AUC 87,4%; sensibilidade 92,3%), enquanto os escores exclusivamente clínicos não apresentaram melhora comparável. Esse achado sugere que o aumento das células $CD34^+$ na LMC modula o peso relativo dos fatores prognósticos, em linha com estudos que demonstram que populações $CD34^+/CD38^-$ abrigam células-tronco leucêmicas resistentes ao bloqueio da proteína anômala. Embora o B2E > 2 tenha se associado a maior risco de mortalidade em análise univariada, a significância não se manteve após ajuste multivariado, enquanto o ELTS permaneceu como preditor independente, reproduzindo resultados de coortes europeias que consolidaram o ELTS como marcador de mortalidade a longo prazo na era dos ITQs (PFIRRMANN et al., 2020; SPECCHIA et al., 2021).

Sob perspectiva translacional, esses resultados sugerem que pacientes com B2E elevado podem se beneficiar de intensificação terapêutica precoce, como início direto com ITQs de segunda geração, maior frequência de monitoramento molecular ou antecipação de mudança de linha. Dados internacionais já demonstram que estratégias guiadas por marcadores de resposta precoce reduzem progressão e falha

terapêutica, especialmente em pacientes de alto risco molecular (JAIN et al., 2013; SAUSSELE et al., 2018).

No contexto brasileiro, marcado por restrições de acesso a terapias de segunda e terceira geração e pela heterogeneidade na disponibilidade de PCR quantitativa padronizada, escores integrados como o B2E podem contribuir para racionalizar recursos, priorizar grupos de maior risco e reduzir custos derivados de múltiplas linhas terapêuticas e progressão, especialmente em centros de tratamento do SUS onde o atraso no escalonamento terapêutico pode ocorrer mais frequentemente por vários fatores, como dificuldade de acesso, falha na padronização dos protocolos, dificuldade de acesso a fármacos de linhas subsequentes, dentre outros (REGO, et al., 2015).

Apesar dos achados em relação a SG, a ausência de significância para SLP sugere que a progressão tardia pode depender de determinantes biológicos adicionais não capturados pelos escores avaliados. Entre esses fatores destacam-se mutações adquiridas em genes associados à hematopoese clonal e resistência terapêutica, incluindo *ASXL1*, *RUNX1*, *DNMT3A* e mutações no domínio da quinase ABL1, além de mecanismos epigenéticos e remodelamento microambiental (BIDIKIAN, et al., 2022), já descritos como preditores independentes de transformação e falha terapêutica (BRANFORD, et al., 2018; KRIZKOVA, et al., 2025). Essas alterações moleculares podem atuar de forma sinérgica, promovendo persistência de células-tronco leucêmicas e resistência pós-resposta inicial ao ITQ, mesmo em pacientes inicialmente classificados como baixo risco. Nesse contexto, a incorporação de dados gerados por sequenciamento de nova geração (NGS) tem emergido como abordagem promissora para ampliar a resolução prognóstica. Estudos recentes demonstram que mutações somáticas adicionais ao diagnóstico, sobretudo em *ASXL1*, *TP53*, *RUNX1* e alterações epigenéticas, associam-se a maior probabilidade de falha primária, perda de resposta e progressão para fases avançadas (SHANMUGANATHAN, et al., 2023). Além disso, análises longitudinais mostram que a aquisição dinâmica de mutações durante a terapia, em especial variantes emergentes de ABL1, incluindo mutações compostas, prediz resistência fenotípica e necessidade de troca de ITQ de forma mais acurada (HU, et al., 2022).

Dessa forma, a incorporação de variáveis derivadas de NGS ao escore combinado pode aprimorar a estratificação de risco ao integrar dados de carga tumoral,

parâmetros clínicos e arquitetura clonal. Esse avanço permitiria identificar subclones emergentes e alterações epigenéticas associadas à persistência e resistência, orientando tanto intensificação terapêutica precoce quanto monitorização mais rigorosa em pacientes de alto risco.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente pesquisa evidenciou que, embora os avanços terapêuticos decorrentes do uso de inibidores de tirosina-quinase tenham transformado a LMC em uma condição de elevada sobrevida e de manejo predominantemente ambulatorial, persistem desafios importantes relacionados à estratificação precoce de risco, ao monitoramento molecular e ao acesso desigual a terapias mais potentes. Na coorte analisada, o valor basal do transcrito *BCR::ABL1* destacou-se como o marcador isolado de maior desempenho para previsão de resposta molecular precoce ao terceiro mês de tratamento com ITQ, reforçando a relevância do diagnóstico com quantificação padronizada na Escala Internacional e da necessidade de incorporar variáveis biológicas iniciais aos modelos prognósticos.

A análise comparativa dos escores tradicionais demonstrou que EUTOS e ELTS mantêm utilidade na predição de sobrevida e progressão, porém apresentam desempenho limitado na caracterização de não respondedores precoces, sugerindo que parâmetros exclusivamente clínicos e hematológicos não capturam integralmente a heterogeneidade biológica da doença. Nesse contexto, o escore combinado B2E mostrou maior poder discriminativo ao integrar marcadores distintos, como carga molecular inicial, proliferação clínica e risco de mortalidade, permitindo estratificação mais refinada de pacientes com maior probabilidade de falha terapêutica e pior desfecho.

Apesar dos resultados, o estudo apresenta limitações inerentes ao delineamento retrospectivo, ao longo período de coleta e à ausência de validação externa do escore composto, exigindo análises confirmatórias em coortes prospectivas, idealmente incorporando marcadores mutacionais e genômicos adicionais.

Os resultados reforçam que a integração de variáveis moleculares precoces a escores prognósticos clínicos tradicionais é uma estratégia útil para o manejo individualizado de pacientes com LMC no Estado. A consolidação desse modelo poderá contribuir para reduzir desigualdades assistenciais, otimizar decisões terapêuticas e melhorar os desfechos de pacientes tratados no sistema público de saúde.

8. CONCLUSÕES

A partir da análise da coorte de pacientes com leucemia mieloide crônica atendidos no estado do Ceará entre 2006 e 2024, observou-se que a população estudada apresenta perfil predominantemente adulto jovem, com mediana de idade de 45,9 anos e maior concentração de casos em fase crônica ao diagnóstico. Achados clínicos como basofilia, anemia e esplenomegalia foram frequentes e associaram-se a maior carga proliferativa e a escores prognósticos mais elevados.

No contexto terapêutico, cerca de metade dos pacientes necessitou de escalonamento para segunda linha, sendo o nilotinibe o inibidor de tirosina-quinase mais utilizado após o imatinibe. A resposta molecular precoce ($BCR::ABL1 < 10\%$ no terceiro mês) mostrou relação significativa com melhor desfecho clínico, constituindo marcador relevante para monitoramento e tomada de decisão terapêutica.

Do ponto de vista molecular, o valor basal do transcrito *BCR::ABL1* foi o preditor mais robusto de falha na resposta precoce, demonstrando desempenho superior aos escores prognósticos clínicos tradicionais (EUTOS e ELTS). Estes mantiveram associação com sobrevida global e sobrevida livre de progressão, porém com menor sensibilidade para identificação de pacientes refratários no início do tratamento.

A integração desses marcadores permitiu o desenvolvimento do escore composto B2E, capaz de estratificar grupos de maior risco e associar-se de forma consistente a piores desfechos de sobrevida. Esse conjunto de achados reforça a importância de integrar parâmetros clínicos, laboratoriais e moleculares ao processo de estratificação de risco na LMC, especialmente em regiões onde há heterogeneidade no acesso a terapias de segunda e terceira geração e a monitoramento molecular padronizado. O uso de modelos combinados como o B2E pode contribuir para otimizar decisões clínicas, direcionar trocas de linha terapêutica e potencialmente melhorar a sobrevida dos pacientes tratados no sistema público de saúde.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2023. Publicação de junho de 2023, com dados para o triênio 2023–2025.
2. KAMIZELA, A. E.; LEONGAMORNERT, D.; WILLIAMS, N. *et al.* **Timing and trajectory of BCR::ABL1-driven chronic myeloid leukaemia**. *Nature*, Londres, v. 640, p. 982–990, 2025. DOI: 10.1038/s41586-025-08817-2.
3. JABBOUR, E.; KANTARJIAN, H. **Chronic myeloid leukemia: 2025 update on diagnosis, therapy, and monitoring**. *American Journal of Hematology*, Hoboken, v. 99, n. 11, p. 2191–2212, nov. 2024. DOI: 10.1002/ajh.27443.
4. PÉREZ-LAMAS, L.; DÍAZ, A. S.; CASTERÁ, E. M. *et al.* **Outcomes of chronic myeloid leukemia patients after therapeutic failure to conventional tyrosine kinase inhibitors and asciminib**. *Annals of Hematology*, Berlim, v. 103, p. 4537–4544, 2024. DOI: 10.1007/s00277-024-05906-6.
5. SHAH, S. A.; SHAH, A.; ASHISH, A. *et al.* **BCR-ABL kinase domain mutations in CML patients: experience from a tertiary care center in North India**. *Leukemia Research Reports*, Amsterdã, v. 21, p. 100403, 2023. DOI: 10.1016/j.lrr.2023.100403.
6. PINTO, L. C.; SALES, L. O.; AZEVEDO, T. C. B.; MOREIRA-NUNES, C. A.; LEMOS, J. A. R. **Análise de mutações do domínio BCR-ABL quinase em pacientes com leucemia mieloide crônica refratários ao tratamento com mesilato de imatinibe**. *Revista Ciência & Saúde*, v. 10, n. 4, p. XX–XX, 2020. DOI: 10.21876/rcshci.v10i4.994.
7. HADDAD, F. G.; SASAKI, K.; BIDIKIAN, A. *et al.* **Characteristics and outcomes of patients with chronic myeloid leukemia and T315I mutation treated in the pre- and post-ponatinib era**. *American Journal of Hematology*, Hoboken, v. 98, n. 10, p. 1619–1626, out. 2023. DOI: 10.1002/ajh.27037.
8. SUZUKI, K.; WATANABE, N.; TORII, S. *et al.* **BCR::ABL1-induced mitochondrial morphological alterations as a potential clinical biomarker in chronic myeloid leukemia**. *Cancer Science*, Tóquio, v. 116, p. 673–689, 2025. DOI: 10.1111/cas.16424.
9. SACHA, T. **Historia leczenia przewlekłej białaczki szpikowej**. *Hematologia*, v. 2, supl. B, p. 1–7, 2011.

10. MEHRANFAR, S.; ZEINALI, S.; HOSSEINI, R. *et al.* **History of leukemia: diagnosis and treatment from beginning to now.** *Galen Medical Journal*, v. 6, n. 1, p. 12–22, 2017. Disponível em: <https://www.gmj.ir>. Acesso em: 3 set. 2025.
11. HUANG, X.; CORTES, J.; KANTARJIAN, H. **Estimations of the increasing prevalence and plateau prevalence of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy.** *Cancer*, Nova York, v. 118, n. 12, p. 3123–3127, 2012. DOI: 10.1002/cncr.26679.
12. DELORD, M.; FOULON, S.; CAYUELA, J. M.; BONASTRE, J. **The rising prevalence of chronic myeloid leukemia in France.** *Leukemia Research*, Amsterdã, v. 69, p. 94–100, 2018. DOI: 10.1016/j.leukres.2018.04.008.
13. LIN, Q.; MAO, L.; SHAO, L. *et al.* **Global, regional, and national burden of chronic myeloid leukemia, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017.** *Cancer Medicine*, v. 10, n. 10, p. 3305–3313, 2021. DOI: 10.1002/cam4.3909.
14. HUANG, P.; ZHANG, J. **Global leukemia burden and trends: a comprehensive analysis of temporal and spatial variations from 1990–2021 using GBD data.** *BMC Public Health*, Londres, v. 25, p. 262, 2025. DOI: 10.1186/s12889-025-21428-w.
15. KHOURY, J. D.; SOLARY, E.; ABLA, O. *et al.* **The 5th edition of the WHO classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms.** *Leukemia*, Londres, v. 36, n. 7, p. 1703–1719, 2022. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1.
16. ARBER, D. A.; ORAZI, A.; HASSERJIAN, R. P. *et al.* **International consensus classification of myeloid neoplasms and acute leukemias.** *American Journal of Hematology*, Hoboken, v. 97, n. 10, p. 1290–1331, 2022. DOI: 10.1002/ajh.26560.
17. BORTOLHEIRO, T. C.; CHIATTONE, C. S. **Leucemia mieloide crônica: história natural e classificação.** *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, São Paulo, v. 30, supl., p. 3–7, abr. 2008. DOI: 10.1590/S1516-84842008000700003.
18. BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: leucemia mieloide crônica do adulto.** Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 60

- p. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/pcdt/2021/20210301_PCDT_LMC_adulto.pdf. Acesso em: 3 set. 2025.
19. LOPES, C. A.; FARIA, L. C. O. **Análise da mortalidade por leucemia mieloide no Brasil, entre os anos de 2018 e 2022**. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, v. 46, supl. 4, p. S1079, out. 2024. DOI: 10.1016/j.htct.2024.09.1890.
20. CATTANEO, D.; BUCELLI, C.; BELLANI, V.; MORA, B.; IURLO, A. **Treatment-free remission as a new goal in the management of chronic myeloid leukemia: clinical and biological aspects**. *Hematological Oncology*, v. 42, n. 5, e3309, set. 2024. DOI: 10.1002/hon.3309.
21. BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). **Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM)**. Brasília, 2020. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def>. Acesso em: 17 jan. 2020.
22. BRASIL. Governo Federal. **Habilitar hospitais em alta complexidade em oncologia**. Brasília: gov.br, 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/servicos/habilitar-hospitais-em-alta-complexidade-em-oncologia>. Acesso em: 14 jun. 2025.
23. DEININGER, M. W. N.; GOLDMAN, J. M.; MELO, J. V. **The molecular biology of chronic myeloid leukemia**. *Blood*, Washington, v. 96, n. 10, p. 3343–3356, 2000. DOI: 10.1182/blood.V96.10.3343.
24. YUNG, Y.; LEE, E.; CHU, H.-T.; YIP, P.-K.; GILL, H. **Targeting abnormal hematopoietic stem cells in chronic myeloid leukemia and Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms**. *International Journal of Molecular Sciences*, Basel, v. 22, n. 2, p. 659, 2021. DOI: 10.3390/ijms22020659.
25. JAMIESON, C. H.; AILLES, L. E.; DYLLA, S. J. *et al.* **Granulocyte-macrophage progenitors as candidate leukemic stem cells in blast-crisis CML**. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 351, n. 7, p. 657–667, 2004. DOI: 10.1056/NEJMoa040258.
26. ROWLEY, J. D. **A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and**

- Giemsa staining.** *Nature*, Londres, v. 243, p. 290–293, 1973. DOI: 10.1038/243290a0.
27. BARBOZA, L. P.; SOUZA, J. M.; SIMÕES, F. V.; BRAGANÇA, I. C.; ABDELHAY, E. **Análise dos transcritos da translocação t(9;22) em leucemia mieloide crônica.** *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, São Paulo, v. 22, n. 2, p. 89–98, 2000.
28. GENECARDS. **BCR gene – breakpoint cluster region.** *GeneCards® – The Human Gene Database*, 2025. Disponível em: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=BCR>. Acesso em: 3 set. 2025.
29. JAYAVEL, S.; SUBRAMANIAN, M.; KESAVAN, P. K. *et al.* **Current and future of targeted therapies against BCR::ABL kinases.** *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*, v. 37, p. 12, 2025. DOI: 10.1186/s43046-025-00263-5.
30. SHAMMAS, T.; PEIRIS, M. N.; MEYER, A. N.; DONOGHUE, D. J. **BCR-ABL: the molecular mastermind behind chronic myeloid leukemia.** *Cytokine & Growth Factor Reviews*, v. 83, p. 45–58, jun. 2025. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2025.05.001.
31. UNIPROT CONSORTIUM. **BCR – Breakpoint cluster region protein (UniProtKB: P11274).** *UniProt Knowledgebase*, 2025. Disponível em: <https://www.uniprot.org/uniprotkb/P11274>. Acesso em: 3 set. 2025.
32. UNIPROT CONSORTIUM. **ABL1 – Tyrosine-protein kinase ABL1 (UniProtKB: P00519).** *UniProt Knowledgebase*, 2025. Disponível em: <https://www.uniprot.org/uniprotkb/P00519>. Acesso em: 3 set. 2025.
33. FUSIONPDB. **Fusion gene summary: BCR-ABL1 (FusionPDB ID 9501).** Houston: UTH School of Biomedical Informatics, 2020. Disponível em: https://compbio.uth.edu/FusionPDB/gene_search_result.cgi?quick_search=9501. Acesso em: 10 nov. 2025.
34. AMARANTE-MENDES, G. P.; RANA, A.; DATOGUIA, T. S.; HAMERSCHLAK, N.; BRUMATTI, G. **BCR-ABL1 tyrosine kinase complex signaling transduction: challenges to overcome resistance in chronic myeloid leukemia.** *Pharmaceutics*, Basel, v. 14, n. 1, p. 215, 2022. DOI: 10.3390/pharmaceutics14010215.

35. SZKLARCZYK, D.; GABLE, A. L.; LYON, D. *et al.* **STRING v11: protein–protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets.** *Nucleic Acids Research*, Oxford, v. 47, n. D1, p. D607–D613, 2019.
36. EL-TANANI, M.; NSAIRAT, H.; MATALKA, I. I. *et al.* **The impact of the BCR-ABL oncogene in the pathology and treatment of chronic myeloid leukemia.** *Pathology – Research and Practice*, v. 254, p. 155161, 2024. DOI: 10.1016/j.prp.2024.155161.
37. RICHTER, A.; SCHOENWAELDER, N.; SENDER, S.; JUNGHAUSS, C.; MALETZKI, C. **Cyclin-dependent kinase inhibitors in hematological malignancies: current understanding, (pre-)clinical application and promising approaches.** *Cancers*, Basel, v. 13, n. 10, p. 2497, 2021. DOI: 10.3390/cancers13102497.
38. OCHI, Y.; YOSHIDA, K.; HUANG, Y. J. *et al.* **Clonal evolution and clinical implications of genetic abnormalities in blastic transformation of chronic myeloid leukaemia.** *Nature Communications*, Londres, v. 12, n. 1, p. 2833, 2021. DOI: 10.1038/s41467-021-23097-w.
39. QUINTÁS-CARDAMA, A.; CORTES, J. **Molecular biology of BCR-ABL1-positive chronic myeloid leukemia.** *Blood*, Washington, v. 113, n. 8, p. 1619–1630, 2009. DOI: 10.1182/blood-2008-03-144790.
40. GOLDMAN, J. M.; MELO, J. V. **Chronic myeloid leukemia: advances in biology and new approaches to treatment.** *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 349, n. 15, p. 1451–1464, 2003. DOI: 10.1056/NEJMra020777.
41. ZHANG, W.; KUANG, P.; LIU, T. **Role of BCR-ABL1 isoforms on the prognosis of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in the tyrosine kinase inhibitor era: a meta-analysis.** *PLoS ONE*, San Francisco, v. 15, n. 12, e0243657, 2020. DOI: 10.1371/journal.pone.0243657.
42. AL HAMAD, M. **Contribution of BCR-ABL molecular variants and leukemic stem cells in response and resistance to tyrosine kinase inhibitors: a review.** *F1000Research*, Londres, v. 10, p. 1288, 2021. DOI: 10.12688/f1000research.74570.2.

43. KIM, J. C.; CHAN-SENG-YUE, M.; GE, S. *et al.* **Transcriptomic classes of BCR-ABL1 lymphoblastic leukemia.** *Nature Genetics*, Londres, v. 55, p. 1186–1197, 2023. DOI: 10.1038/s41588-023-01429-4.
44. ABEL, A.; MALAVE-RAMOS, D. R.; SONI, B.; THAI, C.; WU-WU, A. **c-Abl protein kinase and imatinib.** *PDB-101: Molecule of the Month*. Rutgers: Institute for Quantitative Biomedicine, 2024. Disponível em: <https://pdb101.rcsb.org/motm/304>. Acesso em: 14 jun. 2025.
45. JUMPER, J.; EVANS, R.; PRITZEL, A. *et al.* **Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold.** *Nature*, Londres, v. 596, n. 7873, p. 583–589, 2021.
46. LUCIA, U.; FINO, D.; DEISBOECK, T. S.; GRISOLIA, G. **A thermodynamic perspective of cancer cells' volume/area expansion ratio.** *Membranes*, Basel, v. 13, p. 895, 2023. DOI: 10.3390/membranes13120895.
47. LUCIA, U.; DEISBOECK, T. S.; PONZETTO, A.; GRISOLIA, G. **A thermodynamic approach to the metaboloepigenetics of cancer.** *International Journal of Molecular Sciences*, Basel, v. 24, p. 3337, 2023. DOI: 10.3390/ijms24043337.
48. BAVARO, L.; MARTELLI, M.; CAVO, M.; SOVERINI, S. **Mechanisms of disease progression and resistance to tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia: an update.** *International Journal of Molecular Sciences*, Basel, v. 20, n. 24, p. 6141, 2019. DOI: 10.3390/ijms20246141.
49. ALLEGRA, A.; MIRABILE, G.; CASERTA, S. *et al.* **Oxidative stress and chronic myeloid leukemia: a balance between ROS-mediated pro- and anti-apoptotic effects of tyrosine kinase inhibitors.** *Antioxidants*, Basel, v. 13, n. 4, p. 461, 2024. DOI: 10.3390/antiox13040461.
50. KANG, B. **Thermodynamics and thermoeconomics of cell division in presence of exogenous materials in nucleus.** *arXiv*, 2022. Preprint. Disponível em: <https://arxiv.org/abs/2206.03741>. Acesso em: 14 jun. 2025.
51. BOUCHER, L.; SOREL, N.; DESTERKE, C. *et al.* **Deciphering potential molecular signatures to differentiate acute myeloid leukemia (AML) with BCR::ABL1 from chronic myeloid leukemia (CML) in blast crisis.** *International Journal of Molecular Sciences*, Basel, v. 24, p. 15441, 2023. DOI: 10.3390/ijms242015441.

52. LORENZI, T.; MARCINIAK-CZOCHRA, A.; STIEHL, T. **A structured population model of clonal selection in acute leukemias with multiple maturation stages.** *Journal of Mathematical Biology*, Berlin, v. 79, n. 6, p. 1579–1622, 2019. DOI: 10.1007/s00285-019-01404-w.
53. PRATIWI, L.; MASHUDI, F. H.; NINGTYAS, M. C.; SUTANTO, H.; ROMADHON, P. Z. **Genetic profiling of acute and chronic leukemia via next-generation sequencing: current insights and future perspectives.** *Hematology Reports*, v. 17, p. 18, 2025. DOI: 10.3390/hematolrep17020018.
54. SAVAGE, D. G.; SZYDLO, R. M.; GOLDMAN, J. M. **Clinical features at diagnosis in 430 patients with chronic myeloid leukaemia seen at a referral centre over a 16-year period.** *British Journal of Haematology*, Oxford, v. 96, n. 1, p. 111–116, jan. 1997. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1997.d01-1982.x.
55. SHARMA, P. **Bone marrow histology in CML: a continuing relevance.** *Journal of Bone Marrow Research*, v. 1, n. 1, 2013. DOI: 10.4172/2329-8820.1000107.
56. WANG, Y. L.; BAGG, A.; PEAR, W.; NOWELL, P. C.; HESS, J. L. **Chronic myelogenous leukemia: laboratory diagnosis and monitoring.** *Genes, Chromosomes & Cancer*, Hoboken, v. 32, n. 2, p. 97–111, out. 2001. DOI: 10.1002/gcc.1171.
57. ZIOUI, M. *et al.* **Spontaneous splenic rupture as a severe complication in a patient with chronic myeloid leukemia: a case report.** *PAMJ Clinical Medicine*, v. 14, p. 31, 2024. DOI: 10.11604/pamj-cm.2024.14.31.42362.
58. COURVILLE, E. L. **Chronic myelogenous leukemia, BCR-ABL1 positive.** *ASH Image Bank*, 21 jan. 2016. Disponível em: <https://imagebank.hematology.org/reference-case/37/chronic-myelogenous-leukemia-bcrabl1-positive>. Acesso em: 10 nov. 2025.
59. APPERLEY, J. F.; MILOJKOVIC, D.; CROSS, N. C. P. *et al.* **2025 European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia.** *Leukemia*, Londres, 2025. DOI: 10.1038/s41375-025-02664-w.
60. CROSS, N. C. P.; ERNST, T.; BRANFORD, S. *et al.* **European LeukemiaNet laboratory recommendations for the diagnosis and management of chronic myeloid leukemia.** *Leukemia*, Londres, v. 37, p. 2150–2167, 2023. DOI: 10.1038/s41375-023-02048-y.

61. SWERDLOW, S. H.; CAMPO, E.; HARRIS, N. L. *et al.* **Chronic myeloid leukemia, BCR-ABL1-positive**. In: SWERDLOW, S. H. *et al.* (ed.). *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. 4. ed. rev. Lyon: IARC, 2017. p. 30–33.
62. TANGKITCHOT, J.; TANTIWORAWIT, A.; NIPRAPAN, P. *et al.* **Comparative clinical outcomes and safety of generic versus original imatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia: a real-world cohort study from Thailand**. *Journal of Clinical Medicine*, Basel, v. 14, p. 3695, 2025. DOI: 10.3390/jcm14113695.
63. ZHANG, X. S.; GALE, R. P.; HUANG, X. J.; JIANG, Q. **Is the Sokal or EUTOS long-term survival (ELTS) score a better predictor of responses and outcomes in persons with chronic myeloid leukemia receiving tyrosine-kinase inhibitors?** *Leukemia*, Londres, v. 36, n. 2, p. 482–491, fev. 2022. DOI: 10.1038/s41375-021-01387-y.
64. GARCÍA-GUTIÉRREZ, V.; BRECCIA, M.; JABBOUR, E. *et al.* **A clinician perspective on the treatment of chronic myeloid leukemia in the chronic phase**. *Journal of Hematology & Oncology*, v. 15, p. 90, 2022. DOI: 10.1186/s13045-022-01309-0.
65. SOKAL, J. E.; COX, E. B.; BACCARANI, M. *et al.* **Prognostic discrimination in “good-risk” chronic granulocytic leukemia**. *Blood*, Washington, v. 63, n. 4, p. 789–799, abr. 1984.
66. HASFORD, J.; HOFFMANN, V.; PFIRRMANN, M. *et al.* **A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alpha**. *Journal of the National Cancer Institute*, Oxford, v. 90, n. 11, p. 850–858, 1998.
67. HASFORD, J.; BACCARANI, M.; HOFFMANN, V. *et al.* **Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score**. *Blood*, Washington, v. 118, n. 3, p. 686–692, jul. 2011. DOI: 10.1182/blood-2010-12-319038.
68. PFIRRMANN, M.; BACCARANI, M.; SAUSSELE, S. *et al.* **Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic**

- myeloid leukemia.** *Leukemia*, Londres, v. 30, n. 1, p. 48–56, jan. 2016. DOI: 10.1038/leu.2015.261.
69. SATO, E.; IRIYAMA, N.; TOKUHIRA, M. *et al.* **The EUTOS long-term survival score predicts disease-specific mortality and molecular responses among patients with chronic myeloid leukemia in a practice-based cohort.** *Cancer Medicine*, v. 9, n. 23, p. 8931–8939, dez. 2020. DOI: 10.1002/cam4.3516.
70. SANTOS, F. P.; KANTARJIAN, H.; QUINTÁS-CARDAMA, A.; CORTES, J. **Evolution of therapies for chronic myelogenous leukemia.** *The Cancer Journal*, v. 17, n. 6, p. 465–476, nov./dez. 2011. DOI: 10.1097/PPO.0b013e31823dec8d.
71. RUSSO, D.; MALAGOLA, M.; POLVERELLI, N.; FARINA, M.; RE, F.; BERNARDI, S. **Twenty years of evolution of CML therapy: how the treatment goal is moving from disease to patient.** *Therapeutic Advances in Hematology*, v. 14, p. 20406207231216077, 2023. DOI: 10.1177/20406207231216077.
72. GOLDMAN, J. M. **How I treat chronic myeloid leukemia in the imatinib era.** *Blood*, Washington, v. 110, n. 8, p. 2828–2837, 2007. DOI: 10.1182/blood-2007-04-038943.
73. DRUKER, B. J.; GUILHOT, F.; O'BRIEN, S. G. *et al.* **Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia.** *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 344, n. 14, p. 1031–1037, 2001.
74. KANTARJIAN, H. M.; GILES, F. J.; LEVINE, R. L. *et al.* **Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia (ENESTnd).** *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 363, n. 23, p. 2251–2261, 2010. DOI: 10.1056/NEJMoa0912614.
75. HOCHHAUS, A.; SAGLIO, G.; HUGHES, T. P. *et al.* **Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib: 5-year update of ENESTnd.** *Leukemia*, Londres, v. 30, n. 5, p. 1044–1054, 2016.
76. KANTARJIAN, H. M.; SHAH, N. P.; HOCHHAUS, A. *et al.* **Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myelogenous**

- leukemia (**DASISION**). *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 362, n. 24, p. 2260–2270, 2010. DOI: 10.1056/NEJMoa1002315.
77. CORTES, J. E.; JONES, D.; O'BRIEN, S. *et al.* **Final 5-year results of DASISION: dasatinib versus imatinib**. *Journal of Clinical Oncology*, v. 34, n. 20, p. 2333–2340, 2016.
78. CORTES, J. E.; GAMBACORTI-PASSERINI, C.; DEININGER, M. W.; MAURO, M. J.; CHUAH, C.; KIM, D. W. *et al.* **Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: final results from the BFORE trial**. *Journal of Clinical Oncology*, v. 36, n. 3, p. 231–237, 2018. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.7162.
79. CORTES, J. E.; KANTARJIAN, H.; BRÜMMENDORF, T. H. *et al.* **Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome–positive leukemias**. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 369, n. 19, p. 1783–1796, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1306494.
80. CORTES, J. E.; HOCHHAUS, A.; KANTARJIAN, H. *et al.* **Five-year follow-up of ponatinib in the PACE trial**. *Blood*, Washington, v. 130, n. 4, p. 393–402, 2017.
81. REA, D.; HOCHHAUS, A.; STEEGMANN, J. L. *et al.* **Asciminib versus investigator-selected tyrosine kinase inhibitors in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia**. *The New England Journal of Medicine*, Boston, 2024. DOI: 10.1056/NEJMoa2400858.
82. LIMA, M. **Imatinibe mesilato no Brasil**. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, São Paulo, v. 27, n. 3, p. 153–154, jul. 2005. DOI: 10.1590/S1516-84842005000300001.
83. CENTRONE, R.; BELLESSO, M.; SILVA, R. S. *et al.* **Financial impact of imatinib discontinuation in Brazil: a real-world evidence pharmacoeconomic study in chronic myeloid leukemia of a private institution**. *Blood*, Washington, v. 140, supl. 1, p. 7954–7955, 2022. DOI: 10.1182/blood-2022-157148.
84. BOQUIMPANI, C.; SEGURO, F. S.; MAGALHÃES, G. H. R. *et al.* **Brazilian chronic myeloid leukemia working group recommendations for discontinuation of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia**

- in clinical practice. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, v. 44, n. 3, p. 402–409, jul./set. 2022. DOI: 10.1016/j.htct.2022.04.002.
85. VELTMAAT, L.; CORTES, J. **Tyrosine kinase inhibitor for CML: all the same?** *Blood Advances*, Washington, v. 8, n. 20, p. 5339–5341, 2024. DOI: 10.1182/bloodadvances.2024014060.
86. WALIA, A.; PRASAD, V. **Current CML guidelines overemphasize second generation TKIs: revisiting the paradigm.** *Blood Cancer Journal*, Londres, v. 13, p. 36, 2023. DOI: 10.1038/s41408-023-00811-z.
87. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. **NCCN clinical practice guidelines in oncology: chronic myeloid leukemia.** Version 1.2024. Plymouth Meeting: NCCN, 2024. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf. Acesso em: 14 jun. 2025.
88. ÖZEN, M.; ÜSTÜN, C.; ÖZTÜRK, B. *et al.* **Allogeneic transplantation in chronic myeloid leukemia and the effect of tyrosine kinase inhibitors on survival: a quasi-experimental study.** *Turkish Journal of Haematology*, v. 34, n. 1, p. 16–26, 2017. DOI: 10.4274/tjh.2015.0346.
89. YASSINE, F.; RELJIC, T.; MOUSTAFA, M. A. *et al.* **Efficacy of allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia resistant or intolerant to tyrosine kinase inhibitors.** *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*, v. 15, n. 1, p. 36–43, mar. 2022. DOI: 10.1016/j.hemonc.2021.02.003.
90. O'BRIEN, S. G.; GUILHOT, F.; LARSON, R. A. *et al.* **Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia.** *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 348, n. 11, p. 994–1004, 2003. DOI: 10.1056/NEJMoa022457.
91. SASAKI, K.; STROM, S. S.; O'BRIEN, S. *et al.* **Relative survival in patients with chronic-phase chronic myeloid leukaemia in the tyrosine-kinase inhibitor era: analysis of patient data from six prospective clinical trials.** *The Lancet Haematology*, Londres, v. 2, n. 5, p. e186–e193, 2015.
92. KANTARJIAN, H. M.; HUGHES, T. P.; LARSON, R. A. *et al.* **Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib in newly diagnosed**

- chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis.** *Leukemia*, Londres, v. 35, n. 2, p. 440–453, 2021.
93. MICHIELS, S.; TRICAS-SAURAS, S.; SALAROLI, A. *et al.* **Imatinib adherence and persistence in patients with chronic myeloid leukemia in Belgium: evidence from real-world data.** *Patient Preference and Adherence*, v. 18, p. 1991–2006, set. 2024. DOI: 10.2147/PPA.S472478.
94. ANDRADE, A. R.; LEITÃO, D. D. S.; PAZ, I. P. *et al.* **Analysis of imatinib adherence in chronic myeloid leukemia: a retrospective study in a referral hospital in the Brazilian Amazon.** *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, v. 41, n. 2, p. 106–113, abr./jun. 2019. DOI: 10.1016/j.htct.2018.09.006.
95. FACCIOLLI, P. B. **Adesão ao tratamento dos pacientes com leucemia mieloide crônica em uso de imatinibe.** 2013. Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, 2013. Publicada em 2016.
96. VENER, C.; BANZI, R.; AMBROGI, F. *et al.* **First-line imatinib vs second- and third-generation TKIs for chronic-phase CML: a systematic review and meta-analysis.** *Blood Advances*, Washington, v. 4, n. 12, p. 2723–2735, 2020. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019001329.
97. GARCÍA-FERRER, M.; WOJNICZ, A.; MEJÍA, G. *et al.* **Utility of therapeutic drug monitoring of imatinib, nilotinib, and dasatinib in chronic myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis.** *Clinical Therapeutics*, v. 41, n. 12, p. 2558–2570.e7, dez. 2019. DOI: 10.1016/j.clinthera.2019.10.009.
98. MORITA, K.; SASAKI, K. **Current status and novel strategy of CML.** *International Journal of Hematology*, Tóquio, v. 113, n. 5, p. 624–631, maio 2021. DOI: 10.1007/s12185-021-03127-5.
99. ALQAHTANI, S. **Potential signaling pathways, biomarkers, natural drugs, and chronic myeloid leukemia therapeutics.** *Frontiers in Pharmacology*, v. 16, p. 1615770, 2025. DOI: 10.3389/fphar.2025.1615770.
100. NOENS, L.; VAN LIERDE, M.-A.; DE BOCK, R. *et al.* **Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study.** *Blood*, Washington, v. 113, n. 22, p. 5401–5411, 2009. DOI: 10.1182/blood-2008-12-196543.

101. MARIN, D.; BAZEOS, A.; MAHON, F. X. *et al.* **Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib.** *Journal of Clinical Oncology*, v. 28, n. 14, p. 2381–2388, maio 2010. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.3087.
102. HIZEM, A.; KESKES, M.; FELFEL, H. **Budget impact analysis of treatment-free remission in chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib in Tunisia.** *Journal of Comparative Effectiveness Research*, 2025. Artigo 100613. DOI: 10.1016/j.jcpe.2025.100613.
103. MARTINS, I. M. C.; OLIVEIRA, D. T. G.; GARCIA, P. R. B.; SILVEIRA, L. M. **Manejo e terapias-alvo para leucemia mieloide crônica: uma revisão das opções atuais e suas perspectivas futuras.** *Brazilian Journal of Health Review*, [S. l.], v. 7, n. 5, p. e73220, 2024. DOI: 10.34119/bjhrv7n5-295. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/73220>. Acesso em: 21 nov. 2025.
104. DARWES, H. H.; YASSIN, A. K.; SHAMOON, R. P. **Eligibility for treatment-free remission among chronic myeloid leukemia patients in Iraqi Kurdistan region.** *Iraqi Journal of Hematology*, v. 14, n. 1, p. 37–41, jan./jun. 2025. DOI: 10.4103/ijh.ijh_129_24.
105. ZHU, X. S.; SHI, W.; AN, G. Y. *et al.* **Matrix metalloproteinase-9 was involved in the immunomodulatory defect of mesenchymal stem cells from chronic myeloid leukemia patients.** *Chinese Medical Journal*, v. 124, n. 16, p. 2423–2430, ago. 2011.
106. KOSCHMIEDER, S.; VETRIE, D. **Epigenetic dysregulation in chronic myeloid leukaemia: a myriad of mechanisms and therapeutic options.** *Seminars in Cancer Biology*, v. 51, p. 180–197, 2018. DOI: 10.1016/j.semcancer.2017.07.006.
107. YAO, F.; GUO, Y.; WANG, J. *et al.* **Bioinformatics analysis and identification of hub genes and immune infiltration in chronic myeloid leukemia.** *Scientific Reports*, Londres, v. 12, p. 1405, 2022.

108. JAIN, P.; WANG, M. **High-risk MCL: recognition and treatment.** *Blood*, Washington, v. 145, n. 7, p. 683–695, fev. 2025. DOI: 10.1182/blood.2023022354.
109. ELIAS, M. H.; BABA, A. A.; AZLAN, H. *et al.* **BCR-ABL kinase domain mutations, including two novel mutations in imatinib-resistant Malaysian chronic myeloid leukemia patients: frequency and clinical outcome.** *Leukemia Research*, v. 38, n. 4, p. 454–459, abr. 2014. DOI: 10.1016/j.leukres.2013.12.025.
110. HENKE, O.; MAPENDO, P. J.; MKWIZU, E. W.; LE COUTRE, P. **Early molecular response in East African Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukaemia patients treated with imatinib and barriers to access treatment.** *ecancermedicalscience*, v. 14, p. 1089, 2020.
111. TADESSE, F.; ASRES, G.; ABUBEKER, A. *et al.* **Spectrum of BCR-ABL mutations and treatment outcomes in Ethiopian imatinib-resistant patients with chronic myeloid leukemia.** *JCO Global Oncology*, v. 7, p. 1187–1193, 2021. DOI: 10.1200/GO.21.00058.
112. PFIRRMANN, M.; CLARK, R. E.; PREJZNER, W. *et al.* **The EUTOS long-term survival (ELTS) score is superior to the Sokal score for predicting survival in chronic myeloid leukemia.** *Leukemia*, Londres, v. 34, n. 8, p. 2138–2149, ago. 2020. DOI: 10.1038/s41375-020-0931-9.
113. SPECCHIA, G.; PREGNO, P.; BRECCIA, M. *et al.* **Prognostic factors for overall survival in chronic myeloid leukemia patients: a multicentric cohort study by the Italian CML GIMEMA Network.** *Frontiers in Oncology*, v. 11, p. 739171, 2021. DOI: 10.3389/fonc.2021.739171.
114. BRANFORD, S. **Initial rate of BCR::ABL1 decline for response prediction in chronic myeloid leukemia.** *Turkish Journal of Hematology*, v. 39, p. 204–205, 2022. DOI: 10.4274/tjh.galenos.2022.2022.0247.
115. HOLYOAKE, T.; JIANG, X.; EAVES, C.; EAVES, A. **Isolation of a highly quiescent subpopulation of primitive leukemic cells in chronic myeloid leukemia.** *Blood*, Washington, v. 94, n. 6, p. 2056–2064, set. 1999.
116. GRAHAM, S. M.; JØRGENSEN, H. G.; ALLAN, E. *et al.* **Primitive, quiescent, Philadelphia-positive stem cells from patients with chronic myeloid leukemia are insensitive to STI571 in vitro.** *Blood*, Washington, v. 99, n. 1, p. 319–325, jan. 2002. DOI: 10.1182/blood.v99.1.319.

117. EL-METWALY, N. F.; AREF, S.; AYED, M. *et al.* **CD34+/CD38- stem cell burden could predict chronic myeloid leukemia patients' outcome.** *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, v. 22, n. 10, p. 3237–3243, out. 2021. DOI: 10.31557/APJCP.2021.22.10.3237.
118. HAMILTON, A.; HELGASON, G. V.; SCHEMIONEK, M. *et al.* **Chronic myeloid leukemia stem cells are not dependent on Bcr-Abl kinase activity for their survival.** *Blood*, Washington, v. 119, n. 6, p. 1501–1510, fev. 2012. DOI: 10.1182/blood-2010-12-326843.
119. HEIDEL, F. H.; BULLINGER, L.; FENG, Z. *et al.* **Genetic and pharmacologic inhibition of β -catenin targets imatinib-resistant leukemia stem cells in CML.** *Cell Stem Cell*, v. 10, n. 4, p. 412–424, abr. 2012. DOI: 10.1016/j.stem.2012.02.017.
120. YAN, J. S.; YANG, M. Y.; ZHANG, X. H. *et al.* **Mitochondrial oxidative phosphorylation is dispensable for survival of CD34+ chronic myeloid leukemia stem and progenitor cells.** *Cell Death & Disease*, v. 13, n. 4, p. 384, 2022. DOI: 10.1038/s41419-022-04842-5.
121. JILANI, I.; KANTARJIAN, H.; GORRE, M. *et al.* **Phosphorylation levels of BCR-ABL, CrkL, AKT and STAT5 in imatinib-resistant chronic myeloid leukemia cells implicate alternative pathway usage as a survival strategy.** *Leukemia Research*, v. 32, p. 643–649, 2008.
122. SVIEZHENTSEVA, I. O.; PEREKHRESTENKO, T. P.; BILKO, D. I. *et al.* **Functional activity of CD34-positive cells in chronic myeloid leukemia patients with different response to imatinib therapy.** *Experimental Oncology*, v. 37, n. 1, p. 70–72, mar. 2015.
123. HERRMANN, H.; SADOVNIK, I.; EISENWORT, G. *et al.* **Delineation of target expression profiles in CD34+/CD38- and CD34+/CD38+ stem and progenitor cells in AML and CML.** *Blood Advances*, Washington, v. 4, n. 20, p. 5118–5132, out. 2020. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001742.
124. SAUSSELE, S.; KRAUß, M.-P.; HEHLMANN, R. *et al.* **Impact of comorbidities on overall survival in patients with chronic myeloid leukemia: results of the randomized CML Study IV.** *Blood*, Washington, v. 126, n. 1, p. 42–49, 2015. DOI: 10.1182/blood-2015-01-617993.
125. JAIN, P.; KANTARJIAN, H.; ALATTAR, M. L. *et al.* **Long-term molecular and cytogenetic response and survival outcomes with imatinib 400 mg,**

- imatinib 800 mg, dasatinib, and nilotinib in patients with chronic-phase chronic myeloid leukaemia: retrospective analysis of patient data from five clinical trials. *The Lancet Haematology*, Londres, v. 2, n. 3, p. e118–e128, mar. 2015. DOI: 10.1016/S2352-3026(15)00021-6.
126. IEZZA, M.; CORTESI, S.; OTTAVIANI, E. *et al.* **Prognosis in chronic myeloid leukemia: baseline factors, dynamic risk assessment and novel insights.** *Cells*, Basel, v. 12, p. 1703, 2023. DOI: 10.3390/cells12131703.
127. JAIN, P.; KANTARJIAN, H.; NAZHA, A. *et al.* **Early responses predict better outcomes in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia: results with four tyrosine kinase inhibitor modalities.** *Blood*, Washington, v. 121, n. 24, p. 4867–4874, jun. 2013. DOI: 10.1182/blood-2013-03-490128.
128. SAUSSELE, S.; RICHTER, J.; GUILHOT, J. *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*, Londres, v. 19, n. 6, p. 747–757, jun. 2018. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30192-X.
129. REGO, M. N.; METZE, K.; METZE, I. K. **Low educational level but not low income impairs the achievement of cytogenetic remission in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib in Brazil.** *Clinics*, São Paulo, v. 70, n. 5, p. 322–325, 2015.
130. BIDIKIAN, A.; KANTARJIAN, H.; JABBOUR, E. *et al.* **Prognostic impact of ASXL1 mutations in chronic phase chronic myeloid leukemia.** *Blood Cancer Journal*, Londres, v. 12, p. 144, 2022. DOI: 10.1038/s41408-022-00742-1.
131. KRIZKOVA, J.; POLIVKOVA, V.; LAZNICKA, A. *et al.* **Somatic mutations and outcomes in chronic myeloid leukemia adolescent and young adults compared to children, adults, and BCR::ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia.** *Leukemia*, Londres, v. 39, p. 1670–1677, 2025. DOI: 10.1038/s41375-025-02609-3.
- SHANMUGANATHAN, N.; WADHAM, C.; SHAHRIN, N. *et al.* **Impact of additional genetic abnormalities at diagnosis of chronic myeloid leukemia for first-line imatinib-treated patients receiving proactive treatment intervention.** *Haematologica*, Pavia, v. 108, n. 9, p. 2380–2395, 2023. DOI: 10.3324/haematol.2022.282184.

132. HU, S.; CHEN, D.; XU, X. *et al.* **Targeted next-generation sequencing identifies additional mutations other than BCR::ABL in chronic myeloid leukemia patients: a Chinese monocentric retrospective study.** *Cancers*, Basel, v. 14, n. 23, p. 5752, 2022. DOI: 10.3390/cancers14235752.

ANEXO 1: COMPROVANTE DE ACEITE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
CEARÁ PROPESQ - UFC

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR DA MUTAÇÃO T315I EM PACIENTES COM LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA REFRACTÁRIOS AOS TRATAMENTOS COM INIBIDORES DE TIROSINA-QUINASE

Pesquisador: Caroline de Fátima Aquino Moreira Nunes

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 71733723.2.0000.5054

Instituição Proponente: Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.269.845

ANEXO 2: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Nome: _____ Idade _____
Data de Nascimento ____ / ____ / ____ Sexo () M () F
Naturalidade: _____ Procedência _____
Endereço _____
Telefones: _____ Profissão _____

DADOS SOBRE A PESQUISA

TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: “EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR DA MUTAÇÃO T315I EM PACIENTES COM LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA REFRACTÁRIOS AOS TRATAMENTOS COM INIBIDORES DE TIROSINA-QUINASE”

NOME DO INVESTIGADOR PRINCIPAL: DRA. CAROLINE AQUINO MOREIRA-NUNES

NATUREZA E PROPÓSITO DO ESTUDO

O objetivo da pesquisa é conhecer melhor as características da doença a qual você é portador. Nós vamos analisar a idade, sexo e outras características clínicas em portadores da sua doença, bem como informações do seu prontuário. Serão coletadas amostras do seu sangue para estudo do seu material genético e será avaliada a presença de alterações nesse material, juntamente com a sua resposta ao tratamento realizado, gerando resultados que favoreçam uma melhor compreensão do surgimento e progressão desta doença.

PROCEDIMENTOS A SEREM REALIZADOS E RESPONSABILIDADES

Nós vamos analisar a idade, sexo e outras características clínicas em portadores da sua doença, bem como informações do seu prontuário. Serão coletadas 5mL de amostra do seu sangue através de punção venosa em tubos de tampa roxa (EDTA) para estudo do seu material genético (DNA e RNA). Serão também coletados 1 mL de medula óssea que serão obtidas no momento do seu exame diagnóstico. Para a punção e/ou biópsia da crista ilíaca (osso da bacia situado abaixo da cintura), o paciente fica em decúbito lateral e a área a ser puncionada é limpa com solução antisséptica e anestesiada com anestésico local. A agulha de aspiração é inserida, através da pele, na cavidade medular removendo a parte líquida da medula óssea. Após o procedimento, o paciente fica deitado de costas e monitorado durante 5-10 minutos. Nos materiais coletados, sangue e medula óssea será avaliada a presença de alterações genéticas nesse material, juntamente com a sua resposta ao tratamento realizado, gerando resultados que favoreçam uma melhor compreensão do

surgimento e progressão desta doença. Os exames realizados para análise do seu material genético buscarão identificar o seu perfil genético relacionado ao processo do tratamento da Leucemia Mielóide Crônica.

É de sua responsabilidade: comparecer nas datas e horários informados com o propósito de verificar os procedimentos e dados do estudo, sem, no entanto, violar a condição de que tais informações são confidenciais. Você concordando em assinar o presente termo, fica autorizado por você, participante da pesquisa, o armazenamento do material em biorrepositório dentro da nossa instituição por 5 anos, onde serão realizados os estudos necessários. Após o fim do prazo do presente estudo, os pesquisadores poderão necessitar de uma extensão do mesmo. Assim, fica autorizado por você a permanência do armazenamento das amostras para futuros estudos no material genético, onde você e/ou seus descendentes poderão ter acesso às informações. Nós pesquisadores, a cada necessidade de extensão ou novas avaliações no seu material genético, submeteremos o novo estudo ao comitê de ética da nossa instituição.

Seus dados clínicos e resultados obtidos com este projeto serão publicados em revistas científicas e apresentados em congressos e reuniões científicas, sendo mantido o sigilo quanto à sua identidade. A qualquer momento você poderá ter acesso aos resultados encontrados na pesquisa.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

Sua participação é voluntária e você tem a liberdade de desistir ou interromper a participação neste estudo no momento em que desejar. Neste caso, você deve informar imediatamente sua decisão ao pesquisador responsável ou a qualquer membro de sua equipe, sem necessidade de qualquer explicação e sem que isto venha interferir no seu atendimento nesta instituição. Independentemente de seu desejo e consentimento, sua participação no estudo poderá ser interrompida, em função da ocorrência de qualquer doença que, a critério médico, prejudique a continuação de sua participação no estudo, do não cumprimento das normas estabelecidas, de qualquer outro motivo que, a critério do pesquisador, seja do interesse de seu próprio bem-estar ou dos demais participantes e, por fim, da suspensão do estudo como um todo. O Laboratório de Farmacogenética do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM) comunicar-se-á, em tempo oportuno, sempre que houver alguma informação adicional que possa influenciar seu desejo de continuar participando no estudo e prestará qualquer tipo de esclarecimento em relação ao progresso da pesquisa, conforme sua solicitação.

DIVULGAÇÃO DE INFORMAÇÕES QUANTO À PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO

Os registros relacionados à sua identidade serão mantidos em sigilo, a não ser que haja obrigação legal de divulgação. Você não será identificado por ocasião da publicação dos resultados obtidos. Contudo, o(s) monitor(es) do estudo, auditor(es),

membros do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, ou autoridades do(s) órgão(s) regulamentar(es) envolvido(s) terão direito de ter acesso aos registros originais de dados clínicos de sua pessoa, coletados durante a pesquisa, na extensão em que for permitido pela Lei e regulamentações aplicáveis, como o propósito de verificar os procedimentos e dados do estudo, sem, no entanto, violar a condição de que tais informações são confidenciais.

RISCOS OFERECIDOS AO PARTICIPANTE

Não existem riscos físicos adicionais a você pela sua participação nesta pesquisa. Os materiais utilizados nessa pesquisa serão somente aqueles considerados excedentes dos coletados para exames laboratoriais de rotina para o diagnóstico da sua doença. Os riscos físicos e inconvenientes não serão diferentes daqueles previstos durante os procedimentos normais para a obtenção de amostras biológicas para o diagnóstico da sua doença.

Os riscos relacionados à coleta de sangue são mínimos, podendo ocorrer dor leve e formação de mancha roxa no local por pequena saída de sangue mancha arroxeadada (equimose) ao redor do local da punção, a qual desaparece em poucos dias sem cuidados maiores e sem necessidade de intervenção terapêutica.

Os prováveis riscos e efeitos adversos (efeitos danosos) de se realizar uma coleta de medula óssea incluem: sangramento e dor no local onde a agulha foi inserida, um inchaço debaixo da pele que contém sangue (hematoma), sonolência.

Para minimizar os possíveis riscos e desconfortos, as coletas de material biológico serão conduzidas no ambulatório clínico do hospital, e somente serão coletadas no momento dos exames diagnósticos para o seu atendimento clínico. Caso haja algum tipo de intercorrência dentro desses procedimentos de coleta você será pronto atendido no ambulatório para reverter quaisquer desconfortos ou efeitos adversos.

BENEFÍCIOS OFERECIDOS AO PARTICIPANTE

A participação no estudo é voluntária, não existindo nenhuma remuneração para os participantes. Seu seguimento ambulatorial e seu tratamento será conduzido da mesma forma independente da participação nessa pesquisa. Os benefícios oferecidos por esta pesquisa incluem a determinação do perfil das Leucemias Agudas em adultos (câncer no sangue) no Ceará. Esses resultados contribuirão para o desenvolvimento de métodos diagnósticos (métodos capazes de identificar sua doença), terapias farmacológicas (tratamento com novos medicamentos) e para o entendimento dos pacientes acometidos com Leucemia Mielóide Crônica. Suas dúvidas quanto à sua doença e a pesquisa serão respondidas a qualquer momento pela equipe responsável.

CONTATOS E PERGUNTAS

Caso surja algum imprevisto ou dúvidas, você deverá entrar em contato direto com o pesquisador responsável pelo estudo: Dra. Caroline Aquino Moreira-Nunes (85-991980227), no Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (Laboratório de Farmacogenética), localizado na Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 - Rodolfo Teófilo ou pelo telefone: 3366-8255.

ATENÇÃO: Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a sua participação na pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFC – Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 - Rodolfo Teófilo, fone: 3366-8344. (Horário: 08:00-12:00 horas). Somente assine este termo se você tiver a certeza de que recebeu todos os esclarecimentos e informações para decidir conscientemente sobre a sua participação neste estudo.

ASSINATURAS

Autorizo o acesso dos membros da equipe de pesquisadores às minhas informações de saúde, nas condições estabelecidas e descritas nos itens acima. Não renunciei a qualquer direito legal que eu venha a ter ao participar deste estudo.

Eu, por fim, declaro que li cuidadosamente todo este documento, denominado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que, após a assinatura, tive oportunidade de fazer perguntas sobre o conteúdo do mesmo e sobre o referido estudo, recebendo explicações que responderam por completo às minhas dúvidas e reafirmando estar livre e espontaneamente decidido a participar do estudo, ficando munido de uma via do documento assinado pelo pesquisador responsável.

Assinatura do voluntário	
Nome de quem está obtendo o TCLE	Assinatura
Nome Testemunha (quando aplicável)	Assinatura

TELEFONES PARA CONTATO

Prof. Dra. Caroline Aquino Moreira-Nunes (Investigador Principal)	(85) 3366.8201
---	----------------

