UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA E MEDICINA LEGAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA

BÁRBARA REBECA ALVES PEREIRA

EVOLUÇÃO E DESFECHO DA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA EM MULHERES GRÁVIDAS: UMA ANÁLISE RETROSPECTIVA EM UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM HEMATOLOGIA

FORTALEZA
2026

BÁRBARA REBECA ALVES PEREIRA

EVOLUÇÃO E DESFECHO DA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA EM MULHERES GRÁVIDAS: UMA ANÁLISE RETROSPECTIVA EM UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM HEMATOLOGIA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Patologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Patologia. Área de concentração: Oncologia

Orientador(a): Romélia Pinheiro Gonçalves Lemes

FORTALEZA
2026

BÁRBARA REBECA ALVES PEREIRA

EVOLUÇÃO E DESFECHO DA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA EM MULHERES GRÁVIDAS: UMA ANÁLISE RETROSPECTIVA EM UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM HEMATOLOGIA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Patologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Patologia. Área de concentração: Oncologia

Data da aprovação: 08/05/2026

BANCA EXAMINADORA

_____

Profª Romélia Pinheiro Gonçalves Lemes (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

_____

Profª Arlândia Cristina Lima Nobre De Morais
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

_____

Maria Do Patrocínio Ferreira Granjeiro Beco
Instituto do Câncer do Ceará (ICC)

_____

Maria Helena Da Silva Pitombeira
Universidade Federal do Ceará (UFC)

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pela força e perseverança concedidas ao longo dessa caminhada. À minha família, pelo amor incondicional, apoio constante e compreensão nos momentos de ausência. Aos meus orientadores, pela dedicação, paciência e valiosas contribuições científicas que foram fundamentais para a construção deste trabalho. À equipe do serviço de Hematologia, pela colaboração, disponibilidade e compromisso com a pesquisa. Aos colegas e amigos, pelo incentivo e apoio durante todo o percurso acadêmico.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES).

RESUMO

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma neoplasia mieloproliferativa caracterizada pela presença do cromossomo Philadelphia e pela formação do gene de fusão BCR-ABL1, responsável por atividade tirosina quinase constitutiva e proliferação celular descontrolada. A introdução dos inibidores de tirosina quinase (ITQ) transformou o prognóstico da doença, possibilitando respostas hematológicas, citogenéticas e moleculares profundas e sustentadas. Entretanto, a gestação durante o tratamento impõe a necessidade de suspensão temporária da terapia, o que pode comprometer a manutenção da resposta e o controle da patologia. O objetivo deste estudo foi avaliar a evolução clínica e os desfechos da LMC em mulheres que engravidaram durante o uso de ITQ, acompanhadas em um serviço de referência em hematologia no estado do Ceará. Trata-se de um estudo observacional, descritivo e retrospectivo, que incluiu pacientes maiores de 18 anos com diagnóstico clínico, citogenético e/ou molecular de LMC, em uso de ITQ, com confirmação de gestação entre janeiro de 2002 e dezembro de 2024. Foram analisadas variáveis sociodemográficas, escores prognósticos, perfil de resposta hematológica, citogenética e molecular, condutas terapêuticas adotadas durante a gestação, tempo até a reintrodução do ITQ e evolução da doença após o parto. As análises estatísticas foram realizadas com o software R, considerando-se $p < 0,05$ como significativo. Foram identificadas 26 gestações em 19 mulheres com LMC, entre aproximadamente 243 pacientes acompanhadas no serviço. A idade média ao diagnóstico foi de 27 anos, com predominância de baixo risco segundo os escores prognósticos avaliados. No momento da concepção, 38% das gestações ocorreram em pacientes com resposta molecular maior ou profunda, enquanto 62% ainda não haviam atingido resposta molecular adequada. Durante a gestação, observou-se aumento significativo na frequência de perda de resposta molecular em comparação ao período pré-gestacional ($p < 0,05$). A suspensão do ITQ esteve estatisticamente associada a essa perda ($p < 0,05$), especialmente entre as pacientes que não apresentavam resposta molecular profunda antes da concepção. Após a reintrodução do ITQ no pós-parto, verificou-se recuperação significativa da resposta molecular ($p < 0,05$). A maioria das pacientes readquiriu ao menos resposta molecular maior, e parte delas voltou a apresentar resposta profunda. Observou-se associação estatisticamente significativa entre resposta molecular profunda antes da gestação e maior probabilidade de recuperação após o parto, com maior proporção de sucesso no grupo previamente responsivo ($p < 0,05$). Houve registro de dois casos de progressão e dois óbitos pela doença após a gestação. A sobrevida global e a sobrevida livre de eventos, estimadas por Kaplan–Meier, permaneceram elevadas ao longo do seguimento.

Casos de falha terapêutica ou necessidade de troca definitiva de ITQ foram pouco frequentes. Os desfechos gestacionais foram favoráveis, com predominância de nascimentos a termo e sem aumento de complicações graves. Os achados indicam que, sob monitoramento adequado, a suspensão temporária da terapia pode resultar em instabilidade molecular reversível, reforçando a importância de uma resposta pré-concepcional profunda para melhores desfechos hematológicos.

Palavras-chave: Leucemia Mielóide Crônica, Inibidor de tirosina quinase; Gestação.

ABSTRACT

Chronic Myeloid Leukemia (CML) is a myeloproliferative neoplasm characterized by the presence of the Philadelphia chromosome and the formation of the BCR-ABL1 fusion gene, which is responsible for constitutive tyrosine kinase activity and uncontrolled cellular proliferation. The introduction of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) has transformed the prognosis of the disease, enabling deep and sustained hematologic, cytogenetic, and molecular responses. However, pregnancy during treatment requires temporary discontinuation of therapy, which may compromise the maintenance of response and disease control. The aim of this study was to evaluate the clinical course and outcomes of CML in women who became pregnant while receiving TKIs, followed at a hematology referral center in the state of Ceará, Brazil. This is an observational, descriptive, and retrospective study that included patients over 18 years of age with a clinical, cytogenetic, and/or molecular diagnosis of CML, receiving TKIs, who had a confirmed pregnancy between January 2002 and December 2024. Sociodemographic variables, prognostic scores, hematologic, cytogenetic, and molecular response profiles, therapeutic management during pregnancy, time to TKI reintroduction, and disease evolution after delivery were analyzed. Statistical analyses were performed using R software, with $p < 0.05$ considered significant. A total of 26 pregnancies were identified in 19 women with CML, among approximately 243 patients followed at the center. The mean age at diagnosis was 27 years, with a predominance of low-risk patients according to the prognostic scores evaluated. At the time of conception, 38% of pregnancies occurred in patients with major or deep molecular response, while 62% had not yet achieved an adequate molecular response. During pregnancy, there was a significant increase in the frequency of molecular response loss compared to the pre-pregnancy period ($p < 0.05$). TKI discontinuation was statistically associated with this loss ($p < 0.05$), particularly among patients who did not have a deep molecular response prior to conception. After TKI reintroduction in the postpartum period, a significant recovery of molecular response was observed ($p < 0.05$). Most patients regained at least a major molecular response, and some achieved deep molecular response again. A statistically significant association was observed between pre-pregnancy deep molecular response and a higher likelihood of response recovery after delivery, with a greater proportion of recovery in the previously responsive group ($p < 0.05$). There were two cases of disease progression and two deaths after pregnancy. Overall survival and event-free survival, estimated by Kaplan–Meier analysis, remained high throughout follow-up. Cases of therapeutic failure or need for permanent TKI switch were infrequent. Pregnancy outcomes were favorable, with

a predominance of term births and no significant increase in severe complications. These findings indicate that, under appropriate monitoring, temporary discontinuation of therapy may lead to reversible molecular instability, reinforcing the importance of achieving a deep molecular response prior to conception for better hematologic outcomes.

Palavras-chave: Chronic Myeloid Leukemia, Tyrosine Kinase Inhibitor; Pregnancy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Epidemiologia da Leucemia Mielóide Crônica no Brasil e no mundo 3

Figura 2 - Ilustração do processo de translocação cromossômica e formação do cromossomo Filadélfia 5

Figura 3 - Representação da quebra dos genes BCR e ABL1 e os tipos de transcritos mais frequentes na doença 6

Figura 4 - Definição das fases da LMC segundo as recomendações internacionais da European Leukemia Net (ELN) 7

Figura 5 – Ilustração das estratégias de diagnóstico da Leucemia Mielóide Crônica 9

Figura 6 - Representação do mecanismo de ação dos inibidores de tirosina quinase na LMC 11

Figura 7 - Fluxograma de seleção das pacientes com leucemia mieloide crônica e das gestações incluídas no estudo 21

Figura 8 - Fluxograma das principais estratégias de tratamento realizadas durante a gestação 27

Figura 9 - Evolução da resposta molecular ao tratamento com ITQ antes e depois da gestação 30

Figura 10 - Evolução da resposta molecular após reintrodução do tratamento com inibidor de tirosina quinase depois da gestação 30

Figura 11 – Análise de sobrevida global das pacientes gestantes com LMC 34

Figura 12 – Análise de sobrevida livre de eventos das pacientes gestantes com LMC 34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Critérios de respostas hematológicas, citogenéticas e moleculares na LMC 15

Tabela 2 - Características sociodemográficas e clínicas das pacientes ao diagnóstico de LMC 24

Tabela 3 - Características obstétricas e desfechos gestacionais das pacientes com LMC 25

Tabela 4 – Caracterização dos desfechos da LMC após a gestação e reintrodução dos ITQ 28

Tabela 5 - Associação entre o tempo de tratamento com ITQ, a obtenção de resposta molecular e sua sustentação e a realização de tratamento durante a gravidez com a manutenção da resposta molecular após a gestação 31

Tabela 6 - Associação entre o tempo de tratamento com ITQ, a obtenção de resposta molecular e sua sustentação, tempo de suspensão do ITQ com a recuperação da resposta molecular após a reintrodução do tratamento 33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABL - Abelson murine leukemia

Alo-TCTH - Transplante alogênico de medula óssea

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ATP - Adenosina trifosfato

BCR-ABL1 – Gene de fusão resultante da translocação t(9;22)(q34;q11)

CAAE - Certificado de Apresentação para Apreciação Ética

CCA - Análise citogenética convencional

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa

EUTOS - The European Treatment and Outcome Study for CML

ELTS - EUTOS Long-Term Survival

ELN - European Leukemia Net

FDA – Food and Drug Administration

FA - Fase acelerada

FB - Fase blástica

FC - Fase crônica

FISH - Hibridização in situ por fluorescência

HEMOCE – Centro de hematologia e hemoterapia do Ceará

HU - Hidroxiuréia

HUWC - Hospital Universitário Walter Cantídio

ICC - Classificação do Consenso Internacional

IFN-α – Interferon alfa

ITQ – Inibidor de tirosina-quinase

LMC – Leucemia Mielóide Crônica

OMS – Organização Mundial da Saúde

PCDT - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

PCR – Reação em Cadeia da Polimerase

PEG - Formulações Peguiladas

PEG-IFNα - Peg Interferon-alfa

Ph – Philadelphia chromosome (Cromossomo Philadelphia)

RCC - Resposta citogenética completa

RHC – Resposta Hematológica Completa

RM – Resposta Molecular

RMM – Resposta Molecular Maior

RN - Recém-nascido

RT-qPCR – Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real

SG - Sobrevida global

SLE - Sobrevida livre de eventos

SUS – Sistema único de Saúde

TCTH - Transplante de células tronco hematopoiéticas

TFR – Remissão livre de tratamento

UI - Unidade internacional

2G ITQ - Inibidor de tirosina quinase de segunda geração

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 1
2. REFERENCIAL TEÓRICO 2
2.1 Epidemiologia da doença 2
2.2 Patogênese da doença 4
2.3 Transcritos na LMC 5
2.4 Classificação da LMC 6
2.5 Diagnóstico da LMC 8
2.6 Escores prognósticos 10
2.7 Tratamento da LMC 10
2.8 Monitoramento da resposta ao tratamento 14
2.9 Remissão livre de tratamento 16
2.10 Gravidez na LMC 17
3. OBJETIVOS 19
3.1 Objetivo geral 19
3.2 Objetivos específicos 20
4. MÉTODOS 20
4.1 Desenho do estudo 20
4.2 Local do estudo 20
4.3 População, amostras e coleta de dados 20
4.4 Considerações éticas 23
4.5 Análise estatística 23
5. RESULTADOS 23
5.1 Caracterização das pacientes ao diagnóstico 23
5.2 Caracterização dos desfechos obstétricos 25
5.3 Caracterização dos desfechos da LMC 28
6. DISCUSSÃO 35
7. CONCLUSÃO 44
REFERÊNCIAS 46
APÊNDICES 61

1. INTRODUÇÃO

A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma neoplasia mieloproliferativa crônica caracterizada por uma translocação recíproca entre os braços longos dos cromossomos 9:22 t(9:22) (q34, q11), que resulta no gene de fusão BCR-ABL codificador de uma proteína com atividade de tirosina quinase constitutivamente ativa, desencadeando o início e a manutenção da doença. É uma doença hematológica maligna reconhecida pelo crescimento anormal e descontrolado de células mielóides na medula óssea e no sangue periférico (Chereda; Melo, 2015; Wang *et al*., 2022; Jabbour; Kantarjian, 2025).

A grande maioria dos pacientes com LMC é diagnosticada na idade adulta e na fase crônica (FC) (Hochhaus *et al*., 2017). Globalmente, a idade do diagnóstico de LMC está diminuindo e, em alguns países em desenvolvimento, a idade média do diagnóstico é < 50 anos (Castagnetti *et al*., 2014; Hoffmann *et al*., 2015; Hehlmann *et al*., 2018; Malhotra; Radich; Garcia-Gonzalez, 2019). À medida que a idade do diagnóstico diminui e a sobrevida melhora, emerge a oportunidade de diagnóstico da LMC em mulheres ainda em idade fértil, o que significa que uma gravidez pode ocorrer no momento do diagnóstico ou durante o tratamento da leucemia (Alizadeh *et al*., 2015; De Moura *et al*., 2019).

Atualmente, o padrão de tratamento para essa condição é a terapia alvo com inibidores da tirosina quinase (ITQ), capazes de induzir o controle rápido da doença assim que o tratamento for iniciado (Rosti *et al*., 2016; Robertson; Apperley, 2022). Atualmente, existem 6 ITQs na prática clínica e conjuntos bem definidos de marcos hematológicos, citogenéticos e moleculares para orientar o tratamento (Hochhaus *et al*., 2020). Todos produzem excelentes respostas, mas sua teratogenicidade dificulta seu uso na gravidez (Millot *et al*., 2014).

As diretrizes da European Leukemia Net (ELN) recomendam que mulheres com LMC evitem a concepção durante o tratamento com ITQ e interrompam o tratamento alguns meses antes e durante a gravidez (Millot *et al*., 2014; Hochhaus *et al*., 2020). No entanto, a maioria das gestações entre pacientes com LMC não são planejadas (De Moura *et al*., 2019; Chelysheva *et al.,* 2024). Em alguns países de baixa renda, os recursos de saúde podem ser limitados e o acesso à informação e educação sobre LMC pode ser infuficiente, podendo levar a concepções errôneas sobre os riscos associados à gravidez no contexto da patologia (Ganesan; Kumar, 2016; Yanamandra; Malhotra, 2019; Assi *et al*., 2020).

A gestão e tratamento da LMC são bem estabelecidos na prática clinica, no entanto, quando se trata de gestantes, por se tratar de um evento raro, o manejo torna-se particularmente desafiador, e as decisões devem ser tomadas levando em consideração a doença, a mãe e o feto (Tala Najdi *et al*., 2024).

Durante a gestação, a ausência de tratamento adequado da leucemia mieloide crônica está associada a riscos maternos e fetais relevantes. O descontrole da doença, especialmente com contagens persistentemente elevadas de leucócitos, pode levar à leucostase, resultando em insuficiência placentária, restrição de crescimento intrauterino e até mortalidade fetal (Rohilla *et al*., 2015). Além disso, há o risco de progressão da LMC na ausência de terapia (Dou *et al*., 2019).

Por outro lado, quando há necessidade de tratamento durante a gestação, deve-se considerar o potencial risco de teratogenicidade fetal (Arnel Paller *et al*., 2016). O uso de ITQs tem sido associado a desfechos adversos, como falência placentária, baixo peso ao nascer, maior taxa de prematuridade, além de aumento da morbidade e mortalidade perinatal (Alizadeh *et al*., 2014; Cortes *et al*., 2015; Berman; Druker; Burwick, 2018). Nesse contexto, o manejo clínico exige um cuidadoso equilíbrio entre o controle da doença materna e a minimização dos riscos ao feto.

Assim, duas considerações igualmente importantes devem ser ponderadas: (1) controlar adequadamente a doença para evitar a progressão e (2) minimizar a exposição do feto a medicamentos sistêmicos potencialmente nocivos (Robertson; Apperley, 2022).

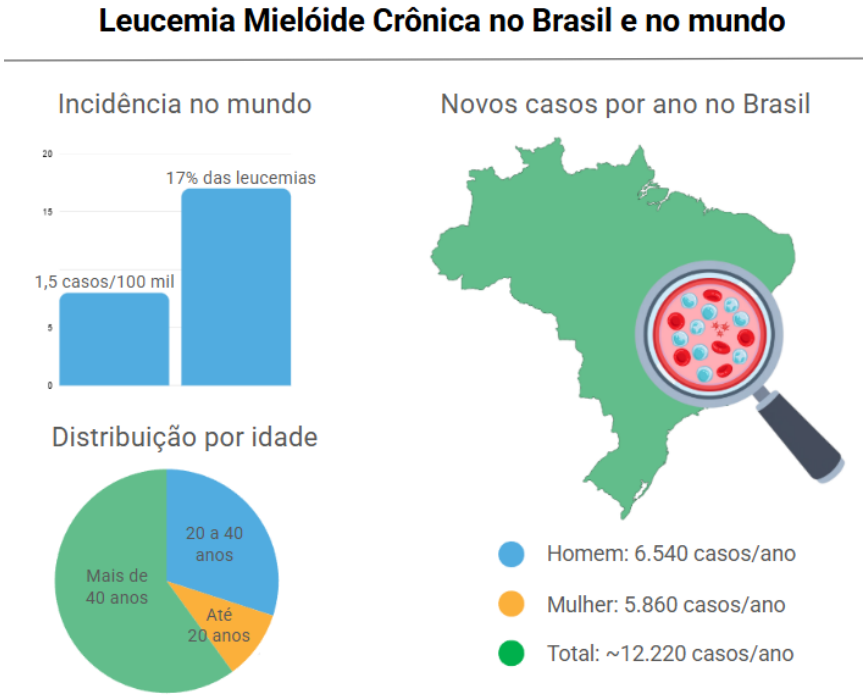
As características específicas e a evolução da LMC em gestantes são menos compreendidas, o que justifica a necessidade de mais estudos focados na avaliação do desfecho desses pacientes (Berman, 2023). A literatura atual sobre a LMC em gestantes é limitada. A maioria dos estudos existentes são baseados em pequenas amostras, o que dificulta a generalização dos achados. Dessa forma, compreender como a LMC evolui durante e após a gestação é importante para otimizar a gestão da doença, minimizar os riscos e melhorar os desfechos para mães e bebês, em um contexto específco de atenção terciária.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Epidemiologia da doença

A incidência mundial da LMC é de 1 a 2 casos para cada grupo de 100 mil habitantes por ano e representa, aproximadamente, 15% a 20% de todos os casos de leucemia (Bortolheiro; Chiattone, 2008). Apresenta maior frequência em adultos, com 15 a 30% dos casos com faixa etária entre 40 e 60 anos. Entretanto, pode acometer indivíduos de todas as faixas etárias, incluindo crianças, com menos de 10% dos casos de pacientes com até 20 anos (Bollmann; Giglio, 2011; Antunes *et al*., 2012) (Figura 1).

Figura 1 – Epidemiologia da Leucemia Mielóide Crônica no Brasil e no mundo.



Legenda: Epidemiologia, registro de novos casos e distribuição por idade. Fonte: Elaborado pelo autor, 2026.

A LMC é mais prevalente em homens do que em mulheres, sendo observada uma razão homem:mulher com uma variação de 1,2 a 1,7:1. No entanto, não há relatos de prognósticos desfavoráveis associados ao sexo (Rohrbacher; Hasford, 2009; Visser *et al.*, 2012).

Mundialmente, em 2020, foram registrados 475 mil casos de leucemia, o que equivale a 2,5% de todos os tipos de câncer. As maiores taxas de incidência para ambos os sexos foram observadas na América do Norte, na Austrália, na Nova Zelândia e na Europa Ocidental (Ferlay *et al.*, 2020; Sung *et al*., 2021).

Em relação à mortalidade, em 2020, ocorreram, no Brasil, 6.738 óbitos por leucemia (3,18 por 100 mil). Nos homens ocorreram 3.703 óbitos (3,58 por 100 mil) e, nas mulheres, 3.035 óbitos (2,80 por 100 mil) (Brasil, 2022; Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes

da Silva, 2020). No Brasil, o número estimado de casos novos de leucemias em geral, para cada ano do triênio de 2026 a 2028, é de 12.220 casos, o que corresponde a um risco estimado de 4,81 por 100 mil habitantes, sendo 6.540 em homens e 5.860 em mulheres (Martins *et al*., 2026).

Nos países ocidentais, a idade média no diagnóstico é de 57 a 60 anos (Hoffmann *et al*., 2015; Hehlmann *et al*., 2017). Na Ásia e na África, a idade média no diagnóstico é < 50 anos, refletindo em parte a menor idade média da população, então muitas pacientes são mulheres ainda em idade fértil (Malhotra; Radich; Garcia-Gonzalez, 2019).

A LMC representa aproximadamente cerca de 10% dos casos de leucemia associada à gravidez, e cerca de 20% dos casos de LMC associada à gravidez têm seu primeiro sintoma durante a gestação (Bhattacharjee *et al*., 2024).

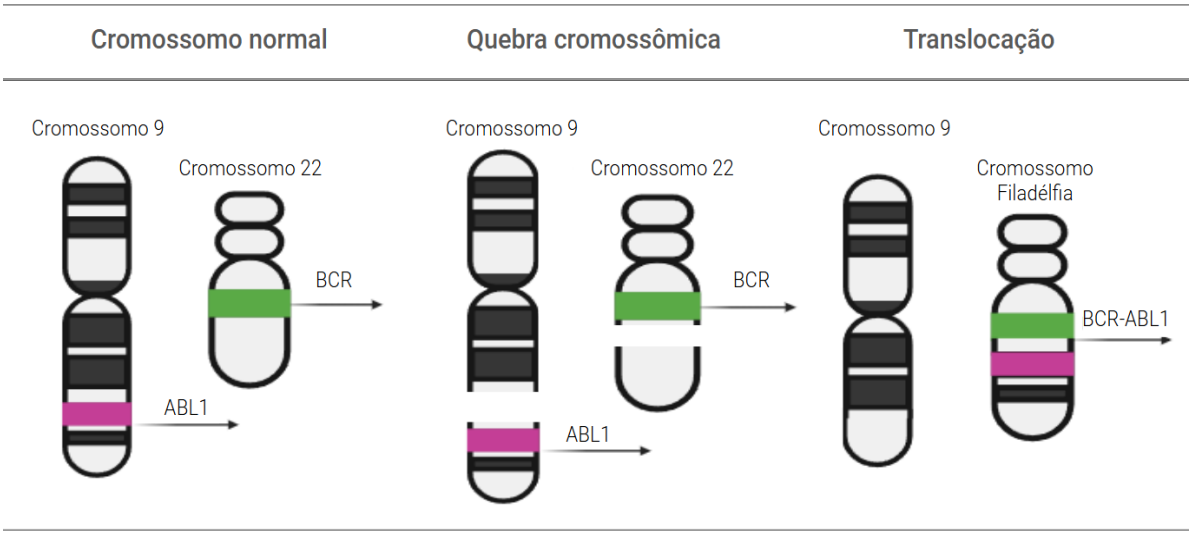
2.2 Patogênese da doença

A leucemia mieloide crônica é uma doença mieloproliferativa maligna caracterizada por uma proliferação clonal de células-tronco hematopoiéticas. Foi a primeira doença maligna relacionada a uma anormalidade citogenética (Apperley, 2014) e sua patogênese tem sido extensivamente estudada. Os avanços neste campo permitiram o desenvolvimento de terapias direcionadas com inibidores de tirosina quinase com altas taxas de sucesso terapêutico, aumentando substancialmente a sobrevida do paciente (Sampaio *et al.*, 2021).

A LMC é caracterizada pela presença do cromossomo “Philadelphia” (Ph), presente em 95% dos pacientes, que é o resultado de uma translocação recíproca equilibrada entre os braços longos dos cromossomos 9 e 22 [t (9; 22) (q34; q11)]. A fusão do gene ABL (Abelson murine leukemia) no cromossomo 9 com o gene BCR (breakpoint cluster region) no cromossomo 22 resulta no gene de fusão BCR-ABL1, que codifica a oncoproteína BCR-ABL (Kaleem *et al*., 2015; Kang *et al.*, 2016; Jabbour; Kantarjian, 2018).

O produto dessa translocação é o gene híbrido, o BCR-ABL1, que codifica as isoformas de proteína BCR-ABL1 p210, p190 e p230, que contêm atividade tirosina quinase persistentemente ativada na região ABL1, que promove replicação irrestrita e diferenciação inadequada por meio de vias de sinalização posteriores, além de resistência à apoptose (Kang *et al*., 2016; Soverini *et al.*, 2018; Sridhar Jayavel *et al*., 2025) (Figura 2).

Figura 2 - Ilustração do processo de translocação cromossômica e formação do cromossomo Filadélfia.



Legenda: As figuras em sequência representam os cromossomos 9 e 22 normais com as setas indicando cada gene envolvido; em seguida a quebra cromossômica e, por fim, a translocação formando o gene fusionado BCR-ABL1 indicado na seta. Fonte: Elaborado pelo autor, 2026.

A diferença entre esses fenótipos é causada por uma variação nos pontos de interrupção dos BCRs, um processo que pode ocorrer com as diferentes proteínas do gene ABL: p210, p190 e p230. Nesse sentido, percebe-se que o fenótipo BCR-ABL1 p210 está mais relacionado a LMC (95%) do que o fenótipo BCR-ABL1 p190, geralmente identificado na leucemia e linfoma linfoblástico B (LLA-B e LLB), embora seja encontrado em cerca de 1% de casos de LMC (Rumpold; Webersinke, 2011). Quanto à proteína p230, ela raramente foi descrita na literatura (Gong *et al*., 2017; Zhou; Medeiros; Hu, 2018).

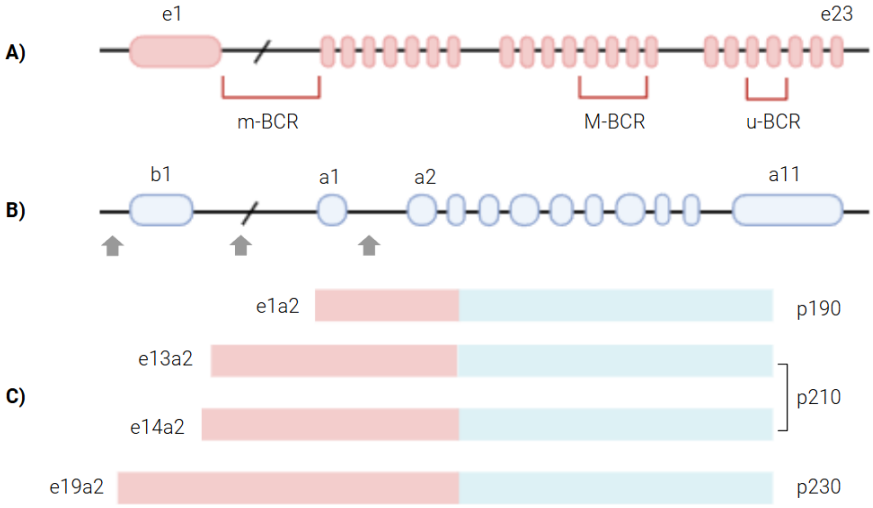
2.3 Transcritos na LMC

O gene de fusão BCR–ABL1, resultante da translocação cromossômica t(9;22), é transcrito em mRNA e traduzido em diferentes proteínas de fusão, principalmente p210, p190 e p230, dependendo do ponto de quebra no gene BCR (Bauer; Romvari, 2012; Romero-Morelos *et al*., 2024). Essas proteínas apresentam alta atividade tirosina quinase, desempenhando papel central na patogênese da LMC (Kang *et al*., 2016).

O ponto de quebra no gene ABL1 é pouco variável, enquanto no gene BCR é heterogêneo**,** ocorrendo nas regiões M-BCR, m-BCR e µ-BCR (Apperley, 2014; Khazaal; Hamdan; Al-mayah, 2019) (Figura 3). A maioria dos pacientes com LMC apresenta quebras na região M-BCR, gerando os transcritos b2a2 (e13a2) e b3a2 (e14a2), que codificam a

proteína p210, predominante na LMC (Baccarani *et al*., 2019; Chen *et al*., 2022). O transcrito e1a2 (p190) é mais comum na leucemia linfoblástica aguda e raro na LMC, enquanto o p230 está associado a formas raras da doença (Kang *et al*., 2016).

Figura 3 - Representação da quebra dos genes BCR e ABL1 e os tipos de transcritos mais frequentes na doença.



Legenda: Representação do gene BCR (A) e gene ABL1 (B). Os retângulos representam os éxons e as setas o ponto de quebra para a formação do gene de fusão BCR-ABL1. Ainda estão os tipos de transcritos mais frequentes a partir desta quebra: e1a2, e13a2, e14a2 e e19a2 (C). Fonte: Elaborado pelo autor, 2026.

As variantes de transcrição BCR-ABL1 possuem importantes implicações diagnósticas, prognósticas e terapêuticas**.** O tipo de transcrito influencia a resposta ao tratamento com Imatinibe, sendo o b2a2 (e13a2) geralmente associado a melhor prognóstico e maior sensibilidade ao fármaco (Greenfield *et al*., 2019; Genthon *et al*., 2020), enquanto o p190 (e1a2) está relacionado a pior resposta terapêutica e maior risco de progressão da doença (Romero-Morelos *et al*., 2024).

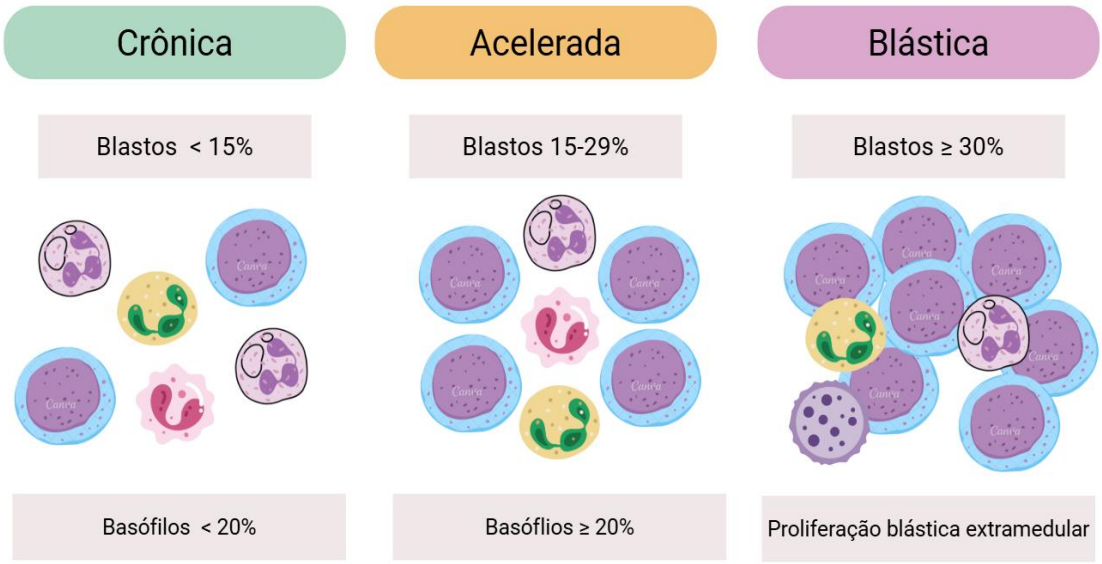
2.4 Classificação da LMC

A classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2016 tradicionalmente agrupa a LMC junto às neoplasias mieloproliferativas, e a divide em três fases distintas que se baseiam em características clínicas e laboratoriais: fase crônica (FC), de curso indolente, que se não tratada, pode progredir para uma fase acelerada (FA) ou crise blástica (CB), que normalmente estão relacionadas a um pior prognóstico (Arber *et al.*, 2016).

A fase crônica representa o estágio inicial da LMC, e é caracterizada por leucocitose (> 10.000/mm^3), desvio escalonado acentuado e presença de blastos geralmente abaixo de 5% da

leucometria global (Figura 4). São comuns a basofilia absoluta, a eosinofilia e a plaquetose, enquanto a trombocitopenia é rara. Não se observa displasia significativa na medula óssea. No mielograma, encontra-se medula óssea hipercelular, com intensa hiperplasia granulocítica e discreta hipogranulação, além de eosinofilia, basofilia e hiperplasia megacariocítica não displásica. A fibrose medular moderada também pode ser observada. A fase crônica da LMC tem uma duração aproximada de 5 a 6 anos em sua evolução natural (Furtado *et al.*, 2015; Arber *et al*., 2016; Eden; Coviello, 2023).

Figura 4 - Definição das fases da LMC segundo as recomendações internacionais do European Leukemia Net (ELN).



Legenda: A classificação pela ELN difere da versão anterior da Classificação de Neoplasias Hematológicas da OMS (2016) na porcentagem de blastos na medula óssea e/ou no sangue periférico utilizada para distinguir as três fases. Fonte: Elaborado pelo autor, 2026.

A fase acelerada é definida por sinais de progressão da doença, como esplenomegalia persistente ou crescente e alterações hematológicas refratárias ao tratamento com ITQs, incluindo leucocitose, trombocitose ou trombocitopenia não relacionadas à terapia. Também fazem parte dos critérios a presença de 20% ou mais de basófilos no sangue periférico, 10% a 19% de blastos no sangue periférico ou na medula óssea e evidências de evolução clonal, como alterações citogenéticas adicionais (duplo Ph, trissomia 8, isocromossomo 17q, trissomia 19, cariótipo complexo ou anormalidades em 3q26.2) ou o surgimento de mutações clinicamente significativas em *BCR-ABL1* durante o tratamento (Arber *et al*., 2016; Hochhaus, 2020; Zhao *et al*., 2024).

O mecanismo exato da progressão da doença ainda não é completamente compreendido, mas sabe-se que, durante a fase avançada da LMC, as células leucêmicas perdem a capacidade de se diferenciar completamente, o que leva à expansão de células primitivas, em vez de granulócitos maduros e diferenciados. A resposta ao tratamento é o principal fator prognóstico, estando diretamente relacionada ao aumento da sobrevida desses pacientes. Em outras palavras, um melhor resultado será alcançado caso haja um retorno à fase crônica da doença (Jabbour *et al.*, 2013; Saubele; Silver, 2015; Soverini *et al*., 2015; Bavaro *et al*., 2019).

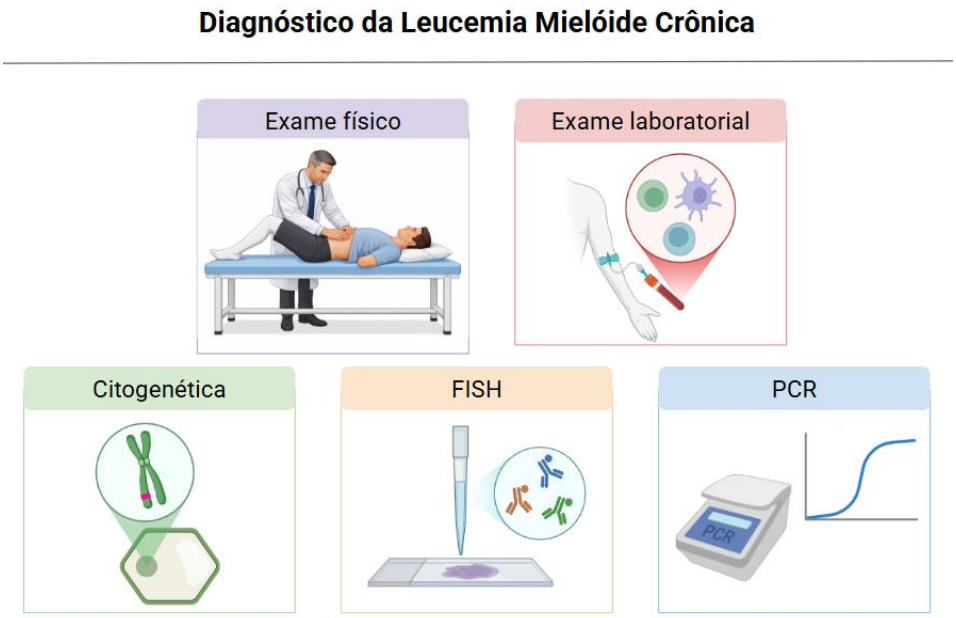
A fase blástica é diagnosticada pela presença de pelo menos 20% de blastos no sangue periférico e/ou medula óssea ou pela infiltração blástica extramedular em qualquer órgão ou tecido, podendo ocorrer evolução blástica para as linhagens mieloides, linfóides ou como leucemia bifenotípica. Pode ser observada também uma esplenomegalia persistente ou crescente, bem como uma evolução genômica. Com a finalidade de diferenciar os casos secundários de uma crise blástica da LMC dos casos de leucemia aguda, que são semelhantes morfologicamente, recomenda-se a investigação do transcrito BCR-ABL1 p210 (Baccarani *et al*., 2013; Arber *et al*., 2016; Dorfman *et al.*, 2018; Eden; Coviello, 2023).

2.5 Diagnóstico da LMC

O diagnóstico da LMC é realizado por meio da anamnese, exame físico e exames laboratoriais, que incluem testes citogenéticos e moleculares (Sampaio *et al*., 2021). Por meio da associação dessas informações, é possível identificar o estágio da doença e direcionar o acompanhamento e tratamento mais adequados (Hochhaus *et al*., 2020; Eden; Coviello, 2023).

A suspeita de LMC na maioria dos casos pode ser feita com base em uma contagem sanguínea total e diferencial característica (granulocitose excessiva com desvio típico para a esquerda da granulopoiese) e em esplenomegalia acentuada. A confirmação do diagnóstico depende da análise da morfologia da medula óssea, citogenética e testes moleculares. Para novos casos de LMC, os exames diagnósticos incluem os testes padrão de citogenética convencional, hibridização in situ por fluorescência (FISH) e testes moleculares baseados na reação em cadeia da polimerase (PCR). A citogenética pode identificar o cromossomo Filadélfia, a Hibridização in situ por fluorescência detecta o gene de fusão BCR-ABL1 através de sondas específicas, enquanto os testes moleculares baseados em Reação em cadeia da polimerase (PCR) conseguem detectar e quantificar as transcrições de mRNA do BCR-ABL1 (Ankathil *et al.*, 2020; Paramita *et al.*, 2020) (Figura 5).

Figura 5 – Ilustração das estratégias de diagnóstico da Leucemia Mielóide Crônica.



Legenda: Representação dos principais métodos de diagnósticos disponíveis para a LMC: exame físico, análise laboratorial, análise citogenética, hibridização in situ por fluorescência e testes moleculares baseados na reação em cadeia da polimerase. Fonte: Elaborado pelo autor, 2026.

O exame físico deve incluir a palpação do baço, uma vez que a esplenomegalia é um achado frequente. Um aumento significativo do baço pode sugerir progressão da doença, incluindo transformação para a fase acelerada ou para a crise blástica. A hepatomegalia também pode estar presente, geralmente como resultado da hematopoiese extramedular no fígado (Granatowicz et al., 2015; Jabbour; Kantarjian, 2018; Eden; Coviello, 2023).

A análise citogenética convencional (CCA) é utilizada para detectar a translocação recíproca do cromossomo Filadélfia (Ph) entre os cromossomos 9 e 22, geralmente através de cariotipagem das metáfases da medula óssea. A CCA também é importante para monitorar a evolução clonal e o efeito do tratamento (Dorfman *et al.*, 2018; Ankathil *et al.*, 2020; Benchikh *et al.*, 2021). O FISH é útil para detectar BCR-ABL1 em pacientes com LMC quando há número insuficiente de metáfases para CCA ou metáfases de baixa qualidade e também em casos de translocações Ph variantes (Ankathil *et al.*, 2020; Ramalingam *et al.*, 2023).

Os transcritos de fusão BCR-ABL1 podem ser detectados por Transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase qualitativo (RT-PCR) ou quantitativo (qRT-PCR), com o qRT-PCR permitindo quantificar os níveis de transcrição. A RT-PCR qualitativa é principalmente usada para confirmar o diagnóstico de LMC, ajudando a diferenciar a LMC de

outras condições como reações leucemoides ou distúrbios mieloproliferativos. Quando o cromossomo Ph não é detectado por cariótipo, um resultado positivo de BCR-ABL1 pela RT-PCR qualitativa é útil para o diagnóstico. Além disso, a identificação do tipo de transcrição de fusão auxilia na escolha da terapia com inibidores de tirosina-quinase e no monitoramento da resposta ao tratamento. A sensibilidade, rapidez e a possibilidade de usar sangue ou medula óssea como amostras tornam a RT-PCR qualitativa adequada para o diagnóstico inicial (Bennour; Saad; Sennana, 2015; Pagnano, 2017; Jabbour; Kantarjian, 2020).

2.6 Escores prognósticos

A aprovação dos inibidores de tirosina quinase revolucionou o tratamento da LMC. Com o objetivo de orientar e otimizar as decisões terapêuticas e avaliar o prognóstico da doença, diversas métricas de pontuação de risco foram desenvolvidas para estimar os desfechos clínicos (Zhang *et al.,* 2021). Entre elas, destacam-se quatro sistemas prognósticos: Sokal, Hasford, EUTOS e ELTS, baseados em cálculos aritméticos fundamentados em dados clínicos e hematológicos, como contagem de plaquetas, tamanho do baço, idade e porcentagem de blastos no sangue periférico, sendo amplamente utilizados para estimar o risco de sobrevida no momento do diagnóstico (Hochhaus *et al*., 2020).

O escore Sokal tem valor preditivo em pacientes com LMC tratados com Imatinibe, onde as respostas moleculares e citogenéticas são maiores em pacientes de baixo risco. Além disso, os escores Hasford e Sokal preveem respostas hematológicas completas principalmente em pacientes de baixo risco (Lee *et al.*, 2009; De Souza *et al*., 2012).

As pontuações de Sokal e ELTS são as mais comumente usadas hoje em pessoas recebendo terapia com ITQ. Vários estudos relataram que a pontuação ELTS é mais precisa na identificação de populações de alto risco e melhor capacidade de prever mortes e sobrevivência relacionadas à LMC em pessoas recebendo Imatinibe ou um ITQ de 2ª geração (Yang *et al*., 2020; Breccia *et al*., 2021).

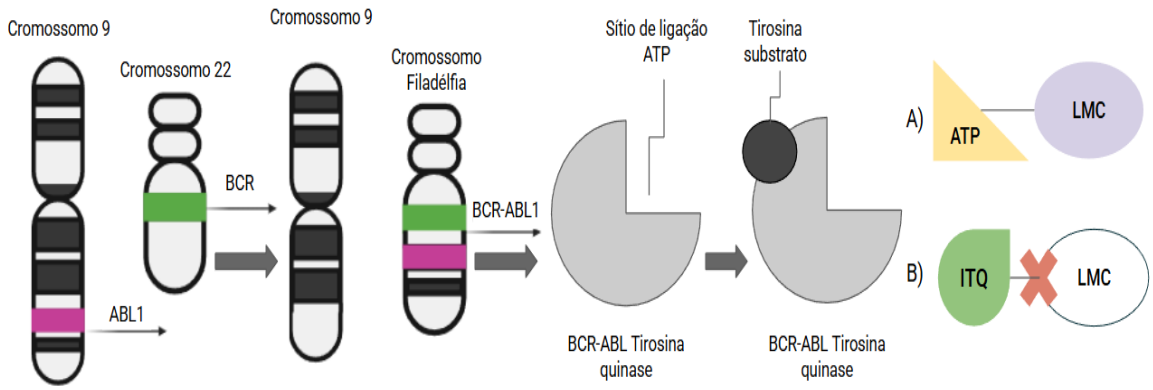
A pontuação ELTS também é um preditor mais preciso da probabilidade de atingir uma resposta citogenética completa e uma resposta molecular maior (Fabarius *et al*., 2015; Radich *et al*., 2018). Consequentemente, a pontuação ELTS é preferida nas recomendações do European LeukemiaNet (ELN) de 2020 (Wang *et al*., 2016; Hochhaus *et al*., 2020).

2.7 Tratamento da LMC

Inicialmente, o tratamento da leucemia mieloide crônica (LMC) era realizado com agentes citotóxicos, como Bussulfano e Hidroxiuréia, que controlavam apenas os sintomas e proporcionavam uma redução inicial na leucometria, sem, no entanto, alterar o curso evolutivo da doença. A introdução da terapia com interferon-alfa e do transplante de células-tronco hematopoiéticas marcou o início de uma nova fase no tratamento da LMC. Atualmente, com o advento dos inibidores de tirosina quinase, os pacientes podem alcançar respostas moleculares que não eram possíveis com as outras terapias, melhorando as suas taxas de sobrevida. (Shanmuganathan; Hiwase; Ross, 2017; Minciacchi; Kumar; Krause, 2021; Wang *et al.*, 2024).

Os primeiros inibidores de tirosina quinase desenvolvidos funcionam bloqueando o sítio de ligação do ATP nas enzimas tirosina quinase, impedindo que elas adicionem grupos fosfato a outras proteínas, o que interrompe cascatas de sinalização que promovem o crescimento celular, divisão e sobrevivência de células cancerosas (Cuellar *et al.*, 2017; Massaro *et al.*, 2018; Kaehler; Ingolf, 2023) (Figura 6).

Figura 6 - Representação do mecanismo de ação dos inibidores de tirosina quinase na LMC.



Legenda: Descrição da translocação do cromossomo Filadélfia e seu mecanismo de ação. A) Oncoproteína BCR-ABL com uma molécula de adenosina trifosfato (ATP) no sítio de ligação da quinase. O substrato é ativado pela fosforilação de resíduos de tirosina e pode ativar outras vias de sinalização. B) Quando um ITQ ocupa o sítio de ligação da quinase, a ação da BCR-ABL é inibida, impedindo a fosforilação do seu substrato e resultando em controle da LMC. Fonte: Elaborado pelo autor, 2026.

2.7.1 Hidroxiureia

Antes do advento clínico dos ITQ, a hidroxiureia (HU) desempenhava um papel clínico importante no controle da LMC (Hehlmann *et al.*, 2003). Atualmente, o pré-tratamento com HU é geralmente administrado como terapia citorredutora a pacientes com LMC na fase crônica antes do início do tratamento com ITQ, particularmente naqueles que apresentam

contagens elevadas de leucócitos. Além disso, alguns protocolos clínicos permitem um período de terapia com HU de até três meses antes do início do esquema com ITQ (Komic *et al*., 2024; Stagno *et al*., 2025).

2.7.2 Interferon alfa

Na era pré-inibidores de tirosina quinase, o interferon alfa (IFNα) era o tratamento de escolha. Com o desenvolvimento das formulações peguiladas (PEG), que possibilitam administração menos frequente e apresentam melhor eficácia e tolerabilidade, o IFNα voltou a ser considerado uma opção terapêutica na fase crônica da LMC (Talpaz *et al*., 2012).

Estudos de pequeno porte, com design de braço único, sugerem que combinações de ITQ com o PEG-IFNα podem oferecer benefícios em comparação com os controles históricos (Nicolini *et al*., 2015; Hjorth-Hansen *et al*., 2016). A razão para a associação é a busca de um sinergismo baseado na adjuvância dos efeitos biológicos do IFN-α como indução de apoptose, inibição da angiogênese, e ativação da resposta imune. A combinação de PEG-IFNα com Imatinibe demonstrou respostas mais rápidas e profundas em dois ensaios randomizados, embora não tenha sido evidenciado um benefício em termos de sobrevida a longo prazo (Preudhomme *et al*., 2010; Simonsson *et al*., 2011).

2.7.3 Imatinibe

O Imatinibe, primeiro ITQ aprovado para LMC, demonstrou superioridade sobre o tratamento com Interferon alfa (IFNα) e Citarabina em baixa dose no estudo IRIS, com maiores taxas de resposta citogenética e molecular, além de melhor sobrevida livre de progressão e sobrevida global. Tornou-se rapidamente o tratamento de primeira linha para a LMC (O'Brien *et al*., 2003; Kalmanti *et al*., 2015; Castagnetti *et al*., 2015).

A dose padrão é 400 mg/dia, podendo ser ajustada conforme a resposta e tolerância do paciente. Para pacientes na fase acelerada, pode-se usar 400 mg duas vezes ao dia, mas é recomendado trocar para um inibidor de segunda linha (2G ITQ) em casos de progressão (Hochhaus *et al*., 2020). As taxas de resposta molecular precoce (em 3 e 6 meses) variam entre 60% a 80%, e a resposta molecular maior em 5 anos atinge 60% a 86% dos pacientes (Hochhaus *et al*., 2016; Wang *et al*., 2015).

O Imatinibe é geralmente bem tolerado e não possui contraindicações absolutas, mas exige monitoramento em pacientes com função cardíaca ou renal comprometida. Os efeitos

adversos mais comuns incluem retenção de líquidos, sintomas gastrointestinais, dores articulares, erupções cutâneas e fadiga, que geralmente melhoram com o tempo ou com ajustes na dose (Steegmann *et al*., 2016; Michel *et al*., 2018).

2.7.4 Nilotinibe

O nilotinibe é um inibidor de tirosina quinase de segunda geração (ITQ 2G), desenvolvido para apresentar maior potência e seletividade em relação ao imatinibe. Ele demonstra eficácia contra diversas mutações do gene *BCR-ABL1* associadas à resistência ao imatinibe, embora não seja ativo contra a mutação T315I (Hochhaus *et al*., 2016; Hughes *et al*., 2019). A dose aprovada de Nilotinibe é de 300 mg duas vezes ao dia na primeira linha de tratamento, e 400 mg duas vezes ao dia em tratamentos posteriores. Doses superiores a 300 mg duas vezes ao dia devem ser usadas com cautela devido ao aumento do risco de efeitos colaterais cardiovasculares relacionados à dose (Gugliotta *et al*., 2018; Gugliotta *et al*., 2019).

2.7.5 Dasatinibe

O Dasatinibe é um inibidor de tirosina quinase de segunda geração, mais potente que o Imatinibe, e eficaz contra várias mutações de BCR-ABL1 resistentes ao imatinibe. O estudo Dasision (Cortes *et al*., 2016), que comparou Dasatinibe 100 mg uma vez ao dia com Imatinibe 400 mg uma vez ao dia, com um acompanhamento mínimo de 5 anos, mostrou que ele tem taxas mais altas de resposta molecular precoce, mas com sobrevida global e progressão livre de doença semelhantes. A taxa de troca de tratamento também foi parecida entre os grupos (Radich *et al*., 2012; Hjorth-Hansen *et al*., 2014; O'Brien *et al*., 2018).

A dose recomendada de dasatinibe para LMC em fase crônica é de 100 mg/dia, e para fases avançadas, 70 mg duas vezes ao dia. Doses maiores não são indicadas, e doses menores (50 mg) podem ser eficazes com menos efeitos colaterais. O dasatinibe pode causar toxicidade pleuro-pulmonar, sendo contraindicado em pacientes com doenças pulmonares ou cardíacas (Cortes *et al*., 2016; Naqvi *et al*., 2019).

2.7.6 Asciminibe

O Asciminibe é o primeiro e único inibidor de BCR-ABL1 aprovado que tem como alvo específico a bolsa de miristoil de ABL (STAMP) para inibir alostericamente a atividade da cinase de ABL1 (Schoepfer *et al*., 2018; Rea *et al*., 2021). Possui maior especificidade para

ABL1, minimizando efeitos não desejados e induzindo respostas moleculares com segurança e tolerabilidade aprimoradas (Wylie *et al*., 2017; Hochhaus *et al.*, 2023).

No Brasil, é indicado para o tratamento de pacientes adultos com leucemia mieloide crônica cromossomo Philadelphia positivo em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais ITQ (Rea *et al*., 2021), mas ainda não está disponível no sistema público de saúde. A dose inicial recomendada é de 40 mg duas vezes ao dia. Em caso de intolerância, a dose pode ser reduzida para 20 mg duas vezes ao dia. O tratamento deve ser descontinuado permanentemente se o paciente não tolerar essa dose mínima (Pamuk *et al.,* 2024).

2.7.7 Transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH)

O transplante de células-tronco hematopoiéticas continua sendo considerado a única terapia curativa para a LMC. No entanto, com a introdução dos inibidores de tirosina quinase, o número de pacientes submetidos ao transplante tem diminuído. Ainda assim, o TCTH permanece como a terapia de escolha para os estágios avançados da doença e para aqueles pacientes que não respondem ao tratamento com ITQ (Gratwohl; Baldomero; Passweg, 2015).

No primeiro estágio da fase crônica, o transplante alogênico de medula óssea (alo-TCTH) ainda é indicado para pacientes com resistência ou intolerância a múltiplos ITQ, ou com recuperação hematopoética inadequada. Em regiões com poucos recursos, pode ser preferido por ser mais econômico que o tratamento contínuo com ITQ (Hochhaus *et al*., 2020).

Para pacientes resistentes aos ITQ de segunda geração, a chance de resposta a outro 2G ITQ é baixa. Nesses casos, deve-se considerar o uso de Ponatinibe ou agentes experimentais, além de iniciar a busca por doadores para possível alo-TCTH. A falta de resposta ao Ponatinibe após 3 meses sinaliza alto risco de progressão, sendo necessário indicar o transplante precocemente (Hochhaus *et al.,* 2020; Lubking *et al.*, 2019).

Pacientes que já se apresentam ou progridem para a fase acelerada são considerados de alto risco e devem ser avaliados imediatamente para alo-TCTH caso a resposta ao tratamento seja insatisfatória (Soderlund *et al*., 2016; Jain *et al.,* 2017).

2.8 Monitoramento da resposta ao tratamento

A eficácia terapêutica do inibidor de tirosina quinase no paciente com LMC é avaliada com base em três tipos de resposta: hematológica, citogenética e molecular (Tabela 1). Essas

respostas são mensuradas em momentos específicos durante o tratamento. As categorias de resposta variam conforme o grau de sensibilidade alcançado: análise morfológica (clínica/hematológica), citogenética (1 célula tumoral para cada 100 células normais) e molecular (1 célula tumoral para cada 100.000 células normais) (Haznedaroglu, 2013). Além disso, devido à especificidade dos ITQ, o monitoramento da presença do cromossomo Filadélfia ou do gene de fusão é particularmente indicado para a avaliação da doença residual mínima (Soverini; Bassan; Lion, 2019).

Tabela 1 - Critérios de respostas hematológicas, citogenéticas e moleculares na LMC.

Resposta	Definição
Hematológica	**Hemograma completo**
Resposta hematológica completa	Leucócitos < 10.000/ mm^3
	Basófilos < 5%
	Ausência de mielócitos, promielócitos e blastos
	Plaquetas < 450.000/ mm^3
	Baço não palpável
Citogenética	**Exame citogenético padrão: Hibridização in situ por fluorescência (FISH) - definida apenas para RCC**
Resposta citogenética completa (RCC)	Nenhum cromossomo Ph revelado (Ph+ 0%) em ⩾20 metáfases avaliáveis ou ⩽1/200 núcleos com sinal de fusão por FISH
Resposta citogenética parcial	Cromossomo Ph em 1–35% das metáfases (Ph+ 1–35%)
Resposta citogenética menor	Cromossomo Ph em 36–65% das metáfases (Ph+ 36–65%)
Resposta citogenética mínima	Cromossomo Ph em 66–95% das metáfases (Ph+ 66–95%)
Molecular	**RQ-PCR quantitativa (PCR em tempo real): BCR-ABL/ABL % escala internacional (IS)**
Resposta molecular RM2	BCR-ABL ⩽ 1% IS – equivalente a RCC
Resposta molecular principal	RMM ou RM3: BCR-ABL ⩽ 0.1% IS
Resposta molecular profunda	RM 4.0: BCR-ABL ⩽ 0,01 e >0,0032% IS ou indetectável com número de cópias ABL ⩾10.000
	RM 4.5: BCR-ABL ⩽ 0,0032% e >0,001% IS ou indetectável com número de cópias ABL ⩾32.000
	RM 5.0: BCR-ABL ⩽ 0,001% IS ou indetectável com número de cópias ABL ⩾100.000

Fonte: Elaborado pelo autor, 2026.

Com a introdução dos ITQ, os parâmetros para atingir a resposta hematológica completa (RHC) e a resposta citogenética completa (CCyR) eram alcançados após três e seis meses de tratamento. O fato tornou imprescindível a utilização de parâmetros mais sensíveis, como os moleculares, para acompanhar a doença residual mínima. A resposta molecular (RM) teve recentemente seus parâmetros modificados com a valoração da resposta precoce após 3 meses após o início do tratamento (Marin *et al*., 2012; Hanfstein *et al*., 2012) e da não detecção do BCR-ABL1 para os ensaios clínicos de descontinuação da terapia (Cross *et al*., 2012).

A RM é estabelecida em função da carga leucêmica do paciente obtida pelo número absoluto de transcritos BCR-ABL1 avaliada por RT-qPCR em amostras do sangue periférico preferencialmente. Esta é resultado da razão entre os níveis de transcritos BCR-ABL1 e um gene de referência (sendo os mais utilizados são ABL1, BCR ou GUSB). Este valor é convertido para escala logarítmica (log10) e é utilizado ao longo do tratamento com um ITQ para avaliar a resposta terapêutica (Hochhaus *et al*., 2017; Deininger *et al*., 2020).

Marcos de respostas foram utilizados como parâmetros operacionais indicativos de falha terapêutica, resposta ótima, atenção ou falha, e estabelecidos com base no tempo de obtenção das respostas hematológica, citogenética e molecular. A correlação entre tempo de alcance das respostas e progressão da doença fortaleceu a utilização destes parâmetros como guia para a intervenção terapêutica (Hochhaus *et al*., 2020; Marin *et al*., 2021).

2.9 Remissão livre de tratamento

Uma proporção significativa de pacientes com LMC tratados com inibidores de tirosina quinase atinge resposta molecular profunda (RMP), definida como níveis de MR4 ou MR4,5 de BCR-ABL1. Quando essa resposta é sustentada por tempo suficiente, pode-se considerar a interrupção do tratamento, conhecida como remissão livre de tratamento (TFR – Treatment-Free Remission) (Hsieh; Kirschner; Copland, 2021; Zhang *et al*., 2023). A primeira evidência prospectiva veio do estudo STIM1, que mostrou que 38% dos pacientes mantiveram remissão molecular após interrupção do imatinibe, com acompanhamento mediano de 77 meses. De forma geral, os critérios de elegibilidade incluem pelo menos três anos de tratamento com ITQ e uma RMP sustentada por pelo menos um ano (Etienne *et al.*, 2016).

A taxa média de recaída molecular após interrupção é de cerca de 50%, sendo que mais de 80% das recidivas ocorrem nos primeiros seis a oito meses, o que justifica a necessidade de monitoramento molecular frequente e estruturado nesse período inicial (Philippe Rousselot *et*

al., 2013). A perda da resposta molecular maior (RMM) tem sido o principal critério para reiniciar o tratamento, e a maioria dos pacientes recupera rapidamente sua resposta anterior com a reintrodução do mesmo ITQ, a menos que efeitos adversos indiquem a troca (Cerveira *et al*., 2018; Dulucq *et al*., 2020; Jabbour; Kantarjian, 2024).

Alguns pacientes apresentam sintomas musculoesqueléticos após a interrupção, semelhantes à polimialgia. Esses sintomas são geralmente leves e autolimitados, mas podem requerer analgésicos ou, em casos específicos, curto uso de corticosteróides (Richter *et al.,* 2014). A decisão de interromper o tratamento deve ser cuidadosamente discutida entre médico e paciente, seguindo o princípio da decisão compartilhada. Em casos especiais, como pacientes jovens, mulheres que desejam engravidar ou indivíduos fortemente motivados a atingir TFR, pode-se considerar a troca para ITQ de segunda geração, como Nilotinibe ou Dasatinibe, para aumentar precocemente a profundidade da resposta (Hughes; Ross, 2016; Saussele *et al*., 2016; Flynn *et al.,* 2019; Zackova *et al*., 2024).

Por fim, a duração do tratamento com ITQ e da própria RMP são os principais fatores preditivos de sucesso da TFR. A experiência com interferon alfa no passado também parece favorecer a manutenção da resposta após a suspensão. A TFR representa atualmente um objetivo realista e seguro no tratamento da LMC, desde que realizada com monitoramento molecular de alta qualidade e com seleção criteriosa dos pacientes (Stuckey *et al.,* 2020; Zheng *et al*., 2024; Saugues *et al*., 2024).

2.10 Gravidez na LMC

Os inibidores de tirosina quinase revolucionaram o curso da LMC, aumentando significativamente a sobrevida dos pacientes. À medida que os pacientes se aproximam da expectativa de vida normal, a questão da maternidade tem despertado considerável interesse (Hehlmann *et al*., 2017; Efficace *et al*., 2021). E isso é ainda mais relevante em nações emergentes, onde a idade média no diagnóstico é de 30 a 40 anos, com muitas pacientes em idade fértil (Malhotra, 2019; Robertson; Apperley, 2022).

Antes do advento dos ITQs, gravidez e LMC eram amplamente incompatíveis, mas a capacidade de induzir respostas profundas e uma prevalência crescente da LMC em pacientes jovens significam que o planejamento familiar é um tópico de discussão cada vez mais importante (Berman, 2023; Tala Najdi *et al*., 2024). Existem agora 6 inibidores de tirosina quinase na prática clínica e conjuntos bem definidos de marcos hematológicos, citogenéticos e

moleculares para orientar o tratamento. Apesar dos bons resultados no controle da LMC, sua teratogenicidade dificulta o uso na gravidez (Chelysheva et al., 2017; Hochhaus, 2020).

Isto representa um dilema terapêutico e ético para o hematologista e a paciente, e as decisões devem ser tomadas com a doença, a mãe e o feto em mente. A LMC mal controlada na gravidez pode levar a resultados adversos para ambas as partes. Contagens persistentemente elevadas de glóbulos brancos podem resultar em leucostase, que pode subsequentemente resultar em insuficiência placentária, retardo do crescimento intrauterino ou mortalidade fetal (Rohilla, 2016; Bewersdorf; Zeidan, 2020). Assim, 2 considerações igualmente importantes devem ser equilibradas: (1) controlar adequadamente a doença para evitar a progressão e (2) minimizar a exposição do feto a medicamentos sistêmicos potencialmente prejudiciais (Giannakaki *et al*, 2024).

Apesar da crescente atenção na última década, faltam orientações padronizadas para o tratamento da LMC na gravidez. Estratificar adequadamente os pacientes pelo estado da doença no diagnóstico e pelo risco de recidiva/progressão é fundamental para a decisão terapêutica (De Moura *et al*., 2019). Essas pacientes podem ser geralmente classificadas da seguinte forma: a) LMC diagnosticada durante a gravidez; b) LMC estabelecida quando a paciente é candidata à remissão livre de tratamento (TFR); c) LMC estabelecida quando a paciente não é candidata à TFR (Abruzzese *et al*., 2020; Robertson; Apperley, 2022).

As diretrizes atuais da European Leukemia Net recomendam que mulheres com LMC evitem a concepção durante a terapia com ITQ e interrompam o tratamento alguns meses antes e durante a gravidez (Apperley *et al*., 2025). No entanto, estima-se que aproximadamente metade das gestações nessa população ocorra de forma não planejada (Bhattacharjee *et al*., 2023).

Em alguns países de baixa e média renda, os recursos de saúde são geralmente limitados, e o acesso à informação e à educação sobre a doença pode ser insuficiente. Essa lacuna de conhecimento pode gerar equívocos quanto aos riscos associados à gravidez no contexto da LMC (Chelysheva *et al*., 2018; Kondo *et al*., 2024). Além disso, fatores culturais e sociais exercem influência na decisão reprodutiva, podendo haver pressão para a maternidade em idade precoce ou para alcançar um determinado número de filhos. A falta de compreensão ou aceitação dos riscos envolvidos também contribui para esse cenário (Bhattacharjee *et al*.,

2023). Apesar dessas questões, ainda são escassos os dados sobre os desfechos de gestações não planejadas, especialmente em países de baixa e média renda.

Questões de fertilidade e gravidez devem ser discutidas idealmente ao diagnóstico. Aconselhamento sobre o possível risco e benefício de interromper ou atrasar o tratamento para engravidar, quando apropriado, deve ser dado à paciente e ao parceiro (Hochhaus, 2020). A concepção em pacientes com tratamento ativo contínuo é questionada e fortemente desencorajada devido ao risco de anormalidades fetais (Abruzzese *et al*., 2016).

Durante a gravidez, os dois períodos de maior suscetibilidade a malformações são o período embrionário, da 5ª à 10ª semana, e o período fetal inicial, da 11ª à 12ª semana (Vandenbroucke *et al*., 2017). Os ITQs são teratogênicos e devem ser evitados, pelo menos no primeiro trimestre da gravidez (Berman *et al*, 2023).

A LMC tem como tratamento padrão os inibidores de tirosina quinase; contudo, esses medicamentos podem apresentar potenciais riscos durante a gestação, afetando tanto a mãe quanto o feto. Nesse contexto, o manejo clínico torna-se desafiador, pois exige o equilíbrio entre o controle adequado da doença e a preservação da segurança materno-fetal. Além disso, ainda são limitados os conhecimentos sobre as características clínicas e a evolução da LMC em gestantes, o que evidencia a necessidade de mais estudos voltados às estratégias terapêuticas e à avaliação dos desfechos maternos e fetais nessa população.

A literatura atual sobre a LMC em gestantes é limitada. A maioria dos estudos existentes são baseados em pequenas amostras, o que dificulta a padronização dos achados. No Brasil, essa lacuna é ainda mais evidente, considerando as particularidades do sistema de saúde e o acesso desigual às terapias-alvo. Em cenário local, a ausência de dados sistematizados sobre a condução clínica dessas pacientes reforça a necessidade de estudos que reflitam a realidade assistencial vivenciada. Dessa forma, compreender o manejo e o desfecho da LMC durante a gestação na conjuntura local, pode ampliar o conhecimento científico e oferecer subsídios para a prática clínica e elaboração de estratégias de cuidado mais adaptadas ao contexto.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a evolução clínica e os desfechos da leucemia mieloide crônica em mulheres gestantes acompanhadas em um serviço de referência em hematologia no Ceará.

3.2 Objetivos específicos

- Determinar o perfil sociodemográfico, clínico, laboratorial, terapêutico e de resposta ao tratamento das gestantes com LMC;
- Avaliar os fatores associados à manutenção da resposta molecular durante a gestação e à sua recuperação após a reintrodução do inibidor de tirosina quinase;
- Analisar os desfechos ocorridos após a gestação e a suspensão do tratamento, tais como progressão da LMC, falha terapêutica, intolerância ou resistência à terapia, bem como eventuais mudanças subsequentes na conduta terapêutica.

4. MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo de investigação observacional, descritivo e retrospectivo de pacientes com diagnóstico de LMC que engravidaram durante o tratamento, em fase crônica, atendidas em um ambulatório especializado em hematologia.

4.2 Local do estudo

O estudo foi realizado no ambulatório de hematologia do Hospital Universitário Walter Cantídio, que se caracteriza como uma unidade que presta assistência de alta complexidade à saúde, realizando desde transplantes renal e hepático, e de medula óssea, até pesquisas clínicas e participação em em protocolos de pesquisa clínica avançada.

O ambulatório de hematologia do HUWC tem o perfil assistencial voltado às necessidades de saúde da população, formação, ensino e pesquisa e funciona dentro do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (Hemoce) e atende em média 100 pacientes com Leucemia Mielóide Crônica por mês. O ambulatório de hematologia atende pacientes com diagnóstico de LMC desde o ano 2002.

4.3 População, amostras e coleta de dados

4.3.1 Casuística

Foram selecionadas pacientes com diagnóstico clínico, citogenético e/ou molecular de LMC em uso de inibidores de tirosina quinase e com confirmação de gestação durante o tratamento. Foi utilizada uma amostragem por conveniência, não probabilística.

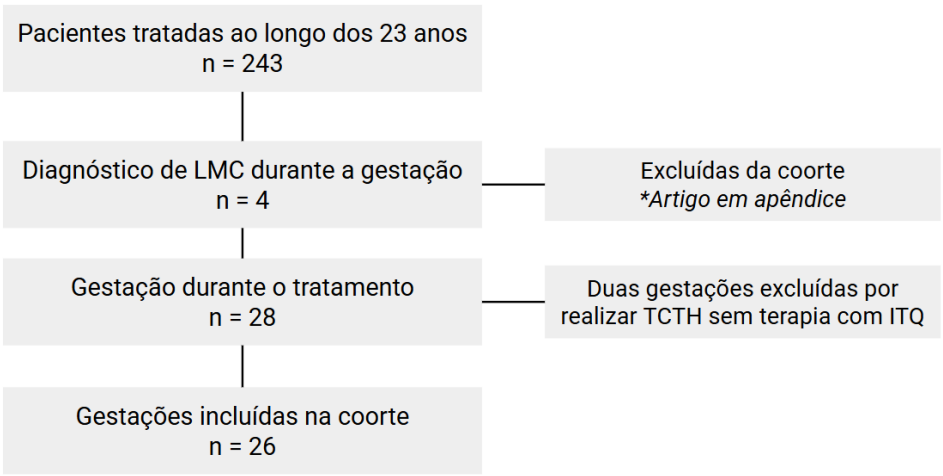
4.3.2 Critérios de inclusão

- Pacientes maiores de 18 anos, com diagnóstico clínico, citogenético e/ou molecular de LMC que cursou com gestação;
- Pacientes cadastrados no ambulatório de hematologia do HUWC;
- Pacientes que tenham realizado tratamento com inibidores de tirosina quinase antes da gestação.

4.3.3 Critérios de exclusão

- Pacientes que tenham realizado transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) como terapia única;
- Pacientes que não recebem o tratamento com ITQ na instituição;
- Pacientes com dados incompletos ou que impossibilitem as análises do estudo.

Figura 7 - Fluxograma de seleção das pacientes com leucemia mieloide crônica e das gestações incluídas no estudo.



Fonte: Elaborada pelo autor, 2026.

4.3.4 Coleta e análise de dados

As variáveis qualitativas e quantitativas foram obtidas por meio de revisão de prontuários físicos e eletrônicos de todas as pacientes com diagnóstico de leucemia mieloide crônica (LMC) acompanhadas no ambulatório de hematologia do HUWC, que apresentaram confirmação de gestação no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2024. A coleta de dados foi realizada entre outubro e dezembro de 2025.

Para a caracterização do perfil sociodemográfico das pacientes, foram analisadas as variáveis idade, etnia, estado civil e nível de escolaridade. A avaliação do perfil clínico foi realizada por meio da análise do hemograma, da detecção do cromossomo Philadelphia, da quantificação dos transcritos BCR-ABL1 por PCR, dos escores prognósticos Sokal, EUTOS, Hasford e ELTS, bem como da mensuração do tamanho do baço.

Também foram avaliados parâmetros clínicos e terapêuticos da paciente no momento da confirmação da gestação, incluindo: idade materna na concepção, tipo de inibidor de tirosina quinase em uso e duração do tratamento até a confirmação da gravidez, perfil da resposta hematológica e molecular pré-gestacional, presença de planejamento reprodutivo, trimestre de confirmação da gestação e número total de gestações.

Adicionalmente, foram analisados os desfechos gestacionais, incluindo a idade gestacional por ocasião do parto (em semanas), tipo de parto, complicações maternas durante a gestação, características dos recém-nascidos (peso ao nascer, estatura e complicações), bem como a ocorrência de gestações subsequentes.

Foram avaliadas as respostas hematológica, citogenética e molecular antes, imediatamente após a gestação, depois da reintrodução do ITQ e no seguimento atual. Para a análise da resposta hematológica completa (RHC), foram considerados os seguintes critérios: contagem de leucócitos < 10.000/mm³, ausência de granulócitos imaturos no sangue periférico, basófilos < 5%, plaquetas < 450.000/mm³ e baço não palpável, conforme recomendações da European LeukemiaNet (Apperley *et al*., 2025). A resposta citogenética foi classificada como resposta citogenética completa (RCC) na ausência de cromossomos portadores da translocação t(9:22) (Apperley *et al*., 2025). A resposta molecular maior (RMM) foi definida como uma redução de pelo menos 3 logs nos níveis de transcritos BCR-ABL1, enquanto a resposta molecular profunda (RMP) foi definida como uma redução de pelo menos 4 logs (Apperley *et al*., 2025).

Ademais, foram analisadas as estratégias terapêuticas adotadas para o manejo da LMC durante a gestação, bem como informações referentes à escolha do ITQ e ao tempo para sua reintrodução no período pós-parto. Também foi realizada a análise das razões para eventual atraso na reintrodução do ITQ, incluindo fatores como amamentação, desabastecimento do medicamento e abandono do tratamento.

Adicionalmente, foi avaliado o perfil de resposta hematológica, citogenética e molecular após a gestação, assim como a ocorrência de eventos como falha terapêutica, resistência ao ITQ, progressão da doença ou intolerância ao tratamento, e eventuais modificações subsequentes no tratamento decorrentes desses eventos. A ocorrência de casos de óbito também foi incluída na análise.

4.4 Considerações éticas

De acordo com a Resolução nº 466/2016, o projeto foi submetido e aprovado pelo CEP (Comitê de Ética em Pesquisa) do Hospital Universitário Walter Cantídio, por meio do Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) nº 89260024.7.3001.5045 e Número do Parecer: 7.918.915.

4.5 Análise estatística

As variáveis categóricas foram apresentadas como contagens e frequência relativa em porcentagem. As variáveis contínuas foram avaliadas quanto à normalidade, utilizando o teste de Shapiro-Wilk. As variáveis normais foram apresentadas como média ± desvio padrão, e as não normais, como mediana e amplitude interquartil. A comparação da resposta ao tratamento antes, após a gestação e após reintrodução dos ITQs foi realizada utilizando o teste de McNemar para dados pareados com correção de continuidade e Teste exato de Fisher, apropriados para avaliar mudanças em variáveis categóricas medidas em dois momentos no mesmo indivíduo. Para avaliar a associação entre variáveis categóricas foram usados os testes de qui-quadrado e exato de Fisher. A análise de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de eventos (SLE) foi estimada pelo método de Kaplan–Meier utilizando o software GraphPad Prism. Valores de p <0,05 foram considerados estatisticamente significativos. As análises foram realizadas utilizando o software estatístico R (v4.1.2; R Core Team 2021).

5. RESULTADOS

5.1 Caracterização das pacientes ao diagnóstico

Foram analisadas 19 mulheres com LMC que engravidaram durante o tratamento (Tabela 2). Em relação ao ano do diagnóstico, 10 pacientes foram diagnosticadas entre 2002 e 2012, enquanto 9 receberam o diagnóstico no período de 2013 a 2024. Todas as pacientes foram classificadas como de etnia parda. A maioria apresentou ensino médio completo. Em relação ao estado civil, 11 pacientes eram casadas e 8 solteiras ao diagnóstico.

Tabela 2 - Características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais ao diagnóstico de LMC.

Características sociodemográficas e clínicas	Gravidez na LMC
Ano do diagnóstico n (%)	
2002 – 2012	10 (53,0)
2013 – 2024	9 (47,0)
Etnia n (%)	
Parda	19 (100)
Escolaridade n (%)	
Ensino fundamental completo	1 (5,0)
Ensino médio incompleto	4 (21,0)
Ensino médio completo	12 (63,0)
Ensino superior	2 (11,0)
Estado civil n= 19 (%)	
Solteira	8 (42,0)
Casada	11 (58,0)
Idade ao diagnóstico (anos) $\bar{x}$ ± desvio	27 ± 8,63
Escore Sokal n=18 (%)	
Baixo	9 (50,0)
Intermediário	5 (28,0)
Alto	4 (22,0)
Escore Hasford n= 15 (%)	
Baixo	11 (73,0)
Intermediário	2 (13,5)
Alto	2 (13,5)
Escore EUTOS n=14 (%)	
Baixo	12 (86,0)
Intermediário	0 (0,0)
Alto	2 (14,0)
Escore ELTS n=10 (%)	
Baixo	8 (80,0)
Intermediário	1 (10,0)
Alto	1 (10,0)
Hiperleucocitose (> 100.000/mm^3) n (%)	15 (79,0)
Plaquetose (> 450.000/mm^3) n (%)	7 (37,0)
Esplenomegalia n (%)	6 (32,0)

Fonte: Elaborado pelo autor, 2026.

A idade média ao diagnóstico da leucemia mieloide crônica foi de 27 anos. Em relação à estratificação prognóstica, o escore de Sokal foi avaliado em 18 pacientes, com predomínio

de risco baixo em 9 casos (42,0%). O escore de Hasford, disponível em 15 casos, também classificou a maioria das pacientes como baixo risco (n=11; 73,0%). O escore EUTOS foi calculado em 14 pacientes, sendo baixo em 12 (86,0%) e alto em 2 (14,0%). Já o escore ELTS, disponível em apenas 10 pacientes, indicou baixo risco na maioria delas (80,0%). Em relação aos escores prognósticos, alguns dados primários estavam ausentes nos prontuários.

No diagnóstico, hiperleucocitose superior a 100.000/mm³ foi observada em 15 pacientes (79,0%), enquanto plaquetose acima de 450.000/mm³ ocorreu em 6 casos (37,0%). Casos de esplenomegalia estiveram presentes em 6 pacientes (32,0%).

5.2 Caracterização dos desfechos obstétricos

Analisamos o manejo e os desfechos das gestações em pacientes com LMC acompanhadas em um único serviço ao longo de 23 anos. Entre as 243 mulheres com diagnóstico de leucemia mieloide crônica tratadas na instituição, foram identificadas 26 gestações, ocorridas em um total de 19 pacientes, evidenciando que algumas mulheres apresentaram mais de uma gestação no período analisado (Tabela 3).

Tabela 3 - Características obstétricas e desfechos gestacionais das pacientes com LMC.

Variáveis clínicas e obstétricas	**Gravidez na LMC**
Idade ao gestar (anos) $\bar{x}$ ± desvio	31 ± 6,23
Número de gestações n (%)	
Primeira gestação	12 (63,0)
Segunda gestação	7 (37,0)
Planejamento n (%)	
Não planejada	23 (88,0)
Planejada	3 (12,0)
Confirmação da gestação n (%)	
Primeiro trimestre	23 (88,0)
Segundo trimestre	3 (12,0)
Tempo de tratamento até gestação n (%)	
≤ 3 anos	13 (50,0)
> 3 anos	13 (50,0)
Tratamento antes da gestação n (%)	
Imatinibe	20 (76,0)
Nilotinibe	2 (8,0)
Dasatinibe	2 (8,0)

Asciminibe	2 (8,0)
Exposição ao ITQ na gestação (semanas) mediana [intervalo]	7 [8,5-5,0]
Status da LMC antes da gestação n (%)	
Sem RM	16 (62,0)
RMM/RMP	10 (38,0)
Desfecho da gestação n (%)	
Aborto espontâneo	5 (20,0)
Aborto eletivo	1 (4,0)
Nascimento	20 (76,0)
Tipo de parto n (%)	
Normal	4 (20,0)
Cesáreo	16 (80,0)
Idade gestacional (semanas) mediana [intervalo]	37 [39,0-30,0]
Prematuro n (%)	5 (25,0)
A termo n (%)	15 (75,0)
Peso (g) mediana [intervalo]	2,93 [3,2-2,41]
Estatura (cm) mediana [intervalo]	47,5 [49,0-44,9]
Sexo n (%)	
Feminino	8 (40,0)
Masculino	13 (60,0)
Complicações maternas n = 26 (%)	7 (27,0)
Complicação fetal e/ou neonatal n= 26 (%)	4 (15,0)
Tempo até reintrodução do ITQ (dias) mediana [intervalo]	82 [136-10]

Fonte: Elaborado pelo autor, 2026.

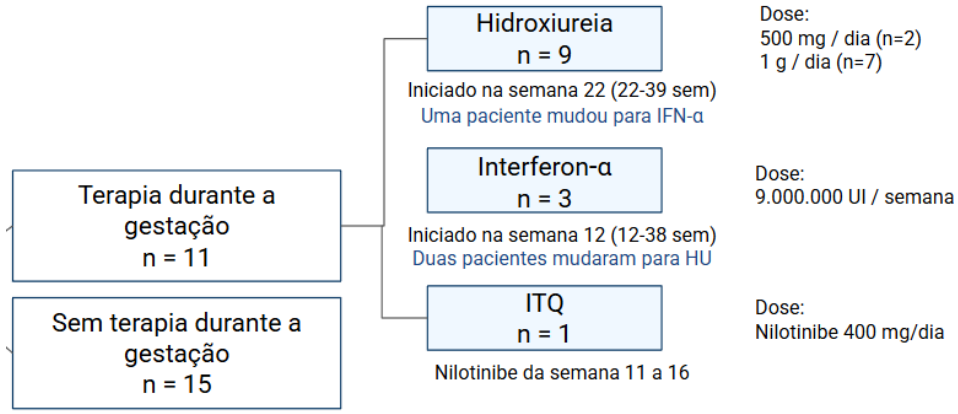
A idade média no momento da confirmação da gravidez foi de 31 anos. Quanto ao número de gestações, 7 pacientes (37,0%) tiveram uma segunda gestação. A maioria das gestações não foi planejada, correspondendo a 23 casos (88,0%), enquanto apenas 3 (12,0%) foram planejadas, incluindo uma concepção por fertilização *in vitro* e duas ocorridas em uma paciente que se encontrava em remissão livre de tratamento. A confirmação da gestação ocorreu predominantemente no primeiro trimestre, também em 23 casos (88,0%).

Em relação ao tempo de tratamento da LMC até a ocorrência da gestação, observou-se que, em 13 gestações (50,0%), as pacientes tinham menos de três anos de tratamento, enquanto nas outras 13 (50,0%) o tempo de tratamento era superior a três anos. No período anterior à gestação, o tratamento mais frequentemente utilizado foi o imatinibe, em 20 casos (76,0%). A exposição aos inibidores de tirosina quinase durante a gestação apresentou mediana de 7

semanas. No que se refere ao status da LMC antes da gestação, 16 gestações (62,0%) ocorreram em pacientes que não apresentavam resposta molecular no momento da concepção, enquanto 10 (38,0%) ocorreram em pacientes que estavam em resposta molecular maior ou profunda.

Nas 26 gestações ocorridas durante o tratamento da LMC, em 11 casos houve uso de terapia durante a gravidez. A hidroxiureia foi a medicação mais frequentemente utilizada (n=7), em doses variando entre 500 mg/dia e 1 g/dia. O interferon-α foi empregado em três gestações, iniciadas entre a 12ª e a 38ª semana de gestação, na dose de 9.000.000 UI por semana. Em duas pacientes, o interferon-α foi trocado para hidroxiureia ao longo do seguimento clínico para controle hematológico. O uso de ITQ foi observado em uma gestação, sendo um caso de uso Nilotinibe entre a 11ª e a 16ª semana (Figura 8). Apesar das adaptações terapêuticas necessárias durante a gestação, a maioria das pacientes manteve controle da doença, sem impacto significativo na sobrevida global ou livre de eventos.

Figura 8 - Fluxograma das principais estratégias de tratamento realizadas durante a gestação.



Fonte: Elaborada pelo autor, 2026.

A tabela 3 apresenta os desfechos gestacionais das pacientes do estudo. Entre as gestações ocorridas durante o tratamento, a maioria evoluiu para nascimento (76,0%), enquanto 20,0% resultaram em aborto espontâneo e 4,0% em aborto eletivo. O parto cesáreo foi a via predominante, ocorrendo em 80,0% dos casos, enquanto o parto vaginal foi observado em 20,0%. A idade gestacional mediana ao nascimento foi de 37 semanas. A prematuridade foi registrada em 25,0% das gestações, ao passo que 75,0% dos nascimentos ocorreram a termo. O peso mediano ao nascer foi de 2.930 g, e a estatura mediana foi de 47,5 cm. Em relação ao sexo dos recém-nascidos, observou-se predomínio do sexo masculino (60,0%), enquanto 40,0% eram do sexo feminino, sendo duas meninas nascidas de uma gestação gemelar.

Complicações maternas foram registradas em 27,0% dos casos, e complicações fetais e/ou neonatais ocorreram em 15,0%.

As complicações maternas relatadas foram de diabetes mellitus gestacional (n=2), pré-eclâmpsia (n=2), relatos de sangramentos (n=2) e de incompetência istmocervical (n=1), que resultou em um parto prematuro (25 semanas). No que se refere às complicações fetais, foram observados dois casos de alteração dos batimentos cardíacos fetais, sendo um deles em feto de mãe com pré-eclâmpsia; um caso de retinopatia da prematuridade associada a sangramento leve do sistema nervoso central, decorrente de gestação prematura; e um caso de recém-nascido que necessitou de reanimação neonatal em decorrência de quadro infeccioso.

O tempo mediano até a reintrodução do ITQ após o parto foi de 82 dias. Entre os motivos para o atraso no retorno do tratamento, destacaram-se a amamentação (42,0%), o abandono do tratamento (11,5%), nova gestação (7,5%), desabastecimento do ITQ (4,0%) e eventos adversos (4,0%). A reintrodução precoce do ITQ, definida como aquela realizada em até uma semana após o parto, foi observada em 31,0% dos casos.

5.3 Caracterização dos desfechos da LMC

Antes da confirmação da gravidez, em 16 casos as pacientes não apresentavam resposta molecular, sete apresentavam resposta molecular maior e três resposta molecular profunda. No período imediato após a gestação, sete pacientes perdaram resposta molecular, uma manteve resposta molecular maior e duas mantiveram resposta molecular profunda.

Tabela 4 – Caracterização dos desfechos da LMC após a gestação e reintrodução dos ITQ.

Variáveis clínicas da LMC	Gravidez na LMC
Status da LMC antes da gestação n (%)	
Sem RH	6 (23,0)
RH	8 (30,0)
RCC	2 (8,0)
RMM	3 (12,0)
RMP	7 (27,0)
Status imediato LMC após a gestação n (%)	
Sem RH	14 (53,0)
RH	6 (23,0)
RCC	3 (12,0)
RMM	1 (4,0)

RMP	2 (8,0)
Tratamento após o parto n (%)	
Imatinibe	20 (76,0)
Nilotinibe	2 (8,0) + 1*
Dasatinibe	2 (8,0) + 3*
Asciminibe	2 (8,0)
Eventos após a gestação n=19 (%)	
Falha	2 (10,0)
Progressão	2 (10,0)
Recuperação da resposta molecular n (%)	
RMM/RMP	11 (42,0)
Sem RM	12 (46,0)
Manteve	3 (12,0)
Tempo até RM (meses) $\bar{x}$ ± desvio	17,6 ± 7,34
Status atual da LMC (n=19)	
Sem RM	6 (32,0)
RMM	5 (26,0)
RMP	6 (32,0)
Óbito	2 (10,0)

Legenda: ITQ: Inibidor de tirosina quinase; RM: Resposta molecular; RH: Resposta hematológica; RCC: Resposta citogenética completa; RMM: Resposta molecular maior; RMP: Resposta molecular profunda; (*) Indica troca de medicamento após gestação. Fonte: Elaborado pelo autor, 2026.

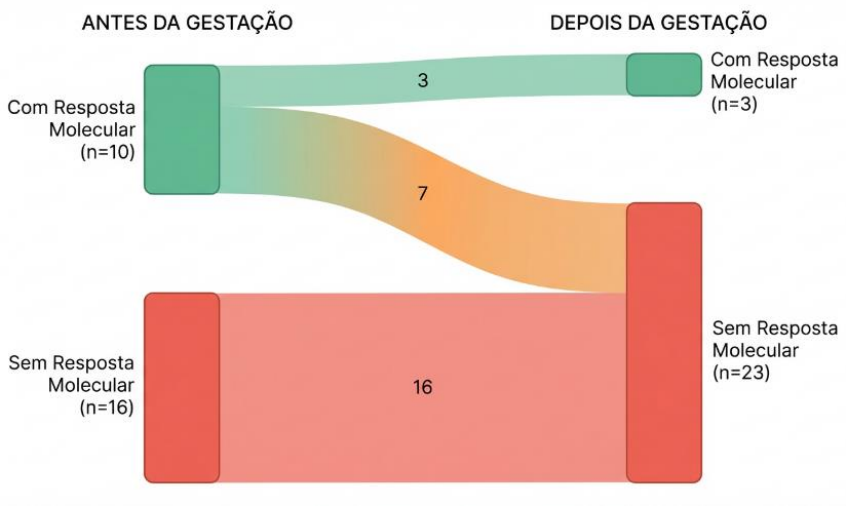
No pós-parto, os tratamentos instituídos incluíram imatinibe em 20 gestações, nilotinibe, dasatinibe e asciminibe em 2 gestações, cada um. Foram registrados quatro casos de troca de ITQ após a gestação. Duas trocas ocorreram por falha terapêutica, e uma por progressão da doença, onde a mesma paciente foi submetida a duas trocas consecutivas.

Após a reintrodução dos ITQs, onze pacientes conseguiram recuperar a resposta molecular que havia sido perdida durante a gestação. O tempo médio para recuperação da resposta foi de 17,6 meses (± 7,34). No seguimento atual, seis pacientes ainda se encontram sem resposta molecular, cinco com resposta molecular maior, seis com resposta molecular profunda, e dois casos evoluíram para óbito.

A figura 9 apresenta a comparação da resposta molecular ao tratamento com inibidor de tirosina-quinase antes e após a gestação. Observa-se que, no período pré-gestacional, 10 pacientes apresentavam resposta molecular e 16 não apresentavam resposta. Após a gestação, houve redução do número de pacientes com resposta molecular para 3 casos, enquanto 23

passaram a não apresentar resposta. O teste de McNemar com correção de continuidade demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os dois momentos (p = 0,023), indicando que a gestação e suspensão do tratamento esteve associada a uma mudança significativa no perfil de resposta molecular.

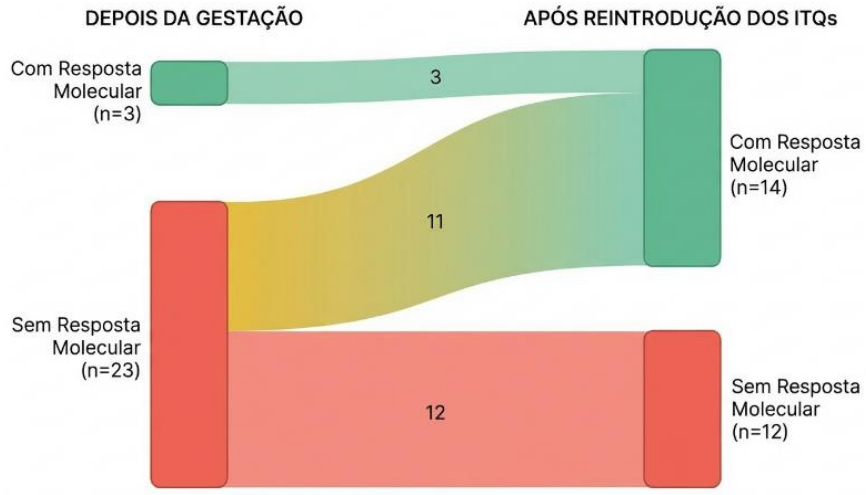
Figura 9 - Evolução da resposta molecular ao tratamento com ITQ antes e depois da gestação.



Legenda: Gráfico de Sankey ilustrando a mudança da resposta ao tratamento após a gestação. Fonte: Elaborado pelo autor, 2026.

A figura 10 demonstra a evolução da resposta molecular após a reintrodução do inibidor de tirosina quinase (ITQ) no período pós-gestacional. Observa-se que, após a retomada do tratamento, houve recuperação da resposta molecular em 42% dos pacientes. Entre os casos avaliados, onze pacientes apresentaram recuperação da resposta molecular após a reintrodução do ITQ, enquanto um número doze mantiveram o mesmo padrão de resposta anterior. A comparação estatística por meio do teste exato de Fisher evidenciou associação altamente significativa (p < 0,001)**, i**ndicando que a reintrodução do tratamento esteve relacionada a mudança significativa no perfil de resposta molecular.

Figura 10 - Evolução da resposta molecular após reintrodução do tratamento com inibidor de tirosina quinase depois da gestação.



Legenda: Gráfico de Sankey representando a mudança da resposta à LMC após reintrodução dos ITQs depois da gravidez. Fonte: Elaborado pelo autor, 2026.

A Tabela 5 apresenta a associação entre características do tratamento com ITQ e perfil de resposta antes da gestação com a manutenção da resposta molecular após a gravidez. A presença prévia de resposta molecular (RMM/RMP) esteve significativamente associada à manutenção da resposta molecular após a gestação. Pacientes com RMM/RMP apresentaram maior frequência de resposta molecular em comparação às que não apresentavam resposta prévia (p = 0,046).

Quando analisado o tempo de duração da RMM/RMP superior a dois anos, observou-se uma associação estatisticamente significativa com a manutenção da resposta molecular após a gestação. Todas as pacientes que mantiveram resposta molecular apresentavam RM/RMP por mais de dois anos antes da gestação (p = 0,011).

Não foi observada associação estatisticamente significativa entre o tempo de tratamento superior a três anos e a realização de terapia durante a gestação com a manutenção da resposta molecular após a gravidez (p = 0,220 e p = 0,238, respectivamente).

Tabela 5 - Associação entre o tempo de tratamento com ITQ, a obtenção de resposta molecular e sua sustentação e a realização de tratamento durante a gravidez com a manutenção da resposta molecular após a gestação.

Variáveis	N	**Resposta molecular após a gestação**			**Valor-p**[2]
		Total[1]	**Sim** N = 3[1]	**Não** N = 23[1]	
Tratamento > 3 anos	26				0.220

Não		13 (50%)	0 (0%)	13 (57%)	
Sim		13 (50%)	3 (100%)	10 (43%)	
Presença de resposta molecular	26				**0.046**
Não		16 (62%)	0 (0%)	16 (69%)	
Sim		10 (38%)	3 (100%)	7 (31%)	
Resposta molecular > 2 anos	26				**0.011**
Não		17 (66%)	0 (0%)	17 (73%)	
Sim		9 (34%)	3 (100%)	6 (27%)	
Tratamento durante a gravidez	26				0.238
Não		15 (58%)	3 (100%)	12 (52%)	
Sim		11 (42%)	0 (0%)	11 (48%)	

Legenda: [1] n (%); [2] Teste exato de Fisher. Fonte: Elaborado pelo autor, 2026.

A Tabela 6 apresenta a associação entre características do tratamento com ITQ e perfil de resposta antes da gestação com a recuperação da resposta molecular após introdução do ITQ depois da gestação. A presença prévia de resposta molecular (RMM/RMP) esteve significativamente associada à recuperação da resposta molecular após retorno do tratamento. Pacientes com RMM/RMP apresentaram maior frequência de recuperação de resposta molecular (p = 0,001).

Quando analisado o tempo de duração da RMM/RMP superior a dois anos, observou-se uma associação estatisticamente significativa com a recuperação da resposta molecular após reintrodução do tratamento. Todas as pacientes que apresentavam RM/RMP por mais de dois anos antes da gestação mantiram a resposta após a gestação ou conseguiram recuperá-la após retorno da terapia (p = 0,002).

Não foi observada associação estatisticamente significativa entre o tempo de tratamento superior a três anos, a realização de terapia durante a gestação e o tempo de suspensão do tratamento com ITQ com a recuperação da resposta molecular (p = 0,227, p = 0,295, p = 0,603, respectivamente).

Tabela 6 - Associação entre o tempo de tratamento com ITQ, a obtenção de resposta molecular e sua sustentação, tempo de suspensão do ITQ com a recuperação da resposta molecular após a reintrodução do tratamento.

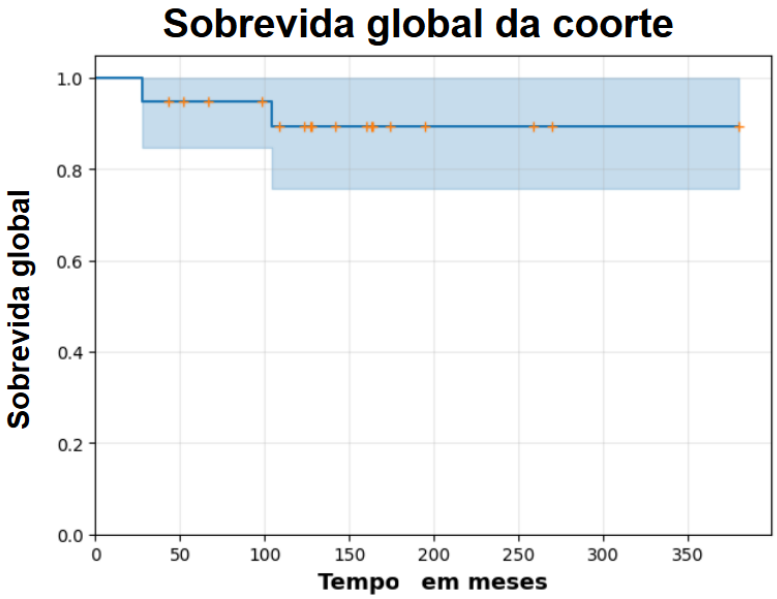
Variáveis	**N**	**Recuperação da resposta molecular após ITQ**				**Valor-p[2]**
		Total[1]	**Manteve N = 3[1]**	**Não N = 11[1]**	**Sim N = 12[1]**	
Tratamento > 3 anos	26					0.227
Não		13 (50%)	0 (0%)	7 (64%)	6 (50%)	
Sim		13 (50%)	3 (100%)	4 (36%)	6 (50%)	
Presença de resposta molecular	26					**0,001**
Não		16 (62%)	0 (0%)	11 (100%)	5 (42%)	
Sim		10 (38%)	3 (100%)	0 (0%)	7 (58%)	
Resposta molecular sustentada	26					**0.002**
Não		17 (66%)	0 (0%)	11 (100%)	6 (50%)	
Sim		9 (34%)	3 (100%)	0 (0%)	6 (50%)	
Tratamento durante a gravidez	26					0.295
Não		15 (58%)	3 (100%)	5 (45%)	7 (58%)	
Sim		11 (42%)	0 (0%)	6 (55%)	5 (42%)	
Suspensão do tratamento com ITQ (dias)	24	324 ± 214 (314)	378 ± 213 (378)	355 ± 275 (319)	291 ± 156 (285)	0.603

Legenda: [1] n (%); Média ± desvio padrão (mediana); [2] Teste exato de Fisher; Teste de Kruskal-Wallis. Fonte: Elaborado pelo autor, 2026.

A análise de sobrevida pelo método de Kaplan–Meier incluiu as 19 participantes, com tempo máximo de seguimento de 380 meses. Foram observados dois casos de óbito ao longo do período analisado. O primeiro evento ocorreu após 28 meses, reduzindo a probabilidade de sobrevida para 94%. Um novo evento foi registrado aos 104 meses, com redução subsequente para 88%, permanecendo nesse patamar até o final do acompanhamento (Figura 11).

A probabilidade acumulada de sobrevida ao final de 380 meses foi de 88%. A mediana de sobrevida não foi alcançada durante o período de observação devido ao pequeno número de eventos. Os óbitos observados concentraram-se em pacientes diagnosticadas entre 2002 e 2012. Nos casos diagnosticados entre 2013-2024, não foram observados novos óbitos.

Figura 11 – Análise de sobrevida global das pacientes gestantes com LMC.

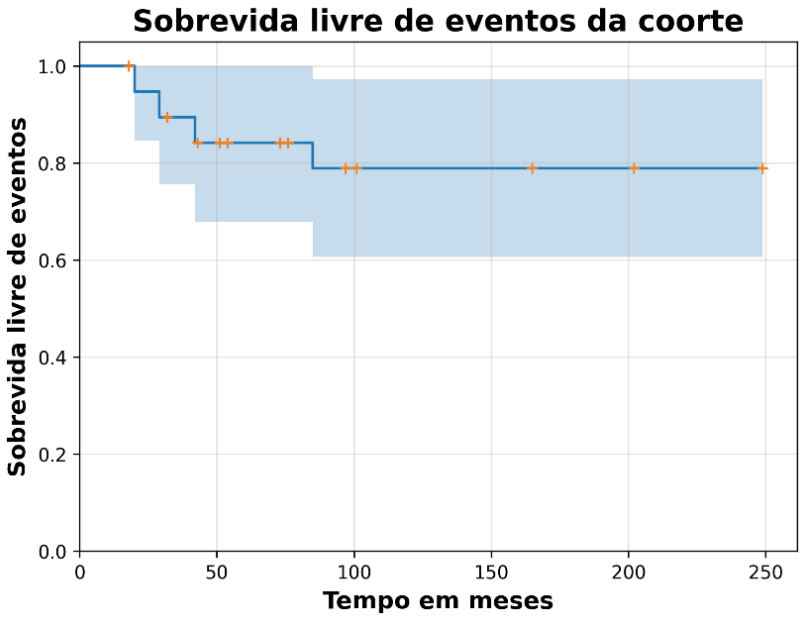


Legenda: Curva de Kaplan–Meier demonstrando a sobrevida global dos pacientes incluídos no estudo ao longo do período de acompanhamento. Fonte: Elaborado pelo autor, 2026.

A sobrevida livre de eventos, considerando progressão, falha terapêutica ou intolerância como desfechos, foi estimada pelo método de Kaplan–Meier, considerando o tempo desde a gestação até a ocorrência do evento. Foram incluídas as 19 pacientes, com seguimento máximo de 249 meses. Durante o período de acompanhamento, ocorreram quatro eventos, registrados aos 20, 29, 42 e 85 meses após a gestação (Figura 12).

Foram registrados dois casos de progressão aos 20 e 29 meses, caracterizando eventos precoces em pacientes diagnosticadas entre 2002-2012. Os dois casos de falha, ocorridos aos 42 e 85 meses após a gestação, referem-se, respectivamente, a uma paciente com perfil de resposta lenta à terapia e a um caso de má adesão e eventual abandono do tratamento.

Figura 12 – Análise de sobrevida livre de eventos das pacientes gestantes com LMC.



Legenda: Curva de Kaplan–Meier demonstrando a sobrevida livre de eventos dos pacientes incluídos no estudo ao longo do período de acompanhamento. Fonte: Elaborado pelo autor, 2026.

Após o evento ocorrido aos 85 meses, a sobrevida estimada foi de 70,7% permanecendo estável até o final do seguimento. A mediana de sobrevida livre de eventos não foi alcançada, uma vez que a probabilidade acumulada permaneceu acima de 50% durante todo o período analisado.

6. DISCUSSÃO

A ocorrência de gravidez durante a LMC é considerada rara, uma vez que a doença acomete predominantemente indivíduos entre a quarta e a sexta década de vida (Nomura, *et al.*, 2011), e as pacientes são tradicionalmente orientadas a evitar a gestação durante o tratamento com ITQ (Apperley *et al.*, 2025). Apesar da idade descrita para pacientes com LMC, observa-se um diagnóstico cada vez mais frequente em pacientes mais jovens, inclusive em idade reprodutiva (Hasford *et al.*, 2011). Além disso, a elevada eficácia dos ITQ no controle da doença possibilitou maior sobrevida e qualidade de vida, permitindo que muitas pacientes planejem uma vida normal, o que inclui o desejo de engravidar (Milojkovic; Apperley, 2014).

Estima-se que a LMC na gravidez ocorra com uma incidência anual de 1 a 2 casos por 100.000 gestações e represente até 10% das leucemias associadas à gravidez (Milojkovic; Apperley, 2014). Embora a gestação em si não seja considerada um fator que impacte o desfecho da doença, a exposição aos ITQ pode estar associada a desfechos fetais adversos, enquanto existe a preocupação de que a ausência de terapia possa afetar negativamente o

desfecho materno em relação à leucemia (Dinu *et al*., 2025). Além disso, o médico assistente, por vezes, depara-se com questões delicadas relacionadas a considerações culturais, éticas e psicossociais (Assi *et al*., 2020).

Diante desse cenário, torna-se relevante compreender além dos aspectos clínicos da LMC associada à gestação, o perfil epidemiológico das pacientes acometidas, uma vez que características sociodemográficas podem influenciar as decisões das pacientes, bem como a tomada de decisão terapêutica e o acompanhamento clínico (Abruzzese et al., 2023).

A presente coorte compreendeu 19 pacientes e 26 gestações, evidenciando a raridade da gravidez em mulheres com LMC. No cenário internacional, destaca-se o maior registro proveniente de um estudo multicêntrico da European LeukemiaNet, que incluiu aproximadamente 299 mulheres e cerca de 400 gestações, constituindo a mais ampla casuística disponível (Chelysheva *et al.*, 2024). Em âmbito nacional, o estudo de Moura *et al*. (2019) apresenta tamanho amostral comparável ao desta pesquisa, ao descrever 10 gestações em 7 pacientes, também caracterizando uma série institucional de centro único, com perfil clínico e desfechos semelhantes.

No presente estudo, observou-se que as pacientes acometidas apresentavam, em sua maioria, ensino médio completo. Esse achado está em consonância com dados do Censo brasileiro de 2022, que apontam maior nível de instrução entre as mulheres (IBGE, 2023). A escolaridade constitui um importante determinante social da saúde, podendo favorecer melhor compreensão do processo saúde-doença, reconhecimento mais precoce de sinais e sintomas e maior adesão ao acompanhamento clínico (Oscalices *et al*., 2019; Nutbeam; Lloyd, 2020).

Em relação à etnia, observou-se predomínio de indivíduos registrados como pardos, correspondendo a 100% dos casos analisados. Esse achado difere da literatura, que descreve que a maioria dos casos de LMC é diagnosticada em indivíduos não-hispânicos brancos, refletindo fatores socioeconômicos associados ao acesso à saúde, mais do que diferenças biológicas intrínsecas entre grupos raciais (Styles, 2016; Mukhtiar *et al*., 2024).

A predominância de mulheres casadas entre aquelas que engravidaram durante o tratamento sugere a influência de fatores sociais, econômicos e culturais na decisão reprodutiva, especialmente em países em desenvolvimento (Sahu *at al*., 2017). O casamento pode estar associado a maior suporte emocional, estabilidade e normas sociais que valorizam

a maternidade, além de envolver a influência do parceiro na decisão de gestar. Adicionalmente, fatores relacionados à paciente, como idade, paridade e contexto familiar, devem ser considerados, uma vez que envolvem questões psicofisiológicas e emocionais que impactam tanto o seguimento clínico quanto as escolhas terapêuticas durante a gestação (Abruzzese *et al*., 2016; Abruzzese *et al*., 2022; Qiu *et al*., 2023).

A idade média ao diagnóstico da leucemia mieloide crônica foi de 27 anos, evidenciando uma população mais jovem do que a tradicionalmente descrita na literatura. Esse achado é consistente com estudos realizados em países em desenvolvimento (Mendizabal; Younes; Levine, 2015; Bhowmik *et al*., 2026), nos quais a LMC tende a ser diagnosticada em idades mais precoces, possivelmente em decorrência de diferenças demográficas, genéticas e da maior proporção de população jovem (Dou *et al*., 2019; Bhattacharjee *et al*., 2023). Em mulheres em idade reprodutiva, esse dado assume especial relevância, considerando as implicações terapêuticas e reprodutivas associadas ao diagnóstico da doença.

A avaliação dos escores prognósticos no momento do diagnóstico demonstrou predomínio de pacientes classificadas como baixo risco segundo o escore de Sokal e Hasford. Achados semelhantes são descritos em séries contemporâneas, nas quais a maior proporção de pacientes apresenta baixo risco ao diagnóstico, especialmente em populações diagnosticadas precocemente, reforçando o perfil prognóstico favorável (Bhattacharyya *et al*., 2023; Aijaz *et al*., 2020).

Em relação aos escores mais recentes, como o EUTOS e o ELTS, observou-se também uma predominância de pacientes classificadas como baixo risco. Esses resultados estão em consonância com dados da literatura, que demonstram que escores baseados em parâmetros mais modernos tendem a classificar um maior número de pacientes em categorias de menor risco, sobretudo em populações tratadas e diagnosticadas na era dos inibidores de tirosina quinase (Millot *et al*., 2017; Sato *et al*., 2020). O escore ELTS, em particular, tem sido apontado como um dos mais adequados para estimar mortalidade relacionada à LMC, e o predomínio de baixo risco nesse escore sugere prognóstico global favorável ao diagnóstico (Pfirrmann *et al*., 2020; Chowdhury *et al*., 2025).

Quanto às manifestações clínicas e laboratoriais iniciais, observou-se elevada frequência de hiperleucocitose, achado clássico da LMC ao diagnóstico e amplamente descrito na literatura (Eden; Coviello, 2023; Jabbour; Kantarjian, 2024). A presença de plaquetose em

cerca de um terço das pacientes também está de acordo com séries clínicas, nas quais a trombocitose é um achado frequente (Findakly; Arslan, 2020; Rinaldi; Winston, 2023). A esplenomegalia foi identificada em aproximadamente 32% dos casos, percentual inferior ao descrito em alguns estudos, nos quais essa manifestação era observada em até metade dos pacientes (Granatowicz *et al.*, 2015; Arnestina; Kaur; John, 2025). Essa diferença pode refletir diagnósticos mais precoces, antes do desenvolvimento de manifestações clínicas exuberantes, além de maior acesso a exames laboratoriais de rotina.

A idade média das pacientes ao engravidar foi de 31 anos, compatível com a faixa etária reprodutiva descrita na literatura para mulheres com LMC. Estudos observacionais mostram que o diagnóstico da LMC ocorre muitas vezes em mulheres jovens, antes mesmo da conclusão do planejamento reprodutivo, o que torna a discussão sobre fertilidade e gestação um aspecto central do manejo clínico (Castillo, *et al*., 2022; Zu *et al*., 2024). A predominância de gestações não planejadas (88%) observada nesta coorte é consistente com dados prévios, que apontam para a ocorrência frequente de concepções inesperadas durante o uso de ITQ, possivelmente relacionada à percepção de estabilidade da doença ou à falta de aconselhamento reprodutivo (Zhou *et al*., 2013; Kondo *et al*., 2025).

A confirmação da gestação ocorreu majoritariamente no primeiro trimestre (88%), achado semelhante ao descrito em outras séries, nas quais o diagnóstico precoce da gravidez está frequentemente associado à interrupção imediata do ITQ (Zhou *et al*., 2013; Abruzzese *et al*., 2020). A identificação precoce é particularmente relevante, uma vez que a exposição embrionária aos ITQ no primeiro trimestre está associada a maior risco de malformações congênitas, conforme amplamente documentado (Jiang et al., 2012; Barkoulas, Hall, 2018).

Observou-se que a maioria das pacientes estava em sua primeira gestação (69%), o que está em consonância com relatos da literatura que descrevem uma menor multiparidade em mulheres com LMC, possivelmente relacionada e às preocupações com a segurança fetal e às recomendações médicas para adiamento da gravidez (Kondo *et al.*, 2025). Além disso, uma proporção significativa das pacientes apresentava tempo prolongado de tratamento antes da gestação. Esse dado é relevante, pois períodos mais longos de tratamento estão associados a respostas moleculares mais profundas, o que pode permitir maior segurança na suspensão temporária do ITQ durante a gravidez (Dou *et al.*, 2019; Abruzzese; Chelysheva, 2026).

O imatinibe foi o inibidor de tirosina quinase (ITQ) mais utilizado antes da gestação (76%), refletindo seu papel histórico como terapia de primeira linha no tratamento da LMC e sua ampla disponibilidade. No contexto brasileiro, essa predominância também está alinhada às recomendações do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da LMC do Ministério da Saúde, que estabelece o imatinibe como tratamento inicial de escolha para pacientes em fase crônica, especialmente no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) (Brasil, 2020). A exposição mediana aos ITQ até o conhecimento da gestação foi de 7 semanas. Esse curto período de exposição reflete a recomendação de interrupção ao primeiro teste positivo de gravidez (Abruzzese et al., 2023; Apperley *et al*., 2025).

Em relação ao status da doença no momento da confirmação da gestação, observou-se que a maioria das pacientes ainda não apresentava resposta molecular maior. Esse achado difere do cenário ideal descrito na literatura, no qual a concepção é preferencialmente planejada após a obtenção de respostas moleculares sustentadas, condição associada a maior probabilidade de manutenção do controle da doença durante a suspensão temporária do inibidor de tirosina quinase ao longo da gestação (Pavlovsky, Giere, Van Thillo, 2012; Etienne *et al*., 2013; Dulucq; Mahon, 2016).

Na presente casuística, observou-se que a maioria das pacientes permaneceu sem terapia específica durante a gestação, enquanto onze delas realizaram alguma intervenção terapêutica, predominantemente com hidroxiureia (n=9) e, em menor frequência, interferon-α (n=3) e nilotinibe (n=1). O interferon alfa é considerado uma alternativa mais segura para o tratamento da leucemia mieloide crônica durante a gravidez, embora apresente ação mais lenta na obtenção da citorredução e menor eficácia quando comparado aos ITQs. Entretanto, o desabastecimento global desse medicamento, associado à descontinuação de sua produção, tem limitado seu acesso, representando um desafio adicional para o manejo clínico dessas pacientes (Balsat *et al*., 2018; Chelysheva *et al*., 2024; Haddad *et al*., 2025). A hidroxiureia, embora não seja teratogênica, pode aumentar o risco de aborto espontâneo e baixo peso ao nascer, no entanto ainda é utilizada em situações de necessidade de controle hematológico rápido (Kroner *et al*., 2022; Haddad *et al*., 2025; Al Sulaimani *et al*., 2025).

O imatinibe tem sido associado a um risco aumentado de malformações congênitas quando usado no primeiro trimestre; no entanto, evidências crescentes apoiam sua segurança no segundo e terceiro trimestres (Castillo *et al*., 2022; Tala Najdi *et al*., 2024). Semelhante ao imatinibe, o nilotinibe apresenta transferência placentária limitada, sem relatos de

malformações congênitas até o momento em mulheres que o receberam mais tarde na gravidez (Jovelet *et al.*, 2015; Chelysheva *et a*l., 2017). O dasatinibe, por sua vez, é formalmente contraindicado devido à sua alta associação com anomalias congênitas e hidropisia fetal (Berveiller *et al.*, 2012; Cortes *et al.*, 2015). Embora não tenham sido relatadas malformações congênitas com o uso asciminibe, os dados ainda são limitados e seu uso não é recomendado (Haddad *et al*., 2025).

Em relação aos desfechos gestacionais, a taxa de nascidos vivos foi elevada (76%). Esses resultados são comparáveis aos descritos em séries contemporâneas de pacientes com LMC na era dos ITQ, nas quais a maioria das gestações evolui com desfecho favorável quando há acompanhamento e monitoramento molecular rigoroso (Assi *et al*., 2021; Chelysheva *et al*., 2024). A taxa de prematuridade (25%) observada neste estudo encontra-se dentro da faixa relatada na literatura, que varia entre 20–35%, frequentemente associada a decisões obstétricas eletivas ou complicações maternas (Abruzzese *et al*., 2016; Assi et al., 2021).

Observou-se predominância de parto cesáreo (80%), percentual superior ao recomendado. Esse achado deve ser interpretado com base no contexto epidemiológico atual, no qual se verifica aumento expressivo das taxas de cesariana tanto globalmente quanto no Brasil (Pires; Leal; Silva, 2025). No país, a proporção de cesarianas situa-se em torno de 55–57% dos nascimentos, muito acima da recomendação da OMS (10–15%) (Organização Mundial da Saúde, 2015). Esse cenário reflete uma “cultura da cesariana” no país, associada a fatores assistenciais, organizacionais e médicos, como maior vigilância obstétrica, conveniência e modelo de assistência ao parto (Dias *et al*., 2022; Pereira *et al*., 2024). Assim, embora estudos demonstrem aumento das taxas de cesariana em gestantes com LMC, possivelmente relacionado à doença de base e à maior cautela clínica, a elevada frequência observada também acompanha a tendência já estabelecida na população geral brasileira, não havendo contraindicação formal ao parto vaginal em pacientes clinicamente estáveis (Chelysheva *et al*., 2018; Assi *et al*., 2021).

A idade média gestacional ao parto foi de 37 semanas, com peso neonatal mediano de 2,80 kg, valores compatíveis com desfechos neonatais de outros estudos (De Moura et al., 2018; Chelysheva *et al.*, 2024). A taxa de complicações fetais/neonatais de 25% sugere que, quando a exposição os ITQ é interrompida precocemente**,** sobretudo nas primeiras semanas de gestação, o risco de malformações tende a ser reduzido, com relatos de desfechos favoráveis em parte significativa dos casos (Cortes *et al.*, 2015; Dinsmoor *et al*., 2023). Além disso, é

importante distinguir entre malformações estruturais maiores e complicações neonatais de menor gravidade ou transitórias (Cortes *et al*., 2015; Grubesa Raguz *et al*., 2024). Em nossa análise, somente a recém nascida que desenvolveu retinopatia da prematuridade precisou realizar tratamento para correção da condição. Os outros relatos foram de caráter transitório.

Embora o plano inicial fosse retomar a terapia após o parto, apenas 31% das pacientes reiniciaram o ITQ nesse período, principalmente devido a questões relacionadas à amamentação, ao desabastecimento de medicamentos ou mesmo ao abandono do tratamento. Esse resultado contrasta com as recomendações internacionais, que orientam a retomada precoce do ITQ no pós-parto para prevenir a perda de resposta molecular, especialmente em pacientes que não apresentavam resposta molecular profunda sustentada antes da gestação (Kondo *et al*., 2025; Robertson; Buckton; Apperley, 2023; Apperley *et al.*, 2025).

No que se refere à amamentação, diretrizes internacionais geralmente não a recomendam durante o uso de ITQ, devido à excreção dessas drogas no leite materno e ao potencial risco de toxicidade para o lactente (Apperley *et al*., 2025). Assim, em muitos casos, orienta-se a suspensão do aleitamento para permitir a retomada segura e precoce do tratamento. Alternativamente, em situações selecionadas, pode-se considerar um período curto de amamentação com monitoramento rigoroso da doença, especialmente em pacientes com resposta molecular estável, embora essa conduta deva ser individualizada (Cliquet *et al*., 2016; Chelysheva *et al*. 2018).

Além disso, o desabastecimento de ITQ no Brasil representa um desafio adicional na prática clínica, particularmente no sistema público de saúde. Interrupções no fornecimento de medicamentos como imatinibe, dasatinibe e nilotinibe já foram relatadas em diferentes períodos, podendo levar a atrasos na reintrodução da terapia e impactar negativamente o controle da doença, especialmente em situações críticas como o pós-parto, quando a retomada do tratamento é fundamental para a manutenção da resposta molecular (Andrade *et al*., 2024; Amaral *et al*., 2025).

A gestação em pacientes com LMC permanece um cenário clínico desafiador, sobretudo em razão da necessidade frequente de suspensão dos ITQ e do impacto dessa interrupção sobre o controle molecular da doença (Saleh *et al*., 2014). A redução significativa da resposta molecular observada no período pós-gestacional imediato confirma que a retirada

do ITQ está associada à instabilidade da resposta, fenômeno descrito na literatura internacional (Rousselot *et al.*, 2014; Lee et al., 2018; Chelysheva et al., 2018).

Estudos de registros europeus e asiáticos demonstram que entre 40% e 60% das pacientes perdem resposta molecular durante a gestação quando o ITQ é interrompido, especialmente aquelas que não apresentavam resposta molecular profunda sustentada antes da concepção (Saussele *et al.*, 2018; Lassica *et al.*, 2019; Zu, Yingling *et al.*, 2024). Nesse contexto, os resultados desta coorte são consistentes com esses dados, particularmente considerando que mais da metade das pacientes não se encontrava em resposta molecular ótima antes da gravidez. Isso sugere que o impacto da gestação não deve ser analisado isoladamente, mas sim à luz do status molecular prévio, que constitui o principal determinante do comportamento da doença durante a suspensão terapêutica (Zhao *et al.*, 2018).

A associação significativa entre presença prévia de resposta molecular maior ou profunda e manutenção ou recuperação subsequente da resposta após o parto reforça esse entendimento. A literatura sobre interrupção planejada do ITQ em protocolos de remissão livre de tratamento demonstra de maneira consistente que a profundidade e, sobretudo, a duração da resposta molecular são os fatores prognósticos mais relevantes para estabilidade da doença após retirada do tratamento (Saugues *et al.*, 2024; Iurlo *et al.*, 2026). Pacientes com RMP sustentada por pelo menos dois anos apresentam maior probabilidade de manter controle molecular ou recuperar rapidamente a resposta após reintrodução do ITQ (Shah *et al.*, 2019; Inzoli *et al.*, 2022; Li, Yan *et al.*, 2024). Os dados aqui observados reproduzem esse padrão, ainda que no contexto específico da gestação, indicando que os princípios biológicos que regem a TFR parecem igualmente aplicáveis à suspensão terapêutica motivada por gravidez.

Embora a taxa de recuperação de resposta molecular após reintrodução do ITQ tenha sido significativa, ela foi inferior à descrita em algumas séries internacionais, nas quais a restauração ultrapassa 70–80% dos casos (Ross *et al.*, 2013; Etienne *et al.*, 2016; Saussele *et al.*, 2018). Essa diferença pode refletir características específicas da coorte, como heterogeneidade no tempo de tratamento prévio, variações no acesso a ITQ de segunda geração e inclusão de pacientes diagnosticadas em períodos anteriores à consolidação das estratégias atuais de monitorização molecular. Além disso, o tempo médio prolongado de suspensão do ITQ pode ter contribuído para maior instabilidade molecular em parte das pacientes, ainda que o tempo de interrupção isoladamente não tenha se mostrado estatisticamente associado à recuperação da resposta (Hochhaus *et al.*, 2017; Inzoli *et al.*, 2022).

Outro aspecto relevante é a ausência de associação significativa entre tempo total de tratamento superior a três anos e manutenção da resposta molecular. Embora alguns estudos sugiram que maior duração de exposição ao ITQ esteja relacionada à maior estabilidade da resposta, evidências mais recentes indicam que a qualidade da resposta (profundidade e sustentação) é mais determinante do que o tempo absoluto de tratamento (Kim *et al*., 2021; Bruzzese *et al.*, 2025).

Observou-se uma taxa de sobrevida global de 88,0% e de sobrevida livre de eventos de 70,7% entre pacientes com LMC que engravidaram e necessitaram suspender o tratamento. Esses resultados são comparáveis aos descritos na literatura para a população geral de pacientes com LMC em fase crônica, na qual a SG varia entre 85% e 95% em longo prazo, especialmente após a introdução dos ITQs, enquanto a SLE costuma situar-se entre 70% e 90%, dependendo do tempo de seguimento e dos critérios utilizados para definição de eventos (Ohnishi *et al*., 2012; Hochhaus et al., 2017; Bower et al., 2016; Gugliotta *et al*., 2022). Apesar da interrupção terapêutica durante a gestação, a SG semelhante sugere que a gravidez, quando cuidadosamente monitorada, não compromete significativamente o prognóstico global dessas pacientes.

A baixa taxa de progressão e o número limitado de óbitos observados estão alinhados com a evolução histórica da LMC na era ITQs, período em que a expectativa de vida das pacientes tratadas adequadamente passou a se aproximar da população geral (Hehlmann et al., 2014; Specchia et al., 2021). Observou-se que os dois únicos casos de óbitos pela doença ocorreu em pacientes diagnosticadas antes da década de 2010, o que sugere um impacto temporal relacionado à menor disponibilidade e ao acesso ainda limitado às terapias mais eficazes, bem como à ausência de monitorização molecular padronizada nesse período (Al-Kali *et al*., 2010; Kantarjian *et al*., 2012). A disponibilização mais ampla e consolidada dos ITQs, associada à implementação de protocolos clínicos bem definidos e à produção nacional para atender à demanda de primeira linha, ocorreu progressivamente ao longo da década de 2010. Esse padrão é consistente com dados populacionais que demonstram melhora da sobrevida nas últimas duas décadas (Hochhaus et al., 2017; Chelysheva et al., 2024).

A sobrevida livre de eventos de 70,7% ao final do seguimento reforça que, embora a gestação possa implicar instabilidade molecular transitória, ela não parece associar-se a aumento expressivo do risco de progressão para fases avançadas quando há acompanhamento especializado. A SLE discretamente inferior pode refletir a maior frequência de perda de resposta hematológica ou molecular durante o período de suspensão dos ITQs, achado também

descrito em estudos que avaliaram a descontinuação temporária do tratamento por motivos reprodutivos (Assi *et al*., 2013; Abruzzese *et al*., 2014). Estudos multicêntricos adicionais relatam que a progressão durante a gestação é rara, ocorrendo predominantemente em pacientes que não apresentavam resposta citogenética ou molecular adequada antes da concepção (Chelysheva *et al.*, 2018; Abruzzese *et al.*, 2020), reforçando a importância do planejamento reprodutivo em pacientes com resposta molecular profunda sustentada.

Do ponto de vista clínico, os resultados reforçam recomendações atuais de que a gestação seja idealmente planejada após obtenção de RMP sustentada por pelo menos dois anos, estratégia que parece aumentar a probabilidade de manutenção ou rápida recuperação da resposta após o parto (Wang *et al*., 2022; Tala Najdi *et al.,* 2024). Além disso, evidenciam a importância do monitoramento molecular frequente durante e após a gestação, permitindo reintrodução precoce do ITQ quando necessário (Hochhaus *et al.,* 2020).

Em síntese, os dados deste estudo confirmam que a gestação está associada a perda transitória de resposta molecular em algumas pacientes com LMC, porém a maioria recupera controle da doença após reintrodução do ITQ, especialmente aquelas com resposta molecular profunda sustentada previamente. Esses achados convergem com a literatura internacional e reforçam a necessidade de planejamento reprodutivo individualizado, baseado no perfil molecular da paciente e em acompanhamento hematológico rigoroso (Etienne *et al*., 2013; Abruzzese *et al*., 2016; Dou *et al*., 2019).

É importante reconhecer que o tamanho amostral limitado impõe restrições à generalização dos achados. Contudo, considerando a baixa incidência de gestação em pacientes com LMC e a escassez de dados nacionais sobre o tema, esta análise contribui de forma relevante para a compreensão do impacto reprodutivo na prática clínica.

Diante disso, reforça-se a necessidade de estudos prospectivos, com maior número de pacientes e acompanhamento padronizado, a fim de confirmar os fatores associados à manutenção e à recuperação da resposta após a gestação. A criação de registros nacionais específicos sobre leucemia mieloide crônica e gravidez também se mostra estratégica, especialmente em países de baixa e média renda, permitindo ampliar o conhecimento e viabilizar comparações mais consistentes com dados internacionais.

Por fim, os resultados apontam para a importância de estruturar um modelo assistencial integrado para mulheres em idade reprodutiva com leucemia mieloide crônica, com a formação de um grupo multidisciplinar envolvendo hematologistas e obstetras, em articulação entre o ambulatório do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará e os serviços da Maternidade Escola. Essa abordagem favorece o planejamento reprodutivo seguro, o manejo individualizado durante a gestação e o puerpério, além de possibilitar acompanhamento contínuo e vigilância ativa, contribuindo para melhores desfechos maternos e fetais.

7. CONCLUSÃO

Este estudo permitiu avaliar de forma abrangente a evolução clínica e os desfechos da leucemia mieloide crônica em mulheres que vivenciaram gestação durante o acompanhamento em um centro hematológico de referência no Ceará. Foi possível caracterizar o perfil sociodemográfico, clínico e terapêutico das pacientes, evidenciando heterogeneidade quanto ao status molecular pré-gestacional. Observou-se que a suspensão do inibidor de tirosina quinase durante a gestação esteve associada à perda significativa de resposta molecular; contudo, parcela expressiva das pacientes recuperou a resposta após a reintrodução do tratamento. A presença prévia de resposta molecular maior ou profunda, especialmente quando sustentada por período prolongado, mostrou-se fator relevante tanto para manutenção desta resposta, quanto para recuperação da mesma no momento pós gestacional. Os desfechos clínicos, incluindo progressão, falha terapêutica e óbito, foram pouco frequentes, sugerindo que, quando a gestação ocorre dentro de critérios considerados ideais, ela pode ser conduzida com segurança. Esses achados podem contribuir para nortear a prática clínica, especialmente no que se refere ao planejamento reprodutivo e ao manejo individualizado de mulheres com LMC em idade fértil.

REFERÊNCIAS

ABRUZZESE, Elisabetta. et al. Management of pregnant chronic myeloid leukemia patients. **Expert Review of Hematology**, v. 9, n. 8, p. 781–791, 7 jul. 2016.

ABRUZZESE, Elisabetta *et al*. Tyrosine kinase inhibitors and pregnancy in chronic myeloid leukemia: opinion, evidence, and recommendations. **Therapeutic Advances in Hematology**, v. 11, jan. 2020.

ABRUZZESE, Elisabetta *et al*. Chronic Myeloid Leukemia and Pregnancy: When Dreams Meet Reality. State of the Art, Management and Outcome of 41 Cases, Nilotinib Placental Transfer. **Journal of Clinical Medicine,** v. 11, n. 7, p. 1801–1801, 24 mar. 2022.

ABRUZZESE, Elisabetta *et al*. SOHO State of the Art Updates and Next Questions: Chronic Myeloid Leukemia and Pregnancy: "Per Aspera Ad Astra". **Clinical Lymphoma Myeloma & Leukemia**, v. 24, n. 4, p. 214–223, 12 dez. 2023.

ABRUZZESE, Elisabetta; CHELYSHEVA, Ekaterina. How I manage chronic myeloid leukemia during pregnancy. **Blood**, v. 147, n. 4, p. 347–356, 22 jan. 2026.

AIJAZ, Javeria *et al*. Risk Stratification of Chronic Myeloid Leukemia According to Different Prognostic Scores. **Cureus**, 20 mar. 2020.

ALIZADEH, H. *et al*. Outcome of pregnancy in chronic myeloid leukaemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: Short report from a single centre. **Leukemia Research**, v. 39, n. 1, p. 47–51, 18 out. 2014.

AL-KALI, A *et al*. Current event-free survival after sequential tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic myeloid leukemia. **Cancer**, v. 117, n. 2, p. 327–335, 15 set. 2010.

AL SULAIMANI, Ruqaiya *et al*. Safety of Hydroxyurea in Pregnancy: A Systematic Review of the Literature. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada**, v. 47, n. 7, p. 102924, jul. 2025.

AMARAL, K M *et al*. Manejo de gestantes com leucemia mieloide crônica em uso de inibidores de tirosinoquinase: experiência de um centro público brasileiro. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 47, p. 104440, out. 2025.

ANDRADE, J *et al*. Avaliação de resultados de interrupção do tratamento com imatinibe em pacientes com leucemia mieloide crônica em um hospital público de referência em oncologia da região do ABC São Paulo. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 46, p. S462-S463, out. 2024.

ANKATHIL, Ravindran *et al*. Clinical implications of conventional cytogenetics, fluorescence in situ hybridization (FISH) and molecular testing in chronic myeloid leukaemia patients in the tyrosine kinase inhibitor era - A review. **Malays J Pathol**, v. 42, n. 3, p. 307–321, 2020.

ANTUNES, Murilo *et al*. Ocorrência de Múltiplas Neoplasias em Paciente Portador de Leucemia Mieloide Crônica: Relato de Caso. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 58, n. 2, p. 251–255, 29 jun. 2012.

APPERLEY, Jane. Chronic myeloid leukaemia. **The Lancet**, v. 385, n. 9976, p. 1447–1459, 5 dez. 2014.

APPERLEY, Jane *et al*. 2025 European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. **Leukemia**, v. 39, n. 8, p. 1797–1813, 11 jul. 2025.

ARBER, Daniel *et al*. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. **Blood**, v. 127, n. 20, p. 2391–2405, 12 abr. 2016.

ARBER, Daniel *et al*. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. **Blood**, v. 140, n. 11, p. 1200–1228, 29 jun. 2022.

ARNESTINA, Sarah; KAUR, Rupinder; JOHN, Joseph. Clinicohematological Spectrum of Chronic Myeloid Leukemia: A Cross-Sectional Study From a Tertiary Care Hospital in North India. **Cureus**, 24 jun. 2025.

ASSI, Rita *et al*. Management of chronic myeloid leukemia during pregnancy among patients treated with a tyrosine kinase inhibitor: a single-Center experience. Leukemia & lymphoma/Leukemia and lymphoma, v. 62, n. 4, p. 909–917, 7 dez. 2020.

BACCARANI, Michele *et al*. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. **Blood**, v. 122, n. 6, p. 872–884, 27 jun. 2013.

BACCARANI, Michele *et al*. The proportion of different BCR-ABL1 transcript types in chronic myeloid leukemia. An international overview. **Leukemia**, v. 33, n. 5, p. 1173–1183, 23 jan. 2019.

BALSAT, Marie *et al*. Successful pregnancies in patients with BCR-ABL-positive leukemias treated with interferon-alpha therapy during the tyrosine kinase inhibitors era. **European Journal of Haematology**, v. 101, n. 6, p. 774–780, 8 out. 2018.

BARKOULAS, Theodora; HALL, Phillip. Experience with dasatinib and nilotinib use in pregnancy. **Journal of Oncology Pharmacy Practice**, v. 24, n. 2, p. 121–128, 17 fev. 2017.

BARNES, David; MELO, Junia. Cytogenetic and Molecular Genetic Aspects of Chronic Myeloid Leukaemia. **Acta Haematologica**, v. 108, n. 4, p. 180–202, 1 jan. 2002.

BAUER, Stephanie; ROMVARI, Edie. Interpreting Molecular Monitoring Results and International Standardization in Chronic Myeloid Leukemia. **Journal of the Advanced Practitioner in Oncology**, v. 3, n. 3, 1 jun. 2012.

BAVARO, Luana *et al*. Mechanisms of Disease Progression and Resistance to Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy in Chronic Myeloid Leukemia: An Update. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 24, p. 6141–6141, 5 dez. 2019.

BENCHIKH, Sara *et al*. Chromosome Abnormalities Related to Reproductive and Sexual Development Disorders: A 5-Year Retrospective Study. **BioMed Research International**, v. 2021, p. 1–11, 5 maio 2021.

BENNOUR, Ayda; SAAD, Ali; SENNANA, Halima. Chronic myeloid leukemia: Relevance of cytogenetic and molecular assays. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 97, p. 263–274, 29 ago. 2015.

BERMAN, E; DRUKER, B.; BURWICK, R. Chronic Myelogenous Leukemia: Pregnancy in the Era of Stopping Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy. **Journal of Clinical Oncology**, v. 36, n. 12, p. 1250–1256, 15 fev. 2018.

BERMAN, Ellin Family Planning and Pregnancy in Patients with Chronic Myeloid Leukemia. **Current Hematologic Malignancy Reports**, v. 18, n. 2, p. 33–39, 10 fev. 2023.

BERVEILLER, Paul *et al*. A dramatic fetal outcome following transplacental transfer of dasatinib. **Anti-Cancer Drugs**, v. 23, n. 7, p. 754–757, ago. 2012.

BEWERSDORF, Jan Philipp; ZEIDAN, Amer. Hyperleukocytosis and Leukostasis in Acute Myeloid Leukemia: Can a Better Understanding of the Underlying Molecular Pathophysiology Lead to Novel Treatments? **Cells**, v. 9, n. 10, p. 2310, 17 out. 2020.

BHATTACHARJEE, Urmimala *et al*. Pregnancy and long-term outcomes of female patients with chronic myeloid leukemia on tyrosine kinase inhibitors who experienced unplanned pregnancies. **Leukemia Research**, v. 133, p. 107367–107367, 2 ago. 2023.

BHATTACHARJEE, Urmimala *et a*l. Maternal and Foetal Outcomes of Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia During Pregnancy and its Long-Term Impact. **Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion**, v. 40, n. 4, p. 687–693, 5 abr. 2024.

BHOWMIK, Manasi *et al*. Hematological, clinical, cytogenetic and molecular profiles of confirmed chronic myeloid leukemia patients at presentation at a regional cancer centre of North Eastern India: a cross-sectional study. **International Journal of Pharmacy Research & Technology (IJPRT)**, v. 16, n. 1, p. 630–635, 2026.

BOLLMANN, Patrícia; GIGLIO, Auro Del. Chronic myeloid leukemia: past, present, future. **Einstein (São Paulo)**, v. 9, n. 2, p. 236–243, 1 jun. 2011.

BORTOLHEIRO, Teresa Cristina; CHIATTONE, Carlos. Leucemia Mielóide Crônica: história natural e classificação. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 30, 1 abr. 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS. Tabnet. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet/. Acesso em: 23 dez. 2024.

BRECCIA, Massimo *et al*. Eutos long-term survival score discriminates different Sokal score categories in chronic myeloid leukemia patients, showing better survival prediction. Analysis of the GIMEMA CML observational study. **Leukemia**, v. 35, n. 6, p. 1814–1816, 17 maio 2021.

BRUZZESE, Antonella *et al*. Treatment-Free Remission in Chronic Myeloid Leukemia: Revisiting the “W” Questions. **European Journal Of Haematology**, v. 115, n. 3, p. 218–231, 23 jun. 2025.

CASTAGNETTI Fausto *et al*. Differences among young adults, adults and elderly chronic myeloid leukemia patients. **Annals of Oncology**, v. 26, n. 1, p. 185–192, 1 nov. 2014.

CASTAGNETTI Fausto *et al*. Long-term outcome of chronic myeloid leukemia patients treated frontline with imatinib. **Leukemia**, v. 29, n. 9, p. 1823–1831, 19 jun. 2015.

CASTILLO, Dan Ran *et al*. Outcomes of the Pregnancies with Chronic Myeloid Leukemia in the Tyrosine Kinase Inhibitor Era and Literature Review. **Hematol**. Rep. 14, 45-53, 2022.

CERVEIRA, Nuno *et al.* Discontinuation of tyrosine kinase inhibitors in CML patients in real-world clinical practice at a single institution. BMC Cancer, v. 18, n. 1, 1 dez. 2018.

CHELYSHEVA, Ekaterina *et al*. Placental transfer of tyrosine kinase inhibitors used for chronic myeloid leukemia treatment. **Leukemia & lymphoma**, v. 59, n. 3, p. 733–738, 13 jul. 2017.

CHELYSHEVA, Ekaterina *et al*. Chronic Myeloid Leukemia Diagnosed during Pregnancy: Therapy, Outcomes and Follow-up. **Blood**, v. 132, n. Supplement 1, p. 4255–4255, 29 nov. 2018.

CHELYSHEVA, Ekaterina *et al*. Chronic myeloid leukemia diagnosed in pregnancy: management and outcome of 87 patients reported to the European LeukemiaNet international registry. **Leukemia**, v. 38, n. 4, p. 788–795, 23 fev. 2024.

CHEN, K *et al*. Impact of BCR-ABL1 Transcript Type on Outcome in Chronic Myeloid Leukemia Patients Treated With Tyrosine Kinase Inhibitors: A Pairwise and Bayesian Network Meta-Analysis. **Frontiers in Oncology**, v. 12, p. 841546–841546, 10 fev. 2022.

CHEREDA, Bradley; MELO, Junia. Natural course and biology of CML. **Annals of Hematology**, v. 94, n. S2, p. 107–121, 26 mar. 2015.

CHOWDHURY, M R R *et al*. Comparison of ELTS Score with Sokal, Euro and EUTOS Scores in Risk Stratification of Patients with Chronic Myeloid Leukaemia at a Tertiary Care Hospital in Bangladesh. **Mymensingh Med J**, v. 34, n. 3, 2025.

CORTES, J. E. et al. The impact of dasatinib on pregnancy outcomes. American Journal of Hematology, v. 90, n. 12, p. 1111–1115, 8 set. 2015.

CORTES, Jorge *et al.* Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. **Journal of Clinical Oncology**, v. 34, n. 20, p. 2333–2340, 10 jul. 2016.

CROSS, N *et al*. Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia. **Leukemia**, v. 26, n. 10, p. 2172–2175, 16 abr. 2012.

CUELLAR, S *et al*. BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitors for the treatment of chronic myeloid leukemia. **Journal of Oncology Pharmacy Practice**, v. 24, n. 6, p. 433–452, 4 jun. 2017.

DEININGER, Michael *et al*. Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 18, n. 10, p. 1385–1415, out. 2020.

DE MOURA, Ariella Cássia *et al.* Management of chronic myeloid leukemia during pregnancy: a retrospective analysis at a single center. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 41, n. 2, p. 125–128, abr. 2019.

DE SOUZA, Antonio Carmino *et al*. Chronic myeloid leukemia treatment guidelines: Brazilian Association of Hematology, Hemotherapy and Cell Therapy. Brazilian Medical Association Guidelines Project - 2012. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 34, n. 5, p. 367–382, 1 jan. 2012.

DIAS, B. A. S. et al. Variações das taxas de cesariana e cesariana recorrente no Brasil segundo idade gestacional ao nascer e tipo de hospital. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 38, n. 6, 2022.

DINSMOOR, Mara *et al*. Short-term neonatal outcomes of pregnancies complicated by maternal obesity. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, v. 5, n. 4, p. 100874, abr. 2023.

DORFMAN, Luiza *et al.* The role of cytogenetics and molecular biology in the diagnosis, treatment and monitoring of patients with chronic myeloid leukemia. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 54, n. 2, 2018.

DOU, Xuelin *et al.* Planned Pregnancy in Female Patients with Chronic Myeloid Leukemia Receiving Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy. **The Oncologis**t, v. 24, n. 11, p. e1141–e1147, 11 jun. 2019.

DULUCQ, Stephanie; MAHON, Francois-Xavier. Deep molecular responses for treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. **Cancer Medicine**, v. 5, n. 9, p. 2398–2411, jul. 2016.

DULUCQ, Stephanie *et al.* Risk of molecular recurrence after tyrosine kinase inhibitor discontinuation in chronic myeloid leukaemia patients: a systematic review of literature with a meta-analysis of studies over the last ten years. **British Journal of Haematology**, v. 189, n. 3, p. 452–468, 19 fev. 2020.

EDEN, Rina; COVIELLO, Jean. Chronic Myelogenous Leukemia. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531459/>. Acesso em: 1 dez. 2024.

EFFICACE, F *et al.* Optimizing health-related quality of life in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. **Expert Review of Hematology**, v. 14, n. 3, p. 293–302, 4 mar. 2021.

ETIENNE, Gabriel *et al*. Achieving deeper molecular response is associated with a better clinical outcome in chronic myeloid leukemia patients on imatinib front-line therapy. **Haematologic**a, v. 99, n. 3, p. 458–464, 20 dez. 2013.

ETIENNE, Gabriel *et al*. Long-Term Follow-Up of the French Stop Imatinib (STIM1) Study in Patients With Chronic Myeloid Leukemia. **Journal of Clinical Oncology**, v. 35, n. 3, p. 298–305, 4 out. 2016.

FABARIUS, Alice *et al*. Impact of unbalanced minor route versus major route karyotypes at diagnosis on prognosis of CML. **Annals of Hematology**, v. 94, n. 12, p. 2015–2024, 18 set. 2015.

FERLAY J. et al. Global cancer observatory: cancer today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2020. Disponível em: https://gco.iarc.fr/today. Acesso em: 23 dez. 2024.

FINDAKLY, D; ARSLAN, W. Clinical Features and Outcomes of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Presenting With Isolated Thrombocytosis: A Systematic Review and a Case From Our Institution. **Cureus**, 23 jun. 2020.

FLYNN, K *et al*. Exploring Patient Decision Making Regarding Discontinuation of Tyrosine Kinase Inhibitors for Chronic Myeloid Leukemia. **The Oncologist**, v. 24, n. 9, p. 1253–1258, 3 abr. 2019.

FURTADO, Vanessa *et a*l. Accelerated phase chronic myeloid leukemia: evaluation of clinical criteria as predictors of survival, major cytogenetic response and progression to blast phase. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 37, n. 5, p. 341–347, 29 jul. 2015.

GANESAN, P; KUMAR, L. Chronic Myeloid Leukemia in India. **Journal of Global Oncology**, v. 3, n. 1, p. 64–71, 21 jul. 2016.

GENTHON, Alexis *et al*. Influence of major BCR-ABL1 transcript subtype on outcome in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated frontline with nilotinib. **Oncotarget**, v. 11, n. 26, p. 2560–2570, 30 jun. 2020.

GIANNAKAKI, A G *et al*. Leukemia in pregnancy: Diagnosis and therapeutic approach (Review). **Molecular and Clinical Oncology**, v. 21, n. 5, 21 ago. 2024.

GONG, Z *et al*. Clinical and prognostic significance of e1a2 BCR-ABL1 transcript subtype in chronic myeloid leukemia. **Blood Cancer Journal,** v. 7, n. 7, p. e583–e583, 14 jul. 2017.

GRANATOWICZ, Austin *et al*. An Overview and Update of Chronic Myeloid Leukemia for Primary Care Physicians. **Korean Journal of Family Medicine**, v. 36, n. 5, p. 197–197, 1 jan. 2015.

GRATWOHL, Alois; BALDOMERO, Helen; PASSWEG, Jakob. The role of hematopoietic stem cell transplantation in chronic myeloid leukemia. Annals of Hematology, v. 94, n. S2, p. 177–186, 27 mar. 2015.

GREENFIELD, Graeme *et al*. Response to Imatinib therapy is inferior for e13a2 BCR-ABL1 transcript type in comparison to e14a2 transcript type in chronic myeloid leukaemia. **BMC Hematology**, v. 19, n. 1, 2 maio 2019.

GRUBESA RAGUZ, S *et al*. Meaning and Clinical Interest of Minor Malformations and Normal Variants in Neonatology. **Balkan Journal of Medical Genetics**, v. 27, n. 1, p. 37–42, 1 jun. 2024.

GUGLIOTTA, G *et al*. Outcome of 472 Chronic Myeloid Leukemia Patients Treated with Frontline Nilotinib: A Gimema CML WP Analysis. **Blood**, v. 132, n. Supplement 1, p. 458–458, 29 nov. 2018.

GUGLIOTTA, G *et al*. Ten-Year Follow-up of Patients with Chronic Myeloid Leukemia Treated with Nilotinib in First-Line: Final Results of the Gimema CML 0307 Trial. **Blood**, v. 134, n. Supplement_1, p. 4145–4145, 13 nov. 2019.

HADDAD, Fadi *et al*. Management of Chronic Myeloid Leukemia During Pregnancy: Review of Evidence and Treatment Algorithm. **Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia**, v. 26, n. 1, p. 19–25, jan. 2025.

HANFSTEIN, Benjamin *et al*. Distinct characteristics of e13a2 versus e14a2 BCR-ABL1 driven chronic myeloid leukemia under first-line therapy with imatinib. **Haematologica**, v. 99, n. 9, p. 1441–1447, 16 maio 2014.

HASFORD, Joerg *et al*. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. **Blood**, v. 118, n. 3, p. 686–692, 3 maio 2011.

HAZNEDAROGLU, Ibrahim. Monitoring the response to tyrosine kinase inhibitor treatment in chronic myeloid leukemia (CML). **Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases**, v. 6, n. 1, 31 dez. 2013.

HEHLMANN, Rudiger *et al*. Randomized comparison of interferon α and hydroxyurea with hydroxyurea monotherapy in chronic myeloid leukemia (CML-study II): prolongation of survival by the combination of interferon α and hydroxyurea. **Leukemi**a, v. 17, n. 8, p. 1529–1537, 29 jul. 2003.

HEHLMANN, Rudiger *et al*. Deep Molecular Response Is Reached by the Majority of Patients Treated With Imatinib, Predicts Survival, and Is Achieved More Quickly by Optimized High-Dose Imatinib: Results From the Randomized CML-Study IV. **Journal of Clinical Oncology**, v. 32, n. 5, p. 415–423, 10 fev. 2014.

HEHLMANN, Rudiger *et al*. Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. **Leukemia**, v. 31, n. 11, p. 2398–2406, 14 ago. 2017.

HEHLMANN, Rudiger *et al*. Tyrosine kinase inhibitor interruptions, discontinuations and switching in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia in routine clinical practice: SIMPLICITY. American Journal of Hematology, v. 94, n. 1, p. 46–54, 6 out. 2018.

HJORTH-HANSEN, H *et al*. Dasatinib induces fast and deep responses in newly diagnosed chronic myeloid leukaemia patients in chronic phase: clinical results from a randomised phase-2 study. **European Journal of Haematology,** v. 94, n. 3, p. 243–250, 13 set. 2014.

HJORTH-HANSEN, H *et al*. Safety and efficacy of the combination of pegylated interferon-α2b and dasatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia patients. **Leukemia**, v. 30, n. 9, p. 1853–1860, 2 maio 2016.

HOCHHAUS, A *et al*. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. Leukemia, v. 30, n. 5, p. 1044–1054, 3 fev. 2016.

HOCHHAUS, A *et al*. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. New England Journal of Medicine, v. 376, n. 10, p. 917–927, 9 mar. 2017.

HOCHHAUS, A *et al*. Treatment-free remission following frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the ENESTfreedom study. **Leukemia**, v. 31, n. 7, p. 1525–1531, 20 fev. 2017.

HOCHHAUS A *et al*. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology**, v. 28, p. iv41–iv51, 5 maio 2017.

HOCHHAUS, A *et al*. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. **Leukemia**, v. 34, n. 4, p. 966–984, 3 mar. 2020.

HOCHHAUS, A *et al*. Asciminib vs bosutinib in chronic-phase chronic myeloid leukemia previously treated with at least two tyrosine kinase inhibitors: longer-term follow-up of ASCEMBL. **Leukemia**, v. 37, n. 3, p. 617–626, 30 jan. 2023.

HOFFMANN, V. S. et al. The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European Countries. Leukemia, v. 29, n. 6, p. 1336–1343, 18 mar. 2015.

HOGLUND, Martin; SANDIN, Fredrik; SIMONSSON, Bengt. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia: an update. **Annals of Hematology,** v. 94, n. S2, p. 241–247, 26 mar. 2015.

HSIEH, Ya-Ching; KIRSCHNER, Kristina; COPLAND, Mhairi. Improving outcomes in chronic myeloid leukemia through harnessing the immunological landscape. **Leukemia,** v. 35, n. 5, p. 1229–1242, 8 abr. 2021.

HUGHES, Timothy; ROSS, David. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. **Blood**, v. 128, n. 1, p. 17–23, 25 mar. 2016.

HUGHES, Timothy *et al*. Long-Term Outcomes in Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase Receiving Frontline Nilotinib Versus Imatinib: Enestnd 10-Year Analysis. **Blood**, v. 134, n. Supplement_1, p. 2924–2924, 13 nov. 2019.

IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Censo Demográfico 2022: População e Domicílios. Rio de Janeiro: IBGE, 2023. Disponível em: https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/22827-censo-demografico-2022.html?edicao=36495. Acesso em: 9 fev. 2026.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). Atlas on-line de mortalidade. Rio de Janeiro: INCA, 2020. Disponível em: https://www.inca.gov.br/ MortalidadeWeb. Acesso em: 23 dez. 2025.

INZOLI, E *et al*. Tyrosine Kinase Inhibitor discontinuation in Chronic Myeloid Leukemia: eligibility criteria and predictors of success. **American Journal of Hematology**, v. 97, n. 8, p. 1075–1085, 12 abr. 2022.

IURLO A *et al*. Second attempt to discontinue TKI after molecular relapse in patients with chronic myeloid leukemia: A real-life Italian multicenter study. **Cancer**. 2026 Feb 1;132(3):e70261.

JABBOUR, Elias *et al.* Potential mechanisms of disease progression and management of advanced-phase chronic myeloid leukemia. **Leukemia & lymphoma,** v. 55, n. 7, p. 1451–1462, 20 set. 2013.

JABBOUR, Elias; KANTARJIAN, Hagop. Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring. **American Journal of Hematology**, v. 93, n. 3, p. 442–459, 7 fev. 2018.

JABBOUR, Elias; KANTARJIAN, Hagop. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. **American Journal of Hematology**, v. 95, n. 6, p. 691–709, 2 abr. 2020.

JABBOUR, Elias; KANTARJIAN, Hagop. Chronic myeloid leukemia: 2025 update on diagnosis, therapy, and monitoring. **American Journal of Hematology**, v. 99, n. 11, p. 2191–2212, 2 ago. 2024.

JABBOUR, Elias; KANTARJIAN, Hagop. Chronic Myeloid Leukemia. **JAMA**, v. 333, n. 18, p. 1618–1618, 17 mar. 2025.

JAIN, Preetesh *et al*. Prognostic factors and survival outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in blast phase in the tyrosine kinase inhibitor era: Cohort study of 477 patients. **Cancer**, v. 123, n. 22, p. 4391–4402, 25 jul. 2017.

JIANG, Qian *et al*. Pregnancy outcome among patients with chronic myelogenous leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. **Zhonghua xueyexue zazhi,** v. 33, n. 1, 2012.

JOVELET, C *et al*. Variation in transplacental transfer of tyrosine kinase inhibitors in the human perfused cotyledon model. **Annals of Oncology**, v. 26, n. 7, p. 1500–1504, jul. 2015.

KAEHLER, M; INGOLF, C. Molecular Mechanisms of Tyrosine Kinase Inhibitor Resistance in Chronic Myeloid Leukemia. **Handbook of experimental pharmacology**, v. 280, p. 65–83, 1 jan. 2023.

KALEEM, Bushra *et al*. Chronic Myeloid Leukemia - Prognostic Value of Mutations. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention,** v. 16, n. 17, p. 7415–7423, 3 dez. 2015.

KALMANTI, L *et al*. Safety and efficacy of imatinib in CML over a period of 10 years: data from the randomized CML-study IV. **Leukemia**, v. 29, n. 5, p. 1123–1132, 13 fev. 2015.

KANG, Zhi-Jie *et al*. The Philadelphia chromosome in leukemogenesis. **Chinese Journal of Cancer,** v. 35, n. 1, 27 maio 2016.

KANTARJIAN, H *et al*. Improved survival in chronic myeloid leukemia since the introduction of imatinib therapy: a single-institution historical experience. **Blood**, v. 119, n. 9, p. 1981–1987, 1 mar. 2012.

KHAZAAL, Mahmood; HAMDAN, Farqad; AL-MAYAH, Quasim. Association of BCR/ABL transcript variants with different blood parameters and demographic features in Iraqi chronic myeloid leukemia patients. **Molecular Genetics & Genomic Medicine**, v. 7, n. 8, 17 jun. 2019.

KHOURY, Joseph *et al*. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. **Leukemia**, v. 36, n. 7, p. 1703–1719, 22 jun. 2022.

KIM, Dennis *et al*. Optimal duration of imatinib treatment/deep molecular response for treatment-free remission after imatinib discontinuation from a Canadian tyrosine kinase inhibitor discontinuation trial. **British Journal of Haematology**, v. 193, n. 4, p. 779–791, 20 abr. 2021.

KOMIC, H *et al.* Single-cell proteo-transcriptomic profiling reveals altered characteristics of stem and progenitor cells in patients receiving cytoreductive hydroxyurea in early-phase chronic myeloid leukemia. **Haematologica**, v. 110, n. 1, 14 ago. 2024.

KONDO, Takeshi *et al*. Outcomes of pregnancy in patients with chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitors. **Cancer,** v. 131, n. 1, 30 out. 2024.

KRONER, Bárbara *et al*. Pregnancy outcomes with hydroxyurea use in women with sickle cell disease. **American Journal of Hematology**, v. 97, n. 5, p. 603–612, 17 fev. 2022.

LASICA, M *et al.* The effect of tyrosine kinase inhibitor interruption and interferon use on pregnancy outcomes and long-term disease control in chronic myeloid leukemia. **Leukemia & Lymphoma**, v. 60, n. 7, p. 1796–1802, 11 jan. 2019.

LEE, Justin Pee *et a*l. Gender and ethnic differences in chronic myelogenous leukemia prognosis and treatment response: a single-institution retrospective study. **Journal of Hematology & Oncology**, v. 2, n. 1, 24 jul. 2009.

LEE, J-O *et al.* Kinetics of BCR-ABL after TKI Interruption during Pregnancy in CML: A Multinational Retrospective Analysis. **Blood**, v. 132, n. Supplement 1, p. 4263–4263, 29 nov. 2018.

LI, Yan *et al*. Successful maintenance of a sustained molecular response in CML patients receiving low-dose tyrosine kinase inhibitors. **Therapeutic Advances in Hematology**, v. 15, jan. 2024.

LISHNER, M *et al.* Hematologic Malignancies in Pregnancy: Management Guidelines From an International Consensus Meeting. **Journal of Clinical Oncology,** v. 34, n. 5, p. 501–508, 10 fev. 2016.

LUBKING, A *et al.* Allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in the TKI era: population-based data from the Swedish CML registry. **Bone Marrow Transplantation**, v. 54, n. 11, p. 1764–1774, 8 abr. 2019.

MALHOTRA, Hemant; RADICH, Jerald; GARCIA-GONZALEZ, Pat. Meeting the needs of CML patients in resource-poor countries. **Hematology**, v. 2019, n. 1, p. 433–442, 6 dez. 2019.

MARIN, A *et al*. Molecular Biology for BCR-ABL1 Quantification for Chronic Myeloid Leukemia Monitorization and Evaluation. **Archives of Cancer Biology and Therapy**, v. 2, n. 2, 29 dez. 2021.

MARTINS, Luís Felipe *et al.* Perfil Epidemiológico da Incidência de Câncer no Brasil e Regiões: Estimativas para o Triênio 2026-2028. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 72, n. 2, 3 fev. 2026.

MASSARO, F *et al*. Novel tyrosine-kinase inhibitors for the treatment of chronic myeloid leukemia: safety and efficacy. **Expert Review of Hematology**, v. 11, n. 4, p. 301–306, 13 mar. 2018.

MENDIZABAL, A; YOUNES, N; LEVINE, P. Geographic and income variations in age at diagnosis and incidence of chronic myeloid leukemia. **International Journal of Hematology**, v. 103, n. 1, p. 70–78, 7 nov. 2015.

MICHEL, Christian *et al*. Imatinib dose reduction in major molecular response of chronic myeloid leukemia: results from the German Chronic Myeloid Leukemia-Study IV. **Haematologica**, v. 104, n. 5, p. 955–962, 4 dez. 2018.

MILLOT, Frederic *et al*. Growth deceleration in children treated with imatinib for chronic myeloid leukaemia. **European Journal of Cancer**, v. 50, n. 18, p. 3206–3211, dez. 2014.

MILLOT, Frederic *et al*. Prognostic discrimination based on the EUTOS long-term survival score within the International Registry for Chronic Myeloid Leukemia in children and adolescents. **Haematologic**a, v. 102, n. 10, p. 1704–1708, 24 ago. 2017.

MILOJKOVIC, Dragana; APPERLEY, Jane. How I treat leukemia during pregnancy. **Blood**, v. 123, n. 7, p. 974–984, 13 fev. 2014.

MINCIACCHI, V; KUMAR, R; KRAUSE, D. Chronic Myeloid Leukemia: A Model Disease of the Past, Present and Future. **Cells**, v. 10, n. 1, p. 117–117, 10 jan. 2021.

MUKHTIAR, V *et al.* Chronic Myeloid Leukemia: Impact of Social and Demographic Disparities on Survival Outcomes. Blood, v. 144, n. Supplement 1, p. 534–534, 5 nov. 2024.

NAQVI, K *et al*. Long-term follow-up of lower dose dasatinib (50 mg daily) as frontline therapy in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. **Cancer**, v. 126, n. 1, p. 67–75, 25 set. 2019.

NICOLINI, Franck *et al*. Nilotinib and peginterferon alfa-2a for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukaemia (NiloPeg): a multicentre, non-randomised, open-label phase 2 study. **The Lancet Haematology,** v. 2, n. 1, p. e37–e46, 1 jan. 2015.

NUTBEAM, D; LLOYD, J. Understanding and Responding to Health Literacy as a Social Determinant of Health. **Annual Review of Public Health**, v. 42, n. 1, p. 159–173, 9 out. 2020.

MADABHAVI, Irappa *et al*. Pregnancy Outcomes in Chronic Myeloid Leukemia: A Single Center Experience. **Journal of Global Oncology**, v. 5, n. 5, p. 1–11, 4 out. 2019.

O'BRIEN, Stephen *et al*. Imatinib Compared with Interferon and Low-Dose Cytarabine for Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. **New England Journal of Medicine**, v. 348, n. 11, p. 994–1004, 13 mar. 2003.

O'BRIEN, Stephen *et al*. Spirit 2: Final 5 Year Analysis of the UK National Cancer Research Institute Randomized Study Comparing Imatinib with Dasatinib in Patients with Newly Diagnosed Chronic Phase CML. **Blood**, v. 132, n. Supplement 1, p. 457–457, 29 nov. 2018.

OHNISHI, K *et al*. Long-term outcome following imatinib therapy for chronic myelogenous leukemia, with assessment of dosage and blood levels: the JALSG CML202 study. **Cancer Science**, v. 103, n. 6, p. 1071–1078, 16 abr. 2012.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). *Statement on caesarean section rates.* Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-RHR-15.02>. Acesso em: 12 abr.2026.

OSCALICES, M *et a*l. Health literacy and adherence to treatment of patients with heart failure. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 53, 2019.

PAGNANO, Katia. BCR-ABL1 level monitoring in chronic myeloid leukemia by real time polymerase chain reaction in Brazil – not so real. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 39, n. 3, p. 197–198, 16 jun. 2017.

PAMUK, G E *et al*. FDA Approval Summary: Asciminib for Ph+ CML in Chronic Phase Treated with Two or More Tyrosine Kinase Inhibitors and for the T315I Mutation. **Clinical Cancer Research**, v. 30, n. 19, p. 4266–4271, 1 ago. 2024.

PARAMITA, Dewi *et a*l. BCR-ABL Gene Transcript Types of Patients with Chronic Myelogenous Leukemia in Yogyakarta, Indonesia. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 21, n. 6, p. 1545–1550, 1 jun. 2020.

PAVLOVSKY, Carolina; GIERE, Isabel; VAN THILLO, German. Planned Pregnancy in a Chronic Myeloid Leukemia Patient in Molecular Remission. **Case Reports in Hematology**, v. 2012, p. 1–4, 2012.

PEREIRA, V B. et al. Trends in cesarean section rates in Brazil by Robson classification group, 2014-2020. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 77, n. 3, 2024.

PFIRRMANN, M *et al*. The EUTOS long-term survival (ELTS) score is superior to the Sokal score for predicting survival in chronic myeloid leukemia. **Leukemia**, v. 34, n. 8, p. 2138–2149, 29 jun. 2020.

PIRES, R C R.; LEAL, M C; SILVA, A A M. Recent temporal trends in cesarean section rates in Brazil according to the Robson classification system. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 41, n. 8, 2025.

PREUDHOMME, Claude *et al.* Imatinib plus Peginterferon Alfa-2a in Chronic Myeloid Leukemia. **New England Journal of Medicine,** v. 363, n. 26, p. 2511–2521, 23 dez. 2010.

QIU, J. *et al.* Psychological and reproductive decision-making experiences of young women after breast cancer diagnosis: a qualitative study. **Supportive Care in Cancer**, v. 31, n. 7, 26 jun. 2023.

RADICH, Jerald *et a*l. A randomized trial of dasatinib 100 mg versus imatinib 400 mg in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. **Blood**, v. 120, n. 19, p. 3898–3905, 8 nov. 2012.

RADICH, Jerald *et a*l. Chronic Myeloid Leukemia, Version 1.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 16, n. 9, p. 1108–1135, set. 2018.

RAMALINGAM, Tulasi *et al*. An interesting case of chronic myeloid leukemia with twists and turns. **Hematology Transfusion and Cell Therap**y, 1 mar. 2023.

RÉA, Delphine *et al*. A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. **Blood**, v. 138, n. 21, p. 2031–2041, 18 ago. 2021.

RICHTER, J *et al*. Musculoskeletal Pain in Patients With Chronic Myeloid Leukemia After Discontinuation of Imatinib: A Tyrosine Kinase Inhibitor Withdrawal Syndrome? **Journal of Clinical Oncology**, v. 32, n. 25, p. 2821–2823, 29 jul. 2014.

RINALDI, I; WINSTON, K. Chronic Myeloid Leukemia, from Pathophysiology to Treatment-Free Remission: A Narrative Literature Review. **Journal of Blood Medicine**, v. Volume 14, p. 261–277, 1 abr. 2023.

ROBERTSON, H; APPERLEY, J. Treatment of CML in pregnancy. **Hematology**, v. 2022, n. 1, p. 123–128, 9 dez. 2022.

ROBERTSON, H; BUCKTON, M; APPERLEY, J. Managing women of childbearing age with chronic myeloid leukemia: safety and treatment considerations. **Expert Review of Hematology**, v. 16, n. 5, p. 325–332, 20 abr. 2023.

ROHILLA, M *et al*. Obstetric Complications and Management in Chronic Myeloid Leukemia. **Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion**, v. 32, n. 1, p. 62–66, 26 fev. 2015.

ROHRBACHER, Maren; HASFORD, Joerg. Epidemiology of chronic myeloid leukemia (CML). **Best Practice & Research Clinical Hematology**, v. 22, n. 3, p. 295– 302, set. 2009.

ROMERO-MORELOS, Pablo *et al*. Frequencies of BCR::ABL1 Transcripts in Patients with Chronic Myeloid Leukemia: A Meta-Analysis. **Genes**, v. 15, n. 2, p. 232–232, 12 fev. 2024.

ROSS, David *et al*. Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: results from the TWISTER study. **Blood**, v. 122, n. 4, p. 515–522, 25 jul. 2013.

ROSTI, G *et al*. Tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukaemia: which, when, for whom? **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 14, n. 3, p. 141–154, 18 out. 2016.

ROUSSELOT, P *et al*. Loss of Major Molecular Response As a Trigger for Restarting Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy in Patients With Chronic-Phase Chronic Myelogenous Leukemia Who Have Stopped Imatinib After Durable Undetectable Disease. **Journal of Clinical Oncology**, v. 32, n. 5, p. 424–430, 10 fev. 2014.

RUMPOLD, Holger; WEBERSINKE, Gerald. Molecular Pathogenesis of Philadelphia-Positive Chronic Myeloid Leukemia – is it all BCR-ABL? **Current Cancer Drug Targets**, v. 11, n. 1, p. 3–19, 1 jan. 2011.

SAHU, Kamal Kant *et al*. CML with pregnancy: real challenges in developing nations. **Leukemia & lymphoma**, v. 58, n. 6, p. 1518–1519, 16 nov. 2016.

SALEH, A *et al*. Leukemia during pregnancy. **Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy**, v. 7, n. 2, p. 63–68, abr. 2014.

SAMPAIO, Mariana Miranda *et al*. Chronic myeloid leukemia-from the Philadelphia chromosome to specific target drugs: A literature review. **World Journal of Clinical Oncology,** v. 12, n. 2, p. 69–94, 22 fev. 2021.

SATO, E *et a*l. 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, 10 out. 2020.

SAUBELE, S.; SILVER, R. T. Management of chronic myeloid leukemia in blast crisis. **Annals of Hematology**, v. 94, n. S2, p. 159–165, abr. 2015.

SAUGUES, S *et al*. The initial molecular response predicts the deep molecular response but not treatment-free remission maintenance in a real-world chronic myeloid leukemia cohort. **Haematologica**, 2 maio 2024.

SAUSSELE, S *et al*. The concept of treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. **Leukemia**, v. 30, n. 8, p. 1638–1647, 2 maio 2016.

SAUSSELE, S *et al*. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. **The Lancet Oncology,** v. 19, n. 6, p. 747–757, 4 maio 2018.

SHAH, N P *et al*. Dasatinib discontinuation in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia and stable deep molecular response: the DASFREE study. **Leukemia & lymphoma**, v. 61, n. 3, p. 650–659, 24 out. 2019.

SHANMUGANATHAN, N; HIWASE, D; ROSS, D. Treatment of chronic myeloid leukemia: assessing risk, monitoring response, and optimizing outcome. **Leukemia & Lymphoma**, v. 58, n. 12, p. 2799–2810, 9 maio 2017.

SCHOEPFER, J *et al*. Discovery of Asciminib (ABL001), an Allosteric Inhibitor of the Tyrosine Kinase Activity of BCR-ABL1. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 61, n. 18, p. 8120–8135, 23 ago. 2018.

SIMONSSON, Bengt *et al*. Combination of pegylated IFN-α2b with imatinib increases molecular response rates in patients with low- or intermediate-risk chronic myeloid leukemia. **Blood**, v. 118, n. 12, p. 3228, 18 jun. 2011.

SODERLUND, S *et al*. Advanced phase chronic myeloid leukaemia (CML) in the tyrosine kinase inhibitor era – a report from the Swedish CML register. **European Journal of Haematology**, v. 98, n. 1, p. 57–66, 19 ago. 2016.

SOVERINI, Simona. et al. Mutations in the BCR-ABL1 Kinase Domain and Elsewhere in Chronic Myeloid Leukemia. **Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia**, v. 15, p. S120–S128, jun. 2015.

SOVERINI, S *et al*. Chronic myeloid leukemia: the paradigm of targeting oncogenic tyrosine kinase signaling and counteracting resistance for successful cancer therapy. **Molecular Cancer**, v. 17, n. 1, 19 fev. 2018.

SOVERINI, S; BASSAN, R; LION, T. Treatment and monitoring of Philadelphia chromosome-positive leukemia patients: recent advances and remaining challenges. **Journal of Hematology & Oncology**, v. 12, n. 1, p. 39–39, 23 abr. 2019.

SPECCHIA, Giorgina. 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, 26 ago. 2021.

SRIDHAR JAYAVEL *et al*. Current and future of targeted therapies against BCR::ABL kinases. **Journal of the Egyptian National Cancer Institute**, v. 37, n. 1, 6 abr. 2025.

STAGNO, F *et al.* No Benefit from Hydroxyurea Pre-Treatment in Frontline Chronic Myeloid Leukemia Therapy and Evidence of Quantitative Changes in the BCR::ABL1 Transcript Level. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 5, p. 1840–1840, 21 fev. 2025.

STEEGMANN, J L *et al*. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. **Leukemia**, v. 30, n. 8, p. 1648–1671, 28 abr. 2016.

STUCKEY, R *et al.* Predictive indicators of successful tyrosine kinase inhibitor discontinuation in patients with chronic myeloid leukemia. **World Journal of Clinical Oncology**, v. 11, n. 12, p. 996–1007, 18 dez. 2020.

STYLES, Timothy *et al.* Population-Based Testing and Treatment Characteristics for Chronic Myelogenous Leukemia. **Journal of registry management**, v. 41, n. 3, 2016.

SUNG, Hyuna *et al*. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209-249, Feb. 2021.

TALA NAJDI *et al*. Management of chronic myeloid leukemia (CML) in pregnant women: a comprehensive literature review. **Annals of Blood**, v. 9, p. 5–5, 23 jan. 2024.

TALPAZ, M *et al*. Re-emergence of interferon-α in the treatment of chronic myeloid leukemia. **Leukemia**, v. 27, n. 4, p. 803–812, 7 nov. 2012.

VANDENBROUCKE, Tineke *et al*. Effects of cancer treatment during pregnancy on fetal and child development. **The Lancet Child & Adolescent Health**, v. 1, n. 4, p. 302–310, 29 set. 2017.

VISSER, O *et al*. Incidence, survival and prevalence of myeloid malignancies in Europe. **European Journal of Cancer,** v. 48, n. 17, p. 3257–3266, nov. 2012.

WANG, Y *et al.* Management of Chronic Myeloid Leukemia and Pregnancy: A Bibliometric Analysis (2000-2020). **Frontiers in Oncology**, v. 12, p. 826703–826703, 7 mar. 2022.

WANG, Y *et al*. Chronic myeloid leukaemia: Biology and therapy. **Blood Reviews**, v. 65, p. 101196–101196, 27 mar. 2024.

WYLIE, A *et al*. The allosteric inhibitor ABL001 enables dual targeting of BCR–ABL1. **Nature**, v. 543, n. 7647, p. 733–737, 1 mar. 2017.

YANAMANDRA, U; MALHOTRA, P. CML in India: Are We There Yet? Indian Journal of Hematology and **Blood Transfusion**, v. 35, n. 1, p. 1–2, 1 jan. 2019.

YANG, Xiawan *et a*l. Validation of the EUTOS Long-Term Survival Score in Chinese Chronic Myeloid Leukemia Patients Treated with Imatinib: A Multicenter Real-World Study. **Cancer Management and Research**, v. Volume 12, p. 1293–1301, 1 fev. 2020.

YAZDANI BROJENI, P *et al*. A systematic review of the fetal safety of interferon alpha. **Reproductive Toxicology,** v. 33, n. 3, p. 265–268, jun. 2012.

ZACKOVA, D *et al*. Why are not all eligible chronic myeloid leukemia patients willing to attempt tyrosine kinase inhibitor discontinuation? A Czech nationwide analysis related to the TKI stopping trial HALF. **Leukemia**, 12 mar. 2024.

ZHANG, Xiao-Shuai *et al*. 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**, v. 36, n. 2, p. 482–491, 19 ago. 2021.

ZHANG, Z *et al*. Exploration of treatment-free remission in CML, based on molecular monitoring. **Cancer Medicine**, v. 13, n. 1, 22 dez. 2023.

ZHAO, H F *et al.* Effect of stopping tyrosine kinase inhibitors during pregnancy on disease status and reproductive outcomes among patients with chronic myeloid leukemia. **Zhonghua xueyexue zazhi**, v. 39, n. 7, 2018.

ZHAO, Jingwei *et al*. Hsa_circ_0006010 and hsa_circ_0002903 in peripheral blood serve as novel diagnostic, surveillance and prognostic biomarkers for disease progression in chronic myeloid leukemia. **BMC Cancer**, v. 24, n. 1, 20 set. 2024.

ZHENG, Z *et al*. Treatment-free remission after discontinuation of tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase: a systematic review and meta-analysis. **Discover Oncology**, v. 15, n. 1, 23 out. 2024.

ZHOU, Li *et al*. Pregnancies in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitor. **Leukemia Research**, v. 37, n. 10, p. 1216–1221, 12 ago. 2013.

ZHOU, T.; MEDEIROS, L. J.; HU, S. Chronic Myeloid Leukemia: Beyond BCR-ABL1. **Current Hematologic Malignancy Reports**, v. 13, n. 6, p. 435–445, 29 out. 2018.

ZU, Yingling *et al*. Outcome after short exposure to tyrosine kinase inhibitors in pregnant female patients with chronic myeloid leukemia. **Journal of hematology & oncology,** vol. 17,1 82. 11 Sep. 2024.

APÊNDICE A – ARTIGO SUBMETIDO À REVISTA HEMATOLOGY, TRANSFUSION AND CELL THERAPY

MANAGEMENT AND EVOLUTION OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA DIAGNOSED DURING PREGNANCY AT A HEMATOLOGY CENTER

Abstract

Introduction: Treatment with tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in chronic myeloid leukemia (CML) diagnosed during pregnancy is considered challenging due to its potential for teratogenicity. Objective: This study aimed to evaluate the management and outcome of CML cases diagnosed during pregnancy at a hematological reference center. Methods: This is a retrospective analysis of patients diagnosed with CML during pregnancy, followed up as an outpatient, from January 2002 to December 2024. Patients with a confirmed diagnosis of CML during pregnancy were included in this article. Data were collected from medical records: age, disease stage at diagnosis, Sokal score, CML treatments, disease progression, type of delivery, and maternal and fetal complications. Results: From a total of 30 pregnancies in the aforementioned period, we identified 3 cases with a diagnosis of CML during pregnancy, diagnosed in the chronic phase. Treatment with Interferon-α (ITF-α) and/or Hydroxyurea (HU) was performed during pregnancy to control the disease in two patients. All pregnancies resulted in delivery, two at term and one premature. No malformations were observed in the children born. All patients underwent treatment with a tyrosine kinase inhibitor immediately after pregnancy and achieved a molecular response in an average of 13 months. Conclusion: Our findings suggest that the administration of Hydroxyurea and Interferon-α during pregnancy may be a possible treatment strategy for patients with CML, reducing the risk of disease progression and without causing congenital anomalies.

Keywords: Chronic Myeloid Leukemia; Pregnancy; Clinical Management.

Introduction

Chronic myeloid leukemia (CML) is a chronic myeloproliferative neoplasm characterized by a reciprocal translocation between the long arms of chromosomes 9 and 22 (t(9;22)(q34;q11)), resulting in the formation of the BCR-ABL fusion gene, which encodes a protein with tyrosine kinase activity[1]. The standard therapeutic approach for this condition is based on targeted therapy using tyrosine kinase inhibitors (TKIs)[2].

In underdeveloped countries, CML can be diagnosed in women of childbearing age, which implies the possibility of pregnancy occurring concurrently with the diagnosis or during the treatment of a previously identified CML[3].

Chronic myeloid leukemia during pregnancy is a rare event, and there are no standard recommendations for its treatment. There is the risk of potential teratogenicity of the treatment for the fetus, since standard treatment with TKIs increases the risk of placental failure, low birth weight, increased prematurity rate, and perinatal morbidity and mortality. Furthermore, there is a possibility of disease progression in the absence of treatment[4, 5, 6].

The main questions for patients diagnosed with CML during pregnancy are whether or not to start treatment before delivery and, if treatment is administered, which option to choose[7]. It is known that the literature on CML diagnosed during pregnancy is scarce; therefore, we report cases of pregnancy in patients with CML, describing the management adopted and the evolution of each situation.

This study aims to evaluate the clinical evolution and outcomes of chronic myeloid leukemia in women diagnosed with CML during pregnancy at a hematology center in Fortaleza, Ceará.

Methods

We analyzed all reported cases of CML diagnosis during pregnancy between January 2002 and December 2024. The main inclusion criteria were adult women, age ≥ 18 years; confirmed CML with the presence of the Ph chromosome and/or BCR-ABL1 transcript; and pregnancy. Data were collected from medical records and prenatal care: age, disease stage at diagnosis, Sokal score, CML treatments during and after pregnancy, adverse events, disease progression during and after pregnancy, type of delivery, and complications during or after birth. Data were collected using the online database "Redcap". The Local Research Ethics Committee approved the project under opinion number 7.918.915 and CAE 89260024.7.3001.5045. Categorical variables were presented as counts and relative frequency in percentage.

Results

Between January 2002 and December 2024, we treated 243 women with CML at our center. During this period, there were three diagnoses of CML during pregnancy. The pregnant patients had an average age of 33 years at diagnosis.

CML was diagnosed during the 1st and 3rd trimesters in 1 (33.3%) and 2 (66.6%) women, respectively (Table 1). The mean gestational period at the time of CML diagnosis was 22 weeks.

All patients were diagnosed in the chronic phase, presenting a low Sokal score (100%). One patient received the diagnosis by cytogenetics (Ph-positive), without any additional abnormalities, and two by molecular technique (p210 BCR-ABL transcription). The clinical and laboratory data at diagnosis are described in Table 1.

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of patients at diagnosis of CML during pregnancy.

Case	Diagnosis (age)	Phase	Sokal	Leuko/mm^3	Pla/ mm^3	Bas (%)	Bla (%)
1	36	CP	Low	56.580	480.800	1	1
2	44	CP	Low	68.000	401.000	5	0
3	19	CP	Intermediary	250.390	1.035.000	5	2

Legend: CP: Cronic phase; Leuco: Leukocitys; Pla: Platelets; Bas: Basophils; Bla: Blasts.

Support and therapies during pregnancy

Two patients received treatment with Hydroxyurea between the 12th and 39th weeks of pregnancy. Patient 1 used Hydroxyurea from the 25th week of gestation until delivery in the 34th week, at a dose of 500 mg/day.

After 12 weeks of gestation, patient 3 began cytoreductive therapy with hydroxyurea 1g/day and enoxaparin sodium. At 27 weeks of gestation, she presented with dyspnea on exertion and throbbing headache. At this point, hydroxyurea was discontinued, and the patient remained without cytoreductive therapy until week 31, when treatment with IFN-α (3,000,000 IU, three times/week) was initiated and continued until week 35. The doses of IFN and hydroxyurea were similar to those routinely used in CML. No patient underwent leukapheresis.

Obstetric outcomes

Following the diagnosis of CML, no pregnancies required elective abortion and there were no cases of spontaneous abortion. All pregnancies resulted in delivery, with term labor in

two cases (66.6%) and preterm labor in one case (33.3%), at 37 (n = 2) and 34 (n = 1) weeks of gestation, respectively. The reported case of preterm delivery was that of patient 1, who was diagnosed with CML during a twin pregnancy (Table 2).

Table 2. Clinical characteristics of patients with CML and obstetric outcomes.

Case	Diagnosis (weeks)	Pregnancy type	Type of delivery	Gestacional age (weeks)	Weight (g)	Complications
1	25	Twin	Cesarean	34	2.110 and 2.170	NR
2	33	Single	Cesarean	37	3.214	Pre-eclampsia
3	9	Single	Cesarean	37	3.165	NR

Legend: NR: Not reported.

In total, four babies were born via cesarean section, two from a twin pregnancy and two from singleton pregnancies. Patient 2 was recommended for a cesarean section due to uncontrolled hypertension despite medication. There were no cases of malformations or fetal death. However, there were reports of maternal complications during pregnancy, as patient 2 presented with pre-eclampsia. Only the twin newborns had low birth weight (< 2.5 g, regardless of gestational age). No abnormalities were identified in the children born.

Follow-up of patients after pregnancy

Table 3. Response to CML treatment after pregnancy and current status of CML patients.

Case	Postpartum outcome	Postpartum Treatment	Curent status	New pregnancy
1	No HR	Imatinib 400 mg/dia	CP – MMR	No
2	No HR	Imatinib 400 mg/dia	CP – MMR	No
3	No HR	Imatinib 400 mg/dia	CP – MR4	Yes

Legend: HR: Hematological response; CP: Cronic phase; MMR: Major molecular response; RM4: Deep molecular response.

The average delay to starting TKI after diagnosis was 37 days. All patients received TKI therapy postpartum. The average follow-up of TKI treatment was 56 months.

At the end of her pregnancy, patient 1 presented with an increase in blood cell count, as well as spleen volume. Treatment with Imatinib 400 mg/day was initiated 35 days postpartum (Table 3). The patient showed an optimal response to treatment, achieving a hematological response in one month and a molecular response in three months. The patient achieved a profound molecular response after 8 months of treatment, which remained sustained for 5 years. However, her current outcome is a major molecular response.

After giving birth, patient 2 remained off medication for one month to breastfeed. One month after giving birth, she started treatment with Imatinib 400 mg, achieving a hematological response after 9 months and a molecular response after 12 months of starting therapy. The patient managed to achieve and sustain a deep molecular response for two years. Currently, she presents a major molecular response.

Patient 3 showed improvement in hematological parameters at the end of her pregnancy after cytoreductive therapies. Treatment with Hydroxyurea 1 g/day was initiated 24 hours after delivery. Imatinib 400 mg therapy was only established 44 days after delivery due to a shortage of the medication at the institution. In addition to TKI therapy, oral contraceptives were also prescribed; however, the patient experienced gastric intolerance, which justified the suspension of treatment. After 14 months of treatment, the patient had a new pregnancy, which was terminated on medical advice, at which time the patient underwent a curettage and a contraceptive implant. Imatinib therapy was maintained, and only after 26 months of treatment was a molecular response obtained. The patient's current outcome is a deep molecular response that has susteined for 2 years.

Outcomes of subsequent pregnancies

Only one of the three patients experienced a subsequent pregnancy (33.3%). Patient 3 developed gastrointestinal intolerance to oral contraceptives (Mallory-Weiss syndrome), and as a result, experienced an unplanned pregnancy 9 months after her first delivery, while undergoing treatment with TKI. However, this pregnancy ended in elective abortion, as indicated by obstetrics.

Discussion

Chronic myeloid leukemia (CML) is a type of blood cancer that affects the precursor cells in the bone marrow, leading to an overproduction of white blood cells[8]. Although CML is more common in adults, its diagnosis during pregnancy is rare and challenging, lacking standardized treatment recommendations[9]. CML accounts for approximately 10% of pregnancy-associated leukemia cases, and about 20% of pregnancy-associated CML cases have their first symptom during gestation[10].

Diagnosis during pregnancy is mainly made in the second or third trimester because the initial symptoms are nonspecific, such as fatigue, excessive tiredness, and recurrent

infections[11]. Pregnancy itself does not affect CML, but there are risks of leukostasis and placental insufficiency with consequent low birth weight, premature birth, and increased mortality in the diagnosed patient[12].

The risk of complications for both the woman and the fetus is a central concern in the management of newly diagnosed CML during pregnancy. Although CML is a "slow-developing" disease, it is difficult to predict the consequences of a long period without treatment, especially in patients at the time of diagnosis, knowing that a high leukemia burden underlies disease progression. Furthermore, uncontrolled increases in leukocyte and platelet counts in untreated women can interfere with placental blood flow and result in obstetric complications[7, 13]. For the fetus, the main concern is exposure to teratogenic drugs, particularly those affecting fetal development[14, 15, 16].

The introduction of Imatinib Mesylate (MI), a tyrosine kinase inhibitor, revolutionized the treatment of this disease. Preclinical models suggest that imatinib may be teratogenic and, therefore, the recommendation for women treated with imatinib is the use of contraceptive methods[17]. It has been reported that the concentration of imatinib and its active metabolite were higher in the placenta than in maternal blood, while they were low or undetectable in the umbilical cord. These findings suggest limited placental transfer of imatinib at the end of pregnancy[18].

Administration of imatinib during the first trimester is associated with a considerable risk of congenital anomalies and spontaneous abortions, while later exposure does not have the same impact. However, in patients diagnosed with CML during pregnancy, imatinib should not be the first-line treatment option[19].

Evidence regarding the use of second-generation TKIs during pregnancy is still limited. Although preclinical studies have not identified teratogenic effects related to nilotinib, signs of embryonic and fetal toxicity have been observed in tests with rats and rabbits[15, 20, 21]. Nevertheless, recent reports have pointed to positive results with the use of nilotinib in later stages of pregnancy, strengthening cautious optimism regarding its use during this period. Some cases have already documented favorable maternal and fetal outcomes, and the fact that nilotinib exhibits low placental transfer may contribute to its potential safety in carefully selected situations[22, 23, 24].

As evidências sobre o uso de ITQ de segunda geração durante a gestação ainda são limitadas. Embora estudos pré-clínicos não tenham identificado efeitos teratogênicos relacionados ao nilotinibe, foram observados sinais de toxicidade embrionária e fetal em testes com ratos e coelhos [15, 20, 21]. Ainda assim, relatos recentes vêm apontando resultados positivos com o uso do nilotinibe em estágios mais avançados da gravidez, fortalecendo um otimismo cauteloso quanto à sua utilização nesse período. Alguns de casos já documentaram desfechos maternos e fetais favoráveis, e o fato de o nilotinibe apresentar baixa transferência placentária pode contribuir para seu potencial de segurança em situações cuidadosamente selecionadas [22, 23, 24].

Dasatinib and Bosutinib exhibit less restricted placental transfer, which raises concerns about their safety during pregnancy[21, 22]. The use of Dasatinib, in particular, has been associated with significant adverse effects, including reports of fetal hydrops in documented cases, even when treatment was initiated after the first trimester[25]. Conversely, positive outcomes have been observed in women who became pregnant while using Dasatinib or Bosutinib but discontinued the medication immediately after confirmation of pregnancy, suggesting that early discontinuation of these drugs may reduce associated fetal risks[15].

Interferon-α (IFN), widely used in CML and other myeloproliferative diseases, has no known teratogenicity in humans[7, 26, 27]. It acts through a complex multifactorial mechanism involving the induction of differentiation, immunomodulation, apoptosis, and antiangiogenic effects. IFN-α does not cross the placenta to a great extent due to its high molecular weight. Therefore, it can be safely administered throughout pregnancy and is the treatment of choice for patients diagnosed with CML during pregnancy. Patients in the second or third trimester who do not tolerate or respond to interferon therapy can be treated with Hydroxyurea or Imatinib[28]. IFN is less effective than TKIs in terms of inducing cytogenetic and molecular responses, and exhibits slow cytoreduction[29].

Patients with CML diagnosed in the first trimester of pregnancy may require treatment during pregnancy. Interferon is considered the safest therapeutic option in this early period, although its effectiveness in inducing a complete hematological response (CHR) until delivery is limited. On the other hand, the use of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) from the second trimester onwards, especially after the 15th week of gestation, has proven more effective in achieving CHR, with a risk of congenital malformations similar to that of the general population[20, 30, 31]. Nilotinib, despite less clinical experience in pregnant women, has not shown

teratogenic effects in preclinical studies and can be considered a viable alternative at the end of pregnancy, especially in selected cases where a second-generation TKI is preferred, such as in patients with a high risk score[22, 24].

Hydroxyurea (HU) is a cytotoxic drug that inhibits DNA synthesis and is capable of crossing the placenta. However, there are reports of cases treated with the drug that have been successful[4]. Treatment with hydroxyurea should be avoided in the first trimester and may be administered to patients who do not tolerate interferon therapy during the second or third trimesters of pregnancy[32]. The risks associated with HU in pregnancy are lower than anticipated. Its use during pregnancy may be justified considering the significant risks associated with untreated conditions[33].

Results in our cases showed that administering hydroxyurea late in pregnancy, followed by a tyrosine kinase inhibitor after delivery, can result in better maternal and fetal outcomes.

This approach, which prioritizes the selection of safe and appropriate therapeutic options for the gestational stage, represents a significant advance in the care of women with newly diagnosed CML during pregnancy. By balancing treatment efficacy with maternal-fetal safety, it contributes not only to the viability of a normal delivery but also to strengthening evidence-based clinical guidelines, promoting more reliable and individualized management in these complex cases.

Conclusion

The cases presented demonstrate that the management of chronic myeloid leukemia during pregnancy can be successful with the judicious use of therapies such as Interferon-alpha and Hydroxyurea, resulting in positive maternal and fetal outcomes. Despite the challenges inherent in onco-hematological treatment in pregnant women, especially regarding fetal safety, the observed results reinforce the importance of an individualized approach. The use of Imatinib can be recommended from the third trimester of pregnancy, due to the lower risk of teratogenicity in later stages. In cases where its use during pregnancy is not possible, it should be initiated as soon as possible after delivery. Patients already undergoing CML treatment who wish to become pregnant should be advised to achieve a deep and stable molecular response before discontinuing TKI use. These reports contribute to expanding knowledge about safe and effective practices in a still little-explored clinical context, highlighting the possibility of controlling the disease without compromising gestational development.

References

1. Iezza M, Cortesi S, Ottaviani E, Mancini M, Venturi C, Monaldi C, et al. Prognosis in Chronic Myeloid Leukemia: Baseline Factors, Dynamic Risk Assessment and Novel Insights. Cells [Internet]. 2023 Jun 23 [cited 2025 Mar 25];12(13):1703.

2. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia [Internet]. 2020 Mar 3 [cited 2025 Mar 25];34(4):966–84.

3. Malhotra H, Radich J, Garcia-Gonzalez P. Meeting the needs of CML patients in resource-poor countries. Hematology [Internet]. 2019 Dec 6 [cited 2025 Mar 25];2019(1):433–42.

4. Haddad FG, Croden J, Sasaki K, Issa GC, Naveen Pemmaraju, Hagop Kantarjian, et al. Management of Chronic Myeloid Leukemia During Pregnancy: Review of Evidence and Treatment Algorithm. Clinical Lymphoma Myeloma & Leukemia [Internet]. 2025 Aug 1 [cited 2025 Nov 10].

5. Najdi T, Zeidan T, El Bcherawi N, Labaky J, Kourie H. Management of chronic myeloid leukemia (CML) in pregnant women: a comprehensive literature review. Annals of Blood [Internet]. 2024 Mar [cited 2025 Mar 25];9:5–5.

6. Castillo DR, Park D, Mehta A, Kaur S, Nguyen A, Mojtaba Akhtari. Outcomes of the Pregnancies with Chronic Myeloid Leukemia in the Tyrosine Kinase Inhibitor Era and Literature Review. Hematology Reports [Internet]. 2022 Mar 20 [cited 2025 Mar 25];14(1):45–53.

7. Robertson HF, Apperley JF. Treatment of CML in pregnancy. Hematology [Internet]. 2022 Dec 9 [cited 2025 Mar 25];2022(1):123–8.

8. Benchikh S, Amale Bousfiha, Adil El Hamouchi, Charlene G, Malki A, Sanaa Nassereddine. Chronic myeloid leukemia: cytogenetics and molecular biology's part in the comprehension and management of the pathology and treatment evolution. Egyptian Journal of Medical Human Genetics [Internet]. 2022 Mar 6 [cited 2025 Nov 7]; 23 (1).

9. Moura MTD, Borba G, Lorand-Metze I, Borgia K. Management of chronic myeloid leukemia during pregnancy: a retrospective analysis at a single center. Hematology Transfusion and Cell Therapy [Internet]. 2019 Feb 18 [cited 2025 Nov 7];41(2):125–8.

10. Bhattacharjee U, Singh C, Jandial A, Lekshmon KS, Mishra K, Sandal R, et al. Maternal and Foetal Outcomes of Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia During Pregnancy and its Long-Term Impact. Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion [Internet]. 2024 Apr 5 [cited 2025 Nov 7];40(4):687–93.

11. Yadav U, Solanki S, Yadav R. Chronic myeloid leukemia with pregnancy: Successful management of pregnancy and delivery with hydroxyurea and imatinib continued till delivery. Journal of Cancer Research and Therapeutics [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2025 Mar 25];9(3):484–4.

12. Firas AS, Demeckova E, Mistrik M. Leukemia in pregnancy. Bratislavske lekarske listy [Internet]. 2025 [cited 2025 Nov 7];109(8).

13. Rohilla M, Rai R, Yanamandra U, Chaudhary N, Malhotra P, Varma N, et al. Obstetric Complications and Management in Chronic Myeloid Leukemia. Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion [Internet]. 2015 Feb 26 [cited 2025 Nov 7];32(1):62–6.

14. Pye SM, Cortes J, Ault P, Hatfield A, Hagop Kantarjian, Pilot R, et al. The effects of imatinib on pregnancy outcome. Blood [Internet]. 2008 Mar 6 [cited 2025 Nov 7];111(12):5505–8.

15. Cortes JE, Abruzzese E, Chelysheva E, Guha M, Wallis N, Apperley JF. The impact of dasatinib on pregnancy outcomes. American Journal of Hematology [Internet]. 2015 Oct 12 [cited 2025 Nov 7];90(12):1111–5.

16. Abruzzese E, Malgorzata Monika Trawinska, Paolo de Fabritiis, Baccarani M. Management of pregnant chronic myeloid leukemia patients. Expert Review of Hematology [Internet]. 2016 Jun 29 [cited 2025 Nov 7];9(8):781–91.

17. Azim HA, Peccatori FA, Pavlidis N. Treatment of the pregnant mother with cancer: A systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. Part I: Solid tumors. Cancer Treatment Reviews [Internet]. 2010 Apr [cited 2025 Nov 7];36(2):101–9.

18. Russell MA, Carpenter MW, Akhtar MS, Lagattuta TF, Egorin MJ. Imatinib mesylate and metabolite concentrations in maternal blood, umbilical cord blood, placenta and breast milk. Journal of Perinatology [Internet]. 2007 Mar 22 [cited 2025 Nov 7];27(4):241–3.

19. Shapira T, Pereg D, Lishner M. How I treat acute and chronic leukemia in pregnancy. Blood Reviews [Internet]. 2008 May 10 [cited 2025 Nov 7];22(5):247–59.

20. Abruzzese E, Aureli S, Bondanini F, Ciccarone M, Cortis E, Paolo AD, et al. Chronic Myeloid Leukemia and Pregnancy: When Dreams Meet Reality. State of the Art, Management and Outcome of 41 Cases, Nilotinib Placental Transfer. Journal of Clinical Medicine [Internet]. 2022 Mar 24 [cited 2025 Nov 7];11(7):1801–1.

21. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger M, Abruzzese E, DeAnnuntis L, Brümmendorf TH. Pregnancy Outcomes in Patients Treated with Bosutinib. International Journal of Hematologic Oncology [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2025 Nov 7];9(2).

22. Ekaterina Chelysheva, Turkina A, Evgenia Polushkina, Shmakov R, Alexey Zeifman, Sergey Aleshin, et al. Placental transfer of tyrosine kinase inhibitors used for chronic myeloid leukemia treatment. Leukemia & lymphoma/Leukemia and lymphoma [Internet]. 2017 Jul 13 [cited 2025 Nov 7];59(3):733–8.

23. Alizadeh H, Jaafar H, P. Rajnics, Khan MI, B. Kajtár. Outcome of pregnancy in chronic myeloid leukaemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: Short report from a single centre. Leukemia Research [Internet]. 2014 Oct 18 [cited 2025 Nov 7];39(1):47–51.

24. Abruzzese E, Mauro M, Apperley J, Chelysheva E. Tyrosine kinase inhibitors and pregnancy in chronic myeloid leukemia: opinion, evidence, and recommendations. Therapeutic Advances in Hematology [Internet]. 2020 Jan [cited 2025 Nov 7];11.

25. Berveiller P, Andreoli A, Mir O, Anselem O, Delezoide AL, Sauvageon H, et al. A dramatic fetal outcome following transplacental transfer of dasatinib. Anti-Cancer Drugs [Internet]. 2012 Aug [cited 2025 Nov 7];23(7):754–7.

26. Law AD, Dong D, Lipton JH. Pregnancy: part of life in chronic myelogenous leukemia. Leukemia & lymphoma/Leukemia and lymphoma [Internet]. 2016 Jul 7 [cited 2025 Nov 7];58(2):280–7.

27. Lasica M, Willcox A, Burbury K, Ross DM, Branford S, Butler J, et al. The effect of tyrosine kinase inhibitor interruption and interferon use on pregnancy outcomes and long-term disease control in chronic myeloid leukemia. Leukemia & Lymphoma [Internet]. 2019 Jan 11 [cited 2025 Nov 7];60(7):1796–802.

28. Lavi N, Horowitz NA, Brenner B. An Update on the Management of Hematologic Malignancies in Pregnancy. Women s Health [Internet]. 2014 May 1 [cited 2025 Nov 7];10(3):255–66.

29. Ekaterina Chelysheva, Apperley J, Turkina A, Yassin MA, Rea D, Nicolini FE, et al. Chronic myeloid leukemia diagnosed in pregnancy: management and outcome of 87 patients reported to the European LeukemiaNet international registry. Leukemia [Internet]. 2024 Feb 23 [cited 2025 Nov 7];38(4):788–95.

30. Cole S, Kantarjian H, Ault P, Cortés JE. Successful Completion of Pregnancy in a Patient With Chronic Myeloid Leukemia Without Active Intervention: A Case Report and Review of the Literature. Clinical Lymphoma and Myeloma [Internet]. 2009 Aug [cited 2025 Nov 7];9(4):324–7.

31. Ali R, Fahir Ozkalemkas, Yalcin Kimya, Koksal N, Vildan Ozkocaman, Tuna Gulten, et al. Imatinib use during pregnancy and breast feeding: a case report and review of the literature. Archives of Gynecology and Obstetrics [Internet]. 2008 Dec 12 [cited 2025 Nov 7];280(2):169–75.

32. Ali R. Successful Pregnancy and Delivery in a Patient with Chronic Myelogenous Leukemia (CML), and Management of CML with Leukapheresis during Pregnancy: a Case Report and Review of the Literature. Japanese Journal of Clinical Oncology [Internet]. 2004 Apr 1 [cited 2025 Nov 7];34(4):215–7.

33. Thauvin-Robinet C, Maingueneau C, Robert E, Elefant E, Guy H, Caillot D, et al. Exposure to hydroxyurea during pregnancy: a case series. Leukemia [Internet]. 2001 Jul 26 [cited 2025 Nov 7];15(8):1309–11.