

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

JOSÉ RINALDO GOMES NETO

MARIA FERNANDA ALEXANDRE DOS SANTOS VANDERLEI

PRISCILA TRAJANO CLEMENTINO SILVA DO MONTE

Leucemia mieloide aguda: contexto e atualizações

RECIFE/2024

JOSÉ RINALDO GOMES NETO

MARIA FERNANDA ALEXANDRO DOS SANTOS VANDERLEI

PRISCILA TRAJANO CLEMENTINO SILVA DO MONTE

Leucemia mieloide aguda: contexto e atualizações

Trabalho de conclusão de curso
apresentado à Disciplina TCC II do
Curso de Bacharelado em Farmácia do
Centro Universitário Brasileiro -
UNIBRA, como parte dos requisitos
para conclusão do curso.

Orientador (a): Prof. Me. Dayvid
Batista da Silva.

RECIFE

2024

JOSÉ RINALDO GOMES NETO

MARIA FERNANDA ALEXANDRO DOS SANTOS VANDERLEI

PRISCILA TRAJANO CLEMENTINO SILVA DO MONTE

Leucemia mieloide aguda: contexto e atualizações

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Disciplina TCC II do Curso de Farmácia do Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA, como parte dos requisitos para conclusão do curso.

Examinadores:

Prof. Me. Dayvid Batista da Silva.

Examinador 1 – Titulação

Examinador 2 - Titulação

Nota: _____

Data: ____/____/____

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a todos que de forma direta ou indireta nos impulsionaram com palavras de ânimo, coragem e fé a resistir a caminhada de cinco anos em dedicação ao conhecimento para nos tornarmos excelentes profissionais. Família, amigos, colegas de trabalho e vida, líderes e professores, obrigada por confiar e acreditar em nós.

Porque dele, e por ele, e para ele são todas as coisas; glória, pois a ele eternamente. Amém!

Romanos 11:36

Obrigada Deus!

“Ao paciente a cura, ao Farmacêutico a honra desse objetivo”.

Marcelo Ferreira Cabral

RESUMO

A Leucemia Mieloide Aguda (LMA) é um câncer grave que afeta as células-tronco da medula óssea, caracterizando-se pela rápida proliferação de células malignas. Embora rara, é a forma mais comum de leucemia aguda em adultos, com uma taxa de sobrevivência global de cinco anos de 30%, variando conforme a idade: 50% em pacientes jovens e menos de 10% em idosos, sendo mais comum em homens. A LMA pode ser detectada em exames de sangue, mas também pode causar complicações, como infecções e sangramentos. O diagnóstico requer exames de medula óssea para classificar melhor a doença, e a quimioterapia intensiva é o tratamento padrão para pacientes jovens sem comorbidades. Contudo, devido ao alto risco, pacientes idosos geralmente são considerados inaptos para essa terapia. Nos últimos anos, surgiram novas terapias, especialmente direcionadas a proteínas como FLT3, IDH e BCL2, que desempenham papéis importantes na proliferação celular e apoptose. Estas terapias, com formulações ligadas a anticorpos e administração oral, possibilitam um tratamento mais prolongado. Este estudo utilizou uma revisão narrativa da literatura para explorar o contexto e as atualizações sobre a LMA. A pesquisa ocorreu em duas fases, com busca nas bases SCIELO, PubMed e Science Direct, resultando na seleção de 15 artigos de países como Brasil, França, Canadá e Estados Unidos. Esses artigos, em português, inglês e espanhol, foram divididos em três temas para embasar discussões e conclusões, fornecendo insights para o treinamento de profissionais da saúde nas atualizações sobre a LMA.

Palavras-Chaves: Câncer, tratamento, epidemiologia, diagnóstico.

ABSTRACT

Here is the translated text:

Acute Myeloid Leukemia (AML) is a severe cancer that affects bone marrow stem cells, characterized by the rapid proliferation of malignant cells. Although rare, it is the most common form of acute leukemia in adults, with a five-year overall survival rate of 30%, varying by age: 50% in young patients and less than 10% in elderly patients, being more common in men. AML can be detected through blood tests but can also cause complications such as infections and bleeding. Diagnosis requires bone marrow tests to better classify the disease, and intensive chemotherapy is the standard treatment for young patients without comorbidities. However, due to the high risks, elderly patients are generally considered unfit for this therapy. In recent years, new therapies have emerged, particularly those targeting proteins such as FLT3, IDH, and BCL2, which play key roles in cell proliferation and apoptosis. These therapies, with antibody-linked formulations and oral administration, enable more prolonged treatment. This study used a narrative literature review to explore the context and updates on AML. The research was conducted in two phases, with searches in the SCIELO, PubMed, and Science Direct databases, resulting in the selection of 15 articles from countries such as Brazil, France, Canada, and the United States. These articles, written in Portuguese, English, and Spanish, were divided into three themes to support discussions and conclusions, providing insights for training healthcare professionals on updates regarding AML.

Keywords: Cancer, Acute treatment, epidemiology, diagnosis.

SUMÁRIO

1. Introdução.....	10
2. Materiais e métodos.....	11
3. Resultados e discussão.....	12
<i>3.1 Mecanismo de Ação, Diagnostico e Tratamentos</i>	<i>12</i>
<i>3.2 Epidemiologia</i>	<i>14</i>
<i>3.3 Inovações terapêuticas no tratamento da Leucemia Mielóide Aguda (LMA) para o uso na saúde pública</i>	<i>14</i>
4. Conclusões.....	16
5. Referências.....	16

1. Introdução

A definição de câncer, em sua maioria, está de acordo com a do NCI – Instituto Nacional do Câncer: “Câncer é uma doença na qual as células do corpo crescem descontroladamente e se espalham para outras partes do corpo.” Ainda de acordo com a OMS: “Câncer é um termo genérico para um grande grupo de doenças que podem afetar qualquer parte do corpo. Outros termos usados são tumores malignos e neoplasias. Uma característica definidora do câncer é a rápida criação de células anormais que crescem além dos seus limites usuais e que podem invadir partes adjacentes do corpo e se espalhar para outros órgãos; esse último processo é chamado metástase. Portanto, a metástase disseminada é a principal causa de morte por câncer. O câncer ainda mata 10 milhões de pessoas anualmente no mundo.” As leucemias são os cânceres das células sanguíneas da medula óssea, que, em sua maioria, são os glóbulos brancos. A medula óssea ocupa o centro dos ossos e é o local onde são produzidas as células sanguíneas, que dão origem aos glóbulos brancos (leucócitos), aos glóbulos vermelhos (hemácias) e às plaquetas. A classificação das leucemias baseia-se no crescimento, podendo ser aguda (crescimento rápido) ou crônica (crescimento lento), e também no tipo de célula acometida, podendo ser linfóide ou mieloide. Os principais tipos de leucemias são: Leucemia Mieloide Aguda, Leucemia Mieloide Crônica, Leucemia Linfóide Aguda e Leucemia Linfóide Crônica. A Leucemia Mieloide Aguda (LMA) é uma doença agressiva que ataca os glóbulos brancos, podendo levar à falência da medula óssea e à infiltração em órgãos. Se não tratada, pode ser fatal, e em pacientes assintomáticos as complicações fatais podem se desenvolver rapidamente. É um câncer que afeta predominantemente adultos de meia-idade a mais velhos, geralmente diagnosticados por volta dos 68 anos. O diagnóstico é feito através de uma amostra da medula óssea com 20% de blastos, seguida de citometria de fluxo ou imunohistoquímica. A LMA pode ser caracterizada como uma neoplasia heterogênea pelo acúmulo e expansão de células mieloides imaturas na medula óssea, que invadem o sangue periférico, causando falha na hematopoiese normal. A quimioterapia ainda é o tratamento que se manteve quase inalterado nas últimas quatro décadas. Menos de um terço dos pacientes adultos obtém uma remissão duradoura, evidenciando a necessidade de diferentes abordagens terapêuticas. Nos Estados Unidos, estima-se que 4,3 de cada 100.000 habitantes sejam diagnosticados com LMA por ano. Cerca de 30% dos pacientes têm uma sobrevida global estimada em cinco anos. Entre os tumores em geral, é a quinta neoplasia com menor taxa de sobrevida em cinco anos; no subgrupo de pacientes maiores de 65 anos, é a neoplasia com a menor taxa de sobrevida. De todos os cânceres, a LMA representa 1% dos casos. Entre as leucemias agudas em adultos, é responsável por 80%. Sua incidência é crescente, aumentando com a idade de forma não linear, especialmente após os 50 anos. A maioria dos adultos não apresenta uma causa clara para a doença. No contexto hereditário, condições como trissomia 21, síndromes associadas à deficiência medular e defeitos na reparação do DNA, como a Síndrome de Bloom e a neutropenia congênita grave, estão mais relacionadas a leucemias em crianças. Além disso, fatores ambientais, como exposição à radiação ionizante, podem contribuir para o desenvolvimento da LMA. Os sinais clínicos variam de acordo com o grau de invasão da medula óssea e dos blastos leucêmicos, dividindo-se em sinais de insuficiência medular e de invasão extramedular. Na insuficiência medular, incluem-se síndrome anêmica, síndrome infecciosa e síndrome hemorrágica. Na invasão extramedular, destacam-se hipertrofia dos órgãos hematopoiéticos (hepatomegalia), hipertrofia gengival, lesões cutâneas, tumores localizados e acometimento do sistema nervoso central. A classificação da LMA considera anomalias genéticas recorrentes, associações com mielodisplasia, induções por terapia, casos não específicos, sarcoma mieloide, proliferação mieloide associada à síndrome de Down e

neoplasias blásticas de células dendríticas plasmocitoides. Essa classificação é dividida em subtipos, de 0 a 7.

A estatística de sobrevida global pode melhorar com a aprovação de 11 novos medicamentos ou combinações desde 2017 pela FDA. O sistema de classificação da LMA foi atualizado com novas descobertas diagnósticas, enfatizando análises com marcadores moleculares. A aprovação regulatória desses novos medicamentos e esquemas terapêuticos em vários países segue um caminho, às vezes, complicado. Muitos medicamentos aprovados pela FDA para uma indicação específica foram posteriormente utilizados para outras finalidades. Isso ocorreu com as duas primeiras modalidades aprovadas para o tratamento da LMA: Citosina Arabinosídeo (Citarabina ou Ara-C) e Daunorrubicina. Cinco décadas depois, pesquisadores continuam a explorar diferentes doses e esquemas desses medicamentos durante a indução e a terapia de consolidação. Recentemente, novas terapias direcionadas à proteína BCL2 (Venetoclax), à tirosina quinase 3 (FLT3), à isocitrato desidrogenase (IDH1) e uma formulação oral de Decitabina associada à Cedazuridina, aprovada em 2020 pela FDA, têm obtido sucesso. Essas combinações têm levantado questões sobre a necessidade de manter a abordagem tradicional da quimioterapia “3 + 7” (3 dias de Daunorrubicina e 7 dias de Citarabina) como padrão. O desafio para o futuro será validar e regulamentar novos medicamentos e desenvolver abordagens combinadas para uma doença com subgrupos cada vez menores, cada um com várias opções de tratamento potenciais. Portanto, são necessários estudos relevantes para que o tratamento do câncer seja realizado de forma segura e eficaz. Assim, esta pesquisa teve como objetivo informar sobre as atualizações diagnósticas, os fatores implicados no surgimento da LMA, os sinais clínicos importantes, os dados epidemiológicos e as novas terapias de tratamento.

2. Material e Métodos

Foi realizada uma revisão bibliográfica narrativa da literatura para um estudo retrospectivo descritivo. Uma revisão narrativa é uma abordagem que sintetiza e analisa de forma crítica a literatura existente sobre um determinado tema, sem seguir um protocolo rigoroso como nas revisões sistemáticas, permitindo ao autor apresentar uma visão ampla e interpretativa, integrando diferentes perspectivas e contribuindo para o entendimento do assunto em questão. Dessa forma, esta pesquisa foi realizada em duas etapas. Na primeira etapa, foi realizado um levantamento bibliográfico com o objetivo de obter todas as referências de maior relevância sobre as atualizações relacionadas à Leucemia Mieloide Aguda. Foram utilizados artigos científicos disponíveis nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (SCIELO), PubMed e ScienceDirect. Os descritores utilizados em Ciências da Saúde (DeCS) foram: “acute myeloid leukemia”, “AML”, “leucemia mieloide aguda” e “LMA”. Os critérios de inclusão adotados foram: artigos publicados entre 2019 e 2024, escritos em português ou inglês, e com acesso aberto. Já os critérios de exclusão envolveram a eliminação de artigos duplicados, artigos cujo título e objetivo não apresentavam conexão com o tema proposto, e artigos com acesso restrito (leitura paga).

Na segunda etapa, foi realizada a seleção dos artigos para este estudo. Inicialmente, foram identificados 26 artigos. Após a primeira triagem, 6 artigos foram excluídos devido à duplicidade ou por não atenderem aos critérios de inclusão estabelecidos. Na etapa seguinte, 3 artigos foram descartados com base na análise do título e do resumo, pois não atendiam ao tema central da pesquisa. A leitura completa foi realizada nos 12 artigos restantes, o que resultou na exclusão de 2 deles, devido à ausência de informações

relevantes ou a falhas metodológicas. Dessa forma, 15 artigos foram considerados adequados e selecionados para a análise final, conforme demonstrado no Quadro 1.

Quadro 1: Seleção de artigos incluídos no estudo.

Etapas de Seleção	Número de artigos
Artigos inicialmente encontrados	26
Artigos excluídos (duplicidade/inadequação)	6
Artigos excluídos (título/resumo)	3
Artigos excluídos (leitura completa)	2
Artigos incluídos na revisão	15

Elaborado por: Autores (2024).

A partir deste levantamento, foi realizada a contextualização do problema e a análise das possibilidades presentes na literatura consultada para a concepção da discussão desta pesquisa. Com isso, foi elaborada uma revisão narrativa com o objetivo de estabelecer relações com produções científicas anteriores, identificar temáticas recorrentes e apontar novas perspectivas, visando à construção de orientações práticas pedagógicas e à definição de parâmetros para a formação de profissionais da área de Ciências da Saúde, com foco nas atualizações sobre a Leucemia Mieloide Aguda.

3. Resultados e Discussão

Esses 15 artigos, escolhidos por sua relevância e consistência metodológica, forneceram uma base sólida para as discussões e conclusões deste trabalho. As pesquisas foram realizadas em diferentes países, como Brasil, França, Canadá e Estados Unidos, e os dados foram disponibilizados em múltiplos idiomas, incluindo português, inglês e espanhol. Para uma melhor apresentação dos resultados, os artigos foram divididos em três categorias temáticas.

3.1 Mecanismo de Ação, Diagnóstico e Tratamentos

A avaliação inicial é importante para estabelecer um diagnóstico citogenético e molecular precisos, sendo fundamental para os resultados e consolidação da remissão do paciente. O hemograma e mielograma são os primeiros exames que fornecem os elementos de diagnóstico após a anamnese, onde deve ser anotado resultados de hemogramas anteriores, exposição a substâncias tóxicas ou radiação ionizantes e se tem casos na família de câncer. Deve ser levado em consideração as vacinas e viagens a lugares tropicais onde possa ter contato com a malária, como também antes de iniciar o tratamento é imprescindível as análises citogenéticas, imunofenotípicas e moleculares. O cariótipo da medula óssea e os testes de detecção de mutações nos genes FLT3, NPM1, CEBPA, IDH1, IDH2 E TPS3 são necessários para a atividade terapêutica. A imunofenotipificação é útil para diferenciar LMA 0 do LMA por exemplo. ⁶

No exame de imunofenótipo ou citometria de fluxo tem como função estabelecer a linhagem blástica, identificar a LA de linhagem ambígua e outros tipos de leucemias. Na citogenética as alterações encontradas são detectadas atualmente por PCR, portanto o resultado desse exame é detectar elementos definidores de mal prognóstico como cariótipo complexo, alterações relacionadas a outras neoplasias, e alterações citogenéticas recorrentes. E na biologia molecular usando técnicas de RT – PCR é identificado translocações

pois essa identificação precoce é de extrema importância, tendo em vista que atualmente existem medicamentos como o Gemtuzumab e Midostaurina que tem melhorado a sobrevida global.⁵

Nos últimos 10 – 20 anos a pesquisa tem se empenhado para que avanços nos tipos de tratamento da LMA melhore a cada dia, se tornando assim mais eficaz em seu resultado. Por muito tempo o principal tratamento continuou sendo a quimioterapia intensiva e o transplante de células tronco, ambos não sendo abordagens viáveis em pacientes idosos e frágeis em sua grande maioria. Terapias direcionadas como Ivosidenib e Enasidenib para mutações do IDH1 E IDH2, Gilteritinib para mutações FLT3 e outras, só recentemente se tornaram alternativas para ajudar os tratamentos tradicionais. As imunoterapias como medicamentos imunomoduladores, quanto abordagens adotivas baseadas em células tem sido talvez a área de pesquisa quem mais vem se destacando. Supõem – se que dois terços de todos os medicamentos aprovados pela FDA em 2021 foram desenvolvidos por estudos genéticos fundamentais, a maioria em câncer. A história do Asciminib, Venetoclax e Azacitidina demonstram melhores resultados dos pacientes com risco intermediário, que foram tratados com esses, do que os pacientes de quimioterapia.⁹

O tratamento da LMA tem se dividido em intensivo e não intensivo. A terapia de indução intensiva usada é 7 dias de Citarabina e 3 dias de uma Antraciclina podendo ser Daunorrubicina (7 + 3). Estudos destacam que pacientes mais velhos tem alta probabilidade de baixos benefícios e mortalidade. Sendo assim deu – as possibilidades de testarem outros regimes terapêuticos com baixa toxicidade nesse paciente idoso. Portanto os pacientes que não são candidatos a quimioterapia intensiva, estão sujeitos ao uso de outros tratamentos que estão disponíveis ou em desenvolvimento como: inibidores do linfoma de células B2 (BCL-2), inibidores da tirosina quinase 3 (FLT3) e inibidores da isocitrato desidrogenase 1 e 2 (IDH1 E IDH2). O inibidor de BCL2 que é o Venetoclax foi testado e aprovado em combinação com quimioterapia intensiva, como também aceito em pacientes mais velhos com LMA em estudo de fase 1B, porém a FDA aprovou a nova combinação de Vevetoclax com Decitabina ou Azacitidina. A FDA também aprovou o Venetoclax com Citarabina pois estudos mostram sobrevida global significativa. Outros exemplos como: Glasdegib + LDAC, Gilteritimibe + Azacitidina, vem sendo indicados para pacientes com LMA secundária, inelegíveis para quimioterapia intensiva. Contudo os tratamentos tem se tornado cada vez mais personalizados e tornando possíveis o desenvolvimento de outros medicamentos combinados como o Ivosidenib + Azacitidina.¹⁰

Quadro 2. Regimes de tratamento e medicamentos disponíveis para pacientes com LMA

TERAPIA	REGIME
Quimioterapia intensiva	Regime 7 + Midostaurina Gemtuzumab ozogamicina Gilteritinib Daunorrubicina lipossomal + citarabina
Terapia não intensiva	Azacitidina Decitabina Citarabina em baixa dosagem Venetoclax + HMA Vidro de vidro Ivosidenib ± HMA Enasidenib
Melhor cuidado de suporte	Hidroxiureia Citarabina em baixa dosagem Cuidados paliativos

Adaptado de: Venditti et al¹⁰ (2023).

Outras abordagens foram desenvolvidas em tentativa de melhoria para as terapias atuais. Os análogos de purina como: Cladribina e Fludarabina em combinação com a quimioterapia e com regimes

baseados em Antraciclina e Citarabina tem tido resultados excelentes em fase 2 quando comparado com quimioterapia intensiva. Um estudo em fase 2 avaliou Citarabina ou Fludarabina em combinação com Idarubicina e Citarabina em uma população com média de 50 anos, o tratamento resultou em sobrevida global de 2 anos. A terapia com Venetoclax evoluiu surgindo como tratamento eficaz para pacientes mais velhos sendo maiores de 75 anos. Seu mecanismo de ação facilita a apoptose, ao permitir que proteínas ativadoras interajam com bax/bak que são poros que permitem a permeabilização da membrana externa mitocondrial, liberando o citocromo C e ativando apoptose antes não permitida. Sendo assim esse fármaco foi desenvolvido para se ligar seletivamente com o domínio BH3 em proteínas antiapoptóticas (BCL2), deslocando proteínas pro-apoptóticas e resultando em morte celular. Estudos translacionais continuam em andamento para desvendar os complexos mecanismos celulares e moleculares, podendo futuramente permitir uma terapia mais precisa e individualizada. Além de ensaios com combinações de VEN e outros medicamentos, melhorando ainda mais os resultados dos pacientes com LMA. ¹¹

3.2 Epidemiologia

A leucemia mieloide aguda (LMA) é o tipo mais comum de leucemia em adultos e tem desenvolvimento muito rápido. Raramente ocorre em crianças. Na leucemia mieloide aguda a medula óssea produz muitas células sanguíneas anormais que se acumulam pelo corpo. ¹²

Em um estudo publicado em 2024 na ScienceDirect, a leucemia mieloide aguda (LMA) corresponde a 1% de todos os tipos de câncer e a 80% das leucemias agudas em adultos, com uma incidência crescente ao longo dos anos. A taxa de incidência da LMA é consideravelmente mais alta entre os homens, com uma razão de incidência entre os sexos de cerca de 1,3. Na França, estima-se que, em 2018, houve 3.428 novos casos, sendo 52% deles em homens. Globalmente, a taxa padrão de incidência é de 3,1 casos por 100.000 habitantes por ano para os homens e 2,3 para as mulheres. A média de idade ao diagnóstico é de 69 anos para as mulheres e 72 anos para os homens. A incidência aumenta de forma não linear com a idade, com um aumento acentuado a partir dos 50 anos. ¹³

Em um estudo de abordagem quantitativa, do tipo coorte, prospectivo, descritivo e analítico, que acompanha pacientes diagnosticados com leucemia aguda atendidos nos principais serviços de hematologia do estado do RN, foram avaliados 47 pacientes com diagnóstico de leucemia aguda no período entre setembro de 2020 e julho de 2022, dentre os quais 61,7% eram do sexo masculino e 38,3% do sexo feminino. A idade mínima relatada foi de 6 anos e máxima de 80 anos, e idade mediana de 46,1 anos. Apenas 5 pacientes tinham 20 anos ou menos na data do diagnóstico. A maioria dos pacientes (85,1%) não possuíam plano de saúde, sendo usuários do SUS. Quanto à procedência, 40,4% (19) eram de Natal ou grande Natal e 59,6% (28) oriundos de cidades interioranas. Dos casos analisados, mais da metade apresentou diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda - LMA (68,1%), sendo 32,9% das de outros tipos de leucemia aguda. ¹⁴

3.3 Inovações terapêuticas no tratamento da Leucemia Mielóide Aguda (LMA) para o uso na saúde pública

Antes do surgimento dos HMAs (agentes hipometilantes), o agente mais usado na prática clínica era Citarabina em baixa dose. Em 2018 um estudo de fase 2 Bright AML 1003 aprovou o Glasdegid que é um inibidor da proteína Smoothed impedindo a transmissão de sinal, controlando assim a multiplicação celular, demonstrando melhora na sobrevida global. A sua aprovação foi para tratamento em paciente em combinação com a Citarabina em doses baixas, tendo uma resposta positiva comparada a Citarabina isolada. Nesses últimos anos o uso de Glasdegid isolado ou em combinação com Venetoclax que é um inibidor da BCL2 tem estabelecido um papel importante no tratamento de adultos e idoso que são inaptos para quimioterapia na LMA; porém estudos ainda em andamentos podem identificar novas funções do Glasdegid

no tratamento em fase inicial como parte de abordagens intensivas e não intensivas. Desde então o cenário de tratamento vem mudando deixando mais específico e direcionado o uso de cada medicamento, como também limitando o uso na prática clínica do Glasdegid com as inovações sendo exemplo as combinações do Venetoclax. O sucesso em alguns ensaios clínicos que estão em andamento e a combinação com tratamentos atualmente aprovados como com os HMAs e quimioterapias de indução intensiva, podem aumentar o uso clínico do Glasdegid na atualidade para tratar a LMA em pré-diagnosticados.¹⁵

Segundo Lachowiez Atluri, DiNardo¹¹ (2022), mesmo a quimioterapia intensiva ainda sendo o tratamento padrão para os pacientes jovens e saudáveis com leucemia mieloide aguda por mais de 40 anos, resultados preliminares de ensaios que investigam a VEN (Venetoclax) combinada com IC (indução e consolidação), relatam descobertas significativas e importantes com taxa de remissão completa composta e remissão negativa para MRD (doença residual mensurável) de aproximadamente 89-94% e 82-93% respectivamente, com relação à sobre vida global em comparação com resultados históricos com IC. A taxa de resposta geral da combinação de 7+3 (citarabina + daunorrubicina) em fase 1 e 3 com VEN 200mg foi de 100% dos pacientes. Investigações dessa combinação com outras doses de VEN como por exemplo 400mg, ou 600mg estão em andamento. Foi observado em linhas celulares primárias de LMA e amostras de pacientes tratados com VEN em combinação com citarabina e daunorrubicina morte celular leucêmica desses pacientes.

Além disso, outras combinações farmacológicas tem sido usada para melhor resposta dos pacientes em tratamento como: Fludarabina, Citarabina, Idarrubicina e G-CSF + Venetoclax; Cladribina, Citarabina e Idarrubicina (CLIA) + Venetoclax; Fludarabina, Citarabina, Idarubicina (FLÁVIDA) + Venetoclax; Daunorrubicina Lipossomal e Citarabina (CPX-351) + Venetoclax. Estudos clínicos esclareceram ainda mais sobre quais subgrupos de pacientes que podem se beneficiar desses tratamentos. Pacientes com LMA respondem de forma favorável a terapia com CLAG-M + VEM, FLAG-IDA + VEN E CLIA+ VEM, conforme mostra o quadro 3. Portanto o Venetoclax é um padrão estabelecido de tratamento de pacientes idosos e inaptos de LMA e dados sugerem um bom desempenho quando em combinação com terapia de indução e consolidação em pacientes mais jovens e aptos. Investigações clínicas atuais ajudaram a determinar a dosagem e duração ideais para a combinação de IC e VEN, minimizando toxicidades, mielossupressão e infecções complicadas, mantendo assim a eficácia terapêutica.¹¹

Quadro 3. Investigações Clínicas em andamento incorporando Venetoclax com quimioterapia intensiva.

Investigação clínica	Fase	Número NCT
"7 + 3"+Venetoclax	1	NCT03709758
"7 + 3"+Venetoclax	3	NCT04628026
FLAG-IDA + Venetoclax	1b/2	NCT03214562
CLAG-M + Venetoclax	1	NCT04797767
CLIA + Venetoclax	2	NCT02115295
FLÁVIDA	2	NOT0S455504
CPX-351 + Venetoclax	2	NCT03629171
CPX-351 + Venetoclax (V-FAST)	Eu	NCT04075747

Elaborada por: Lachowiez Atluri, DiNardo¹¹ (2022).

Essas inovações têm o potencial de melhorar as taxas de remissão e reduzir a toxicidade dos tratamentos convencionais. No entanto, a implementação dessas novas terapias na saúde pública enfrenta desafios significativos, como o acesso a medicamentos de alto custo, a infraestrutura adequada para tratamento de terapias complexas e a formação de profissionais de saúde. Considerando o impacto crescente da LMA no cenário global e a necessidade de tratamentos mais eficazes e acessíveis, este estudo discute as

inovações terapêuticas emergentes e suas implicações para o tratamento da LMA no contexto da saúde pública, com foco na viabilidade de sua implementação em sistemas de saúde de países em desenvolvimento.

4. Conclusões

Em virtude do que foi apresentado, a pesquisa referente à Leucemia Mieloide Aguda (LMA) destaca avanços importantes no diagnóstico e nas opções de tratamento para essa doença, marcada por seu rápido progresso e gravidade. Os resultados apontam para a necessidade de tratamentos mais personalizados, considerando a diversidade de apresentações clínicas e a condição dos pacientes. As novas opções terapêuticas, incluindo imunoterapias e tratamentos direcionados, mostram-se promissoras, especialmente para aqueles que não podem se submeter aos métodos tradicionais de quimioterapia intensiva.

Todavia, a implementação dessas terapias avançadas enfrenta obstáculos, como o alto custo e a exigência de monitoramento cuidadoso para gerenciar os efeitos adversos. A continuidade das pesquisas é essencial para tornar esses tratamentos mais acessíveis e ampliar sua aplicabilidade. Além disso, políticas públicas de saúde podem apoiar o desenvolvimento de infraestrutura e capacitação para que o sistema de saúde possa absorver essas inovações. Assim, os avanços na abordagem da LMA são fundamentais para aumentar a taxa de sobrevivência e proporcionar melhores condições de vida aos pacientes, principalmente diante do envelhecimento populacional e da maior incidência da doença entre idosos.

Referências

1. Brown JS, Amend SR, Austin RH, Gatenby RA, Hammarlund EU, Pienta KJ. Updating the definition of cancer. *Molecular Cancer Research* [Internet]. 2023 Jul 6;21(11). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10618731/>
2. RASIL - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Leucemia. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/leucemia>
3. Stubbins RJ, Francis A, Kuchenbauer F, Sanford D. Management of Acute Myeloid Leukemia: A Review for General Practitioners in Oncology. *Curr Oncol*. 2022 Aug 30;29(9):6245-6259. doi: 10.3390/curroncol29090491. PMID: 36135060; PMCID: PMC9498246.
4. Vago L, Gojo I. Immune escape and immunotherapy of acute myeloid leukemia. *The Journal of Clinical Investigation* [Internet]. 2020 Apr 1;130(4):1552–64. Available from: <https://www.jci.org/articles/view/129204#B120>
5. Jerez J, Briones JL, Buscaglia F, Torres C, Hidalgo S, Guerra MC, et al. Actualización en el diagnóstico y estratificación de pacientes con Leucemia Mieloide Aguda: una necesidad país imperiosa. *Revista médica de Chile* [Internet]. 2023 May [cited 2024 Jul 15];151(5):628–38. Available from: <https://www.scielo.cl/pdf/rmc/v151n5/0717-6163-rmc-151-05-0628.pdf>
6. Récher C, Hugué F. Leucemia mieloide aguda. *EMC - Tratado de Medicina* [Internet]. 2024 Mar 1;28(1):1–11. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1636541023487351>

7. Shimony S, Stahl M, Stone RM. Acute myeloid leukemia: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology*. 2023 Jan 13;98(3).
8. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia, Vol. 21, No. 9, 580–597 © 2021 Elsevier Inc. All rights reserved. Keywords: AML, Therapy, Targeted therapy, Prognosis, Biology.
9. Kent A, Pollyea DA. Top advances of the year: Leukemia. *Cancer*. 2022 Dec 30;129(7):981–5.
10. Venditti, A., Cairoli, R., Caira, M., Finsinger, P., Finocchiaro, F., Neri, B., ... Ferrara, F. (2023). Avaliação da elegibilidade para tratamento em leucemia mieloide aguda em 2023. *Expert Review of Hematology*, 16 (3), 181–190. <https://doi.org/10.1080/17474086.2023.218560>
11. Lachowiez CA, Atluri H, DiNardo CD. Avançando o padrão: venetoclax combinado com terapia intensiva de indução e consolidação para leucemia mieloide aguda. *Therapeutic Advances in Hematology*. 2022;13. doi: 10.1177/20406207221093964
12. Leucemia [Internet]. Instituto Nacional de Câncer - INCA. 2022. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/leucemia>
13. Récher C, Huguet F. Leucemia mieloide aguda. EMC - Tratado de Medicina [Internet]. 2024 Mar 1 [cited 2024 Apr 1];28(1):1–11. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1636541023487351>
14. Oliveira T, Santos M, Silva G, Santos M, Oliveira A, Santos L, et al. ANÁLISE DO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM LEUCEMIA AGUDA NO ESTADO DO RN. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 2022 Oct;44:S189.
15. Iyer SG, Stanchina M, Bradley TJ, Watts J. Perfil de Glasdegib para o tratamento de leucemia mieloide aguda (LMA) recentemente diagnosticada: evidências até o momento. *Cancer Manag Res*. 2022;14:2267-2272 <https://doi.org/10.2147/CMAR.S195723>