

USO DE INIBIDORES DA TIROSINA-QUINASE EM GESTANTE COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

MLMLGS Martinho, AB Cazeli, SF Lodi, SS Marcondes

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Vitória, ES, Brasil

Objetivo: Discutir os riscos e benefícios do tratamento da leucemia mieloide crônica com inibidores da tirosina-quinase em gestantes. **Material e métodos:** Revisão de prontuário de gestante com o diagnóstico de leucemia mieloide crônica (LMC) acompanhada no serviço de Onco-Hematologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória e revisão de literatura. **Resultados/relato de caso:** Feminino, 24 anos, com LMC, descobriu gravidez pouco tempo após o início do tratamento com inibidor da tirosina-quinase (ITQ) Imatinibe, sendo orientada a interrompê-lo. Após três meses, devido à progressão da doença, o tratamento com o Imatinibe foi reiniciado no 5º mês da gravidez. Pré interrupção, paciente apresentava resposta molecular maior, porém, após a reintrodução do ITQ, apresentou resistência ao medicamento, sendo necessária a troca para o Dasatinibe. Depois de 2 meses da troca do fármaco, a paciente deu à luz à recém-nascido a termo, sem evidências de malformações. **Discussão:** O uso de inibidores da tirosina-quinase tem se mostrado eficaz no controle da LMC e na melhoria da sobrevida em pacientes não grávidas. No entanto, surgem questões éticas e clínicas sobre o uso desses medicamentos em gestantes, devido aos efeitos pouco compreendidos no feto. A decisão de continuar o tratamento com ITQ durante a gravidez ou interrompê-lo para monitorar o quadro clínico da mãe é complexa. No relato de caso, inicialmente optou-se por suspender o uso do medicamento durante a gravidez e realizar acompanhamento mensal com exames laboratoriais, como hemograma completo e relação BCR-ABL no sangue periférico, para monitoramento de progressão. Posteriormente, foi necessária a reintrodução do ITQ devido evolução desfavorável da doença. Alguns estudos escassos demonstram que os ITQ foram utilizados com sucesso no tratamento da LMC durante a gravidez, especialmente quando a doença é agressiva e ameaça a vida da mãe. Mulheres que interromperam o tratamento com Imatinibe antes de alcançar a resposta molecular maior apresentaram maior probabilidade de resistência quando retomaram o tratamento com o mesmo inibidor. Além disso, estudos mostraram potencial para recaída durante a gestação, mesmo em pacientes com resposta molecular sustentada antes da interrupção do ITQ. Em casos de resistência, é recomendado substituir o Imatinibe por Dasatinibe ou Nilotinibe. Os ITQ possuem potencial teratogênico, portanto, a decisão de usá-los durante a gravidez deve ser cuidadosamente avaliada, discutida entre as partes envolvidas e acompanhada por profissionais de saúde devidamente capacitados. **Conclusão:** O tratamento com ITQ durante a gravidez apresenta grandes desafios e riscos. Entretanto, com monitoramento adequado, exames laboratoriais e consultas regulares, é possível obter resultados satisfatórios em relação à progressão da doença e à saúde fetal. É essencial discutir e esclarecer dúvidas sobre

os riscos da terapia com ITQ na gravidez, garantindo um tratamento em acordo com a paciente. Apesar dos obstáculos enfrentados, como a resistência ao Imatinibe, o caso relatado apresentou um desfecho favorável. A paciente com LMC chegou ao fim da gestação em resposta hematológica completa, resposta molecular maior e deu à luz a um bebê saudável, a termo, sem malformações, com peso adequado para a idade gestacional, sem indícios de falência placentária, demonstrando que o uso de inibidores da tirosina-quinase pode ser viável em gestantes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.405>

VALOR PREDITIVO DA CINÉTICA DOS TRANSCRITOS BCR::ABL1 NA SOBREVIDA LIVRE DE RECAÍDA MOLECULAR DURANTE A FASE DE DESCALONAMENTO DO PROTOCOLO DE DESCONTINUAÇÃO DE INIBIDORES DE TIROSINA QUINASE EM PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA TRATADOS NO SUS (DES-LMC)

BA Murbach^a, GO Duarte^a, L Palma^b, E Miranda^a, GBD Amarante^a, GC Pavan^a, IM Toni^a, CA Souza^a, LLF Pontes^b, KBB Pagnano^a

^a Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^b Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Objetivos: Avaliar a cinética dos transcritos BCR::ABL1 durante a fase de descalonamento do estudo de descontinuação DES-LMC e seu valor preditivo na sobrevida livre de recaída molecular (SLRM) após suspensão do inibidor de tirosina quinase (ITQ). **Materiais e métodos:** Estudo multicêntrico, prospectivo, em andamento. Critérios de inclusão: LMC em fase crônica, transcritos BCR::ABL1 típicos, em tratamento com ITQ no SUS por no mínimo 3 anos, resposta molecular profunda (RMP) (RM4.5) por 2 anos. Critérios de exclusão: LMC em fase avançada prévia ou atual, resistência ou mutações do ABL. A dose do ITQ foi descalonada em 50% por 6 meses antes da suspensão. Monitoramento: avaliação mensal dos transcritos BCR::ABL1 com RT-PCR quantitativo (PCRq) durante a fase de descalonamento. Após a descontinuação foram feitas avaliações mensais por 6 meses, a cada 2 meses nos meses 7-24 e depois a cada 3 meses. A terapia foi reiniciada na perda da RMM (PCRq<0.1%). A data de corte dessa análise foi julho de 2023. **Resultados:** Entre setembro de 2020 e julho de 2023 foram recrutados 41 pacientes, mediana de idade de 61 anos (23-85), 60% homens, 33% Sokal baixo risco, 50% intermediário, 17% alto; 78% transcritos BCR::ABL1 do tipo b3a2; 85% em uso de Imatinibe, 7,5% Dasatinibe, 5% Nilotinibe e 2,5% Bosutinibe. A mediana da duração do tratamento com ITQ até o início da descontinuação foi de 11 anos (3-20). O tempo de seguimento foi de 6 meses (1-26) a partir da data de descontinuação. Um paciente apresentou falha de screening

e um ainda não iniciou a fase de descalonamento. Cinco pacientes estão na fase de descalonamento e 25 na fase de descontinuação. Dois pacientes não completaram os 6 meses de descalonamento por falta de medicação no SUS e foram para a fase de suspensão. Um paciente foi a óbito por causa não relacionada a LMC na fase de descontinuação e foi censurado na SLRM. 15/33 (45%) pacientes perderam RM4.5 na fase de descalonamento e destes, 4 (31%) perderam RMM após a descontinuação. Entre os 18 pacientes que não perderam RM4.5 no descalonamento houve 3 recaídas (16%, $p=0,05$). Os 2 pacientes que não fizeram o descalonamento foram censurados nessa análise. Nove perderam RMM: um durante o descalonamento e 8/39 (20%) após descontinuação. O tempo mediano entre a descontinuação e a perda da RMM foi de 2 meses (0-10). O tempo mediano para recuperação da RMM foi de 1.5 meses (1-5). A sobrevida livre de recaída molecular (SLRM) global foi 72% (IC 95%: 56-88%) e 81% no grupo de primeira tentativa de descontinuação. Todos os casos de segunda tentativa de suspensão recaíram (3 pacientes) ($p < 0,0001$). Não houve diferença na SLRM por sexo, transcrito BCR:ABL1, Sokal e ELTS. Status da RM pré-suspensão: 23 (74%) RM4.5; 6 (19.5%) RM4.0 e 2 (6.5%) RMM. A SLRM foi superior nos pacientes com RM4.5 pré suspensão, em comparação com pacientes em RM4.0 e RMM (78% vs 62% vs 0%, $p=0,019$). Não houve casos com perda de resposta hematológica ou progressão da doença. **Discussão:** O estudo DESTINY mostrou a efetividade da fase de descalonamento por um período de um ano pré-interrupção. No presente estudo, com uma fase de descalonamento de 6 meses pré descontinuação, observamos uma SLRM superior no grupo que não apresentou perda da RM4.5 na fase de descalonamento. **Conclusões:** pacientes com perda da RM4.5 durante a fase de descalonamento ou sem RM4.5 pré descontinuação da terapia tiveram maior taxa de perda de RMM. Não houve sucesso nos casos de segunda tentativa de descontinuação.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.406>

SÍNDROME DA RETIRADA DO INIBIDOR DE TIROSINA QUINASE EM PACIENTES COM LMC PARTICIPANTES DOS PROTOCOLOS DE DESCONTINUAÇÃO EDI-PIO E DES/LMC

BA Murbach^a, VHL Guidini^b, LC Palma^c,
E Miranda^a, GO Duarte^a, GD Amarante^a,
GC Pavan^a, IM Toni^a, CA Souza^a, LLF Pontes^c,
KBB Pagnano^a

^a Centro de Hematologia e Hemoterapia
(Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas
(UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^b Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade
Católica de Campinas (PUC-Campinas), Campinas,
SP, Brasil

^c Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP),
Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP,
Brasil

Objetivos: Estimar a incidência da síndrome de retirada (SR) após suspensão dos inibidores de tirosina quinase (ITQ) em pacientes (pts) com LMC que participaram de protocolos de descontinuação e analisar a incidência destes eventos com a sobrevida livre de recaída molecular (SLRM). **Materiais e métodos:** Pts com LMC em fase crônica (FC) que participam de dois protocolos de descontinuação de ITQ, estudo EDI-PIO e DES-LMC foram analisáveis. No primeiro a suspensão do ITQ foi feita após 3 meses de uso de pioglitazona e no segundo após o descalonamento de 50% da dose do ITQ por 6 meses. Em ambos os critérios de inclusão foram LMC em FC, tratados ao menos 3 anos e com resposta molecular profunda (MR4.5) por 2 anos. Os eventos adversos relacionados à SR foram avaliados mensalmente e aqui foi feita análise até o 4º mês após suspensão. A SR foi definida como aparecimento de nova dor musculoesquelética e/ou aumento de dor pré-existente e/ou necessidade de iniciar medicação para dor. Para o grau do evento aplicou-se o Common Terminology Criteria (CTCAE-Version 4.0), musculoskeletal and connective tissue disorder. **Resultados:** Entre setembro de 2016 e abril de 2023, 63 pacientes descontinuaram o ITQ e foram avaliados, destes 32 do protocolo DES/LMC e 31 do EDI-PIO. O estudo DES/LMC está em andamento, tendo 42 pacientes incluídos, porém apenas 33 suspenderam a medicação até o momento e são avaliáveis. A mediana de idade na descontinuação foi de 58 anos (24-79), 59% homens, 52% Sokal de baixo risco, 35% intermediário, 13% alto; 94% dos pts foram tratados com Imatinibe, 3% Dasatinibe, 1.5% Bosutinibe e 1.5% Nilotinibe. A mediana da duração do tratamento com ITQ até o início da descontinuação foi de 10 anos (3-20). A SLRM em 12 meses foi de 72% (IC95% 60-84%) e por protocolo não houve diferença (75% DES-LMC, 70% EDI-PIO). No estudo EDI-PIO 14 (45%) tiveram SR e 12 (37.5%) DES/LMC ($p=0.61$). O grau dos eventos foi 36% e 33% grau 1, EDI-PIO e DES/LMC, enquanto grau 2 57% e 58%; e grau 3 foi 7% e 8%, ($p=0.90$), respectivamente. A SR ocorreu em 41% dos casos e foi mais frequente nas mulheres (58% vs. 42%, $p=0.02$). O uso de medicamentos para tratamento da SR foi necessário em 17 (30%) pts, (64% EDI-PIO vs. 66% DES-LMC, $p=0.90$). Os sintomas iniciaram no mês 1 em 20% dos pts e 73% mês 2 e 3. Não foi necessário reintrodução do ITQ para o tratamento da SR e não houve relação entre SR com a perda de RMM e reintrodução do ITQ. **Discussão:** A descontinuação do ITQ é hoje um dos objetivos no tratamento da LMC. Um dos eventos adversos conhecidos após a suspensão do ITQ é a SR, que pode ocorrer em cerca de 30% dos pacientes, caracterizada por um quadro de dor musculoesquelética que começa ou piora semanas após a interrupção, podendo ser mais severa em alguns casos, mas raramente levando a necessidade da reintrodução do ITQ. **Conclusões:** A SR observada de 41% foi semelhante à literatura, sendo mais frequente no sexo feminino. O quadro foi autolimitado, não sendo necessário reintrodução do ITQ. Não houve diferença na SLRM entre o grupo com ou sem SR e entre os protocolos aos 12 meses.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.407>