

**Universidade do Grande Rio “Prof. José de Sousa Herdy”
UNIGRANRIO**

SABRYNA GRASIELLY PEREIRA DOS SANTOS FERREIRA

**DASATINIBE VERSUS IMATINIBE COMO PRIMEIRA LINHA TERAPÊUTICA
NA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA, EM FASE CRÔNICA: UMA ANÁLISE
COMPARATIVA DE RESPOSTAS MOLECULARES E CITOGENÉTICAS**

RIO DE JANEIRO

2025

Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”

UNIGRANRIO

SABRYNA GRASIELLY PEREIRA DOS SANTOS FERREIRA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Fábio de Moura Câmara

**DASATINIBE VERSUS IMATINIBE COMO PRIMEIRA LINHA TERAPÊUTICA NA
LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA, EM FASE CRÔNICA: UMA ANÁLISE
COMPARATIVA DE RESPOSTAS MOLECULARES E CITOGENÉTICAS**

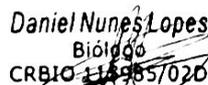
Aprovada em:

Barra da Tijuca 17 de Junho de 2025.

BANCA EXAMINADORA


Ana Carolina Rosa
Bióloga
CRBIO - 143477

Prof. Ana Carolina Rosa


Daniel Nunes Lopes
Biólogo
CRBIO - 14385/020

Prof. Daniel Nunes Lopes

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, por ter me dado forças, motivação e suporte nos momentos mais difíceis da minha trajetória na universidade. A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização desse sonho, deixo minha mais sincera gratidão.

À minha família, pelo apoio, pelas palavras de incentivo mesmo nos momentos que pensei em desistir e por cada esforço dedicado a transformar meus sonhos em um caminho possível. Em especial, à minha mãe Ivone, pelo amor incondicional, pelo empenho diário e pelas muitas noites em claro que passou para eu pudesse ter a melhor educação possível. Foi nos seus gestos simples, nas palavras de conforto e até no silêncio companheiro que encontrei motivos para continuar.

Aos meus irmãos, Kayo e Kayky, pela paciência, por aturar meus diversos episódios de mau humor e principalmente pela presença constante. Mesmo nos momentos difíceis, saber que podia contar com vocês tornava tudo mais leve. Ao Adão e Renato, por terem me escolhido como filha de coração, por todo o amor, carinho e cuidado. Cada um, à sua maneira, contribuiu de forma especial para a minha formação.

Ao meu orientador, Fábio Câmara, agradeço profundamente pela sua dedicação e disponibilidade ao longo de toda a escrita desse trabalho. Sua orientação foi essencial não apenas para corrigir meus diversos erros de português mas também foram decisivos para que eu descobrisse minha grande admiração pela hematologia.

E por fim, agradeço a todos os professores que fizeram parte da minha jornada acadêmica. Cada aula, ensinamento e conselho contribuíram de forma única para concretização desse dia.

Dedico este trabalho à minha família, que, sob muito sol, me fizeram chegar até aqui, na sombra.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Hierarquia hematopoiética.....	9
Figura 2 - Translocação entre os cromossomos BCR e ABL.....	10
Figura 3 - Principais vias de sinalização afetadas pelo gene BCR-ABL.....	12
Figura 4 - Lâminas hematológicas das fases da Leucemia Mieloide Crônica.....	13
Figura 5 - Fluxograma da seleção de artigos.....	16
Figura 6 - Resultados do estudo clínico de Kantarjian et al, 2012.....	19
Figura 7 - Resultados do estudo clínico de Hjorth-Hansen et al, 2014.....	21
Figura 8 - Resultados do estudo clínico de Radich et al, 2012.....	22

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Características clínicas das fases da Leucemia Mieloide Crônica.....	12
Quadro 2 - Principais efeitos adversos do imatinibe e dasatinibe.....	14
Quadro 3 - Tipos de avaliações às resposta dos ITQs.....	15
Quadro 4 - Resumos dos resultados dos artigos escolhidos.....	18

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO.....	8
1.1 etiologia.....	8
1.2 cromossomo BCR-ABL.....	9
1.3 cromossoma Filadélfia.....	11
1.4 fases da Leucemia Mieloide Crônica	12
1.5 tratamento.....	13
2- METODOLOGIA.....	15
3- RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	17
4- CONCLUSÃO.....	24
REFERÊNCIAS.....	25

DASATINIBE VERSUS IMATINIBE COMO PRIMEIRA LINHA TERAPÊUTICA NA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA, EM FASE CRÔNICA: UMA ANÁLISE COMPARATIVA DE RESPOSTAS MOLECULARES E CITOGENÉTICAS

Sabryna Grasielly Pereira dos Santos Ferreira¹

Fábio de Moura Câmara²

RESUMO

A Leucemia Mieloide Crônica é uma neoplasia causada pela presença do oncogene Bcr-Abl, que induz hiperatividade de proteínas quinases, levando à proliferação irregular de células sanguíneas. A ativação da Bcr-Abl ocorre pela ligação da sua proteína quinase ao ATP, promovendo fosforilação de proteínas reguladores do ciclo celular. Os inibidores de tirosina quinase bloqueiam essa ligação, competindo com o ATP pelo sítio ativo do gene Bcr-Abl. O imatinibe é o primeiro inibidor aprovado pelo FDA, tornou-se a primeira linha terapêutica padrão devido às boas taxas de respostas moleculares e citogenéticas. O dasatinibe é um inibidor de segunda geração e possui maior atividade in vitro comparado ao imatinibe. Dessa maneira, este estudo visa comparar a eficácia clínica de ambos os fármacos, buscando estabelecer o melhor tratamento para a LMC. Os resultados apresentados demonstraram superioridade do dasatinibe em relação ao imatinibe ao proporcionar respostas citogenéticas e moleculares mais rápidas e profundas. Apesar do risco de toxicidades, como o derrame pleural, seu perfil de segurança é aceitável mediante monitoramento clínico.

Palavras chaves: Leucemia Mieloide Crônica, Imatinibe, Dasatinibe, Bcr-Abl, Tratamento

ABSTRACT

Chronic Myeloid Leukemia is a neoplasm caused by the presence of the Bcr-Abl oncogene, which triggers hyperactivity of kinase proteins, leading to abnormal proliferation of blood cells. The activation of Bcr-Abl occurs when its kinase protein binds to ATP, promoting the phosphorylation of proteins that regulate the cell cycle. Tyrosine kinase inhibitors work by blocking this binding, competing with ATP for the active site of the Bcr-Abl gene. Imatinib was the first inhibitor approved by the FDA and became the standard first-line therapy due to its strong molecular and cytogenetic response rates. Dasatinib, a second-generation inhibitor, has shown greater in vitro activity compared to imatinib. This study aims to compare the clinical efficacy of both drugs to determine the best treatment option for CML. The results showed that dasatinib outperformed imatinib by providing faster and deeper cytogenetic and molecular responses. Despite the risk of toxicities, such as pleural effusion, its safety profile is considered acceptable with proper clinical monitoring.

Keywords: Chronic Myeloid Leukemia, Treatment, Philadelphia Chromosome, STI571

¹ Graduando (a) do curso de Biomedicina na Universidade do Grande-Rio – UNIGRANRIO

² Farmacêutico, especialista em Análises Clínicas

1. INTRODUÇÃO

A Leucemia é um termo usado para fazer referência a uma ampla gama de malignidades hematopoiéticas, atualmente classificada de acordo com a linhagem celular acometida, mieloide ou linfóide e com a velocidade de progressão da doença que pode ser aguda ou crônica (Whiteley et al, 2021).³⁶ Segundo, o Instituto Nacional do Câncer (Inca), a leucemia está entre os dez tipos de câncer mais comum do Brasil, visto que o número de casos para cada ano do triênio 2020-2022, foi estimado em 10,810 casos para cada 100 mil pessoas (Ministério da Saúde, 2022).²⁷

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma neoplasia hematológica caracterizada pela translocação recíproca dos cromossomos 9 e 22. Essa translocação resulta na formação do cromossoma Filadélfia (Ph¹) e na produção do gene de fusão Bcr-Abl. Essa alteração genética desempenha um papel fundamental na patogênese da doença (Fardel et al, 1999).¹¹

Historicamente, a LMC foi descrita pela primeira vez no século XIX, mais especificamente em 1845, por John Hughes Bennet e Rudolf Virchow, que identificaram uma condição de “hipertrofia leucocitária” associada ao excesso de leucócitos. Logo depois, em 1847, Virchow apresentou pela primeira vez, o conceito de leucemia (Kampen, 2012).¹⁸

Em 1878, Neuman sugeriu que a medula óssea não somente era local de produção de células sanguíneas (hematopoese), mas também o local que originava a leucemia. Ainda assim, foi apenas com o surgimento da citogenética humana em 1956 por Joe Hin Tjio e Albert Levan que a Leucemia Mieloide Crônica passou a ser melhor compreendida. O marco fundamental ocorreu em 1960, com a descoberta do cromossoma Filadélfia (Ph) por Peter Nowell e David Hungerford (Cooper, 2011; Kean, 2024; Nowell, 2007).^{7 22 28}

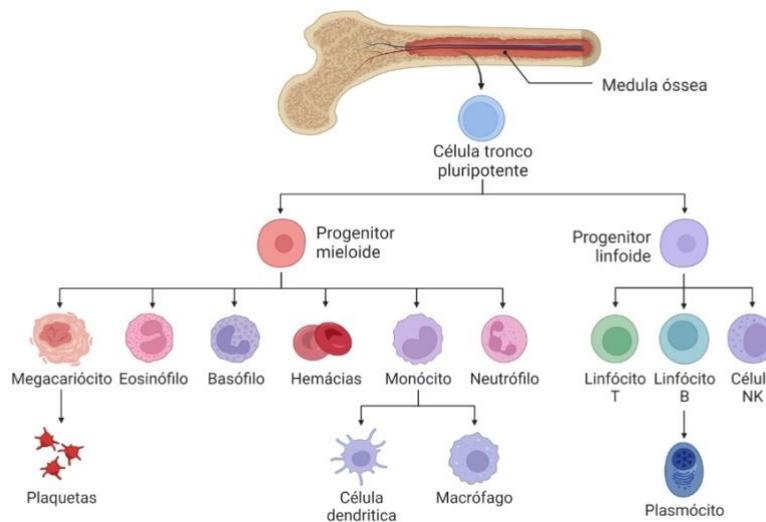
1.1 Etiologia

A translocação cromossômica recíproca t (9;22) (q34; q11) é o principal evento molecular na patogênese da Leucemia Mieloide Crônica, pois leva à produção do cromossoma Filadélfia e a criação do oncogene Bcr-Abl. Essa alteração genética codifica uma tirosina quinase constantemente ativa, que desregula diversas vias de

sinalização celular. Como consequência, ocorre o comprometimento da diferenciação e a autorrenovação das células hematopoiéticas normais (**Figura 1**). A expressão da proteína de fusão Bcr-Abl interfere diretamente no processo de maturação das linhagens celulares, uma vez que as células troncos hematopoiéticas entram em um estado de proliferação desregulada. Esse desequilíbrio resulta no acúmulo de blastos na medula óssea e no sangue periférico, caracterizando a progressão clínica da doença (Hoffbrand et al, 2016; Faderl, et al 1999).^{13 11}

Ainda que a LMC, seja causada diretamente por uma alteração genética, alguns fatores podem influenciar no seu desenvolvimento. Por exemplo, a exposição a radiações ionizantes, como observados em sobreviventes de bombas atômicas, pacientes tratados com radioterapia e pessoas em contato com alguns produtos químicos, como o benzeno, pode favorecer o surgimento da doença (Russ, 2007; Inca, 2021).^{32 15}

Figura 1 - Hierarquia hematopoiética



A imagem ilustra a diferenciação das células-tronco hematopoiéticas em linhagens celulares maduras.

Fonte: Adaptada de Hoffbrand et al, 2016

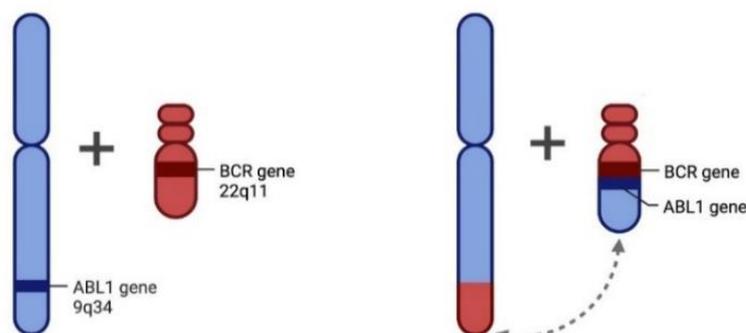
1.2 Cromossomos 9 ABL e 22 BCR

A proteína ABL é uma enzima do tipo tirosina quinase (**Figura 2**), que em condições fisiológicas normais atua promovendo a adição de fosfato a outras proteínas por meio do processo de fosforilação. Essa atividade é essencial para a regulação de diversos processos celulares, como proliferação, diferenciação, adesão,

resposta ao estresse e apoptose (Zipfel et al, 2004).³⁸ Estudos mostram que após o DNA ser lesionado, essa quinase pode fosforilar fatores de transcrição, como o p53 bloqueando o crescimento celular ou se o dano for bastante grave induzir morte celular (Yuan et al, 1997).³⁷ Além disso, a ABL também regula a dinâmica da actina e a formação de filopódios — estruturas essenciais para a migração e a comunicação entre células — por meio da fosforilação de substratos como paxilina e Crk. Essa ação influencia diretamente a organização do citoesqueleto e a motilidade celular (Lewis e Schwartz, 1998).²³

A proteína BCR é uma enzima do tipo tirosina quinase (**Figura 2**). Apesar de amplamente estudada, suas funções em condições fisiológicas normais não foram totalmente esclarecidas. No entanto, evidências indicam que ela atua principalmente na regulação da comunicação entre as células e na sua movimentação. Como quinase, pode modificar o comportamento de outras proteínas por meio da fosforilação, influenciando diretamente na forma como as células transmitem sinais entre si. Além disso, também atua como um interruptor molecular, participando do controle da mobilidade celular ao interagir com a molécula Rac1, que pertence ao grupo de proteína GTPases. Essas proteínas quando ativadas, uma molécula de GTP (trifosfato de guanosina) faz as células se movimentarem e quando o GTP é convertido em GDP (difosfato de guanosina), essas proteínas se desativam, levando à redução da mobilidade celular (MedlinePlus, 2025).²⁵

Figura 2 – Translocação dos cromossomos 9 e 22 produzindo a Bcr-Abl



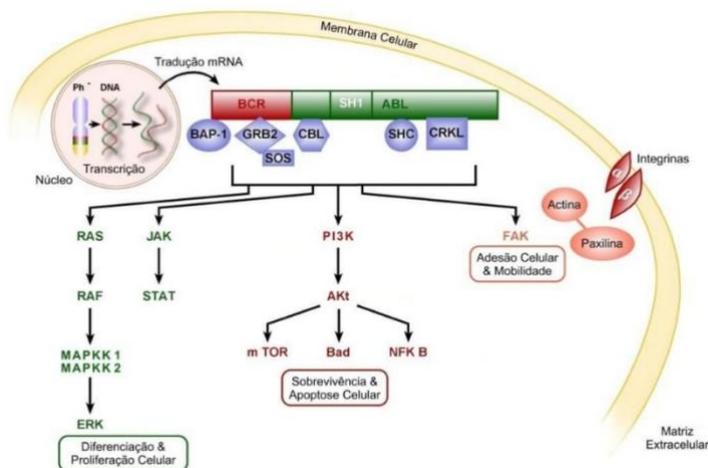
A imagem representa a alteração genética que leva à fusão dos cromossomos 9 e 22, formando o cromossoma Filadélfia e do gene de fusão Bcr-Abl. **Fonte:** Adaptada do Bio Render, 2024.

1.3 Cromossoma Filadélfia

O cromossoma Filadélfia (Ph¹) é formado durante o processo de divisão celular na medula óssea devido à translocação entre os cromossomos 9 e 22, descrita como [t(9;22) (q34;q11)], resultando na fusão dos genes BCR e ABL. Essa fusão origina o oncogene Bcr-Abl que produz uma proteína anormal com atividade aumentada de proteínas tirosina quinase (Bortolheiro e Chiattonne, 2008).⁵ A fosforilação de resíduos de tirosina em proteínas celulares é um processo essencial para a comunicação intercelular. Em condições fisiológicas normais, menos de 1% dos resíduos de tirosina estão fosforiladas, e a atividade das tirosina quinase são rigidamente regulada principalmente por tirosina fosfatases. Na Leucemia Mieloide Crônica, essa regulação é perdida, resultando na ativação contínua e descontrolada de múltiplas vias de sinalização intracelular, impactando principalmente três funções celulares essenciais: diferenciação, morte programada (apoptose) e a interação das células com a matriz extracelular (Deininger e Druker, 2003).⁹

A fusão da proteína ABL com a BCR compromete sua capacidade de transitar entre o núcleo e o citoplasma, fazendo com que permaneça somente dentro do citoplasma, onde interage com uma variedade de proteínas envolvidas em vias oncogênicas. Essas interações levam à desregulação de importantes vias de sinalização responsáveis pela manutenção da homeostasia celular, destacando-se as vias JAK/STAT (Janus kinase/signal transducer and activator of transcription), via Ras/MAPK) e a via PI3K/AKT (phosphatidylinositol-3 kinase) (**Figura 3**) (Colloni e Saglio, 2012).⁸ Na via de sinalização JAK/STAT, a Bcr-Abl ativa dois fatores de transcrição chamados Stat 1 e Stat 5, que se tornam constantemente fosforiladas, produzindo a proteína Bcl-xL (B cell lymphoma-extra large) que evita que células leucêmicas sofram a apoptose. Na via Ras/MAPK, a Bcr-abl ativa a proteína Ras iniciando uma cascata envolvendo Raf, Mek e Erk, que estimula a expressão de genes relacionados ao crescimento e proliferação celular. Na via PI3K/AKT, o oncogene ativa a enzima PI3 quinase, iniciando uma cascata de sinalização que leva à ativação de Akt, que também inibe a apoptose de células leucêmicas. Além disso, a Bcr-Abl também usa essa via para ativar fosfatases como Ship e Ship-2, que modulam a sinalização de fatores de crescimento, como a IL-3, permitindo que as células leucêmicas adotem um comportamento semelhante ao das células normais (Deininger, Goldeman, Melo, 2000).¹⁰

Figura 3 – Principais vias de sinalização afetadas pela Bcr-Abl



A imagem representa as principais vias de sinalização celular afetadas pela proteína híbrida Bcr-Abl, incluindo as vias JAK/STAT, PI3K/AKT e RAS/MAPK. **Fonte:** Adaptada de Frazer, 2007

1.4 Fases da Leucemia Mieloide Crônica

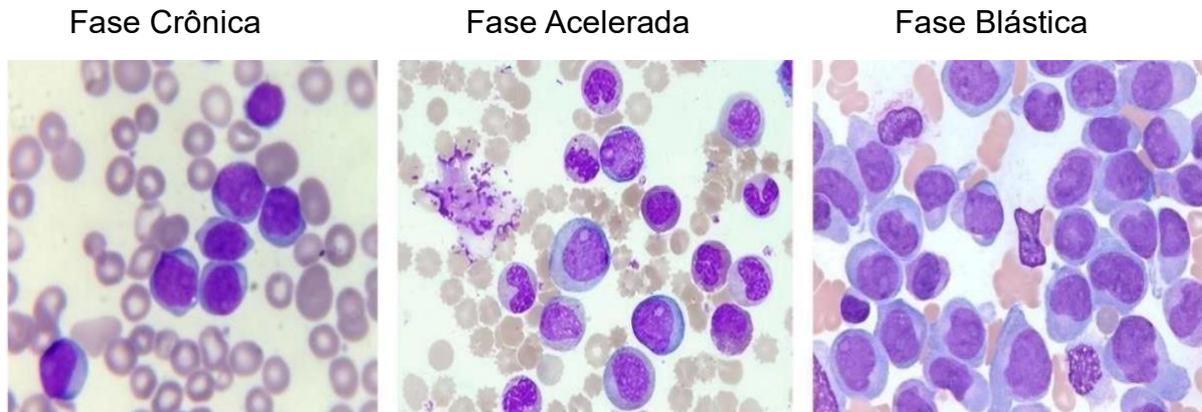
A Leucemia Mieloide Crônica evolui em três fases: crônica, acelerada e blástica (**Figura 4**). A diferenciação entre essas fases baseia-se principalmente na quantidade de blastos presentes na medula óssea e no sangue periférico, além de outras características hematológicas e clínicas (**Quadro 1**) (Ministério da Saúde, 2023).²⁶

Quadro 1 – Características clínicas das fases da LMC

Fase Crônica	Fase Acelerada	Fase Blástica
<ul style="list-style-type: none"> • Leucocitose de $12/1000 \times 10^9/L$ com desvio escalonado e acentuado • Blastos geralmente abaixo de 2% da leucometria global • Basofilia absoluta presente mas eosinofilia não é comum • Trombocitose variada entre normal e acima de $1.000 \times 10^9/L$ e a trombocitopenia não é comum • Monocitose pode estar presente, geralmente menor de 3% • Medula óssea possui celularidade aumentada, cerca de 5 a 10% de blastos • Não há displasia significativa 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento persistente de leucometria para maior de $10 \times 10^9/L$ ou esplenomegalia sem resposta à terapia • Trombocitose maior de $1.000 \times 10^9/L$ sem resposta à terapia ou trombocitopenia persistente menor de $100 \times 10^9/L$ e não relacionada ao tratamento • Basófilos em 20% ou mais no sangue periférico • Blastos de 10 a 19% na medula óssea ou sangue periférico • Anormalidade cromossômicas nas células leucêmicas no diagnóstico ou adquirida durante o tratamento 	<ul style="list-style-type: none"> • Blastos igual ou maior de 20% no sangue periférico • Pode encontrar células nucleadas igual ou maior de 20% da medula óssea • Pode encontrar proliferação blástica extra-medular, podendo ter formação tumoral (cloroma) • Pode encontrar evolução para linhagem mista (mieloide e linfóide)

O quadro ilustra as características clínicas comuns das fases crônica, acelerada e blástica da Leucemia Mieloide Crônica **Fonte:** Adaptada do Ministério da Saúde, 2023.

Figura 4 – Lâminas hematológicas das fases da LMC



A figura representa as lâminas hematológicas de pacientes em diferentes fases da Leucemia Mieloide Crônica. **Fonte:** Adaptada de Atlas de Hematologia UFG e Instituto Nacional de Medicina, 2024.

1.5 Tratamento

Na fisiopatologia, o oncogene Bcr-Abl produz uma proteína tirosina quinase constantemente ativa. Essa proteína, ao se ligar ao trifosfato de adenosina (ATP) utiliza sua energia para transferir grupos fosfato para resíduos de tirosina em proteínas-alvo, modulando de forma anormal as vias de sinalização responsáveis pela proliferação celular e inibição da apoptose. Logo, o bloqueio dessa interação entre a Bcr-Abl tirosina quinase e o trifosfato de adenosina (ATP) torna-se imprescindível (Berman, 2022).⁴ Os inibidores de tirosina quinase (ITQs) começaram a ser desenvolvidos na década de 1990 para o tratamento da LMC. Essa classe de fármacos atua como inibidor competitivo do sítio de ligação do ATP na Bcr-Abl tirosina quinase, bloqueando sua atividade enzimática. Esse bloqueio impede a fosforilação dos substratos, consequentemente interrompe vias cruciais para a proliferação, diferenciação e sobrevivência celular. Como resultado, esses medicamentos induzem apoptose das células leucêmicas e restabelece o controle do ciclo celular (Thompson, Majid, Ronquillo, 2023).³⁵

O mesilato de imatinibe, foi o primeiro inibidor de tirosina quinase aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da Leucemia Mieloide Crônica, tornando-se a primeira linha terapêutica padrão devido às boas taxas de respostas citogenéticas e moleculares completas. Embora, o fármaco tenha alcançado resultados excelentes no tratamento, ainda assim, aproximadamente 20 a 30% dos pacientes têm apresentado resistência a longo prazo. O dasatinibe é um inibidor de

tirosina quinase de segunda geração, usado especialmente em pacientes resistentes ou intolerantes ao inibidor de primeira geração, devido à sua capacidade de inibir uma variedade de mutações na Bcr-Abl tirosina quinase. Possui maior atividade in vitro, sendo 325 vezes mais potente quando comparado ao imatinibe na inibição da BCR-ABL. Essa habilidade está relacionada às suas características estruturais e ao seu mecanismo de ação mais robusto. Enquanto o imatinibe se liga exclusivamente à conformação inativa da Bcr-Abl, o dasatinibe consegue se ligar tanto à forma ativa quando inativa da enzima, o que produz uma vantagem significativa em casos de resistências (Jabbour et al, 2014; Hoffbrand et al, 2016; Azevedo et al, 2017).^{16 13 1}

Ambos os medicamentos demonstram eficácia significativa de acordo com sua seletividade enzimática e afinidade pela proteína da Bcr-Abl, mas apresentam diferenças relevantes quanto ao controle de progressão da doença e aos desfechos em longo prazo. O dasatinibe demonstra maior capacidade em reduzir o risco de progressão para fases mais avançadas da doença, o que sugere um maior controle da doença ao longo do tratamento. No entanto, quando se analisa a sobrevida global, observa-se que os fármacos alcançam resultados semelhantes, com taxas elevadas e próximas de 93% em acompanhamentos longos (Jabbour et al, 2014).¹⁶

Embora o imatinibe e o dasatinibe, pertencem à mesma classe de fármacos, podem desencadear reações adversas que variam conforme suas características moleculares, seletividade e interações com outras moléculas (Martins et al, 2019).²⁴

Quadro 2 – Principais efeitos adversos do Imatinibe e Dasatinibe

Imatinibe	Dasatinibe
<ul style="list-style-type: none"> • Náuseas, vômito e diarreia • Cãimbras musculares e dores ósseas • Fadiga • Edemas • Reações cutâneas como descamação ou bolhas, além de hematomas • Baixa na contagem de células sanguíneas podendo causa anemia, infecções ou sangramento (raro) • Insuficiência cardíaca congestiva (raro) • Efeitos hepáticos (raro) 	<ul style="list-style-type: none"> • Náuseas e diarreia • Dor de cabeça • Fadiga e falta de ar • Febre • Retenção de líquidos no pulmão (derrame pleural) ou coração • Neutropenia febril • Baixa na contagem de células sanguíneas podendo causa anemia, infecções ou sangramento (raro) • Hipertensão arterial pulmonar (raro)

O quadro ilustra os principais efeitos colaterais causados pelo imatinibe e dasatinibe no tratamento da Leucemia Mieloide Crônica **Fonte:** Adaptada de Leukemia and Lymphoma Society, 2025.

Para avaliar às respostas dos pacientes aos inibidores de tirosina quinase podem ser usados diferentes critérios de avaliação, como resposta hematológica, efeitos colaterais, tolerabilidade mas principalmente respostas citogenéticas e resposta moleculares. Esses parâmetros permitem monitorar a progressão da doença e a efetividade do medicamento ao longo do tempo. A resposta hematológica (**Quadro 2**) refere-se à normalização dos marcadores sanguíneos, como contagem de glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas, sendo identificados por meio do exame de hemograma. A resposta citogenética (**Quadro 2**) avalia a presença ou ausência de alterações cromossômicas específicas como o cromossomo Filadélfia nas células da medula óssea, essa identificação ocorre através do exame de cariótipo convencional que permite visualizar os cromossomos de células em divisão e identificar alterações estruturais ou FISH (hibridização in situ fluorescente) que utiliza sondas marcadas com fluorescência que se ligam a segmentos específicos do DNA dos genes BCR e ABL nos cromossomos. A resposta molecular (**Quadro 2**) permite a detecção e quantificação de marcadores moleculares como o nível de transcritos do gene Bcr-Abl no sangue, essa quantificação ocorre pelo exame de reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real (RT-qPCR) (Abrale, 2020; O'Connor, 2008).^{2 29}

Quadro 3 – Avaliação às respostas dos pacientes aos ITQs

Resposta hematológica	Respostas citogenéticas (Cyr)	Respostas moleculares
<ul style="list-style-type: none"> • Plaquetas inferior a $450 \times 10^9/L$ • Leucócitos inferior a $10 \times 10^9/L$ • Ausência de precursores mieloides no sangue periférico • Basófilos inferior a 5% • Ausência de esplenomegalia 	<ul style="list-style-type: none"> • Completa (CCyR): 0% de células Ph+ • Parcial (PCyR): 1-35% de células Ph+ • Menor (MCyR): 35-65% de células Ph+ • Mínima: 66-95% de células Ph+ • Sem Cyr = mais de 95% de células Ph+ na medula óssea 	<ul style="list-style-type: none"> • Completa (CMR): detectada 0,001% de células com o transcrito do gene Bcr-Abl • Profunda: pode ser MR4.5 ou MR4 • Mr4.5 - possui 0,0032% células com o transcrito do gene • Mr4 - possui 0,01% células com o transcrito • Maior (MMR ou MR3): transcritos Bcr-Abl igual ou abaixo de 0,1%

O quadro ilustra as características de resposta hematológicas, citogenéticas e moleculares aos ITQs, destacando os parâmetros usados para avaliar a eficácia do tratamento da LMC. **Fonte:** Adaptada de Bollmann e Giglio, 2011 e Canadian Cancer Society, 2025.

Antes da introdução dos inibidores de tirosina quinase (ITQs), o prognóstico para pacientes com Leucemia Mieloide Crônica era significativamente mais grave. Dados históricos como os do “Internacional randomized Study of Interferon and STI57” indicam, que antes de 1975, a taxa de sobrevivência dos pacientes após oito anos era de apenas 6%, refletindo a ausência de terapias eficazes e um entendimento limitado da doença. A partir da década de 1980, houve avanços significativos no tratamento, que se intensificaram nas décadas seguintes. A descoberta dos ITQs, como o imatinibe em 2001, revolucionou o tratamento da LMC, proporcionando uma notável melhoria nas taxas de sobrevivência. Os dados mais recente indicam que, atualmente, a probabilidade de sobrevivência após 10 anos chega a aproximadamente 80%, representando uma mudança significativa em comparação com os resultados anteriores (Kantarjian et al, 2012a).¹⁹

Diante desse avanço, este estudo tem como objetivo geral comparar a eficácia clínica entre o dasatinibe e imatinibe no tratamento da leucemia mieloide crônica em fase crônica. Para isso, busca-se demonstrar os benefícios do uso de inibidores de tirosina quinase nos pacientes, analisar o desempenho do dasatinibe em relação ao imatinibe e, por fim, estabelecer qual desses medicamentos apresenta os melhores resultados no tratamento da doença.

2. METODOLOGIA

A pesquisa compreende uma revisão bibliográfica integrativa, quantitativa e qualitativa sobre o tema “Dasatinibe versus Imatinibe como primeira linha terapêutica na Leucemia Mieloide Crônica, em fase crônica: uma análise comparativa de respostas moleculares e citogenéticas” foi estruturada de forma a proporcionar uma visão abrangente e crítica, combinando diferentes tipos de evidências para uma análise mais desenvolvida. Para discorrer sobre o tema, foram realizadas pesquisas em trabalhos acadêmicos, livros e artigos disponíveis nas bases eletrônicas PubMed, Scielo e Google Acadêmico, utilizando palavras chaves em português e inglês, incluindo “Leucemia Mieloide Crônica”, “Imatinibe”, “Dasatinibe”, “Philadelphia Chromosome” “STI571”, “Treatment” e “Bcr-Abl”.

Foram analisadas publicações entre 1997 e 2025, considerando critérios de inclusão como estudos em inglês devido à maior disponibilidade de evidências clínicas, estudos mais recentes e ensaios clínicos randomizados pelo alto impacto científico. Os critérios de exclusão envolveram estudos fora do período estipulado, população inadequada (como pacientes com mais de um tipo de leucemia) e estudos que não atenderam ao propósito dessa revisão (como pacientes que usaram modificações de leucemia diferentes ou combinados). Além disso, foram usados dados epidemiológicos do Instituto Nacional do Câncer (Inca) para contextualizar a incidência de leucemia no Brasil. Portanto, um total de 38 artigos foram incluídos nessa revisão para fornecer uma visão geral do tema, na qual somente 3 artigos responderam à pergunta do estudo, de acordo com o fluxograma abaixo (**Figura 5**).

Figura 5 – Fluxograma da seleção de artigos



Fonte: A autora, 2025. Utilizando o Canvas.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao longo das últimas décadas, o tratamento para Leucemia Mieloide Crônica progrediu imensamente com a introdução dos inibidores de tirosina quinase (ITQs). O imatinibe, sendo o primeiro fármaco dessa classe medicamentosa, estabeleceu-se como tratamento padrão-ouro logo após sua admissão no mercado. No entanto, estudos mais recentes como o DASISION têm demonstrado que o dasatinibe, inibidor de segunda geração, apresenta um desempenho superior em relação ao imatinibe em diversos critérios clínicos importantes, especialmente nas taxas de respostas citogenéticas e moleculares (Gusmão, 2020; Jabbour et al, 2014).¹²⁻¹⁶ Alcançar esses indicadores clínicos rapidamente tem evidenciado um marco fundamental no tratamento dos pacientes, trazendo benefícios significativos em termo de sobrevida, qualidade de vida, redução de progressão para fases mais graves da doença e possibilidade de suspensão terapêutica (Jabbour e Kantarjian, 2020).¹⁷

Quadro 4 – Resumo dos artigos escolhidos

Estudos	Resultados Principais	Observações
Kantarjian et al. (2012)	Dasatinibe demonstrou maior eficácia que o imatinibe, com taxas superiores de resposta citogenética completa (85% vs 82%) em 24 meses, resposta molecular maior (64% vs 46%) em 24 meses e resposta molecular profunda (17% vs 8%) em 24 meses.	O estudo demonstra que, mesmo a longo prazo, o dasatinibe mantém uma vantagem consistente sobre o imatinibe, especialmente em termos de profundidade molecular.
Hjorth-Hansen et al. (2014)	Dasatinibe revelou maior desempenho em relação ao imatinibe na maioria das respostas, com taxas de resposta citogenética completa (100% vs 95%) em 12 meses, resposta molecular maior (90% vs 90%) em 36 meses e resposta molecular profunda (68% vs 45%) em 36 meses.	A principal vantagem do dasatinibe neste estudo foi na resposta molecular profunda ao longo do tempo, sugerindo maior estabilidade da remissão da doença.
Radich et al. (2012)	Dasatinibe apresentou superioridade em relação ao imatinibe, com taxas superiores de resposta citogenética completa (84% vs 69%) em 12 meses, resposta molecular maior (59% vs 44%) em 12 meses, resposta molecular profunda MR ⁴ (27% vs 21%) em 12 meses e resposta molecular profunda do subtipo MR ^{4/5} (21% vs 15%) em 12 meses.	O estudo evidencia que o dasatinibe é mais eficaz já nos primeiros 12 meses, o que pode ser decisivo em pacientes que precisam de controle rápido da doença.

Fonte: A autora, 2025. Utilizando o Word.

Kantarjian e colaboradores (2012b)²⁰ realizaram um estudo clínico randomizado de fase III em pacientes com Leucemia Mieloide Crônica (LMC) em fase crônica. O estudo tem como objetivo avaliar a eficácia do dasatinibe (100 mg/dia com ou sem alimento) e imatinibe (400 mg/dia com alimento) através da análise de diferentes respostas terapêuticas, incluindo respostas citogenéticas e moleculares. Como requisito inicial, foram incluídos pacientes adultos com diagnóstico de Leucemia Mieloide Crônica em fase crônica há no máximo três meses, com funções hepáticas e renal preservadas, sem tratamento prévio, exceto pelo uso de anagrelida ou hidroxiureia e sem outras condições médicas graves. Ao final da seleção, foram escolhidos de forma aleatória 259 pacientes para receber dasatinibe e 260 pacientes para receber imatinibe e acompanhados durante dois anos de tratamento.

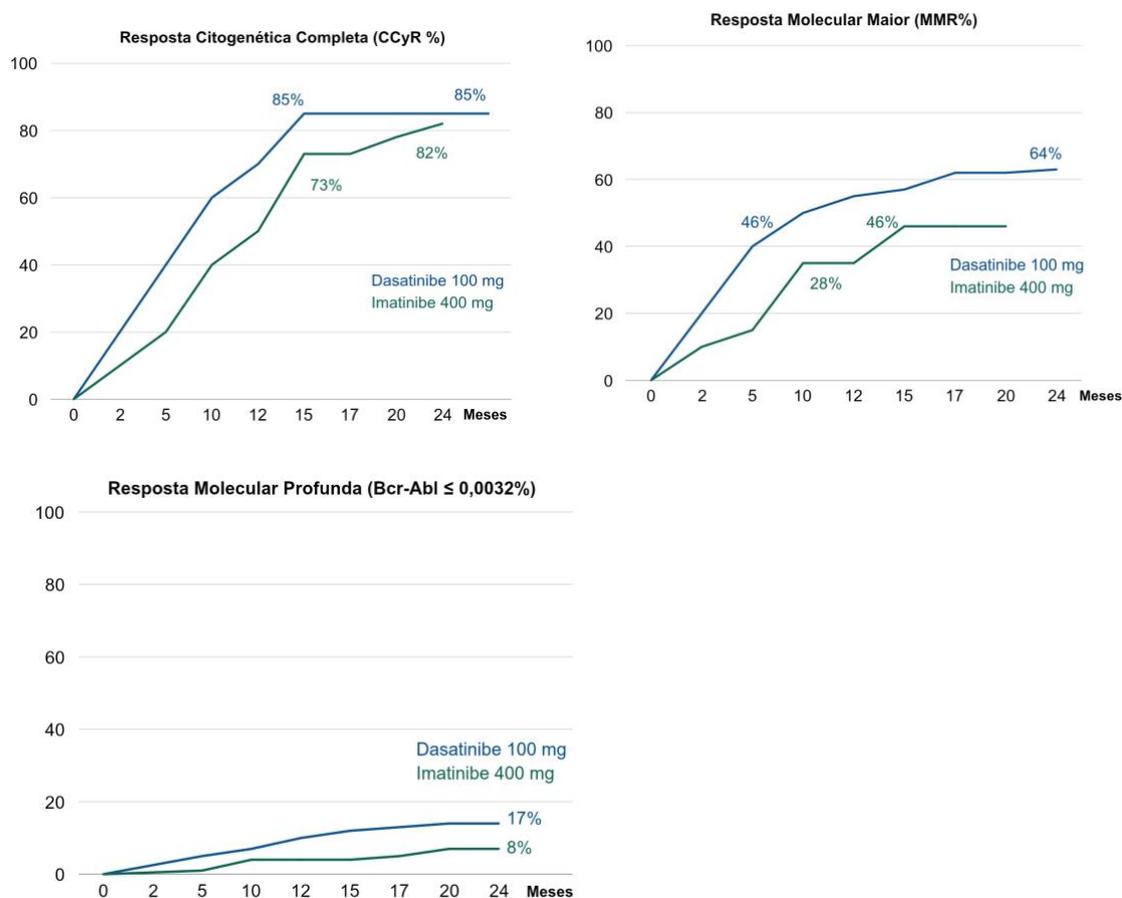
A comparação entre os fármacos dasatinibe (100mg) e imatinibe (400mg) demonstrou uma vantagem expressiva do dasatinibe nos critérios clínicos avaliados: resposta citogenética completa (CCyR), resposta molecular maior (MMR) e resposta molecular profunda ($\leq 0,0032\%$).

Conforme apresentado na **Figura 6**, o percentual de pacientes que atingiram a resposta citogenética completa (CCyR) após 12 meses de tratamento foi de 85% do grupo tratado com dasatinibe, enquanto no grupo imatinibe foi de 73%. Em 24 meses, a taxa de resposta citogenética completa continuou 85% no grupo dasatinibe, em contraste com 82% do grupo imatinibe. A diferença entre os grupos foi estatisticamente relevante, evidenciando uma resposta mais rápida e robusta com o uso do dasatinibe.

Em relação à resposta molecular maior (MMR), observou-se que ao final de 12 meses, 46% dos pacientes tratados com dasatinibe alcançaram essa resposta, em comparação com apenas 28% no grupo imatinibe. Em 24 meses, as taxas foram de 64% para o grupo com dasatinibe e 46% para o grupo com imatinibe (**Figura 6**).

No que diz respeito à resposta molecular profunda (MR⁴⁻⁵ ou Bcr-Abl $\leq 0,0032\%$), o gráfico demonstrou que após 24 meses de acompanhamento, 17% dos pacientes tratados com dasatinibe alcançaram essa resposta, enquanto apenas 8% dos pacientes do grupo imatinibe atingiram esse critério terapêutico, indicando uma vantagem significativa de respostas no grupo do fármaco de segunda geração (**Figura 6**) (Kantajian et al, 2012b).²⁰

Figura 6 – Resultados do estudo do clínico randomizado de Kantarjian et al, 2012b.



Os gráficos evidenciam às respostas dos pacientes com LMC em fase crônica, tratados com dasatinibe e imatinibe . **Fonte:** Adaptada de Kantarjian et al, 2012b.

Hjorth-Hansen e outros pesquisadores (2014)¹⁴ conduziram um ensaio clínico randomizado de fase II com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do dasatinibe (100 mg/dia) em comparação ao imatinibe (400 mg/dia) em pacientes com Leucemia Mieloide Crônica (LMC) em fase crônica. O estudo analisou diversos desfechos terapêuticos, incluindo a obtenção de resposta citogenética completa (CCyR) e de respostas moleculares maiores e profundas (MR⁴ e MR^{4/5}). Para participação no estudo, foi estabelecido que os pacientes deveriam ser adultos diagnosticado em até 3 meses como LMC em fase crônica, sem tratamento prévio exceto hidroxiureia. Na etapa final, foram escolhidos 46 pacientes divididos em dois grupos de forma aleatória e ambos foram acompanhados por 36 meses.

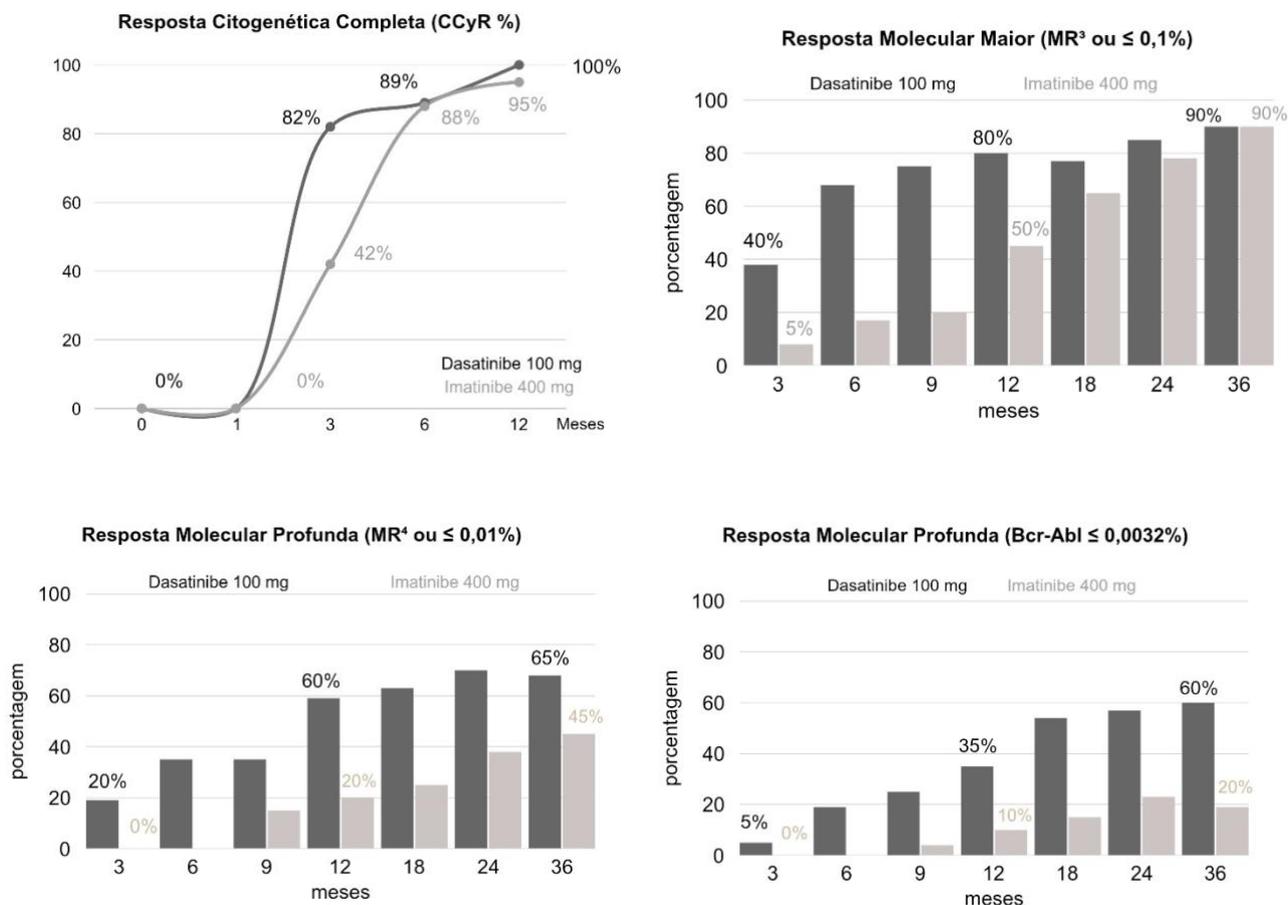
A análise comparativa entre os inibidores dasatinibe e imatinibe evidenciou uma vantagem importante do dasatinibe, especialmente pela obtenção antecipada dos desfechos clínicos: resposta citogenética completa (CCyR), resposta molecular maior (MMR) e moleculares profundas (MR^4 ou $\leq 0,01\%$ e $MR^{4'5}$ ou $\leq 0,0032\%$).

Após 6 meses de tratamento, observou-se uma taxa de resposta citogenética completa (CCyR) de 82% no grupo tratado com dasatinibe, enquanto no grupo imatinibe foi de 42%. Em 36 meses, a taxa de resposta citogenética completa foi de 100% no grupo dasatinibe, em comparação com 95% no grupo imatinibe. Esse achado demonstra que o dasatinibe proporciona um controle citogenético da doença em período mais curto de tempo, o que é clinicamente relevante, visto que a obtenção precoce desse parâmetro clínico está associado a melhores prognósticos a longo prazo (**Figura 7**).

Quanto à taxa de resposta molecular maior (MMR), após 3 meses de tratamento foi de 38% no grupo dasatinibe, contra apenas 8% no grupo imatinibe. Em 36 meses, as taxas foram de 90% para o grupo com dasatinibe e 90% para o grupo com imatinibe (**Figura 7**).

Em relação às taxas de respostas moleculares profundas, também favoreceu o dasatinibe, a taxa MR^4 ($Bcr-Abl \leq 0,01\%$) após 3 meses foi de 19% no grupo dasatinibe, em comparação a 0% no grupo imatinibe. Em 36 meses, 68% dos pacientes tratados com dasatinibe alcançaram essa resposta, em comparação com 45% do grupo imatinibe. Além disso, sobre taxa $MR^{4'5}$ ($Bcr-Abl \leq 0,0032\%$), os dados mostram que após 3 meses tratamento, as taxas foram de 5% para o grupo dasatinibe e 0% para o grupo imatinibe. Em 36 meses, 60% dos pacientes tratados com dasatinibe atingiram essa resposta em comparação com apenas 19% no grupo imatinibe. Esses dados sugere que o dasatinibe não apenas induz respostas mais rapidamente, mas também potencialmente mais duradora, visto que atinge níveis moleculares mais profundos, associados com menores risco de progressão da doença (**Figura 7**) (Hjorth-Hansen et al, 2014).¹⁴

Figura 7 – Resultados do estudo clínico randomizado de Hjorth-Hansen et al, 2014.

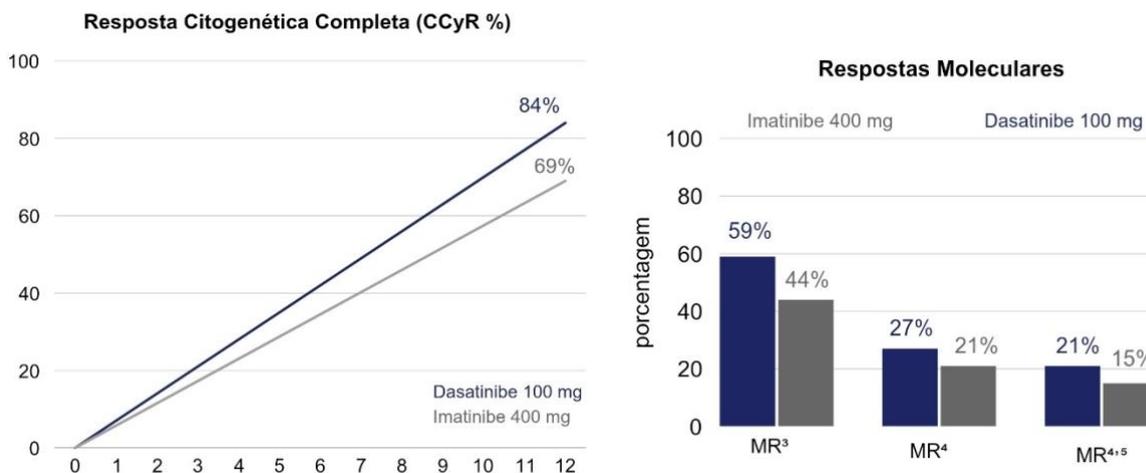


Os gráficos expõe às respostas dos pacientes com LMC em fase crônica ao tratamento com dasatinibe e imatinibe. **Fonte:** Adaptada de Hjorth-Hasen et al, 2014.

A literatura científica também apresenta outros estudos relevantes que analisam o desempenho clínico do dasatinibe frente ao imatinibe no tratamento inicial da Leucemia Mieloide Crônica em fase crônica. Entre esses estudos, destaca-se o ensaio clínico randomizado de fase II conduzido por Radich e sua equipe (2012)³¹, cujo objetivo foi avaliar a segurança e o desempenho do dasatinibe (100 mg/dia) e imatinibe (400 mg/dia) através de diversos parâmetros clínicos incluindo: respostas moleculares e citogenéticas ao longo de 12 meses de tratamento. Como critérios de inclusão, os pacientes deveriam ser adultos com LMC em fase crônica diagnosticada em até 6 meses, sem histórico de tratamento prévio exceto hidroxiureia ou anagrelida e com as funções hepática, renal e cardíaca íntegras. Por último, foram selecionados 253 pacientes e randomizados em dois grupos para receber os fármacos.

Ao comparar os inibidores dasatinibe e imatinibe, observou-se um benefício clínico inicial superior associado ao dasatinibe, refletido nas taxas de resposta citogenética completa (CCyR), resposta molecular maior (MMR) e respostas moleculares profundas (MR⁴ ou $\leq 0,01\%$ e MR⁴⁺⁵ ou $\leq 0,0032\%$)

Figura 8 – Resultados do estudo clínico randomizado de Radich et al, 2012.



Os gráficos demonstram às respostas dos pacientes com LMC em fase crônica, tratados com dasatinibe e imatinibe. Fonte: Adaptada de Radich et al, 2012.

Após 12 meses de tratamento, notou-se obtenção da resposta citogenética completa (CCyR) em 84% dos pacientes tratados com dasatinibe, enquanto apenas 69% dos pacientes do grupo imatinibe atingiram esse critério clínico (**Figura 8**). Essa diferença percentual entre os fármacos destaca a maior eficácia do dasatinibe na eliminação de células com o cromossoma Filadélfia, sendo este um fator determinante para a redução do risco de progressão da doença.

Em relação à taxa de resposta molecular maior (MMR ou Bcr-Abl $\leq 0,001\%$), o dasatinibe também apresentou melhores resultados alcançando 59% dos pacientes tratados, frente a 44% no grupo imatinibe (**Figura 8**). Além disso, a taxa de resposta molecular profunda (MR⁴ ou Bcr-Abl $\leq 0,01\%$) também foi superior no grupo dasatinibe, com 27% dos pacientes atingindo esse nível de resposta, em contraste com 21% no grupo imatinibe. A tendência se mantém ao se observar a resposta molecular profunda (MR⁴⁺⁵ ou Bcr-Abl $\leq 0,0032\%$) alcançada por 21% dos pacientes tratados com dasatinibe contra 15% tratados com imatinibe (**Figura 8**). A obtenção

dessas respostas é relevante, não apenas pelo maior controle da carga residual da doença, mas também por permitir, em alguns casos, a consideração de estratégias de descontinuação terapêutica com segurança (Radich et al, 2012).³¹

Esses dados reforçam a superioridade clínica do dasatinibe como primeira linha terapêutica para pacientes com Leucemia Mieloide Crônica em fase crônica, visto que a obtenção da resposta citogenética completa e moleculares profundas dentro de 12 meses após o início da terapia para LMC em fase crônica está associada a um risco muito pequeno de progressão da doença a longo prazo. Além disso, o fármaco de segunda geração exerce um impacto significativo na obtenção de respostas moleculares profundas (MR⁴ e MR^{4/5}), resultados considerados essenciais por estarem diretamente relacionados à possibilidade de uma suspensão segura do tratamento (Kantarjian et al, 2010).²¹

Um exemplo disso, é o estudo EURO-SKI (European Stop Tyrosine Kinase Inhibitor), que investigou a possibilidade de descontinuação dos inibidores de tirosina quinase em pacientes com Leucemia Mieloide Crônica que apresentavam respostas moleculares profundas estáveis por, no mínimo, 1 ano. A pesquisa concluiu que, nesses casos, os pacientes poderiam suspender a medicação em determinados cenários clínicos, desde que tenha acompanhamento médico, sem comprometer a eficácia do tratamento. A relevância desse achado para o dasatinibe reside em sua capacidade de induzir respostas mais profundas e precoce, ampliando a população elegível para descontinuação segura de tratamento (Saussele, 2019).³³

Além disso, o dasatinibe apresenta vantagens farmacológicas importantes em relação ao imatinibe, incluindo uma potência inibitória de 325 vezes maior in vitro contra a Bcr-Abl. Somado a isso, o dasatinibe é capaz de inibir uma maior variedade de mutações associadas à resistência ao tratamento. Enquanto o imatinibe possui limitações no combate a mutações que alteram a conformidade do sítio de ligação, o dasatinibe mantém sua atividade contra a maioria dessas variantes. Essa maior pluralidade de inibição pode contribuir para a prevenção de resistências secundárias e aumentar as chances de controle da doença a longo prazo (Breccia e Alimena, 2014; O'Hare et al, 2005).^{6 30}

Vale acrescentar que o dasatinibe apresenta um perfil de toxicidade característico, com destaque para o derrame pleural. Ainda assim, seu uso permanece viável devido a estratégias de monitoramento clínico rigoroso, incluindo exames de imagens periódicos, avaliação dos sintomas respiratórios e ajuste de dose quando necessário. Estudos como Shah e colaboradores (2010)³⁴ reforça sua indicação como terapia de primeira linha, uma vez que o fármaco de segunda geração induz respostas citogenéticas e moleculares profundas de forma mais rápida, superando riscos que, quando monitorados de maneira adequada, são controláveis (Baccarani et al, 2013; Shah et al, 2010).^{3 34}

4. CONCLUSÃO

Os resultados desse estudo demonstram a superioridade do dasatinibe em relação ao imatinibe no tratamento inicial da Leucemia Mieloide Crônica (LMC) em fase crônica, especialmente quanto à rapidez e profundidade das respostas terapêuticas. O dasatinibe demonstrou maior eficácia na obtenção precoce da resposta citogenética completa (CCyR), um marco terapêutico relevante, que indica a ausência de células com o cromossomo Filadélfia, sugerindo um controle mais eficaz da doença. Além disso, o fármaco de segunda geração proporcionou taxas superiores de resposta molecular maior (MMR), um indicador importante de controle dos transcritos do gene Bcr-Abl, e fortemente associado a melhores desfechos clínicos em longo prazo. Outro aspecto em que o dasatinibe se destacou foi na obtenção mais eficiente de respostas moleculares profundas (MR⁴ e MR^{4'5}), demonstrando um controle mais robusto da carga leucêmica inicial, além de ser o principal parâmetro para descontinuação terapêutica segura.

REFERÊNCIAS

1. Azevedo L. D.; Bastos, M. M.; Oliveira, A. P.; Boechat, N. et al. Sínteses e propriedades de fármacos inibidores de tirosina quinase Bcr-Abl, utilizados no tratamento da Leucemia Mieloide Crônica. *Química Nova*, v. 40, n. 7, p. 791–809, ago. 2017
2. Abrale, Manual de Leucemia Mieloide Crônica (LMC). Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (2020). Disponível em: <https://www.abrale.org.br/wp-content/uploads/2020/07/Manual-de-LMC.pdf>. Acesso em 22 de Mar de 2025.
3. Baccarani Michele, Deininger Michael, Rosti Gianantonio et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. *Blood* (2013), v.122, p.872-884.
4. Berman Ellin. How to treat chronic leukemia. *Blood* (2022), v.21, p.3138-3147.
5. Bortolheiro C, Chiattoni C. LMC: história nacional e classificação. *Revista Brasileira de hematologia e hemoterapia* (2008). Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/JmqbBTkmz936bZPV8ncdZjN/abstract/?lang=pt>. Acesso em 23 de Fev de 2025.
6. Breccia Massimo e Alimena Giuliana. Second-Generation Tyrosine Kinase Inhibitors (Tki) as Salvage Therapy for Resistant or Intolerant Patients to Prior Tkis. *Mediterranean Journal of Hematology and infectious Diseases* (2014), v.6, p.e2014003
7. Cooper Barry. The origins of bone marrow as the seedbed of our blood: from antiquity to the time of Osler. Baylor University Medical. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3069519/>. Acesso em: 15 de Fev de 2011
8. Colloni Daniella, Saglio Giuseppe. Caminhos moleculares: Bcr-Abl. *Nacional Library of Medicine* (2012), v.18, p.930-937
9. Deininger M, Druker B. Specific targeted therapy of chronic myelogenous leukemia with imatinib. *Pharmacological Reviews* (2003), v.55, p.401- 423.
10. Deininger Michael, Goldman John, Melo Junia. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood* (2000), v.96, p.3343-3356
11. Faderl Stefan, MD, Moshe Talpaz et al. The biology of chronic myeloid leukemia. *Nacional Library of Medicine* (1999) v.371, p.164 –172

12. Gusmão, Breno. Tratamentos mudam a história da LMC (2020). Disponível em: <https://drbrenogusmao.com.br/destaque/lmc-antes-e-depois-dos-inibidores-da-tirosina-quinase/>. Acesso em: 15 de Abril de 2025.
13. Hoffbrand Vitor, Higgles Douglas, Keeling Douglas et al. Postgraduate haematology. 7th ed: John Miley & sons (2016), p. 419-437.
14. Hjorth-Hansen Henrik, Stenke Leif, Sonderlund Stina et al. Dasatinib induces fast and deep responses in newly diagnosed chronic myeloid leukemia patients in chronic phase: clinical results from a randomise phase-2-study. European Journal of Hematology (2014), v.94, p.243-250.
15. Inca - Instituto Nacional do Câncer. Benzeno (2021). Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/causas-e-prevencao-do-cancer/>. Acesso em: 23 de Out de 2024
16. Jabbour Elias et al. First-line therapy with dasatinib or imatinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. Leukemia (2014), v.28, p.2208-2213.
17. Jabbour Elias e Kantarjian Hagop. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. American Journal of Hematology (2020), v.95, p.691-709.
18. Kampen K. The discovery and early understanding of leukemia. Leukemia Research (2012), v.36, n.1, p.6-13. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22033191/>. Acesso em: 15 de Fev de 2025.
19. Kantajian Hagop, Obrien Susan, Jabbour Elias et al. Improved survival in chronic myeloid leukemia since the introduction of imatinib therapy: a sigle-intitution hiscorical experience. Blood (2012), v.119, p.1981-1987
20. Kantajian Hagop, Neil Xá, Jorge Cortes et al. Dasatinib or Imatiniib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-years follow up. Blood (2012), v.119, n.5, p.1123-1129. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/119/5/1123/29777/Dasatinib-or-imatinib-in-newly-diagnosed-chronic>. Acesso em: 22 de Mar de 2025.
21. Kantarjian Hagop, MD, Shah Neil et al. Dasatinib versus Imatinib in Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. New England Journal of Medicine (2010), v.362, p.2260-2270.
22. Kean Sam, Joe Hin Tjio. Joe hin Tjion counts chromosomes. Distillations Magazine, 6 june 2024. Disponível em:

- <https://www.sciencehistory.org/stories/magazine/joe-hin>. Acesso em: 15 de Fev de 2025.
23. Lewis Jean e Schwartz Martin. Integrins regulate the association and phosphorylation of paxilin by c-abl. *Journal of Biological Chemistry*, v. 273, n.22, p.14225-14230
 24. Martins, Ana Paula de Souza et al. Reações adversas a inibidores da tirosina quinase em pacientes com leucemia mieloide crônica em tratamento em um hospital universitário. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 65, n. 1, p. e-112270, 2019
 25. Medlineplus. Gene BCR. Bethesda MD. Biblioteca Nacional de Medicina dos EUA. Disponível em: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/bcr/>. Acesso em: 23 de Fev de 2025.
 26. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas em Leucemia Mieloide Crônica (2023). Disponível em: https://www.gov.br/conitec/ptbr/midias/protocolos/resumidos/20230118_PCDT_Resumido_LMC_Adulto_final.pdf. Acesso em: 23 de Fev de 2025.
 27. Ministério da Saúde. Unidos em comunidade e propósito: rumo à cura para a LMC, 22.09 – Dia Mundial da LMC (2022). Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/unidos-em-comunidade-e-proposito-rumo-a-cura-para-a-lmc-22-9-dia-mundial-da-leucemia-mieloide-cronica/>. Acesso em: 20 de Fev de 2025.
 28. Nowell, Peter. Discovery of the Philadelphia chromosome: a personal perspective. *Journal of Clinical Investigation*. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1934591/>. Acesso em: 15 de Fev de 2025
 29. O'Connor, C. Karyotyping for chromosomal abnormalities. *Nature Education* (2008), v.27
 30. O'Hare Thomas, Walters Denise, Stoffregen Eric. In vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib – resistant Abl kinase domain mutants. *American Association for Cancer Research* (2005), v.65.

31. Radich Jerald, Kopecky Kenneth, Appelbaum Frederick. A randomized trial of dasatinib 100 mg versus imatinibe 400 mg in newly diagnosed chronic phrase chronic myeloid leukemia. *Blood* (2012), v.120, p.3898-3905.
32. Russ Abel. Ionizing Radiation and Childhood Leukemia. *Environmental Health perspectives* (2007), v.15.
33. Saussele Susane, Richter João, Guilhot Guilherme et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia (EURO-SKI: a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *The Lancet Oncoly* (2018), v.19, p.747-757.
34. Shah Neil, Kim Dong-Wook, Kantarjian Hagop et al. Potent, transient, inhibition of Bcr-Abl with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or intolerance to imatinib. *Haemologica* (2010), v.95, p.232-240
35. Thomson R, Majid M, Ronquillo. Tyrosine Kinase Inhibitors. *Nacional Library of Medicine* (2023). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563322/>. Acesso em: 22 de Mar de 2025.
36. Whiteley AE, Price TT, Cantelli G, Simpkins DA. Leukemia: a model of metastatic disease. *Nature Review* (2021), v.21, n.7, p.461- 475.
37. Yuan ZM, Huang Y, Ishiko T, Kharbanda S, Weichselbaum R, Kufe D. Regulation of DNA damage-induced apoptopis by the c-abl tyrosine kinase . *Proceeding of the Nation Academy of Sciences of the USA* (1997), v. 95, n.4, p.1437-1440.
38. Zipfel Patrícia, Zhang Weiguo, Quizoz Marisol et al (2004). Requirement for Abl Kinase in T cell receptor signaling. *Current Biology*. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15268851/>. Acesso em: 21 de Fev de 2025.