

**ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA – EMESCAM
GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

**MARIANA LOUZADA MONTEIRO LOBATO GALVÃO DE SÃO
MARTINHO**

**RELATO DE CASO: USO DE INIBIDORES DE TIROSINA QUINASE
(ITQ) EM GESTANTE COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA (LMC)**

**VITÓRIA
2023**

MARIANA LOUZADA MONTEIRO LOBATO GALVÃO DE SÃO
MARTINHO

**RELATO DE CASO: USO DE INIBIDORES DE TIROSINA QUINASE
(ITQ) EM GESTANTE COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA (LMC)**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM como requisito para obtenção do grau de Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof^ª. Dra. Alessandra Barbosa Cazeli

VITÓRIA
2023


MARIANA LOUZADA MONTEIRO LOBATO GALVÃO DE SÃO MARTINHO

RELATO DE CASO: USO DE INIBIDORES DE TIROSINA QUINASE (ITQ) EM GESTANTE COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA (LMC)


Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à coordenação do curso de graduação em Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Medicina.

Aprovado em 12 de junho de 2023


BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
 ALESSANDRA BARBOSA CAZELI
Data: 16/06/2023 17:01:29-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>


Dr^a. Alessandra Barbosa Cazeli - Médica Hematologista e Hemoterapeuta Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM
Orientadora

Documento assinado digitalmente
 SAMIRA FIOROT LODI
Data: 21/06/2023 15:59:25-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Dr^a. Samira Fiorot Lodi - Médica Hematologista e Hemoterapeuta Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM
Coorientadora

Documento assinado digitalmente
 SIBIA SORAYA MARCONDES
Data: 20/06/2023 09:42:15-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Dr^a. Sibia Soraya Marcondes - Médica Hematologista e Hemoterapeuta Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM
(Banca Interna)

Documento assinado digitalmente
 LUCAS DONATELI ROSA
Data: 21/06/2023 11:21:41-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Dr. Lucas Donateli Rosa - Médico Ginecologista e Obstetra Santa Casa de Misericórdia de Vitória - Unidade Pró-Matre
(Banca Externa)

RESUMO

Introdução: A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma neoplasia da medula óssea, onde as células progenitoras hematopoiéticas da linhagem mieloide são transformadas em anormais. Isso ocorre devido a uma reação em cadeia que se inicia pela translocação entre os cromossomos 9 e 22 t(9,22)(q34,q11). A LMC é dividida em três fases, a fase crônica, acelerada e de crise blástica. O mielograma é essencial para o diagnóstico, já o cariótipo é fundamental, pois permite a identificação do cromossomo Filadélfia e o Rq-PCR identifica o tipo de transcrição que o paciente possui. Atualmente, o tratamento da LMC consiste em terapia direcionada com inibidores da tirosina-quinase (ITQ). **Objetivo:** Discutir os riscos e benefícios do tratamento da leucemia mieloide crônica com inibidores da tirosina-quinase (ITQs) em gestantes. **Método:** Revisão de prontuário da paciente com o diagnóstico de Leucemia Mieloide Crônica atendida no Ambulatório de Onco-Hematologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória. **Relato de caso:** Paciente, 24 anos, com diagnóstico de leucemia mieloide crônica, em uso do inibidor de tirosina-quinase Imatinibe, descobre gravidez após pouco tempo do início do tratamento e precisa interrompê-lo. Depois de alguns meses, a leucemia progrediu e paciente precisou reiniciar o tratamento com ITQ mesmo em vigência da gravidez. **Conclusão:** Apesar dos grandes desafios e riscos em relação ao tratamento com os ITQs durante a gravidez, acredita-se que se a gestação for bem acompanhada é possível obter um resultado adequado. Além disso, é de extrema importância discutir e esclarecer dúvidas da paciente relacionadas aos riscos da terapia.

Palavras-chave: 1. Leucemia Mielogênica Crônica BCR-ABL Positiva. 2. Cromossomo Filadélfia. 3. Gravidez. 4. Teratogênicos. 5. Mortalidade perinatal.

ABSTRAT

Introduction: Chronic Myeloid Leukemia (CML) is a bone marrow neoplasm, in which the hematopoietic progenitor cells of the myeloid lineage are transformed into abnormal ones. This occurs due to a chain reaction that starts with the translocation between chromosomes 9 and 22 t(9,22)(q34,q11). CML is divided into three phases - the chronic, acceleration and blast crisis phases. The myelogram is essential for the diagnosis, whereas the karyotype is fundamental as it allows the identification of the Philadelphia chromosome and the Rq-PCR identifies the type of transcription that the patient has. Currently, the treatment of CML consists of targeted therapy with tyrosine kinase (TKI) inhibitors. **Objective:** To discuss the risks and benefits of treating chronic myeloid leukemia with tyrosine kinase inhibitors (TKIs) on pregnant women. **Method:** Review of medical records of a patient diagnosed with Chronic Myeloid Leukemia treated at the Onco-Hematology Outpatient Clinic of Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória. **Case report:** Patient of 24 years of age diagnosed with chronic myeloid leukemia using the Imatinibe tyrosine kinase inhibitor discovers pregnancy shortly after starting treatment and needs to interrupt it. After a few months, the leukemia progressed and the patient had to restart the treatment with TKI even while she was pregnant. **Conclusion:** Despite the great challenges and risks in relation to the treatment with TKIs during pregnancy, it is believed that if the pregnancy is well monitored it is possible to obtain an adequate result. In addition, it is extremely important to discuss and clarify the patient's doubts in regards to the risks of the therapy.

Keywords: 1. BCR-ABL Positive Chronic Myelogenous Leukemia. 2. Philadelphia chromosome. 3. Pregnancy. 4. Teratogens. 5. Perinatal mortality.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Resultados dos exames de admissão da paciente.....	10
Quadro 2 - Critérios de respostas ao tratamento e recaída	12
Quadro 3 - Marcos de respostas ao tratamento precoce.....	13
Quadro 4 - Recomendações e considerações clínicas de acordo com a resposta do paciente ao tratamento	13

LISTA DE SIGLAS

CR	Creatinina
DHL	Desidrogenase Láctica
FA	Fosfatase Alcalina
HB	Hemoglobina
HCM	Hemoglobina corpuscular média
HT	Hematócrito
INF- α	Interferon alfa
ITQ	Inibidores da tirosina-quinase
K	Potássio
LMC	Leucemia Mieloide Crônica
PCR	Proteína C Reativa
Ph	Cromossomo Filadélfia
RN	Recém-nascido
Rq-PCR	Reação em cadeia da polimerase
SUS	Sistema Único de Saúde
TGO	Transaminase Oxalacética
TGP	Transaminase Pirúvica
UR	Ureia
VCM	Volume Corpuscular Médio

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	08
2	OBJETIVO	09
3	RELATO DE CASO.....	09
4	DISCUSSÃO	15
5	CONCLUSÃO	16
	REFERÊNCIAS.....	18
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)	19
	ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.....	21

1 INTRODUÇÃO

A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma neoplasia da medula óssea, onde as células progenitoras hematopoiéticas da linhagem mieloide são transformadas em anormais e sofrem expansão clonal maciça.^{1,2} Isso ocorre devido uma reação em cadeia que se inicia através da translocação entre os cromossomos 9 e 22 $t(9;22)(q34;q11)$, que determina a formação do Cromossomo Philadelphia (Ph).² Este abriga a fusão dos genes BCR e ABL, conferindo a organização de um gene híbrido, o BCR-ABL1.^{3,4} O produto da tradução desse gene é uma proteína quimérica com alta atividade tirosina-quinase, que é responsável pela patogenia da LMC.⁴

A evolução da LMC é dividida em três fases, inicialmente a fase crônica que consiste no aparecimento dos sintomas clínicos, como fraqueza, fadiga e emagrecimento, essa fase pode ter duração de até alguns anos; a fase acelerada, onde há desequilíbrio dos parâmetros hematológicos e é considerada como fase intermediária; e, por último, a fase de crise blástica, considerada como leucemia aguda, grave e em pouco tempo o paciente evolui para óbito.^{1,2}

O diagnóstico da LMC é realizado a partir do contexto clínico do paciente e exames complementares como hemograma completo, mielograma, biópsia de medula óssea, cariótipo, pesquisa do rearranjo BCR-ABL por Rq-PCR (qualitativo) e/ou pesquisa da mutação BCR-ABL. O hemograma é marcado pela hemoglobina diminuída, leucocitose com aumento importante de granulócitos com presença de outros elementos da série e plaquetas normais ou elevadas. O mielograma é essencial para o diagnóstico e mostra uma hipercelularidade com aumento da série granulocítica. O cariótipo é fundamental e permite a identificação do cromossomo Ph, resultante da translocação entre os cromossomos 9 e 22. O Rq-PCR identifica o tipo de transcrito que o paciente possui e é um dos exames que são utilizados para monitorar a resposta do tratamento.⁴

Em relação à epidemiologia da LMC, ela pode acometer mulheres em idade fértil, o que nos leva a pensar que concomitante ao diagnóstico de LMC pode ocorrer a descoberta de uma gravidez ou é capaz da manifestação dos sinais de gravidez acontecerem durante o tratamento da LMC.⁵

Antigamente, o tratamento da LMC era realizado através de quimioterapia com hidroxiureia, terapias medicamentosas com Interferon-Alfa (INF- α), bussulfano ou citarabina em baixas doses. Atualmente, o tratamento da LMC consiste na terapia direcionada com inibidores da tirosina-quinase (ITQs), como o Imatinibe, Dasatinibe, Nilotinibe, Ponatinibe e Bosutinibe.² Os ITQs são potencialmente teratogênicos e também podem trazer outros riscos para a mãe e para o feto como, aumento do risco de falência placentária, baixo peso do recém-nascido (RN), aumento da taxa de prematuridade, morbidade e mortalidade perinatal.⁵

2 OBJETIVO

O objetivo do presente relato de caso é discutir os riscos e benefícios do tratamento da leucemia mieloide crônica com inibidores da tirosina-quinase (ITQs) em gestantes.

3 RELATO DE CASO

O trabalho foi devidamente submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - Espírito Santo/ES. CAAE: 68568723.5.0000.5065 - Número do Parecer: 6.022.392.

Paciente do sexo feminino, 24 anos, sem comorbidades prévias, foi encaminhada, no dia 8 de julho de 2021, ao Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória devido quadro de cefaleia, vertigem, adinamia e perda de peso (não quantificados) há quatro meses. Apresentava um hemograma prévio com anemia (hemoglobina de 9,0 g/dL), leucocitose importante (cerca de 400.000 leucócitos totais) com desvio escalonado, e um USG de abdome total evidenciando hepatoesplenomegalia homogênea. Em razão do quadro descrito, a paciente foi encaminhada para internação hospitalar na enfermaria de Onco-Hematologia para investigação clínica, sob a hipótese diagnóstica de leucemia mieloide crônica.

Ao exame físico na admissão, apresentava-se em regular estado geral, hipocorada (+/4+), acianótica, anictérica e afebril, eupneica em ar ambiente. Lúcida e orientada em tempo e espaço, pupilas isofotorreagentes, sem déficits focais, Glasgow 15. Sem

alterações ao exame dos aparelhos cardiovascular e respiratório. Quanto ao exame abdominal, este encontrava-se atípico, flácido, com ruídos hidroaéreos (RHA) presentes, indolor à palpação superficial e profunda, fígado palpável à 2 centímetros do rebordo costal direito e baço palpável à 7 cm do rebordo costal esquerdo. Membros inferiores sem edema e panturrilhas livres. Inicialmente foram solicitados exames laboratoriais gerais, cujos resultados estão descritos no Quadro 1.

Quadro 1. Resultados dos exames de admissão da paciente.

EXAMES	RESULTADOS
HEMOGRAMA COMPLETO	Hemoglobina (Hb) 8,5 g/Dl
	Hematócrito (Ht) 25,4%
	Volume corpuscular médio (VCM) 86,1 fl
	Hemoglobina corpuscular média (HCM) 28,8 pg
	RDW 17,4%
	LEUCÓCITOS TOTAIS 447.920/mm ³
	- Bastonetes 129.897/mm ³
	- Segmentados 103.022/mm ³
	- Eosinófilos 8.958/mm ³
	- Linfócitos 89.584/mm ³
- Monócitos 44.792/mm ³	
- Blastos 35.833/mm ³ (8%)	
- Absolutos 0/mm ³	
- Mielócitos 13.438/mm ³	
- Metamielócitos 17.917/mm ³	
	Plaquetas 406.000/mm ³
RETICULÓCITOS	770.570/mm ³ (25,1%)
POTÁSSIO (K)	3,3 mmol/L
CÁLCIO (CA)	5,1 mg/Dl
ÁCIDO ÚRICO	5,5 mg/Dl
DESIDROGENASE LÁTICA (DHL)	840 U/L
PROTEÍNA C REATIVA (PCR)	6,3 mg/L
UREIA (UR)	24 mg/Dl
CREATININA (CR)	0,8 mg/Dl
TGO	27 U/L
TGP	23 U/L
FOSFATASE ALCALINA (FA)	114 U/L
COAGULOGRAMA	TAP 62,5%
	INR 1,30
	PTTA 1,13 segundos
LACTATO	0,6 mmol/L

SOROLOGIAS	HIV não reagente
	HbSAg não reagente
	Anti-HCV não reagente
	VDRL não reagente
BETA-HCG	Não reagente

Fonte: Prontuário eletrônico da paciente acessado no setor de Onco-Hematologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória.

A partir dos resultados dos exames, a conduta inicial foi otimizar a hidratação venosa para 3000 mL/dia, devido risco de leucostase e prescrição de hidroxiureia 3 gramas por dia para citorredução. Além disso, foi realizado o procedimento de aspirado de medula óssea para elucidação diagnóstica, com mielograma, imunofenotipagem e cariótipo a partir do sangue coletado. Foi solicitado também a pesquisa do BCR-ABL por Rq-PCR qualitativo no sangue periférico.

Depois de cinco dias, a paciente teve alta hospitalar, devido melhora clínica e diminuição do número de leucócitos totais. Ainda em aguardo do resultado do mielograma, imunofenotipagem, pesquisa de BCR-ABL qualitativo e cariótipo realizados, foi encaminhada para seguimento no ambulatório de Onco-Hematologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória.

Em primeira consulta com hematologista no ambulatório, em julho de 2021, foram checados os resultados dos exames realizados na internação. Através deles, o diagnóstico foi fechado como leucemia mieloide crônica (LMC), fase crônica, com BCR-ABL p210 positivo, detectado em primeira fase, cariótipo com células 46, XX, e presença da translocação t(9;22)(q34;q11.2) – cromossomo Filadélfia, nas 20 células analisadas. A partir disso, foi solicitado o inibidor de tirosina-quinase (ITQ) de primeira linha – Imatinibe, para início imediato do tratamento. O processo de obtenção do ITQ pode demorar algumas semanas (medicamento entregue via Secretaria de Estado da Saúde do Espírito Santo – SESA). Enquanto a paciente não recebesse o ITQ foi orientado seguimento com o uso da hidroxiureia 2 gramas/dia. Em setembro de 2021, a paciente foi informada que o Imatinibe já estava disponível no hospital e deu início ao seu tratamento efetivo. Na época, encontrava-se assintomática, com melhora dos exames laboratoriais e sem hepatoesplenomegalia palpável.

Para avaliação de resposta ao tratamento e seguimento apropriado da paciente, utiliza-se a guideline da National Comprehensive Cancer Network (NCCN)⁷, que apresenta critérios de respostas hematológica, citogenética, molecular, e também a ocorrência de recaída da doença (quadro 2). A partir do momento que a paciente alcança a resposta hematológica e citogenética, a avaliação de resposta ao tratamento passa a ser baseada na resposta molecular. Esta leva em consideração os valores esperados da relação BCR::ABL1 quando comparados com a quantidade de meses do início do tratamento com ITQ (quadro 3). São avaliados os valores da relação BCR::ABL1 após 3, 6 e 12 meses do início do tratamento. Ademais, no quadro 4 tem-se as recomendações e considerações clínicas de acordo com a resposta apresentada pelo paciente no quadro 3.

Quadro 2. Critérios de respostas ao tratamento e recaída.

RESPOSTA/RECAÍDA	DEFINIÇÃO
RESPOSTA HEMATOLÓGICA COMPLETA	Completa normalização dos valores do sangue periférico com leucócitos < 10.000/mm ³
	Plaquetas < 450.000/mm ³
	Ausência de células imaturas, como mielócitos, promielócitos ou blastos no sangue periférico
	Ausência de sinais e sintomas da doença com resolução da esplenomegalia palpável
RESPOSTA CITOGNÉTICA	Resposta citogenética completa (RCC): Ausência de metáfases com Cromossomo Filadélfia
	Resposta citogenética maior (RCM): 0-35% de metáfases com Cromossomo Filadélfia
	Resposta citogenética parcial (RCP): 1-35% de metáfases com Cromossomo Filadélfia
	Resposta citogenética menor (RCM): > 35-65% de metáfases com Cromossomo Filadélfia
RESPOSTA MOLECULAR	Resposta molecular precoce (RMP): BCR::ABL1 (IS) ≤ 10% aos 3 e 6 meses
	Resposta molecular maior (RMM): BCR::ABL1 (IS) ≤ 0,1% ou redução ≥ 3-log da transcrição do BCR::ABL1 da linha de base padronizada
	Resposta molecular profunda (RMP): BCR::ABL1 (IS) ≤ 0,01% ou BCL::ABL1 (IS) ≤ 0.0032%
RECAÍDA	Qualquer sinal de perda da resposta hematológica
	Qualquer sinal de perda da RCC ou da resposta molecular correlacionada como um aumento do BCR::ABL1 > 1%
	Aumento de 1-log no BCR::ABL1 com perda da RMM

Fonte: NCCN Guidelines - Criteria for response and relapse.⁷

Quadro 3. Marcos de respostas ao tratamento precoce.

BCR::ABL1 (IS)	3 meses	6 meses	12 meses
> 10%	AMARELO	VERMELHO	
> 1%-10%	VERDE		AMARELO
> 0,1%-1%	VERDE		VERDE CLARO
≤ 0,1%	VERDE		

Fonte: NCCN Guidelines - Leukemia myeloid chronic - early treatment response milestones.⁷

Quadro 4. Recomendações e considerações clínicas de acordo com a resposta do paciente ao tratamento.

COR	PREOCUPAÇÃO	CONSIDERAÇÕES CLÍNICAS	RECOMENDAÇÕES
VERMELHO	Doença resistente ao ITQ	Avaliar adesão do paciente e interações medicamentosas	Mudar para um outro ITQ e avaliar transplante de medula óssea alogênico
		Considerar análise de mutação de domínio da quinase BCR::ABL1	
AMARELO	Doença possivelmente resistente ao ITQ	Avaliar adesão do paciente e interações medicamentosas	Mudar para um outro ITQ ou continuar com o mesmo ITQ (outro além do Imatinibe) e considerar transplante de medula óssea alogênico
		Considerar análise de mutação de domínio da quinase BCR::ABL1	
		Considerar a análise da citogenética da medula óssea para avaliar resposta citogenética importante aos 3 meses ou resposta citogenética completa aos 12 meses	
VERDE CLARO	Doença sensível ao ITQ	Se o objetivo do tratamento for a sobrevivência à longo prazo: o ideal é ≤1%	Se ideal: continuar com o mesmo ITQ Caso não for ideal: compartilhar a decisão com o paciente
		Se o objetivo do tratamento for a remissão sem tratamento: o ideal é ≤ 0.1%	
VERDE	Doença sensível ao ITQ	Monitorar resposta e efeitos colaterais	Continuar com o mesmo ITQ

Fonte: NCCN Guidelines - Leukemia myeloid chronic - early treatment response milestones.⁷

Depois de pouco mais de dois meses de início do ITQ, a paciente descobriu que estava grávida, imediatamente entrou em contato com hematologista e o medicamento foi suspenso no mês de novembro de 2021, devido categoria D de recomendação dos ITQs na gravidez, após discussão de riscos e benefícios. Em dezembro de 2021, a paciente foi orientada sobre a possibilidade de evolução da doença para fase acelerada/blástica e, além disso, foi coletado cariótipo, BCR-ABL da medula óssea para acompanhamento. A relação BCR::ABL1 avaliada após 3 meses do início do tratamento, veio com o valor de 1,64%, que se encaixa na faixa verde do quadro 3 onde é recomendando a continuidade com o mesmo ITQ (quadro 4). Além disso, paciente apresentava resposta hematológica completa e resposta citogenética maior.

Devido suspensão do ITQ, foi optado por acompanhamento da doença através da resposta molecular (relação BCR::ABL1). Em fevereiro de 2022, paciente com 18 semanas de gravidez (G2P1A0), foi checado o resultado da relação BCR::ABL1, onde a mesma sofreu uma piora significativa, foi para 5,9% e a paciente apresentou também leucocitose. A partir disso, novamente foram discutidos os riscos do uso do ITQ na gestação e, como neste momento, os benefícios do seu uso eram maiores que os riscos, foi optado pela médica, em acordo com a paciente, pela reintrodução de Imatinibe com acompanhamento mensal.

Em abril de 2022, a relação BCR::ABL1 veio com resultado de 47,53%, ou seja, provavelmente a doença estava resistente ao ITQ escolhido (quadro 2). Entretanto, tinha apenas um mês de reintrodução do medicamento. Sendo assim, foi optado por continuar com o Imatinibe, solicitar outro BCR-ABL para avaliar progressão do tratamento e manter seguimento ambulatorial. A partir disso, na consulta de maio de 2022, o BCR-ABL veio com a relação no valor de 66%, o que indica falha molecular do medicamento. Diante disso, o Imatinibe foi substituído pelo Dasatinibe (ITQ de escolha para segunda linha de tratamento), que já estava disponível no hospital. Dessa forma, paciente seguiu seu acompanhamento mensal com hematologista.

Em junho, paciente com 34 semanas de gestação, a relação BCR::ABL1, veio com o valor de 3,87%, se encaixa na faixa verde do quadro 2, o que indica boa resposta ao tratamento e sensibilidade da doença ao ITQ em uso. Na próxima consulta, em julho,

a paciente apresentava-se puérpera. Recém-nascido à termo, sem falência placentária, sexo feminino, ausência de malformações, peso adequado para a idade gestacional, parto normal sem demais intercorrências. Paciente orientada a seguir tratamento com Dasatinibe, não amamentar já que os ITQs são passados através do leite materno.

Após o nascimento do bebê, a paciente segue em acompanhamento regular com hematologista e coleta trimestral do BCR-ABL, atingindo, em fevereiro de 2023, resposta molecular maior. Ademais, alega que a filha é hígida e não possui nenhuma doença e/ou seqüela decorrente do uso de ITQ durante a gestação.

4 DISCUSSÃO

Os inibidores da tirosina-quinase (ITQs) são medicamentos amplamente utilizados no tratamento de vários tipos de neoplasias, entre elas, a leucemia mieloide crônica (LMC). Esses fármacos têm demonstrado eficácia no controle da doença e melhora da sobrevida em pacientes não grávidas⁸. No entanto, surge a questão ética e clínica do seu uso em gestantes, uma vez que os efeitos desses medicamentos no feto são ainda pouco compreendidos.

Contrabalancear o possível risco teratogênico dos ITQs para o feto contra o risco para a mãe, caso ela interrompa o tratamento, é complicado. Diante disso, existem duas opções, continuar com o uso do ITQ e acompanhar a gravidez minuciosamente ou interromper o medicamento e monitorar o quadro clínico da mãe, para avaliar recidivas hematológicas e moleculares^{7,8,9}. No caso relatado, optou-se primeiramente pela suspensão do ITQ e acompanhamento ambulatorial mensal, para monitorização do quadro da paciente e verificar possível progressão da doença.

Embora a pesquisa sobre o uso de ITQs em gestantes seja limitada, existem artigos que demonstram que esses medicamentos foram utilizados com sucesso no tratamento da LMC durante a gravidez. Em situações em que a doença é agressiva e ameaça a vida da mãe, a terapia com ITQ pode resultar em benefícios significativos, como o aumento da sobrevida materna⁹. Isso é bem exemplificado com o caso do

relato, visto que o ITQ foi reintroduzido a partir do momento em que a doença apresentava maior risco à vida materna e fetal do que o uso do medicamento.

Alguns estudos mostram que mulheres que interromperam o tratamento com Imatinibe sem ter alcançado a resposta molecular maior (RMM) tiveram uma probabilidade aumentada de resistência quando retomado o tratamento com o mesmo ITQ.¹⁰ Além disso, mesmo em pacientes com RMM sustentada antes da interrupção do ITQ, os estudos evidenciaram uma potencial recaída durante o período gestacional.¹¹ Pôde-se observar no caso relatado exatamente isso que foi descrito, a paciente em questão desenvolveu resistência ao tratamento com Imatinibe devido suspensão prévia do medicamento e reintrodução do mesmo após cerca de três meses.

Em vigência de resistência ao tratamento da LMC com Imatinibe, deve-se substituí-lo pelo Dasatinibe ou Nilotinibe, que são ITQs de segunda geração e estão disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS). O Dasatinibe é mais eficaz pois atinge mais quinases quando comparado ao Imatinibe. Ademais, ele é capaz de atacar vários tipos de mecanismos de resistência contra o Imatinibe, como, por exemplo, a mutação secundária do BCR-ABL⁸. No caso relatado, foi realizada a troca para o Dasatinibe e a paciente apresentou resposta molecular maior após menos de três meses de uso contínuo.

Relacionado aos riscos do uso de ITQs na gravidez, estudos mostram que esses medicamentos possuem potencial teratogênico⁵, porém ainda há poucos estudos realizados em gestantes na vigência de quimioterapia com ITQs. Diante disso, no caso relatado, a paciente foi orientada a retomar o seu tratamento, devido evolução da doença. Todavia, isso apenas foi possível já que todos os riscos foram discutidos e esclarecidos previamente pela médica. Por isso, pode-se afirmar que a paciente estava orientada e de acordo com a escolha. Filha da paciente nasceu hígida e não foi observado também falência placentária precoce.

5 CONCLUSÃO

Apesar dos grandes desafios e riscos em relação ao tratamento com ITQs durante a gravidez, acredita-se que se a gestação for bem monitorada, acompanhada

regularmente com exames laboratoriais e consultas ambulatoriais mensais, é possível obter um resultado adequado tanto em relação à progressão da doença, quanto à manutenção da gravidez e saúde fetal. Além disso, pode-se aventar que é de extrema importância a discussão e elucidação de dúvidas relacionadas aos riscos da terapia com ITQs na gravidez, todo o seguimento e tratamento deve ocorrer sempre em acordo com o paciente. Ainda que haja alguns obstáculos a serem enfrentados, como a resistência ao Imatinibe relatada no caso, o desfecho foi favorável ao uso de inibidores da tirosina-quinase em gestante com diagnóstico de leucemia mieloide crônica, visto que recém-nascido, do sexo feminino, nasceu à termo, hígida, sem qualquer tipo de malformação, com peso adequado para a idade gestacional, sem indícios de falência placentária.

REFERÊNCIAS

1. DRUKER, BJ. et al. **“Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leucemia”**. The New England journal of medicine vol. 344,14 (2001): 1031-1037. doi: 10.1056/NEJM200104053441401.
2. LOPES, NR; ABREU, MTCL. **Inibidores de tirosina quinase na leucemia mieloide crônica**. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia [online]. 2009, v. 31, n. 6 [Acessado 3 Janeiro 2023], pp. 449-453. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1516-84842009005000089>>. Epub 11 Dez 2009. ISSN 1806-0870. <https://doi.org/10.1590/S1516-84842009005000089>.
3. VEDRAME-GOLONI, CB. et al. **Análise do rearranjo BCR/ABL por bandamento GTG e FISH: comparação das frequências ao diagnóstico da LMC**. Arq Cienc Saude 2006; 13(1):7-11.
4. CHAUFFAILLE, Maria de Lourdes. **Diagnósticos em Hematologia**. 2ª edição revisada e ampliada. Barueri (SP): Editora Manoele, 2021.
5. DE MOURA, AC. et al. **Management of chronic myeloid leukemia during pregnancy: a retrospective analysis at a single center**. Hematol transfus cell ther. 2019;41(2):125-128.
6. LUSKIN, Marlise R. **Chronic myeloid leukemia and pregnancy: patient and partner perspectives**. Expert Review of Hematology, 2018, 11:8, 597-99, DOI: 10.1080/17474086.2018.1500889.
7. SHAH, NP. et al. **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)**. Chronic Myeloid Leukemia. Version 2.2023 - April 13, 2023.
8. TUNG HO, VW. et al. **Cancer Management by Tyrosine Kinase Inhibitors: Efficacy, Limitation, and Future Strategies**. In: IntechOpen. Function of Tyrosine Kinases and Related Network in Cancer. DOI: 10.5772/intechopen.82513.
9. BHANDARI, A. et al. **Management oh Chronic Myelogenous Leukemia in Pregnancy**. Anticancer Research Jan 2015, 35 (1) 1-11.
10. KUWABARA, A. et al. **Poor outcome after reintroduction of imatinib in patients with chronic myeloid leukemia who interrupt therapy on account of pregnancy without having achieved an optimal response**. Blood 116: 1014-1016, 2010.
11. ROSS DM et al. **Management of Pregnancy in Women With Chronic Myeloid Leukemia**. Journal of Clinical Oncology 2018 36:25, 2657-2658.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Você está sendo convidada como voluntária a participar da pesquisa intitulada “RELATO DE CASO: USO DE INIBIDORES DA TIROSINO QUINASE (ITQs) EM GESTANTE COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA (LMC)”, sob a responsabilidade de ALESSANDRA BARBOSA CAZELI.

JUSTIFICATIVA: Os artigos que temos disponíveis nos bancos de dados sobre o uso de inibidores da tirosino-quinase (ITQs) na população que desejamos retratar no estudo (gestantes com diagnóstico de leucemia mieloide crônica) são escassos. Devido a isso, essa pesquisa deve ser realizada para poder agregar conhecimento à comunidade acerca do desafio que é tratar a LMC em uma paciente gestante.

OBJETIVO DA PESQUISA: Discutir os riscos e benefícios do tratamento da leucemia mieloide crônica com inibidores da tirosino-quinase (ITQs) em gestantes.

PROCEDIMENTOS: Revisão de prontuário da paciente com diagnóstico de leucemia mieloide crônica atendida no ambulatório de Onco-Hematologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória.

DURAÇÃO E LOCAL DA PESQUISA: Os procedimentos acerca da pesquisa serão realizados no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, no setor de Onco-Hematologia. O tempo necessário para realização completa da pesquisa são três meses a partir do início da coleta de dados.

RISCOS E DESCONFORTOS: O estudo proposto consiste em um relato de caso com análise de dados de prontuário, e apesar de não haver riscos físicos diretos relacionados à realização da pesquisa, há o risco de quebra do sigilo médico durante a coleta de dados. Para minimizar este risco, os pesquisadores se comprometem a não divulgar dados pessoais que possam identificar um participante de pesquisa, utilizando os dados clínicos somente com fins científicos e nos meios apropriados de divulgação, como congressos de saúde e revistas científicas especializadas. As fotos só serão divulgadas após autorização por escrito do paciente e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

BENEFÍCIOS: O presente relato de caso contribuirá para agregar conhecimento à comunidade médica e aumentar o entendimento sobre o assunto abordado, impactando de forma positiva no que diz respeito à amplitude do conhecimento científico acerca do tratamento da leucemia mieloide crônica em gestantes.

ACOMPANHAMENTO E ASSISTÊNCIA: A participante retratada neste relato de caso terá direito de acompanhamento e assistência a qualquer momento a partir dos contatos presentes neste documento, mesmo após término ou encerramento da pesquisa. Fica garantida a assistência imediata e integral por quaisquer danos decorrentes da pesquisa.

GARANTIA DE RECUSA EM PARTICIPAR DA PESQUISA E/OU RETIRADA DE CONSENTIMENTO: Você não é obrigada a participar da pesquisa, podendo deixar de participar dela em qualquer momento, sem que seja penalizado ou que tenha prejuízos decorrentes de sua recusa. Caso decida retirar seu consentimento, você não será mais contatada pelos pesquisadores.

GARANTIA DE MANUTENÇÃO DO SIGILO E PRIVACIDADE: Os pesquisadores se comprometem a resguardar sua identidade durante todas as fases da pesquisa, inclusive após finalizada e publicada.

GARANTIA DE RESSARCIMENTO FINANCEIRO: Não há previsão de despesas para a participante dessa pesquisa. Caso venha a acontecer, os possíveis gastos e ressarcimentos serão cobertos pelos pesquisadores envolvidos.

GARANTIA DE INDENIZAÇÃO: Fica garantido à participante o direito de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

Rubrica do participante/responsável

Karen S. Barbosa Sundenhus

Rubrica do pesquisador responsável

[Assinatura]

ESCLARECIMENTO DE DÚVIDAS:

Em caso de dúvidas sobre a pesquisa ou para relatar algum problema, você poderá contatar a pesquisadora ALESSANDRA BARBOSA CAZELI no telefone (27) 99523-4420, no endereço Rua Niterói, 65, Itapuã – Vila Velha – ES – 29101-590 ou no e-mail barbosacazeli@gmail.com. Você também pode contatar o Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Ciências da Saúde- EMESCAM (CEP/EMESCAM) através do telefone (27) 3334-3586, e-mail comite.etica@emescam.br ou correio: Av. N. S. da Penha, 2190, Santa Luiza – Vitória – ES – 29045-402. O CEP/EMESCAM tem a função de analisar projetos de pesquisa visando à proteção dos participantes dentro de padrões éticos nacionais e internacionais. Seu horário de funcionamento é de segunda a quinta-feira das 13:30h às 17h e sexta-feira, das 13:30h às 16h.

Declaro que fui verbalmente informado e esclarecido sobre o presente documento, entendendo todos os termos acima expostos, e que voluntariamente aceito participar deste estudo. Também declaro ter recebido uma via deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de igual teor, assinada e rubricada em todas as páginas, por mim e pela pesquisadora principal ou seu representante.

Vitória, 10 de maio de 2023.

Karen S. Barbosa Sunderkus

Participante da pesquisa/Responsável legal

Na qualidade de pesquisador responsável pela pesquisa "RELATO DE CASO: USO DE INIBIDORES DA TIROSINO QUINASE (ITQ) EM GASTANTE COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA (LMC)", eu, ALESSANDRA BARBOSA CAZELI declaro ter cumprido as exigências dos itens IV.3 e IV.4, da Resolução CNS 466/12, a qual estabelece diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.

Alessandra Barbosa Cazeli

Pesquisador

Rubrica do participante/responsável

Karen S. Barbosa Sunderkus

Rubrica do pesquisador responsável

Alessandra Barbosa Cazeli

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

ESCOLA SUPERIOR DE
CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA -
EMESCAM



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: "Relato de caso: Uso de inibidores da tirosina quinase (ITQ) em gestante com leucemia mieloide crônica (LMC)"

Pesquisador: ALESSANDRA BARBOSA CAZELI

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 68568723.5.0000.5065

Instituição Proponente: Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.022.392

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um relato de caso, retrospectivo e descritivo com dados coletados do prontuário da paciente com o diagnóstico de Leucemia Mieloide Crônica atendida no Ambulatório de Onco-Hematologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória.

A descrição do caso será realizada com apoio da literatura científica, utilizando-se artigos de bancos de dados como PubMed, MEDLINE, Scielo e UpToDate.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO

O objetivo do estudo será discutir os riscos e benefícios do tratamento da leucemia mieloide crônica com inibidores da tirosino-quinase (ITQs) em gestantes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com o pesquisador

RISCOS

Endereço: EMESCAM, Av.N.S.da Penha 2190

Bairro: Bairro Santa Luiza

CEP: 29.045-402


UF: ES

Município: VITORIA

Telefone: (27)3334-3586

Fax: (27)3334-3586

E-mail: comite.etica@emescam.br

**ESCOLA SUPERIOR DE
 CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE
 MISERICÓRDIA DE VITÓRIA -
 EMESCAM**


Continuação do Parecer: 6.022.392

O estudo proposto consiste em um relato de caso com análise de dados de prontuário, e apesar de não haver riscos físicos diretos relacionados à realização da pesquisa, há o risco de quebra do sigilo médico durante a coleta de dados. Para minimizar este risco, os pesquisadores se comprometem a não divulgar dados pessoais que possam identificar um participante de pesquisa, utilizando os dados clínicos somente com fins científicos e nos meios apropriados de divulgação, como congressos de saúde e revistas científicas especializadas. As fotos só serão divulgadas após autorização por escrito do paciente e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

BENEFÍCIOS

O presente relato de caso contribuirá para agregar conhecimento à comunidade médica e aumentar o entendimento sobre o assunto abordado, impactando de forma positiva no que diz respeito à amplitude do conhecimento científico acerca do tratamento da leucemia mieloide crônica em gestantes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de relevância social devido a escassez de informações sobre o tratamento proposto, sendo assim irá agregar conhecimento a comunidade científica.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de Rosto - adequada
 Carta de anuência - adequada
 TCLE - adequado
 Cronograma - adequado
 Orçamento - apresentado

Recomendações:

Não há

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto aprovado por decisão do CEP. Conforme a norma operacional 001/2013:

- riscos ao participante da pesquisa deverão ser comunicados ao CEP por meio de notificação via

Endereço: EMESCAM, Av.N.S.da Penha 2190	
Bairro: Bairro Santa Luiza	CEP: 29.045-402
UF: ES	Município: VITORIA
Telefone: (27)3334-3586	Fax: (27)3334-3586
	E-mail: comite.etica@emescam.br

**ESCOLA SUPERIOR DE
CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA -
EMESCAM**



Continuação do Parecer: 6.022.392

Plataforma Brasil;

- ao final de cada semestre e ao término do projeto deverá ser enviado relatório ao CEP por meio de notificação via Plataforma Brasil;
- mudanças metodológicas durante o desenvolvimento do projeto deverão ser comunicadas ao CEP por meio de emenda via Plataforma Brasil.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2101420.pdf	05/04/2023 10:06:01		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_corrigido.pdf	05/04/2023 10:05:21	MARIANA LOUZADA MONTEIRO LOBATO GALVAO DE SAO MARTINHO	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	Carta_de_anuencia.pdf	24/03/2023 12:59:18	MARIANA LOUZADA MONTEIRO LOBATO GALVAO DE SAO MARTINHO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_Pesquisa.pdf	24/03/2023 12:58:38	MARIANA LOUZADA MONTEIRO LOBATO GALVAO DE SAO MARTINHO	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	24/03/2023 12:57:57	MARIANA LOUZADA MONTEIRO LOBATO GALVAO DE SAO MARTINHO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

VITORIA, 25 de Abril de 2023

Assinado por:
rubens josé loureiro
(Coordenador(a))

Endereço: EMESCAM, Av.N.S.da Penha 2190

Bairro: Bairro Santa Luiza

CEP: 29.045-402

UF: ES **Município:** VITORIA

Telefone: (27)3334-3586

Fax: (27)3334-3586

E-mail: comite.etica@emescam.br