



AVANÇOS NO TRATAMENTO DA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA) EM IDOSOS INAPTOS PARA QUIMIOTERAPIA INTENSIVA

KEROLYN SIMI DA COSTA; JULIA PINTO FIDALGO SALGADO; FERNANDA CRISTINE PASQUAL; FABIANE RODRIGUES LOPES QUARESMA; VITOR DÁCIO MEDEIROS

RESUMO

Introdução: A leucemia mieloide aguda (LMA) é uma neoplasia hematológica agressiva, cuja incidência aumenta com a idade, afetando majoritariamente pacientes idosos. Nessa população, o tratamento é desafiador devido à maior fragilidade, comorbidades e menor tolerância à quimioterapia intensiva tradicional, o que resulta em prognóstico desfavorável. Assim, há necessidade urgente de terapias eficazes, porém com perfil de toxicidade mais tolerável. **Objetivo:** Analisar os avanços terapêuticos recentes no tratamento da LMA em idosos inaptos à quimioterapia intensiva, com foco na eficácia, segurança, aplicabilidade clínica e impacto na qualidade de vida, identificando benefícios e limitações. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão narrativa da literatura entre 2020 e 2025, com busca nas bases PubMed, Scopus, Web of Science e SciELO. A estratégia PICO foi utilizada para orientar a seleção dos artigos seguidas das etapas de triagem e leitura completa dos artigos. **Resultados:** Os resultados evidenciam que os agentes hipometilantes azacitidina e decitabina, embora eficazes e de baixa toxicidade, apresentam sobrevida mediana, já a combinação com venetoclax elevou taxas de remissão completa para até 74% e prolongou a sobrevida global para até 17,5 meses, consolidando-se como padrão para pacientes frágeis. Terapias alvo-moleculares para mutações específicas (FLT3, IDH1/2) e imunoterapias emergentes demonstram potencial, porém carecem de validação ampla. A avaliação geriátrica multidimensional é essencial para individualizar o tratamento, minimizando toxicidade e melhorando tolerabilidade. **Conclusão:** O tratamento da LMA em idosos inaptos, antes limitado por baixa eficácia e alta toxicidade, avançou com terapias menos agressivas, especialmente a combinação de venetoclax com hipometilantes. Esses regimes melhoram resposta, sobrevida e tolerabilidade, mesmo em pacientes frágeis. Contudo, mutações de alto risco ainda representam um desafio, reforçando a necessidade de personalização do tratamento.

Palavras-chave: Neoplasia; Terceira Idade; Estratégias terapêuticas.

1. INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, o tratamento da leucemia mieloide aguda (LMA) em pacientes idosos tem representado um dos maiores desafios da hematologia oncológica. Historicamente, essa população apresentava resposta limitada às terapias convencionais, com baixas taxas de remissão completa, sobrevida global mediana inferior a um ano e toxicidades significativas, mesmo com esquemas de baixa intensidade. Muitos pacientes evoluíam precocemente para recaída ou progressão da doença, sem ganho substancial em qualidade de vida. A emergência de terapias-alvo e de combinações farmacológicas inovadoras começou a transformar esse panorama, sobretudo em indivíduos com idade avançada, fragilidade clínica ou múltiplas comorbidades; entretanto, ainda são escassas revisões narrativas que unam criticamente as evidências mais recentes sobre eficácia, segurança e aplicabilidade dessas estratégias

especificamente na população idosa.

Assim, o objetivo desta revisão é analisar os principais avanços terapêuticos na LMA em idosos, comparando as novas abordagens com os tratamentos tradicionais ou cuidados paliativos em termos de taxas de remissão, sobrevida global e livre de progressão, perfil de toxicidade e impacto na qualidade de vida, contribuindo para uma tomada de decisão clínica mais informada nesse grupo frequentemente sub-representado em ensaios clínicos.

A leucemia mieloide aguda é uma neoplasia hematológica agressiva cuja incidência aumenta significativamente com a idade, e mais da metade dos casos ocorre em indivíduos com mais de 60 anos (Sekeres et al., 2020; Klepin et al., 2014; Alsouqi et al., 2023; Laribi et al., 2021). O envelhecimento populacional global torna a LMA em idosos um problema de saúde pública crescente, com profundo impacto na morbimortalidade dessa faixa etária (Sekeres et al., 2020; Alsouqi et al., 2023). A relevância da doença nesse grupo decorre não apenas da maior incidência, mas também de um prognóstico desfavorável: as taxas de remissão e cura são substancialmente menores do que em pacientes mais jovens (Ofra et al., 2016; Lazarevic, 2021).

Esse pior desfecho é multifatorial. De um lado, a LMA nos idosos frequentemente exibe citogenética e perfil mutacional de alto risco, maior resistência primária à quimioterapia e menor probabilidade de resposta duradoura (Sekeres et al., 2020; Klepin et al., 2014; Lazarevic, 2021). De outro, a condição clínica desses pacientes impacta o tratamento: a alta prevalência de comorbidades (cardiovasculares, renais, hepáticas, pulmonares), o declínio funcional relacionado ao envelhecimento e a maior vulnerabilidade a toxicidades dificultam o uso de esquemas intensivos.

Índices como o Hematopoietic Cell Transplant–Comorbidity Index (HCT-CI) se associam a menor chance de remissão, maior mortalidade precoce e pior sobrevida (Sekeres et al., 2020; Ofra et al., 2016; Lazarevic, 2021; Ossenkoppele & Löwenberg, 2015; Oshikawa & Sasaki, 2023), enquanto escalas de performance (ECOG) e indicadores de fragilidade (dependência em atividades de vida diária, déficit cognitivo, lentidão de marcha) predizem desfechos adversos, muitas vezes superando o impacto isolado da idade (Sekeres et al., 2020; Klepin et al., 2014; Lazarevic, 2021).

Como consequência, o receio de toxicidade e a percepção de inaptidão levam à não indicação de tratamento antileucêmico em até metade dos idosos diagnosticados, agravando a limitação da sobrevida. A decisão terapêutica deve, portanto, ser individualizada, considerando idade, comorbidades, preferências do paciente, suporte social e objetivos de cuidado (Sekeres et al., 2020; Lazarevic, 2021). Embora o transplante alogênico de células-tronco seja potencialmente curativo, ele raramente é factível em idosos devido à combinação de comorbidades, fragilidade e falta de doador adequado (Sekeres et al., 2020; Klepin et al., 2014; Lazarevic, 2021).

Historicamente, boa parte dos idosos inaptos para quimioterapia intensiva recebia apenas cuidados paliativos ou terapias de baixa intensidade, como agentes hipometilantes isolados, que geravam respostas modestas e pouco impacto na sobrevida (Kadia & Wei, 2022; Lazarevic, 2021; Urbino et al., 2021). Até recentemente, cerca de metade dos idosos com LMA não recebia tratamento ativo (Venugopal & Sekeres, 2024). A citarabina em baixa dose (LDAC) foi durante anos o principal esquema nesse cenário, com taxas de resposta de 15–20% e sobrevida mediana de 5–6 meses (Döhner et al., 2015; Krug et al., 2017; Sanford & Ravandi, 2015; Martínez-Cuadrón et al., 2021). Mesmo os agentes hipometilantes (azacitidina ou decitabina) proporcionaram apenas ganho modesto de sobrevida (7–10 meses) e baixas taxas de remissão completa (Döhner et al., 2015; Miyamoto et al., 2022). Essas limitações deixavam lacunas críticas: baixas taxas de resposta, sobrevida global inferior a 10 meses, recaídas precoces, toxicidade hematológica importante e pouca melhora na qualidade de vida (Döhner et al., 2015; Krug et al., 2017; Sanford & Ravandi, 2015; Martínez-

Cuadrón et al., 2021; Miyamoto et al., 2022).

Nos últimos anos, o manejo da LMA em idosos evoluiu com terapias de menor intensidade e maior eficácia. A combinação de venetoclax (inibidor de BCL-2) com agentes hipometilantes, avaliada em ensaios como o VIALE-A, elevou as taxas de remissão completa para 65–74 % e prolongou a sobrevida mediana para cerca de 14–15 meses, sem aumento substancial da toxicidade (Farina et al., 2025; Short & Kantarjian, 2022; Venugopal & Sekeres, 2024). Essas respostas mais profundas permitiram que parte dos pacientes fosse encaminhada ao transplante alogênico, antes inviável para a maioria dos idosos inaptos (Short & Kantarjian, 2022). A incorporação de terapias alvo-moleculares — inibidores de FLT3, IDH1/2, entre outros — também permitiu tratamento mais individualizado (Winer & Stone, 2024; Urbino et al., 2021). Embora subgrupos como portadores de mutação TP53 ainda apresentem prognóstico reservado, a estratificação de risco baseada em comorbidades, perfil genético e avaliação geriátrica multidimensional vem refinando a decisão terapêutica (Oshikawa & Sasaki, 2023).

Em síntese, o tratamento da LMA em idosos, especialmente naqueles inaptos para quimioterapia intensiva, passou de um cenário de eficácia limitada e prognóstico sombrio para um período de avanços reais, impulsionado por terapias menos intensivas, combinações inovadoras e agentes alvo-dirigidos. Persistem, entretanto, desafios: heterogeneidade clínica e biológica, comorbidades, fragilidade, subgrupos de alto risco molecular e a necessidade de equilibrar eficácia, toxicidade e qualidade de vida. A abordagem atual exige integração de avaliações geriátricas multidimensionais, estratificação genética, terapias personalizadas e diálogo cuidadoso sobre objetivos de cuidado. O foco deve permanecer não apenas na obtenção de remissão, mas também na manutenção da independência funcional e no alinhamento com as preferências do paciente (Sekeres et al., 2020; Klepin et al., 2014; Lazarevic, 2021).

2. MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho trata-se de uma revisão narrativa que foi conduzida para analisar os avanços no tratamento da Leucemia Mieloide Aguda (LMA) em pacientes idosos considerados inaptos para quimioterapia intensiva. O processo de busca e seleção de artigos seguiu critérios de inclusão e exclusão predefinidos para garantir a relevância e a qualidade das informações coletadas.

A estratégia de busca foi elaborada utilizando termos MeSH (Medical Subject Headings) e palavras-chave relevantes, combinados para abranger os aspectos da população, intervenção, comparação e desfechos (PICO). A string de busca utilizada foi: "((("Leukemia, Myeloid, Acute"[MeSH] OR "elderly AML" OR "older AML") AND ("Aged" [MeSH] OR "Frailty" [MeSH] OR "Comorbidity"[MeSH] OR "unfit for intensive chemotherapy" OR "not eligible for intensive chemotherapy" OR "comorbid AML")) AND (("Venetoclax"[MeSH] OR "venetoclax") OR ("Azacitidine" [MeSH] OR "azacitidine") OR ("Decitabine"[MeSH] OR "decitabine") OR ("Kinase Inhibitors" [MeSH] OR "gilteritinib" OR "targeted therapy") OR ("hypomethylating agents") OR ("new treatments"))) NOT (("Chemotherapy" [MeSH] AND "intensive") OR "intensive chemotherapy")".

Para a seleção dos estudos, foram aplicados critérios de inclusão e exclusão. Os critérios de inclusão abrangeram artigos originais, revisões e diretrizes, que foram publicados entre os anos de 2020 e 2025, e que estivessem disponíveis nos idiomas português, inglês e espanhol. Por outro lado, os critérios de exclusão visaram descartar estudos em animais, relatos de caso isolados e resumos que não apresentavam o texto completo.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As terapias emergentes para LMA em idosos ineligíveis à quimioterapia intensiva concentram-se em dois grupos principais: tratamentos de baixa intensidade (como

hipometilantes e citarabina) e combinações com agentes alvo, como inibidores de IDH1/2 e FLT3 (Döhner et al., 2015; Colunga-Lozano et al., 2022; Daver et al., 2020). Os hipometilantes, azacitidina e decitabina, são padrão para pacientes inaptos, com sobrevida mediana de 7 a 10 meses e menor toxicidade hematológica. A combinação com venetoclax elevou significativamente as taxas de resposta e sobrevida, tornando-se o regime padrão (Thol, 2021).

Inibidores de FLT3 (midostaurina, gilteritinibe) e IDH1/2 (ivosidenibe, enasidenibe) são eficazes em pacientes com essas mutações, isoladamente ou combinados a hipometilantes. O glasdegibe, que atua na via Hedgehog, mostrou benefício modesto em combinação com citarabina (Ciotti et al., 2023; Saygin & Carraway, 2017). Imunoterapias com anticorpos anti-CD33, CD123, PD-1, TIM3 e CD47 também estão em desenvolvimento. As combinações de venetoclax e hipometilantes demonstraram superioridade clínica, com taxas de remissão completa (CR) de até 74%, superando tanto hipometilantes isolados (19–36%) quanto quimioterapia intensiva (40–60%) (Boddu et al., 2017; Talati et al., 2020). Outros regimes promissores incluem midostaurina com quimioterapia (CR de 58,9%), tripla terapia com FLT3i + venetoclax (67%), e IDHi + azacitidina (63–74%) (Martínez-Cuadrón et al., 2021).

A sobrevida global (OS) é maior com regimes hipometilantes (10,8–14,4 meses) do que com citarabina em baixa dose (4,9–8,8 meses) ou cuidados paliativos (2,1–3 meses) (Huang, 2018; Farina et al., 2025). Venetoclax + hipometilantes alcança OS de até 17,5 meses (Fiorentini et al., 2020); gilteritinibe, 9,3 meses versus 5,6 meses com quimioterapia (Costa et al., 2021); midostaurina + quimio, até 74,7 meses (Fiorentini et al., 2020). O PFS com gilteritinibe foi de 2,8 versus 0,7 meses, e CPX-351 também mostrou benefícios dependentes do risco citogenético.

Essas terapias modernas são mais toleráveis, com menor mortalidade e mais pacientes aptos ao transplante. Em idosos frágeis, o risco de toxicidade permanece elevado, exigindo avaliação geriátrica e monitoramento rigoroso (Le Saux & Falandry, 2018). Os eventos adversos mais comuns incluem mielossupressão, infecções, efeitos gastrointestinais e autoimunidade em imunoterapias (Davies & O'Mahony, 2015; Dale et al., 2023).

O manejo clínico inclui avaliação geriátrica (G8, ADL/IADL), ajuste de doses, intervenções precoces e revisão medicamentosa. A adoção dessas práticas reduz toxicidades graves e melhora os resultados (Bruijnen et al., 2022; Baldini et al., 2023).

A LMA em idosos tem mau prognóstico por múltiplos fatores: comorbidades, fragilidade funcional, mutações desfavoráveis e acesso desigual ao tratamento. A idade cronológica é menos determinante que aspectos funcionais (Wang, 2014; Rao, 2016). A resistência aos hipometilantes e venetoclax também limita o sucesso terapêutico (Saliba et al., 2021).

Biomarcadores como FLT3-ITD ajudam a guiar o tratamento. A combinação de azacitidina, venetoclax e gilteritinibe mostrou CR/CRi de 96% e SG de 72% em 18 meses (Short et al., 2024). No entanto, pacientes com mutações como TP53 ainda têm respostas limitadas (Winer & Stone, 2024). Persistem lacunas quanto à durabilidade das respostas, impacto sobre a qualidade de vida e acesso a testes moleculares (Farina et al., 2025; Rao, 2016).

Consensos apontam para a eficácia superior de venetoclax + hipometilantes (Boddu et al., 2017; Talati et al., 2020; Farina et al., 2025), com boa tolerabilidade mesmo em pacientes frágeis (Martínez-Cuadrón et al., 2021; Döhner et al., 2015). A avaliação geriátrica é amplamente recomendada (Dale et al., 2023). Entretanto, o real impacto na qualidade de vida ainda carece de estudos padronizados (Rao, 2016; Wang, 2014), e imunoterapias seguem como promessas em investigação (Saygin & Carraway, 2017; Ciotti et al., 2023).

4. CONCLUSÃO

Embora o tratamento da LMA em idosos inaptos historicamente tenha esbarrado em baixa eficácia e alta toxicidade, a chegada de terapias menos agressivas, como a combinação de venetoclax com hipometilantes, redesenhou esse cenário. Os ganhos em resposta, sobrevida e tolerância são evidentes, inclusive em perfis clínicos mais frágeis. No entanto, mutações de alto risco seguem como um ponto crítico a ser enfrentado. O foco agora está em personalizar a condução terapêutica, equilibrando benefício clínico com a realidade funcional e biológica de cada paciente.

REFERÊNCIAS

BALDINI, C. *et al.* Fragilidade IO: parâmetros de fragilidade e incidência de eventos adversos relacionados ao sistema imunológico em pacientes idosos tratados com bloqueadores de ponto de controle imunológico (BCI). *Journal of Clinical Oncology*, v. 41, supl. 16, p. 12062, 2023. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.12062.

BODDU, P. C. *et al.* Características e resultados de pacientes idosos com leucemia mieloide aguda secundária de acordo com a abordagem de tratamento. *Cancer*, v. 123, n. 16, p. 3050-3060, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.30704>.

BRUIJNEN, C. P. *et al.* Fragilidade e toxicidade do inibidor de ponto de verificação em pacientes idosos com melanoma. *Cancer*, v. 128, n. 14, p. 2746-2752, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.34230>.

CIOTTI, G. *et al.* Terapia biológica em pacientes idosos com leucemia mieloide aguda. *Expert Opinion on Biological Therapy*, v. 23, n. 2, p. 175-194, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1080/14712598.2023.2174015>.

COLUNGA-LOZANO, L. E. *et al.* Terapias antileucêmicas menos intensivas para adultos mais velhos com leucemia mieloide aguda que não são candidatos à terapia antileucêmica intensiva: uma revisão sistemática e meta-análise. *PLOS ONE*, v. 17, n. 2, e0263240, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263240>.

DALE, W. *et al.* Avaliação prática e gerenciamento de vulnerabilidades em pacientes idosos recebendo terapia sistêmica para câncer: atualização das diretrizes da ASCO. *Journal of Clinical Oncology*, v. 41, n. 26, p. 4293-4312, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.23.00933>.

DAVER, N. *et al.* Novas direções para terapias emergentes em leucemia mieloide aguda: o próximo capítulo. *Blood Cancer Journal*, v. 10, n. 10, p. 107, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41408-020-00376-1>.

DAVIES, E. A.; O'MAHONY, M. S. Reações adversas a medicamentos em populações especiais – idosos. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 80, n. 4, p. 796-807, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1111/bcp.12596>.

DÖHNER, H.; WEISDORF, D. J.; BLOOMFIELD, C. D. Leucemia mieloide aguda. *The New England Journal of Medicine*, v. 373, n. 12, p. 1136-1152, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1406184>.

FARINA, M. et al. Intensive chemotherapy versus venetoclax-based regimens in elderly patients with acute myeloid leukemia: is the chemotherapy era ending? *Journal of Clinical Medicine*, v. 14, n. 8, p. 2759, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm14082759>.

HUANG, J. et al. Uma meta-análise de rede bayesiana comparando a eficácia de onze novas terapias com o regime de salvamento comum para leucemia mieloide aguda recidivante ou refratária. *Cellular Physiology and Biochemistry*, v. 49, n. 4, p. 1589-1599, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1159/000493494>.

KADIA, T. M.; WEI, A. H. Evolution of therapy for older patients with acute myeloid leukemia: how should we use currently available agents? *Cancer Journal*, v. 28, n. 1, p. 67-72, jan./fev. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000574>.

KRUG, U. et al. Therapy of older persons with acute myeloid leukaemia. *Leukemia Research*, v. 60, p. 1-10, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2017.05.020>.

LE SAUX, O.; FALANDRY, C. Toxicidade de terapias contra o câncer em pacientes idosos. *Current Oncology Reports*, v. 20, n. 8, p. 64, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11912-018-0705-y>.

MARTÍNEZ-CUADRÓN, D. et al. Evolução dos padrões de tratamento e resultados em pacientes mais velhos (≥ 60 anos) com LMA: mudar tudo para não mudar nada? *Leukemia*, v. 35, n. 6, p. 1571-1585, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41375-02001058-4>.

MIYAMOTO, T. et al. Real-world treatment patterns and clinical outcomes in patients with AML unfit for first-line intensive chemotherapy. *Leukemia & Lymphoma*, v. 63, n. 4, p. 928-938, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1080/10428194.2021.2002321>.

RAO, A. V. Treatment decision-making in older adults with AML: navigating in the dark. *The Oncologist*, v. 21, n. 7, p. 800-807, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0002>.

SALIBA, A. N.; JOHN, A. J.; KAUFMANN, S. H. Resistance to venetoclax and hypomethylating agents in acute myeloid leukemia. *Cancer Drug Resistance*, v. 4, n. 1, p. 125-142, 2021. DOI: <https://doi.org/10.20517/cdr.2020.95>.

SANFORD, D.; RAVANDI, F. Management of newly diagnosed acute myeloid leukemia in the elderly: current strategies and future directions. *Drugs & Aging*, v. 32, n. 12, p. 983-997, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40266-015-0309-2>.

SAYGIN, C.; CARRAWAY, H. E. Terapias emergentes para leucemia mieloide aguda. *Journal of Hematology & Oncology*, v. 10, n. 1, p. 93, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13045-017-0463-6>.

SHORT, N. J. et al. Triplet therapy with azacitidine, venetoclax and gilteritinib in patients with FLT3-mutated acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.24.00345>.

SHORT, N. J. et al. Azacitidine, venetoclax, and gilteritinib in newly diagnosed and relapsed or refractory FLT3-mutated AML. *Journal of Clinical Oncology*, v. 42, n. 13, p. 1499-1508,

2024. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.23.01911>.

TALATI, C. et al. Comparações de regimes de primeira linha comumente usados em resultados de sobrevida em pacientes com 70 anos ou mais com leucemia mieloide aguda. *Haematologica*, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.208637>.

THOL, F. O que usar para tratar LMA: o papel das terapias emergentes. *Hematology: American Society of Hematology Education Program*, v. 2021, n. 1, p. 16-23, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1182/hematology.2021000309>.

URBINO, I. et al. Evolving therapeutic approaches for older patients with acute myeloid leukemia in 2021. *Cancers*, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13205075>.

WANG, E. S. Treating acute myeloid leukemia in older adults: navigating a complex clinical landscape. *Hematology: American Society of Hematology Education Program*, v. 2014, n. 1, p. 14-20, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2014.1.14>.

WINER, E. S.; STONE, R. M. Terapias moleculares direcionadas para pacientes idosos com leucemia mieloide aguda. *Blood*, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.2023015643>.