

LEUCEMIA MIELOIDE, AGUDA E CRÔNICA: DIAGNÓSTICOS E POSSÍVEIS TRATAMENTOS

Mirella Meireles Ferreira dos Santos, Gabriela Paiva de Jesus, Lívia Penna Ferreira, Rafaela Ferreira França

RESUMO

As leucemias mieloides fazem parte do grupo das doenças malignas e se caracterizam pela proliferação anormal de células neoplásicas na medula óssea, acometem predominantemente idosos acima de 60 anos na leucemia mieloide aguda (LMA), e adultos entre 40 e 60 anos na leucemia mieloide crônica (LMC). O trabalho objetivou uma revisão bibliográfica através de pesquisas em artigos científicos e livros acadêmicos com as principais características da doença, visando uma breve apresentação como possíveis formas de desenvolvê-la, diagnósticos, classificações e tratamentos específicos, com alerta a alguns fatores que se acredita nos predispor a ela.

Palavras chaves: leucemia; fatores; origem; tratamento.

ABSTRACT

Myeloid leukemias are part of the group of malignant diseases and are characterized by abnormal proliferation of neoplastic cells in the bone marrow, predominantly occur in the elderly over 60 years in acute myelogenous leukemia (AML), and adults between 40 and 60 years in chronic myeloid leukemia LMC). The study aimed at a bibliographical review through researches in scientific articles and academic books with the main characteristics of the disease, aiming at a brief presentation as possible ways of develop it, diagnoses, classifications and specific treatments, alerting to some factors that are believed predispose us to it.

Key words: leukemia; factors; origin; treatment

1- INTRODUÇÃO

A leucemia está entre o grupo de doenças malignas e se caracteriza pela proliferação anormal de células hematopoiéticas mieloides ou granulocíticas na medula óssea. Essa complicação advém de uma ou mais alterações genéticas que vão atingir a nível de célula tronco ou células progenitoras da medula óssea, estes casos geralmente vão estar correlacionados com alguns fatores do meio ambiente: radiações, agentes químicos tóxicos, infecções e certas condições sócio- econômicas que afetam pessoas mais suscetíveis para a doença, como aquelas que possuam herança genética ou hábitos individuais prejudiciais a saúde como o de fumar, que tenham convívio em situações de estresse ou de queda de resistência física, exposição frequente a substâncias tóxicas e a predisposição de adquirir doenças virais. Com isso, apesar de não estar totalmente esclarecida, acredita-se que os indivíduos têm tendência á doença com a interação desses ao contato dos fatores ambientais (FERREIRA, t. 1; et al; 2010).

Como resultado dessas exposições ao organismo, ocorre um descontrole em seu mecanismo acarretando expressividade anormal de genes como Proto-oncogenes, responsáveis por crescimento e desenvolvimento celular normal na divisão e Antioncogenes que codificam proteínas para bloquear a

divisão celular ou induzir apoptose de células alteradas. Com o descontrole desses genes se inicia o processo leucêmico que se caracteriza pelo início da produção de clones de células anormais, cuja capacidade é de sobreposição da população de células normais.

A leucemia é classificada em quatro tipos, agudas e crônicas, que se subdividem em linfóides ou mielóides, dentre elas acusa-se a leucemia mieloide (LM) a mais frequente com cerca de 40% dos diagnósticos (SOUZA, I. M., & GORINE, M. P.; 2006). São classificadas de acordo com o tipo celular envolvido e estado de maturidade das células leucêmicas, onde na fase aguda há proliferação de células da linhagem mieloide (mieloblastos), ocorrendo produção insuficiente de células sanguíneas maduras e normais na medula óssea e sangue periférico, consequentemente substituindo o tecido normal.

Por conta da supressão da atividade hematopoiética normal, ocorre então a diminuição na produção e no número total de hemácias, leucócitos e plaquetas. Nesses casos ao fazer o mielograma e hemograma do paciente, é frequente a observação de fatores associados à doença, como a neutropenia, anemia e plaquetopenia.

A doença se predomina em adultos mais velhos, com faixa etária maior que 60 anos de idade, mais comum no sexo masculino ao feminino, representando de 15%-20% das LA em crianças e 80% em adultos (SILVA, G. C.; et al, 2006).

2-OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Descrever o diagnóstico e tratamento da doença, de forma clínica e laboratorial, alertando sobre seus sinais e sintomas além de possíveis fatores que contribuem para o desenvolvimento em indivíduos susceptíveis.

2.2 Objetivo Específico

Através de estudos, tentar identificar novos tipos de diagnósticos e tratamentos para desenvolver maiores índices de remissão completa da doença, podendo chegar a cura definitiva dos pacientes com Leucemia mieloide.

3-JUSTIFICATIVA

Através de pesquisas alertamos à possíveis exposições que podem nos predispor a patologia, assim como diagnósticos e tratamentos desde o início da história da leucemia até agora. Pois, como o profissional Biomédico assume dentre outras a função dos diagnósticos, ele está intimamente ligado com o prognóstico. Ajudando a estabelecer bons tratamentos para identificar como chegar a cura.

4-METODOLOGIA

Para a pesquisa foi realizada uma revisão bibliográfica com buscas feitas em artigos científicos, livros didáticos como Goodman e Gilman As bases Farmacológicas da Terapêutica, revistas eletrônicas disponibilizados em sites como Scielo e google acadêmico, sites nacionais e internacionais relacionados a saúde e logo em seguida foram feitos resumos de trabalhos que citavam o tema abordado. As pesquisas bibliográficas foram feitas de Março de 2017 até setembro de 2018 com obras registradas nos bancos de dados ate a data citada.

5- DESENVOLVIMENTO

5.1 DIAGNÓSTICO LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Segundo CHAVES (2010), o primeiro diagnóstico de casos de leucemias na literatura médica, foi descrito pelo médico francês Alfred Armand Lois Marie Velpeau com uma paciente de 63 anos com os sintomas de febre, fraqueza, cálculos renais, hepatomegalia e esplenomegalia, e ainda características anormais no sangue.

Duas décadas depois, no ano de 1845, o fisiologista e patologista John Bennett fez a primeira descrição da leucemia como distúrbio sanguíneo, contudo quem a descreveu realmente como doença foi o medico francês Donné Alfred, e em 1856 o termo leucemia foi utilizado pelo pioneiro no microscópio óptico, o alemão Rudolf Ludwig Karl Virchow, que descreveu o excesso de glóbulos brancos nos doentes com a síndrome relatada por Velpeau e Bennett. Com dúvidas sobre a causa, descreveu somente “leucemia”, do grego “glóbulos brancos”. E enfim um importante avanço para classificação das leucemias foi dada em 1877 por Paul Ehrlich com a técnica de coloração, diferenciando leucócitos normais e anormais.

Em 1889, Wilhelm Ebstein introduziu o termo “leucemia aguda” para diferenciação dos casos de progressão rápida dos casos de leucemia crônica. Já a denominação mieloide, 1869 criada por Neumann, que reconheceu que os glóbulos brancos eram produzidos na medula óssea, e então Mosler constatou em 1879 que o exame da medula óssea é indispensável para o diagnostico das leucemias, e ainda em 1900 ocorreu o reconhecimento do mieloblasto como célula com potencial carcinogênico (CHAVES, r. d. v; 2010).

De acordo com ISABEL (2013), no início a doença era baseada exclusivamente em uma suspeita clínica e avaliação do sangue medular e periférico, juntamente com a citotóxica. Aqueles que desenvolviam a doença adquiriam uma série de complicações, pois além da anemia causando fadiga e fraqueza, a baixa porcentagem de plaquetas faz com que os paciente se tornem mais propenso a sangramentos, e com a diminuição do número de leucócitos ocorrem maiores riscos de infecções. Causada a infiltração da medula óssea a sobrevida de um paciente com LMA é dificultada, gerando as principais manifestações que levam a morte que são as hemorragias, infecções, a leucostasia e síndrome de lise tumoral (CARDOSO, m. l; et al; 2016).

Segue abaixo um quadro de sinais e sintomas que caracterizam o diagnóstico:

Figura 1: Tabela das características da Leucemia Mieloide Aguda.

Fonte: Diagnóstico laboratorial das leucemias mieloides; Jornal Brasileiro de patologia e medicina laboratorial (2006).

É provável que muitas pessoas possam ter morrido sem mesmo antes poderem ser diagnosticadas e encaminhadas para uma unidade de tratamento específica. Contudo, a taxa de pacientes diagnosticados que morrem antes de serem tratados tem diminuído de alguns anos até agora, isso se deve ao grande avanço tecnológico na medicina, com técnicas mais precisas, porém aplicadas juntamente com o mesmo fundamento da descoberta dos primeiros passos para o diagnóstico da doença, a morfologia.

Além dos critérios morfológicos, atualmente são utilizadas Técnicas de citogenética, imunofenotipagem e genética molecular, completando a tríade principal tornando-se os essenciais critérios para o diagnóstico preciso da patologia, identificando e diferenciando o tipo celular envolvido, o que irá determinar a terapêutica e o prognóstico atual das leucemias (SILVA, g. c; et al, 2006).

Praticamente todas as leucemias possuem fatores prognósticos determinados por fatores citogenéticos, e é de suma importância a classificação da doença e também o grupo de risco em que se encontra, pois é através dos prognósticos que se é possível determinar o tratamento. Essa classificação se dá por realizações de exames moleculares e citogenéticos para verificar suas alterações, caracterizando-os por: (I) prognóstico favorável; (II) prognóstico intermediário; e (III) mau prognóstico.

Prognósticos favoráveis incluíam aqueles com translocações envolvendo o fator de transcrição CBF (core binding fator), prognósticos ruins são alterações específicas e complexas (com 3 ou mais alterações), geralmente afetando os cromossomos, um exemplo é a deleção e monossomia dos cromossomos 5 e 7 e o grupo em que se encontra a maioria dos pacientes, intermediários, que são aqueles com cariótipo normal ou metade deles e apresentam alterações citogenéticas que não se enquadram em favoráveis ou ruins prognósticos (HELMAN, r; et al; 2011).

Sendo assim, a análise cromossômica também se torna útil na indicação do tipo de tratamento e na análise do prognóstico de cada caso. Mutações identificadas por técnicas de hibridação in situ por fluorescência (FISH) e reação em cadeia da polimerase (PCR) também são de grande importância no diagnóstico da leucemia mieloide (KANTARJIAN h; , SHAH n p; HOCHHAUS a., 2010).

O teste de FISH ou PCR são os mais sensíveis, sendo considerados importantes não só para o diagnóstico e avaliação da resposta ao tratamento, como para diferenciação com outras doenças mieloproliferativas.

Os passos para confirmação inclui a realização de uma punção do sangue medular, mielograma, que segundo a OMS, se a contagem de blastos apresentar-se maior que 20% ou 30% segundo a classificação FAB, constata-se diagnóstico de LMA, que na maioria dos casos apresentará medula hiper celular com

intensa infiltração de blastos nos espaços adiposos, substituindo os elementos normais da medula por células leucêmicas.

O segundo procedimento que pode ser realizado é o aspirado medular, que será encaminhado passando por exames citoquímicos, como colorações e imunofenotipagem, sendo a citoquímica o complemento mais antigo que estuda a composição química unindo morfologia e bioquímica.

Descreve BORIM (2017), os seguintes principais exames e colorações utilizados para nos permitir a confirmação da origem mieloide, com uma identificação e diferenciação conclusiva para um bom prognóstico e diagnóstico da doença:

- Fosfatase alcalina: Sua atividade se limita a linhagem neutrofílica, auxiliando no diagnóstico através da realização de uma análise por ensaio citoquímico, no qual se atribui um valor (SCORE) que se baseia na coloração, se houver coloração ao realizar o método, há positividade para presença de enzima fosfatase alcalina, evidenciando que existem grânulos neutrofílicos na amostra, indicando células maduras, somente neutrófilos com certo grau de maturação possuem esses grânulos, excluindo-se assim a possibilidade de LMC, cuja caracterização são de células jovens, demonstradas por score baixo ou indetectável.
- Mieloperoxidase: É uma citoquímica da enzima presente em grânulos de precursores de neutrófilos caracterizando células jovens, provando ser provavelmente uma possível LMC.
- Análise citogenética : Extração de cromossomos de amostras da medula óssea, escolhidas em condensação máxima da mitose, para serem realocados aos pares corretamente observando possíveis inserções, deleções ou mutações.
- Biologia molecular: Possível identificar sequências alteradas, inseridas ou deletadas dos nucleotídeos, na fita de DNA em local específico para estabelecer o tipo de alteração apresentada por amplificação de DNA ou RNA através da PCR e hibridização *in situ*.
- Imunofenotipagem: Observação de antígenos de superfícies presentes nas células, identificando o tipo de leucemia pela caracterização e quantidade de antígenos, pois quanto maior a quantidade, maior grau de maturação celular.

Além das colorações por Sudão Negro; Naftol AS-D; Cloroacetato Esterase (CAE); esterases inespecíficas, como Alfa-naftil Acetato Esterase (ANAE), reação do ácido para-aminossalicílico (ácido periódico de schiff [PAS]) e Fosfatase ácida, que também são utilizadas. O PAS era usado como marcador, porém hoje não tem valor significativo pela sua pouca especificidade, já as colorações por negro do sudão e peroxidases são as mais utilizadas na distinção da origem mieloide e linfóide, sendo células mieloides peroxidases positivas e linfóides peroxidases negativas, correspondentes ao negro do sudão , positivo para as células neutrofílicas e eosinofílicas, negativo para os linfócitos e discretamente positivo para os monócitos, além de positividade para reações com esterases como ANAE, com resultado da coloração com aproximadamente 80% dos blastos, onde há grandes chances de uma LMA.

5.2 DIAGNÓSTICO LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

A leucemia mieloide crônica (LMC) foi apresentada há 150 anos pelos pacientes que morreram com leucocitose e hepato-esplenomegalia. É uma Doença mieloproliferativa clonal das células pluripotentes da medula óssea e constitui uma pequena porcentagem de todas as leucemias (BANDEIRA, d. a; et al; 2006).

Alguns diagnósticos utilizados para detectar a LMC são: Anamnese e exame físico; Hemograma e plaquetometria; Morfologia de sangue periférico; Fosfatase alcalina dos neutrófilos no sangue periférico; Mielograma; Citoquímica e Imunofenotipagem (apenas na FB); Citogenética da medula óssea; PCR qualitativo: pesquisa do marcador molecular BCR/ABL no sangue periférico ou na medula óssea; Biópsia de medula óssea incluindo determinação de fibrose medular. A citogenética é uma ferramenta fundamental no diagnóstico e no estabelecimento de fatores prognósticos na LMC. As determinações devem ser realizadas habitualmente. Pacientes que estão em pós-tratamento perdem as características iniciais de sua doença, tornando impossíveis os exames minuciosos de seus achados iniciais (CORTES, j; KIM, dw; RITCHIE, e; , et al., 2007).

A maioria dos pacientes são diagnosticados por acaso em exames clínicos ou de sangue realizados por motivos diversos ou até para check-up, pois o aparecimento de sinais e sintomas na LMC é geralmente traiçoeiro. A aparência das células pode mostrar uma grande proporção de glóbulos brancos maduros em comparação com os imaturos (blastos).

A citogenética e biologia molecular são técnicas utilizadas para determinar genes mutados para um bom prognóstico, tratamento do paciente e acompanhamento evolutivo. O prognóstico é determinado pelos cromossomos alterados: (translocações inversões, deleções, mudanças de posição de um gene para outro local do cromossomo) e alterações de expressão gênica que estão relacionados com a LMA. Com esses avanços o gene mutado é rapidamente determinado e dependendo do gene podemos identificar se a doença é de bom prognóstico ou não, e a identificação do cariótipo através da citogenética é um dos fatores mais importantes para determinar o prognóstico, sendo relativo quando presença de mais de uma mutação em pacientes, como exemplo, uma considerada prognóstico favorável com outro desfavorável, a mutação será denominada prognóstico desfavorável (HIDEARI, a. h. n; 2011).

Sendo assim o paciente é indicado a passar por uma bateria de avaliações, que são elas: Avaliação da função renal; Avaliação da função hepática (incluindo Desidrogenase Láctica); Ácido úrico; Amilase; Triglicerídios e Colesterol; Exames sorológicos (HIV 1 e 2, Hepatite B e C, HTLV 1 e 2, e sífilis); Radiografia de Tórax; Outros exames são solicitados de acordo com a indicação clínica (KANTARJIAN h; , SHAH n. p; HOCHHAUS a., 2010).

Segundo HELLWING (2006), é mais frequente em adultos entre 40 e 60 anos de idade e afeta ambos os sexos, com predominância no sexo masculino, pode ser dividida em três fases: crônica, acelerada e blástica. Na fase crônica podendo durar vários anos, onde a doença é benigna, alguns pacientes são assintomáticos, mas outros apresentam fadiga, fraqueza, dores de cabeça, irritabilidade, febre, suor noturno e perda de peso, desconforto no lado esquerdo do abdômen – o baço aumenta muito de tamanho. O diagnóstico de LMC é baseado na contagem sanguínea e concluído pelos achados clínicos, citogenéticos e hematológicos do sangue periférico (leucocitose e frequentemente também

trombocitose) e no diferencial (granulócitos imaturos, de metamielócitos a mieloblastos, e basofilia) e medula óssea para identificar BCR-ABL, PCR qualitativo, e caso seja identificada a doença, o paciente passa a ser acompanhado com o PCR quantitativo, que calcula a taxa de leucócitos do sangue (BORTOLHEIRO, t. c; 2007).

Na fase acelerada o período variável do diagnóstico é de poucos meses a vários anos, e caracteriza-se pelo aumento de blastos na medula óssea e no sangue periférico, leucocitose e basofilia no sangue periférico, anemia e trombocitopenia, há um aumento ainda maior do baço e podendo o paciente apresentar hepato esplenomegalia na fase crônica. A fase blástica nada mais é que o aumento dos blastos linfóides e mielóides, nesse estágio da doença, muitos pacientes podem chegar a óbito entre três e seis meses.

Na LMC foi identificado o cromossomo Philadelphia (Ph) como segmentos dos cromossomos 9 se destacam e se prendem às extremidades dos 22, e vice-versa. A combinação final no cromossomo 22 forma uma anormalidade genética denominada “cromossomo Ph” (Philadelphia). Esse novo cromossomo envia sinais para a medula óssea produzir a proteína BCR-ABL, que dá ordem para o organismo aumentar a produção de leucócitos anormais. O normal é produzir entre 4 e 8 mil (índice normal), o portador de LMC passa a gerar 10 mil formando um gene quimérico.

Figura2: Quadro sobre cromossomo Philadelphia mutação gênica

Fonte:< <https://www.google.com.br/url> > Dr. genética 2018.

Os pacientes devem ser monitorados com realização do cariótipo até desaparecimento do cromossomo Ph e por testes quantitativos moleculares para BCR-ABL por PCR. Em alguns casos o cromossomo Filadélfia não pode ser detectado e a confirmação é feita por métodos moleculares. É recomendada a realização do cariótipo, mesmo após sua negativação, pelo menos uma vez ao ano, no sentido de detectar precocemente evoluções clonais que podem representar a ameaça de uma crise blástica. Portanto esses pacientes devem ser encaminhados ao transplante de medula óssea o mais rápido possível (SHIH , ly; LIANG , dc; HUANG, cf; LAI, cl;, 2008).

Ainda não se sabe ao certo o motivo para o seu surgimento, mas é uma doença adquirida, cuja células alteradas na maioria das vezes funcionam adequadamente, permitindo um movimento contínuo inicial da doença mais leve do que nos casos agudos. Contudo a partir de 2003 houve uma grande mudança, onde ocorreram avanços nos conhecimentos da doença, e o controle e monitorização dos pacientes ficaram mais sofisticados e rapidamente novos conceitos estão sendo incorporados com perspectivas de disponibilização de novas drogas, transformando a LMC como um novo paradigma no tratamento do câncer.

6- TRATAMENTOS

6.1 LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

A prática da oncologia clínica passou por mudanças radicais com a identificação de tratamentos curativos para muitas neoplasias malignas que eram fatais dentre elas a Leucemia Mieloide Aguda e Crônica. Para LMA o tratamento mais conhecido atualmente é a quimioterapia de indução, tratamento pelo qual é considerado o mais eficaz que consiste de agentes químicos isolados ou combinados que tem por objetivo controlar a doença, levando o paciente ao estado de (RC) remissão completa. Este estado não significa alcance da cura definitiva, mas a doença passa a não ser detectada em métodos morfológicos convencionais, e com a descoberta através de muitos estudos, comprova-se a necessidade de se administrar a terapia pós remissão ou consolidação.

HELMAN (2011), aborda três modalidades terapêuticas administradas em pacientes com LMA em pós remissão, são elas: quimioterapia em doses convencionais, quimioterapia em altas doses seguida de resgate com células-tronco hematopoiéticas autólogas e transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas. Saber qual usar, requer muito estudo e embasamento técnico no assunto.

O tratamento varia com a idade, em adultos e jovens, é dividido em duas fases, indução de remissão, com um ou dois ciclos de daunorrubicina, idarrubicina com citarabina, e a segunda fase chamada consolidação da remissão com dois a quatro ciclos de citarabina em altas doses que pode associar-se ao TMO (transplante de medula óssea), porém no idoso o tratamento tem maiores complicações nos resultados pela comorbidade que influencia diretamente na resposta terapêutica (FERNANDA, t. d. o; 2017).

Os pacientes podem fazer quimioterapia de várias formas: administrações orais, endovenosa, cateter (colocado geralmente na zona superior do peito em uma veia), usado em pacientes que necessite de muitos tratamentos, evitando muitas injeções.

Atualmente os medicamentos quimioterápicos mais utilizados são os agentes alquilantes, uma das primeiras classes de agentes antineoplásicos, cujas reações adversas e complicações hematológicas são bem conhecidas. Foram utilizados na segunda guerra mundial, especialmente pelas mostardas nitrogenadas, descoberta durante um ataque aéreo alemão, destruindo um depósito de gás mostarda americano na Itália, o gás provocava mielodepressão, (incapacidade de elementos sanguíneos pela medula óssea), descobrindo que seus efeitos eram devidos à alquilação. Assim tecidos em elevadas proliferação se tornavam mais suscetíveis aos agentes alquilantes e cânceres como a leucemia.

Seu principal alvo é o ciclo celular, interrompendo etapas cruciais da proliferação celular, como consequência a morte das células em duplicação. É através de ligações cruzadas com filamentos de DNA que esses agentes impedem a replicação, destruindo-as e formando citotoxicidade por conta da reação cruzada com outra fita de DNA.

Pelos agentes antineoplásicos serem tóxicos é evidente as reações adversas, especialmente os efeitos hematológicos, causando mielodepressão (leucopenia, trombocitopenia e anemia), náuseas e vômitos,

limitando o uso do quimioterápico. Exames como hemograma e cálculo dos índices hematimétricos (VCM, HCM) e contagem de plaquetas é possível detectar toxicidade da medula óssea. Esses agentes podem causar dentre as várias reações adversas mucosite, estomatite, causando dor e ulcerações, sendo observadas quando administradas melfalana e tioplepa (mostardas nitrogenadas), etileneiminas e metilmelaminas, que podem causar mielossupressão, neurotoxicidade, depressão, confusão, sonolência, alucinações, tonturas, vertigem, náuseas e vômitos etc (MARIA, d. f; ARAÚJO, a. f; 2017) .

No tratamento a fase inicial, como os primeiros meses são os piores, pois são administradas altas doses de quimioterapia que levam a supressão medular, fase em que há mais óbitos devido às principais causas que são: choque térmico, neutropenia febril, insuficiência respiratória, insuficiência renal e hemorragia alveolar.

Com o tratamento da leucemia mieloide aguda, os pacientes podem-se beneficiar de outros métodos na busca á remissão completa como a radioterapia, que faz uso de raios de energia para matar as células cancerígenas. É realizado geralmente em última opção através de uma máquina que manda radiação para o baço, cérebro, ou outras partes do corpo onde tenha depósitos de células tumorais, a radioterapia é menos utilizada nesses casos, por não abranger tumores sólidos, e o TMO, uma boa opção, entretanto podendo levar a complicações sérias.

Apesar da quimioterapia de indução promover remissão completa na LMA para maior parte dos pacientes, alguns em grande quantidade podem apresentar recidiva da doença, assim o TCTH (Transplante de Células Tronco Hematopoiética) é a única chance possível de cura (VIDAL, p. c; et. Al; 2017).

6.2 TRANSPLANTES

Há vários tipos de transplantes que algumas pessoas com leucemia podem fazer como TMO; transplante de células do sangue periférico; transplante do cordão umbilical de um recém nascido, (congelado) para usar mais tarde; autotransplante, onde as células estaminais são removidas, (congeladas e armazenadas) e o restante tratadas no intuito de matar as células cancerígenas e depois de altas doses de quimioterapia ou radioterapia, as células congeladas são “reenplantadas” novamente na pessoa; transplante alogênico, células de um doador saudável e compatível e transplante singênico, quando o doador é irmão gêmeo univitellino (MOURA, r; 2014).

Com o transplante de células tronco hematopoiética (TCTH) alogênico, mesmo tendo chance de cura para LMA, acompanha taxa de falha com óbitos consideráveis, pouco disponível pela falta de doadores, leitos e até mesmo pela idade. Os resultados positivos do TCTH apresentam-se superiores às elevadas doses de quimioterapia e ao TCTH autólogo, indicado em pacientes de risco intermediário e alto, não indicado para pacientes de baixo risco.

Várias análises demonstraram a não superioridade do TCTA autólogo sobre a quimioterapia em altas doses, surge um papel para o TCTH autólogo em nosso meio, de maneira em que o TCTH autólogo se dá como consolidação da LMA após dois ciclos de indução e pelo menos um de consolidação para pacientes de risco intermediário sem doador HLA compatível (MARIANO, l. r. s; et. Al; 2009).

Para os pacientes com baixo risco, recomenda-se apenas altas doses de quimioterapia, sem indicações de TCTH alogênico ou autólogo, e quando há casos de citogenética desfavorável o TCTH deve ser indicado como método de tratamento superior. Um estudo realizado pelo CIBMTR, com 431 pacientes diz que não há benefício de quimioterapia adicional pós remissão completa e que o TCTH alogênico deve ser realizado sucessivamente, já que para o TCTH autólogo no Brasil é recomendado pelo menos um ciclo de consolidação antes do transplante.

Com esses prognósticos, para pacientes de alto risco é indicado o transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas, aos de baixo risco quimioterapia Ara-c em doses altas por repetidos ciclos, suficientes para cura de 50-60% deles, porém para os intermediários que correspondem a maior parte, ainda não está definida melhor terapia, especialmente em idosos (HELMAN, r; et al; 2011).

6.3 LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA

Na LMC, exige-se maior especificidade de tratamento quanto às fase da doença para os pacientes, pois a doença pode evoluir para as fases acelerada e blástica podendo levar rapidamente á óbito o doente.

Os primeiros compostos testados no tratamento da LMC foram a quinina e o ferro, porém, o uso destas substâncias não obteve nenhum resultado. Em 1865, um médico alemão usou baixas doses de arsênico combinadas com iodo e cloreto de potássio (KCl) em uma paciente, o tratamento provocou a diminuição do tamanho do baço, do número de células brancas e a melhora da anemia, gerando ao paciente uma sensação de bem estar. No início dos anos 80 o interferon alfa foi utilizado, onde promoveu a remissão citogenética parcial, reduzindo o número de cromossomos Ph. Além disso, o uso do interferon alfa foi essencial para mostrar sua capacidade de aumentar a sobrevida do paciente. Não sendo um tratamento de cura o paciente era mantido na terapia com doses de interferon três vezes por semana.

O cromossomo Ph gera uma proteína híbrida BCR-ABL, esta proteína apresenta uma atividade enzimática anormal da tirosina quinase, que é responsável pela defesa do nosso organismo. A tirosina quinase quando esta normal regula diversas atividades fundamentais como: ciclo celular, proliferação, diferenciação, mobilidade e a sobrevivência ou morte celular. Na doença, o oncogênese BCR-ABL é responsável pela ativação da proteína tirosina quinase. Ao se ligar com o trifosfato de adenosina (ATP) esta proteína transfere fosfato para a tirosina em proteínas específicas. Então, após fosforilações, realizam todas as atividades fundamentais de uma tirosina quinase de modo anormal levando à ocorrência de LMC (FAUCI, a. s; BRAUNWALD, e; KASPERr,d. l; , et al;, 2008).

Nos últimos quinze anos com a descoberta dos fármacos para tratamento das neoplasias, houve uma revolução no tratamento da LMC, onde surgiram os chamados inibidores de tirosino-quinase. O imatinibe foi o primeiro deles a ser aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), no Brasil e a receber aprovação FDA (Food and Drug Administration) que é um órgão nos Estados Unidos, que permite o acesso prévio a investigações do órgão americano sobre medicamentos que podem ser retirados do mercado por causa de efeitos colaterais não identificados. O mesilato de imatinibe tem como alvo a bcr-abl que esta na base da LMC, sendo que a translocação da 9:22 tem a expressão do

proto-oncogene cinase abl fundido com a bcr (região onde há a o ponto de quebra) que da origem a proteinocinase ativando a bcr-abl e a seguir o fenótipo maligno.

Na LMC o imatinibe irá atacar a translocação bcr-abl específica na leucemia mielocítica crônica, o imatinibe, dasatinibe e os outros nibes podem ser chamados também de inibidores da proteína tirosinocinase, pois eles bloqueiam as atividades das vias de sinalização (enzimas alvo).

As proteínascinases são componentes críticos das vias de transdução de sinais, que regulam o crescimento celular e a adaptação ao meio extracelular. As tirosinocinases podem ser subdivididas em proteínas que possuem um domínio de ligação do ligante extracelular e enzimas restritas ao compartimento celular citoplasmático ou nuclear. Em grande número de neoplasias humanas as mutações ativam constitutivamente proteínas de tirosinocinase, que implicam na transformação maligna por isso as tirosinocinase são alvos para a terapia do câncer (BRUCE, a CHABNER; BJORN, c. KNOLLMANN; LAURENCE,e, i BRUNTON; 2012).

Os nibes induzem a remissão clínica e molecular a mais que 90% dos pacientes com LMC na crônica da doença. O imatinibe e o nilotinibe fazem uma ligação em um segmento que domina a cinase que fixa a enzima em um estado fechado ou não funcional, então a proteína não consegue se ligar no substrato doador de fosfato o ATP. Por isso o dasatinibe e o nilotinibe inibem a bcr-abl com mais potência que o imatinibe. O imatinibe é bem absorvido após administração oral e alcança uma concentração plasmática máxima em 2 a 4 horas são eliminados através do metabolismo, pois o metabolismo é afetado pelos indutores, inibidores e competidores da via CYP3A4, sendo que a ingestão de alimentos não interfere na farmacocinética do medicamento, para inibir a bcr-abl é preciso atingir leucócitos no nível máximo da faixa posológica que é de 250 a 750 mg/dia (BIGGS, w h; FABIAN, m a; TRIBER , d k; et al., 2005).

Nos tempos atuais, os passos iniciais da terapia contra leucemia mieloide crônica, são as estabilizações das células sanguíneas, resposta hematológica (redução na contagem absoluta de células brancas), eliminação de células mielóides imaturas do sangue periférico e erradicação dos sinais e sintomas.

Segundo LOPES (2008), após a interação da terapia molecular, a convencional mudou de forma positiva para os pacientes:

As terapias convencionais para o controle da LMC são a quimioterapia com hidroxiureia, terapias medicamentosas com interferon-alfa (INF- α), bussulfano ou citarabina em baixa dose, a infusão linfocitária e o transplante de células medulares. O tratamento da LMC avançou consideravelmente nos últimos anos e a terapia molecular com inibidores de tirosino quinase mudou drasticamente a terapia convencional, demonstrando resultados promissores para pacientes com esta doença (LOPES, r. n; et al, 2008). Estes inibidores apresentam uma grande eficácia na LMC, por ela possuir as proteínas ABL que tem o papel dominante na estimulação da proliferação do tumor em uma mutação que resulta a ativação da cinase, com isso o imatinibe tem um grande benefício terapêutico em pacientes com LMC. E para pacientes resistentes ou intolerantes ao imatinibe, o dasatinibe foi também aprovado para pacientes que tenham a LMC .

Os medicamentos citados podem causar no paciente distúrbios gastrointestinais, como diarreia, náusea, vômitos que podem ser facilmente controlados, podendo ocorrer retenção de líquidos causando edemas dependentes e edemas pleurais. Todos os fármacos utilizados para tratamento citado pode ter associação com hepatotoxicidade, em casos muito graves de problemas gastrointestinais e outros sintomas, deve ser feito um ajuste na dose e logo após a resolução dos problemas deve se voltar com o fármaco como administrado inicialmente. Na verdade esses fármacos são até agora os únicos que conseguem a remissão da LMC ou seja quando o caso já está avançado só será resolvido com o transplante de medula óssea.

6.4 UM TRATAMENTO ALTERNATIVO:

Estudo voltado para Tratamento, pode eventualmente substituir técnica de transplante de medula com maior eficácia e segurança se promissor. Com uso de células denominadas NK, do inglês (natural killer), o estudo realizado no Rio Grande do sul faz uso das células aplicando-as como espécie de injeção para tratar o câncer, e tem obtido bons resultados em pacientes já testados. Este estudo está sendo desenvolvido no Brasil com a parceria da MD Anderson Câncer Center do Texas, nos Estados Unidos onde é feita a fabricação das células NK (Natural killers), (SILLAS, 1; 2017).

Segundo SILLAS (2017), a imunoterapia com células NK pode revolucionar o tratamento do câncer com uma expansão *in vitro* de células do sistema imunológico que vão atingir o tumor sem causar danos aos outros tecidos do organismo. Em estudos produziu-se um número suficiente dessas células para levar à remissão de alguns tipos de câncer, como a leucemia mieloide.

No começo o estudo era feito em animais, hoje já é aplicada experimentalmente em pacientes, mais ainda não foi aprovada pela ANVISA. O processo se inicia com a coleta de glóbulos brancos dos pacientes, onde serão cultivados na presença de células modificadas geneticamente para que possam atacar o próprio tumor da pessoa. As células serão expandidas e depois concentradas em altas doses que passam de um milhão por quilo do peso do paciente.

A aplicação é feita com injeção levando as células diretamente ao sangue, o paciente deve estar com seu sistema imunológico bom e silenciado para que as novas células sejam aceitas pelo corpo. A quimioterapia é de extrema importância, pois junto com os linfócitos irão ajudar a comandar o sistema imunológico.

Pacientes que só utilizavam a quimioterapia e não haviam observado melhoras, com esse tratamento obtiveram sucesso e melhores resultados em seus quadros clínicos.

7- CONSIDERAÇÕES FINAIS:

Sabe-se muito pouco sobre como reduzir o risco de desenvolver leucemia mieloide, como dito, acredita-se que possa haver uma ligação com a genética, radiação, poluição ou até mesmo uma falha no sistema imunológico. Contudo é importante que sejam adotados critérios uniformes e mais fáceis para classificação da doença, que possam ser usados em estudos clínicos. Devendo-se ficar atento a possíveis sintomas e procurar um médico especialista sempre que se tenha alguma suspeita caracterizada por

alguns dos sintomas aqui citados, além dos exames de rotina laboratoriais que podem ajudar no diagnóstico da doença, pois o diagnóstico e tratamento em tempo hábil são fundamentais para um bom desfecho da leucemia.

No Brasil os resultados são inferiores ao de outros países em relação aos tratamentos, pois há falta de profissionais qualificados para coleta de informações que garantem boa estratificação de riscos do paciente, além da dificuldade de acesso a exames como citogenética por bandas, pesquisa de mutações moleculares, se tornando a principal causa na falha do tratamento da doença, pois o investimento no diagnóstico é crucial para obter resultados positivos. Com isso torna-se essencial a importância do papel do profissional biomédico para a colaboração com um diagnóstico precoce, tratamento, acompanhamento e possível cura dos pacientes com leucemia mielóide.

Para melhores resultados, deve-se haver um esforço nacional para melhor qualidade de tratamento, assim como para o desenvolvimento de novas técnicas, para que o prognóstico oferecido seja realista e consistente com o conhecimento científico, onde é preciso levar em consideração o uso que o paciente poderá fazer de tais informações e os impactos potenciais sobre suas expectativas de cura.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARTHUR, I. F., DE LOURDES, M. I., SINNOTI, F. G., YAMAMOTO, M., MÁRCIA, D. M., & KERRAUY, J. (2003). Cariótipo em leucemia mielóide aguda: importância e tipo de alteração em 30 pacientes ao diagnóstico. *Revista Associação Médica Brasileira*, 49(2): 150-5.
2. AZEVEDO, M. A. (2014). *Hematologia básica; fisiopatologia e diagnóstico laboratorial*. Tijuca: Revinter.
3. BORIM, A. D., & AMILCAR, H. M. (2017). importância do diagnóstico acurado em casos de leucemia mielóide: distinção das leucemias e processos reacionais; UNICESUMAR- centro universitário de maringá.
4. BANDEIRA, D. A., MELO, M. C., FREIRE, C. J., & CHEE, H. C. (2006). Análise do perfil epidemiológico dos pacientes com leucemia mielóide crônica do hospital universitário Professor Alberto Antunes. *Revista Brasileira de Hematologia Hemoter*, 28(Supl.2): Abstr.442.
5. BORTOLHEIRO, T. C. (2007). Avaliação de fatores prognósticos e das respostas hematológica, citogenética e molecular em pacientes com leucemia mielóide crônica tratados com mesilato de imatinibe. Tese de mestrado, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, 1-7
6. CAMPOS, M. G., OLIVEIRA, J. S., & CHAUFAILLE, M. I. (2006). Considerações sobre idade e perfil de apresentação em leucemia mielóide crônica. *Revista Brasileira de Hematologia Hemoter*, 28(Supl.2): Abstr.452.

- 7.CARDOSO, m. l., BOUSFIELD, d. s., FERREIRA, a. p., SHIMITZ, j. d., EL JAICK, t. b., COSTA, i., et al. (2016). Acute Myeloid Leukemia: analysis of epidemiological. *jornal de pediatria*, 283-289.
- 8.CHAVES, r. v. (2010). avaliação dos marcadores celulares por citometria de fluxo nos portadores de leucemia mielóide aguda atendidos no hemocentro do rio grande do norte- HEMONORTE; UFRN.
- 9.CHERMONT, m. a. (2009). avaliação retrospectiva dos pacientes portadores de leucemia mielóide aguda tratados no serviço de hematologia do hospital das clínicas da faculdade de medicina da universidade de São Paulo entre 1978 e 2007.
- 10.COATES V, B. G. (2003). Hamerschlak N. Leucemias. *Medicina do adolescente* 2ª ed, 274-9.
- 11.CORTES, j; KIM, dw; RITCHIE, e; , et al. (2007). . Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or - intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis. *Blood*, 109-3207-13.
- 12.COUTINHO, p. v. (2016). inibidores da tirosina quinase na leucemia mielóide crônica: uma revisão narrativa.
- 13.D., N. b., SABOYA, r., CRISTINA, m. m., L, r. s., A, d. f., F, i. r., et al. (2004). O transplante de medula óssea na leucemia mielóide aguda: análise de 80 pacientes transplantados no complexo do hospital das clínicas da faculdade de medicina da universidade de São Paulo. *revista brasileira de hematologia e hemoterapia*, 26(2):84-92.
- 14.DO CARMO, c. s., TEIXEIRA, j. r., & TEIXEIRA, j. (2014). Leucemia- sociedade em riscos.
- 15.FERNANDES, t. d. (agosto-dezembro de 2017). Perfil clínico epidemiológico de pacientes com leucemia aguda de um hospital , pp. v.2, nº 3.
- 16.FERREIRA, t. l., & WENDEL, s. n. (2010). *Hematologia e hemoterapia; fundamentos de morfologia, fisiologia, patologia e clínica*. São paulo: Athenel.
- 17.Heim , s; Mitelman , f;. (1995). *Chronic Myeloid Leukemia*. New York: Wiley-Liss.
- 18.Heim, S., & Mitelman, F. (1995). Mitelman F. *Cancer Cytogenetics. Chronic Myeloid Leukemia*, 33-68.
- 19.HELLMAN, r., PIRES, f. d., SIMÕES, b., HALLACK, e. a., CALLERA, f., ALMEIDA, j. d., et al. (2011). Leucemia mielóide aguda: atualidade brasileira de diagnóstico e tratamento. *einstein*, 83-179.
- 20.HIDEAKI, A. h. (2017). leucemia mielóide aguda: mutação nos genes FLT3 e NPM1. *Academia de Ciência e Tecnologia de São Jose do Rio Preto* .
- 21.HOFFBRAND, A. V. (2013). *fundamentos em hematologia*. porto alegre: artmed.
- 22.HELLWING, t. c., NACHTIGAL, g., FAGGION, j., BEBBER, f. e., & ALMEIDA, r. e. (2006). Avaliações de variáveis sociodemográficas e clínicas dos pacientes com diagnóstico de leucemia

mielóide crônica atendidos no Serviço de Oncohematologia do Hospital Escola UFPEL. Revista Brasileira de Hematologia, 28(Supl.2): Abstr.449.

23.ISABEL, t. s. (2013). Farmacogenômica na Terapêutica das leucemias agudas; Faculdade de Ciências e Tecnologia departamento de química e farmácia.

24.KANTARJIAN h; , SHAH n p; HOCHHAUS a. (2010). Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed. N Engl J Med., 70-362-2260.

25.LOPES, n. r., & ABREU, m. c. (2009). Inibidores de tirosino quinase na leucemia mieloide crônica. Rev. Bras. Hematol. Hemoter.

26.LORAND, m. i., PAGNAMO, k. b., VIEIRA, v. a., DELAMAIN, m. t., & ROSSINI, m. s. (2005). Fatores que influem na resposta citogenética com o uso do imatinibe em pacientes com leucemia mielóide crônica. Revista Brasileira de Hematologia Hemoter, 27-36.

27.LORAND-METZE, I. (2003). O tratamento da Leucemia Mielóide Aguda no Brasil: o que já progredim os e o que podemos melhorar. revista brasileira de hematologia e hemoterapia, 25(1):1-2.

28.LOURDES, M. I. (2009). Leucemia mieloide crônica: tratamento baseado em evidências; Diagn Tratamento. 14(2):62-5.

29.MARIANO, L. R., DULLEY, f., SABOYA, r., PATON, e., KERBAUY, f., M. ARANTES, a., et al. (2009). Transplante de células-tronco hematopoéticas e leucemia mieloide aguda:diretrizes brasileiras. revista brasileira de hematologia e hemoterapia, 627/701.

30.MEIRELES, m. f., & PAIVA, g. p. (2017). leucemia mieloide. rev brasileira , 12-25.

31.MROZEK, k., & Bloomfield , c. (2006). . Chromosome aberrations, gene mutations and expression changes, and prognosis in adult acute myeloid leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 77-169.

32.SHIH , ly; LIANG , dc; HUANG, cf; LAI, cl;. (2008). Cooperating mutations of receptor tyrosine kinases and Ras genes in childhood core-binding factor acute myeloid leukemia and a comparative analysis on paired diagnosis and relapse samples. Leukemia, 7-22-303.

33.SILVA, g. c., PILGER, d. a., CASTRO, s. m., & WAGNER, s. c. (2006). Diagnóstico laboratorial das leucemias mielóides agudas. Rede de Revistas Científicas da América Latina, 77-84.

34.SOUZA, l. m., & GORINE, m. p. (2006). diagnósticos de enfermagem em adultos com leucemia mielóide aguda. rev gaúcha enferm, 417-425.

35.SILLAS,i; 2017 Centro de tecnologia celular do Hospital das clinicas de Porto Alegre . Tratamento do câncer com uso de células manipuladas em laboratorio. Agência RBS

36.VIDAL, P. c., RENAM, v. p., AURÉLIO, m. s., PIRES, f. d., & HAMERSCHLAK, N. (2017). Tratamento bem sucedido de leucemia mieloide aguda recorrente após transplante com duplicação

interna em tandem FLT3 usando combinação de indução por quimioterapia, infusão de linfócitos por doador,soferanib e azacitidina. Relato de três casos; einstein. 15(3):355-8.