

CENTRO UNIVERSITÁRIO SAGRADO CORAÇÃO

CAROLINE MORCILO DE SOUZA

LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA: FISIOPATOLOGIA, DIAGNÓSTICO E A
EVOLUÇÃO PARA A CRISE BLÁSTICA

BAURU

2023

CAROLINE MORCILO DE SOUZA

LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA: FISIOPATOLOGIA, DIAGNÓSTICO E A
EVOLUÇÃO PARA A CRISE BLÁSTICA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como parte dos requisitos
para obtenção do título de bacharel em
Biomedicina - Centro Universitário
Sagrado Coração.

Orientadora: Prof.^a Me. Daniela Barbosa
Nicolielo.

BAURU

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo
com ISBD

S719L	<p>Souza, Caroline Morcilo de</p> <p><i>Leucemia mielóide</i> crônica: fisiopatologia, diagnóstico e a evolução para a crise blástica / Caroline Morcilo de Souza. -- 2023. 31f. : il.</p> <p>Orientadora: Prof.^a M.^a Daniela Barbosa Nicolielo</p> <p>Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Centro Universitário Sagrado Coração - UNISAGRADO - Bauru - SP</p> <p>1. Leucemia. 2. <i>Leucemia Mieloide</i> Crônica. 3. Crise Blástica. 4. Gene BCR-ABL. I. Nicolielo, Daniela Barbosa. II.</p>
-------	---

CAROLINE MORCILO DE SOUZA

LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA: FISIOPATOLOGIA, DIAGNÓSTICO E A
EVOLUÇÃO PARA A CRISE BLÁSTICA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como parte dos requisitos
para obtenção do título de bacharel em
Biomedicina - Centro Universitário
Sagrado Coração.

Aprovado em: ___/___/___.

Banca examinadora:

Prof.^a Me. Daniela Barbosa Nicolielo (Orientadora)
Centro Universitário Sagrado Coração

Titulação, Nome
Instituição

Titulação, Nome
Instituição

Dedico este trabalho aos meus pais, com carinho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por permitir alcançar todos meus objetivos e superar todos os obstáculos que encontrei durante todos esses anos de estudo e dedicação.

Agradeço aos meus pais, Amélia e Roberto, por nunca medirem esforços para me ajudar a realizar meu sonho de concluir a graduação em biomedicina e claro por todo apoio e carinho.

Agradeço a minha irmã Isabela e ao meu namorado Guilherme pela cumplicidade, por sempre me incentivarem nos momentos difíceis e estarem do meu lado nessa jornada.

Agradeço a Prof.^a Me. Daniela por me orientar durante a escrita desse trabalho e ter desempenhado tal função com dedicação e amizade.

A todos professores, pelas correções e ensinamentos que me permitiram apresentar um melhor desempenho no meu processo de formação profissional ao longo do curso.

Aos meus colegas de turma, por compartilharem comigo tantos momentos de descobertas e aprendizado e por todo o companheirismo ao longo deste percurso.

“O êxito da vida não se mede pelo caminho que você conquistou, mas sim pelas dificuldades que superou no caminho” (Abraham Lincoln).

RESUMO

O presente trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica sobre a Leucemia Mieloide Crônica, objetivando destacar a fisiopatologia da origem da doença, descrever seus principais sinais e sintomas e como ocorre a evolução do curso clínico considerado comum da doença, por fim também tem por objetivo destacar a importância da realização de exames de rotina no diagnóstico desta patologia. O estudo elencou as principais formas de tratamento mais eficazes para aumentar as chances de sobrevivência de um paciente com LMC e também suas chances de cura.

Palavras-chave: Leucemia. Leucemia Mieloide Crônica. Crise Blástica. Gene BCR-ABL.

ABSTRACT

The present work is a bibliographical review on Chronic Myeloid Leukemia, aiming to highlight the pathophysiology of the disease's origin, describe its main signs and symptoms and how the clinical course considered common of the disease evolves, finally it also aims to highlight the importance of carrying out routine exams in the diagnosis of this pathology. The study listed the main forms of most effective treatment to increase the chances of survival of a patient with CML and also their chances of cure.

Keywords: Leukemia. Chronic myeloid leukemia. Blastic Crisis. BCR-ABL gene.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Esfregaço sanguíneo de um paciente com LMC.	22
Figura 2 - Esquema ilustrativo do mecanismo de ação dos fármacos inibidores de tirosina quinase.	26

LISTA DE TABLEAS

Tabela 1- Perfil do hemograma nas diferentes fases da LMC.....23

Tabela 2 - Monitorização do tratamento de pacientes com LMC.27

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVOS	15
2.1 OBJETIVOS GERAIS	15
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
3 METODOLOGIA	16
4 REVISÃO BIBLIOGRÁFIA	17
4.1 FISIOPATOLOGIA DA LMC	17
4.2 CURSO CLÍNICO DA LMC	18
4.2.1 FASE CRÔNICA	19
4.2.2 FASE ACELERADA	19
4.2.3 CRISE BLÁSTICA	20
4.3 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL	21
4.4 TRATAMENTO	25
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	28
REFERÊNCIAS	29

1 INTRODUÇÃO

Segundo Ribeiro (2015), a leucemia mieloide crônica (LMC) foi descrita há mais de 150 anos quando se registrou os primeiros casos de pacientes que morreram em consequência de uma leucocitose acentuada associada a hepatoesplenomegalia. Trata-se de uma doença mieloproliferativa clonal de células pluripotentes (stem-cell), da medula óssea. De causas ainda não muito esclarecidas e em contrapartida, alterações cromossômicas bem definidas, a LMC atinge um a cada 100 mil habitantes/ano, com predomínio em brancos, sexo masculino e em pessoas com faixa etária aproximada de 40 a 60 anos.

Cerca de 90 a 95% dos casos de LMC, apresenta a expressão do cromossomo Philadelphia, produto da translocação recíproca entre os braços longos dos cromossomos 9q34 e 22q11; essa translocação irá promover a associação do gene c-ABL (Abelson murine leukemia) do cromossomo 9 com uma porção do gene BCR (breakpoint cluster region) do cromossomo 22, originando assim, o gene quimérico BCR-ABL e, a consequente tradução da oncoproteína p210BCR-ABL com atividade tirosina-quinase intensificada. A hiperatividade dessa proteína irá favorecer a liberação de estimuladores da proliferação celular e de inibidores de apoptose, sendo assim, responsável pela oncogênese inicial da LMC (Sossela *et al.*, 2017).

Segundo Sossela (2017), um grande número de casos de LMC são observados em indivíduos que já tiveram que se submeter a radioterapia ou naqueles que sobreviveram a explosão das bombas atômicas durante a Segunda Guerra Mundial, portanto, a exposição a radioatividade é o principal fator de risco evidenciado para desenvolvimento da LMC. No entanto, mesmo que haja essa provável relação entre LMC e radiação ionizante, ainda não há um fator predisponente conhecido e confirmado.

O número estimado de casos novos de leucemia para o Brasil, para cada ano do triênio de 2023 a 2025, é de 11.540 casos, o que corresponde a um risco estimado de 5,33 por 100 mil habitantes, sendo 6.250 em homens e 5.290 em mulheres. A leucemia mieloide crônica (LMC) corresponde a 15% de todas as leucemias em pacientes adultos com idade média de 67 anos. Em 2019, no Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA-SUS), foram registrados 127.134 procedimentos de quimioterapia de LMC em adultos (Ministério da Saúde, 2023).

O diagnóstico da LMC pode ser determinado através de aspectos clínicos e hematológicos. Como a maioria dos pacientes não apresentam sintomas específicos,

o hemograma representa importantes indícios de alterações características da LMC, auxiliando assim, no diagnóstico clínico. As alterações no laudo do hemograma (anemia, plaquetopenia e leucocitose) em união com os aspectos clínicos do paciente, como perda de peso acelerado, sudorese noturna, hepatoesplenomegalia e palidez serão indicativos da doença. Por esse motivo, destaca-se a importância de se realizar exames periódicos, pois quanto antes a doença for diagnosticada, maiores são as chances de sobrevivência do paciente (Sossela *et al.*, 2017).

A LMC apresenta inicialmente uma fase crônica (FC) de duração variável, seguida de progressão para fase blástica (FB), precedida ou não por uma fase acelerada (FA). Cerca de 90% dos pacientes são diagnosticados em FC, sendo, destes, 20 a 45% assintomáticos (Bollmann; Giglio, 2011).

Neste contexto, esse artigo constitui uma revisão bibliográfica que objetiva abordar as principais características fisiopatológicas da LMC, incluindo aspectos clínicos e hematológicos; a importância do diagnóstico precoce para o aumento da sobrevivência do paciente e o prognóstico do paciente que evoluiu para a fase blástica da doença.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS

O presente trabalho tem como objetivo destacar as características fisiopatológicas da Leucemia Mieloide Crônica, bem como seus principais sintomas clínicos que muitas vezes são confundidos com um quadro anêmico. Além disso, o trabalho irá abordar sobre a importância do diagnóstico precoce e como se dá a evolução para a fase blástica, um quadro muito comum em pacientes diagnosticados com LMC.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever a fisiopatologia da origem e também do curso clínico da Leucemia Mieloide Crônica;
- Destacar os principais sintomas e a importância da realização de exames de rotinas para o diagnóstico precoce da LMC;
- Descrever como ocorre a evolução do quadro clínico para a fase blástica e como este prognóstico pode interferir nas chances de sobrevivência do paciente.

3 METODOLOGIA

Com caráter explicativo, esse estudo trata-se de uma revisão bibliográfica da literatura já existente sobre a fisiopatologia, curso clínico, diagnóstico e tratamento da Leucemia Mieloide Crônica; para tanto, foram utilizados como fonte de informações as bases de dados SciELO, PubMed (National Library of Medicine) e Google Acadêmico. Serão utilizados artigos completos, capítulos de livros, dissertações, nos idiomas português e inglês, aplicando os seguintes descritores em saúde (DECS): Leucemia, Leucemia Mieloide Crônica, Crise Blástica e Gene BCR-ABL, o período selecionado para a revisão foi de 2008 até 2023. Como critérios de exclusão não foram analisados artigos incompletos, site inapropriado e resumos; além disso, o presente trabalho garante a autoria de todos os artigos pesquisando através das citações e referências seguindo as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

4 REVISÃO BIBLIOGRÁFIA

4.1 FISIOPATOLOGIA DA LMC

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) constitui uma desordem mieloproliferativa que se caracteriza por leucocitose com desvio à esquerda não escalonado ocasionado pela expansão clonal de uma célula progenitora hematopoiética neoplásica, o que resulta na perda progressiva da diferenciação celular e na redução da capacidade de defesa, tornando o indivíduo mais susceptível a infecções oportunistas. Por via de regra, a neoplasia se origina na medula óssea e invade o sangue periférico, dando origem a um tumor líquido (Bortolheiro; Chiattonne, 2008). A doença é adquirida, sendo derivada de mutação somática. Não existem provas globais para herança de genes com suscetibilidade à doença, embora existam relatos, na literatura, de ocorrência de LMC em membros de uma mesma família (Santos *et al.*, 2013).

Em condições normais, a atividade molecular do gene ABL está diretamente ligada à tradução da proteína p145, que regula a atividade da tirosina quinase, responsável por manter a normalização o ciclo celular; já o gene BCR é responsável por codificar a proteína que irá regular a divisão celular, fazendo com que a homeostase do organismo permaneça. Portanto, a translocação BCR/ABL irá promover o fenótipo maligno da LMC (Lago *et al.*, 2017).

A anomalia cromossômica Philadelphia (Ph) está relacionada maioritariamente a eritrócitos, mielócitos, monócitos e megacariócitos, e, menos frequentemente, em linfócitos B e linfócitos T(raramente); embora a presença do cromossomo Ph possa ser observado em outros tipos de leucemias e em outras condições neoplásicas não hematopoiéticas, ele é reconhecido como marcador da LMC. Essa anomalia Ph provem da fusão gênica BCR/ABL e é responsável pela formação da proteína p210BCR-ABL, está por sua vez irá promover a ativação desequilibrada das vias de sinalização que regulam a transcrição de genes, a apoptose, a organização do citoesqueleto, a citoadesão e degradação de proteínas inibidoras (Martins, 2016).

Segundo Santos (2013), a proteína quimérica denominada p210BCR-ABL com atividade tirosina quinase desregulada será responsável pela ativação desregulada de diversas vias de transdução de sinal, gerando três consequências principais, sendo elas o aumento da proliferação celular, redução da apoptose (pode haver um maior estímulo das vias que inibem a apoptose e/ou a parada prolongada na fase G2 do ciclo celular, permitindo o reparo do DNA após danos extensos) e na maioria dos

casos a p210BCR-ABL também confere as células neoplásicas resistência ao tratamento.

Embora grande parte dos indivíduos diagnosticados com a LMC apresentem o cromossomo Ph positivo, uma pequena porcentagem, aproximadamente 5% apresentam uma forma atípica da doença, a Leucemia Mieloide Crônica Atípica (LMCa), com Ph negativo, sem a expressão do gene BCR/ABL. Nestes casos, a enfermidade se apresenta de forma mais agressiva, visto que uma maior quantidade de pacientes com este diagnóstico apresenta transformação para Leucemia Mieloide Aguda, quando comparados com os portadores da forma clássica. Acredita-se que pelo curso da doença, os enfermos apresentam uma sobrevida após o diagnóstico de aproximadamente dois anos (Bezerra, 2021).

Atualmente a Leucemia Mieloide Crônica Atípica faz parte do grupamento denominado síndromes mielodisplásicas e mieloproliferativas (MDS/MPN), deixando de ser considerada uma subclasse da LMC. As principais queixas que levam ao diagnóstico de LMCa são fadiga, suor noturno, dor óssea, vulnerabilidade aumentada a contusões e sangramentos, esplenomegalia acompanhada de saciedade precoce, dor e plenitude abdominal. Entretanto, assim como em outras desordens hematológicas, na LMCa grande parte dos pacientes toleram uma alta contagem de leucócitos sem apresentar sintomas relacionados (Ferreira *et al.*, 2020).

Na LMCa a mutação gênica ocorre na via da proteína janus quinase 2 (JAK2) que tem papel fundamental na síntese das células sanguíneas por atuarem em receptores de eritropoetina e trombopoietina, além de atuarem sobre os receptores de fatores de crescimento que estimulam o desenvolvimento de colônias de granulócitos. A mutação em JAK2 faz com que a via seja desencadeada espontaneamente, de forma que a transdução desordenada de sinal gere a proliferação de granulócitos sem a necessidade de um ligante estimulador. Essa mutação também pode ser encontrada em outras neoplasias mieloproliferativas como policetemia vera, trombocitopenia essencial e mielofibrose primária (Ferreira *et al.*, 2020).

4.2 CURSO CLÍNICO DA LMC

O tempo decorrido entre o momento inicial da translocação cromossômica e o surgimento dos sintomas são cerca de seis anos. A leucocitose leva em torno de 19 meses para atingir a contagem de 100.000 leucócitos/uL. A sobrevida média dos pacientes após o diagnóstico é de aproximadamente quatro a cinco anos. Assim, a

duração total da LMC, desde seu início, parece ser em torno de 10 anos, nos casos típicos (Santos *et al.*, 2013).

Classicamente, o curso clínico da LMC ocorre em três fases: crônica (FC), acelerada (FA) e crise blástica (CB).

4.2.1 FASE CRÔNICA

Cerca de 90% dos pacientes são diagnosticados em FC, sendo, destes, 20 a 45% assintomáticos. Apresentam leucocitose com desvio à esquerda, com células granulocíticas bem diferenciadas, basofilia, eosinofilia e esplenomegalia. Em alguns casos o paciente apresenta eritroblastos na circulação e um aumento no número de plaquetas. Quando sintomáticos, apresentam sintomas de hipercatabolismo (fadiga, saciedade precoce, perda de peso, sudorese noturna e febre) e desconforto abdominal decorrente da esplenomegalia. Complicações trombóticas ou hemorragia ocorrem em menos de 5% dos casos em FC. Muitos pacientes são diagnosticados por acaso em exames clínicos ou de sangue realizados por motivos diversos ou até para check-up (Bollmann; Giglio, 2011).

Segundo Sossela (2017), “A evolução da fase crônica para outros estágios da doença pode ser uma consequência da instabilidade genética e evolução clonal, com anormalidades cromossômicas adicionais provindas da proliferação celular induzida pelo gene BCR-ABL”.

4.2.2 FASE ACELERADA

A fase acelerada ou intermediária, é a fase onde ocorre a transição da doença e o paciente passa a apresentar uma perda progressiva da diferenciação celular e onde a anemia manifesta-se mais evidentemente (Reis *et al.*, 2019).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a fase acelerada apresenta uma alteração num dos seguintes parâmetros: 10% a 19% de mieloblastos na circulação periférica ou na medula óssea; basófilos no sangue periférico superior a 20%; plaquetas inferiores a 100.000/ μ L não relacionada com a terapêutica; esplenomegalia progressiva e contagem de leucócitos pouco responsivos à terapêutica (evidência da evolução citogenética) (Martins, 2016).

Geralmente os pacientes são classificados em FA quando há evolução clonal, mas a classificação da OMS aceita que a evolução clonal é significativa de FA apenas quando surge no decorrer do tratamento e não ao diagnóstico. Pacientes com LMC raramente são diagnosticados em FA e, com o sucesso do tratamento utilizando

fármacos inibidores da tirosino quinase, o número de pacientes que evoluem da FC para a FA tende a reduzir drasticamente (Bortolheiro; Chiattonne, 2008).

4.2.3 CRISE BLÁSTICA

Nesta fase, o paciente passa a apresentar mais de 20% de blastos na medula óssea ou na circulação periférica; presença de grandes agregados e aglomerados de blastos na biópsia da medula óssea, ou o desenvolvimento de infiltrados blásticos extramedulares, que afetam, mais frequentemente, a pele, nódulos linfáticos, baço, osso, ou o sistema nervoso central (Martins, 2016). A leucocitose é variável, mas geralmente o número de leucócitos é superior à 100 mil. Observa-se desvio à esquerda com quebra da relação escalonada. No esfregaço sanguíneo há presença desde mieloblastos até neutrófilos segmentados (Lago *et al.*, 2017).

Na fase de agudização ou crise blástica a anemia irá se intensificar, havendo quadros hemorrágicos variáveis em gravidade, febre e queda do estado geral. A leucemia nesta fase pode apenas apresentar células mieloides jovens como também pode passar a apresentar blastos do tipo linfóide; é importante destacar que a evolução desse quadro costuma ser rapidamente fatal e com pouco sucesso terapêutico (Lorenzi, 2011). A expectativa de sobrevida é de 3 a 6 meses após o início da crise blástica (Vieira, 2019).

A diferenciação entre a LMC em crise blástica e as leucemias agudas pode ser clinicamente difícil e são necessários exames complementares para auxiliar no diagnóstico, além disso, as linhagens celulares derivadas desses pacientes irão proliferar na ausência de fatores de crescimento e podem apresentar características de imortalidade (Santos *et al.*, 2013).

A fisiopatologia da CB ainda não é plenamente conhecida, porém algumas hipóteses vêm sendo propostas. Sabe-se que o gene BCR-ABL está direta ligado a progressiva instabilidade genômica da doença, portanto, de modo geral a instabilidade genômica irá aumentar na mesma proporção que atividade quinase BCR-ABL aumenta. A célula primordial/original da LMC responde tardiamente a terapêutica, ou seja, enquanto as demais células mutadas estão sendo destruídas pelo tratamento, a célula original da doença permanece ativa, funcionando como um reservatório de anomalias epigenéticas adicionais no cromossomo Ph (ex: trissomia do cromossomo 8, 9, 19 ou 21, isocromossomo 17, duplo Ph1 e deleção do Y) permitindo assim a progressão da LMC (Bortolheiro; Chiattonne, 2008; Lorenzi, 2011).

Outras hipóteses acreditam que as linhagens celulares provenientes da mutação BCR-ABL produzem uma quantidade elevada de espécies reativas de oxigênio (EROs), o que irá resultar em um aumento da taxa de quebra da dupla fita de DNA celular. Se muito dano ao DNA é causado, as vias de apoptose serão ativadas para assim eliminar aquelas células com mutações irreparáveis, porém as células leucêmicas apresentam grande resistência a apoptose, o que as tornam tolerantes a lesões mutagênicas (Nardinelli, 2020).

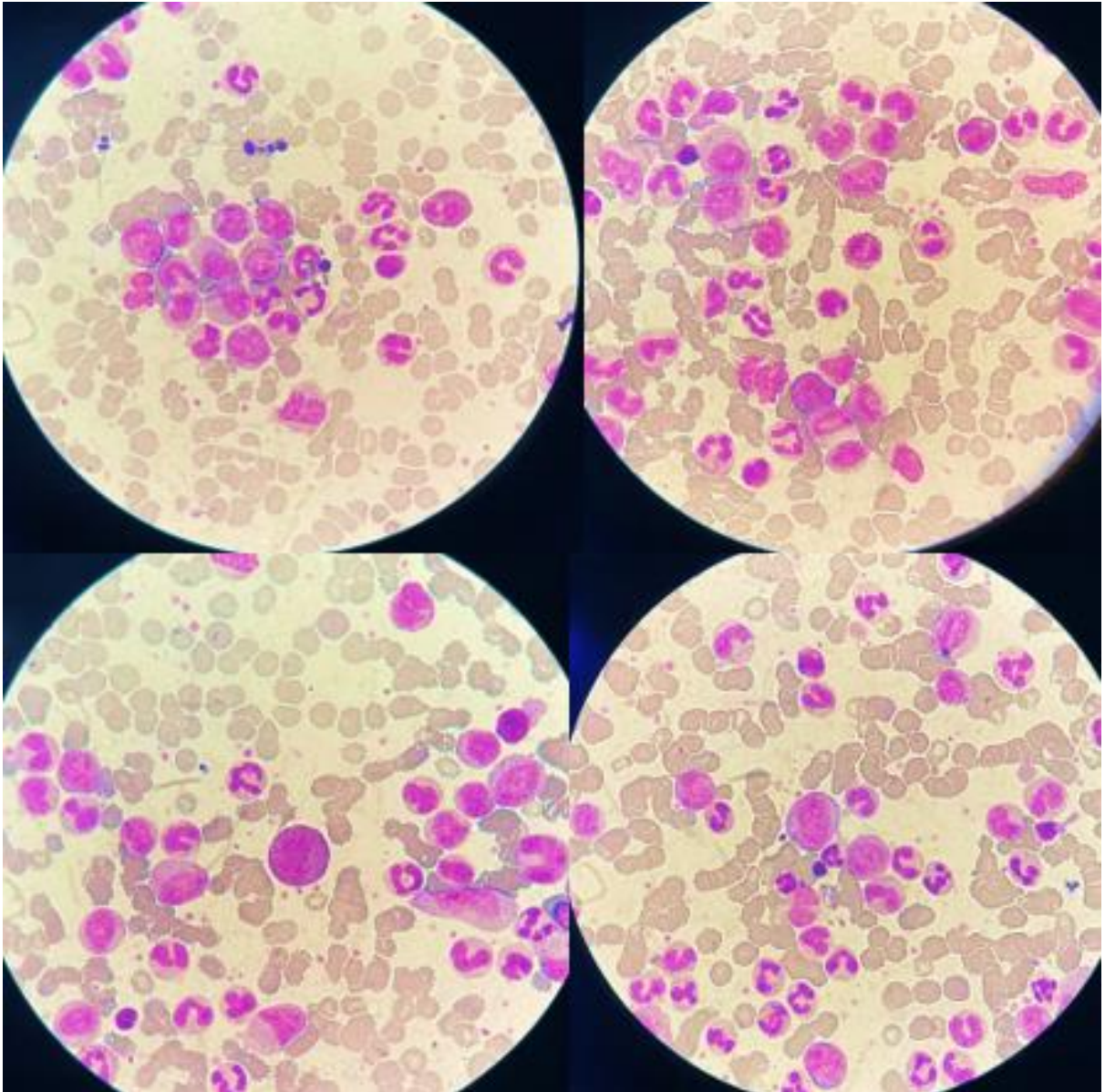
4.3 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico laboratorial da LMC é extremamente importante para a caracterização da doença e a análise do tratamento que será aplicado. Além da anamnese realizada pelo médico, há uma série de exames que podem ser utilizados para a detecção da LMC, como hemograma completo com contagem diferencial (atenção especial para a porcentagem de basófilos, eosinófilos e blastos), mielograma, fosfatase alcalina dos neutrófilos no sangue periférico, biópsia da medula óssea com coloração de prata para avaliação de fibrose e por meio da citogenética da medula óssea (citogenética convencional ou citogenética molecular) (Santos *et al.*, 2019; Sossela *et al.*, 2017; Almeida *et al.*, 2009).

No hemograma de um paciente com LMC podemos observar, leucocitose variável com desvio à esquerda não-escalonado. A leucocitose é predominantemente neutrofílica, com todas as fases de maturação representadas, desde mieloblastos até neutrófilos segmentados (é importante destacar que muitas vezes a LMC pode ser confundida com reações leucemóides, porém na LMC iremos encontrar uma maior porcentagem de células jovens no sangue em relação as células mais maduras). Também observamos o aumento do número de basófilos e eosinófilos na maioria dos pacientes no início da doença, antes mesmo da contagem de leucócitos se elevar. A anemia pode ser discreta (início da doença) ou acentuada (presença de eritroblastos no sangue periférico), dependendo da evolução da doença. Por fim, as plaquetas podem estar em número normal ou aumentado (trombocitose) (Lorenzi, 2011; Santos *et al.*, 2013).

Na figura abaixo, é possível visualizar a presença de blastos, basófilos e de um grande número de neutrófilos (segmentados e bastonetes) no esfregaço sanguíneo de um paciente com LCM:

Figura 1- Esfregaço sanguíneo de um paciente com LMC.



Fonte: De autoria própria.

Na tabela abaixo, estão elencadas todas as diferentes características encontradas no hemograma em cada fase do curso clínico da LMC, são essas características que nos permitem diferenciar em qual estágio da doença o paciente se encontra:

Tabela 1- Perfil do hemograma nas diferentes fases da LMC.

<i>Fase da Doença</i>	<i>Parâmetro Analisado</i>	<i>Valores encontrados</i>
<i>Fase Crônica</i>	<u><i>Leucograma</i></u>	
	Contagem de leucócitos	Leucocitose (>50.000/mm ³) com desvio a esquerda
	Diferencial	Predomínio de neutrófilos e mielócitos Baixa quantidade de metamielócitos Raros promielócitos Presença de 10% de blastos Basofilia e eosinofilia
	<u><i>Eritrograma</i></u>	
		Anemia normocítica e normocrômica Presença de eritroblastos
	<u><i>Plaquetas</i></u>	
<i>Fase Acelerada</i>	<u><i>Leucograma</i></u>	
	Diferencial	Leucocitose crescente (> 100.000 leucócitos/mm ³)
	Contagem de leucócitos	Aumento no número de blastos na circulação (10 – 19%) Basofilia crescente (≥ 20%)
	<u><i>Eritrograma</i></u>	
		Anemia crescente
	<u><i>Plaquetas</i></u>	
<i>Crise Blástica</i>	<u><i>Leucograma</i></u>	
	Diferencial	Aumento do número de blastos na circulação (>20%)

Fonte: adaptado de: Sossela *et al.*, 2017.

A reação citoquímica de fosfatase alcalina dos neutrófilos é importante para a diferenciação entre LMC e reação leucemóide. A fosfatase alcalina é uma enzima encontrada em grandes quantidades nos neutrófilos maduros/segmentados, portanto, quando falamos em LMC a porcentagem de fosfatase alcalina neutrofílica na circulação é muito baixa ou nula, ao contrário da reação leucemóide, que apresenta uma porcentagem de fosfatase alcalina alta (Santos *et al.*, 2013).

No âmbito medular, o diagnóstico pode ser realizado por meio do mielograma e biópsia de medula. A medula óssea dos pacientes com LMC é hiperclular (aumento das células granulocíticas em todas as fases de maturação e diminuição dos precursores eritroblásticos), em função da hiperplasia mielóide. Pode ser observada ainda a proliferação acentuada de megacariócitos, estes por sua vez podem apresentar-se imaturos (promegacariócitos) ou como células gigantes. Essa hiperproliferação pode ser observada através do mielograma (Lorenzi, 2011; Santos *et al.*, 2013).

A LMC pode ser classificada de duas formas: forma granulocítica (quando não há proliferação desordenada de megacariócitos, tendo maior tendência de evoluir para a agudização) e forma mista (quando há hiperplasia megacariocítica, ocasionando a fibrose medular). Neste último caso, o aumento da proliferação de megacariócitos irá aumentar consequentemente a produção do fator de crescimento para fibroblastos (GM-CSF), estes fibroblastos irão se acumular na cavidade medular, contribuindo para a fibrose da medula óssea. O tecido fibrótico irá comprometer o desenvolvimento e vitalidade das células-tronco normais ao passo que as células-tronco leucêmicas não são afetadas, ou seja, as células leucêmicas continuam proliferando; sendo assim, a fibrose medular poderá ser observada através de uma biópsia da medula com coloração de prata (Lorenzi, 2011; Vieira, 2019).

A análise citogenética da medula óssea se baseia na detecção de anormalidades relacionadas ao gene BCR-ABL, ou seja, baseia-se na detecção do cromossomo Ph. Essa detecção pode ser realizada por meio da citogenética convencional (PCR qualitativo ou quantitativo) e/ou por meio da citogenética molecular (hibridização *in situ* por fluorescência – FISH) que é um método mais específico pois permite uma maior riqueza de detalhes, já que permite a visualização de microdeleções e de rearranjos cromossômicos em regiões de difícil avaliação pelas técnicas de bandeamento, além disso, a citogenética molecular também permite a avaliação de células em metáfase e em intérfase (Foppa, 2009; Martins, 2016).

Rotineiramente a citogenética é o exame indicado para a detecção da translocação clássica de LMC entre os cromossomos 9q34 e 22q11 e também para a detecção de anormalidades adicionais que possam aparecer durante a evolução da doença para a fase acelerada e para a crise blástica; é importante destacar também que o método FISH é muito útil para a detecção de células leucêmicas residuais após a quimioterapia ou após um transplante de medula óssea, além disso esse método se

faz importante na confirmação do diagnóstico, quando os resultados das citogenéticas iniciais são duvidosos (Bonavigo; Cardoso; Santana; Sarturi, 2018).

Enquanto que a técnica de PCR utiliza primers para amplificar um seguimento específico do DNA do indivíduo (neste caso o gene BCR-ABL), a técnica de FISH irá desnaturar o material genético e fixa-lo em lâmina, expondo assim as fitas de DNA, desta forma, as sondas (sequências de oligonucleotídeos complementares e específicos marcados com fluorescência) irão se ligar aos genes BCR e ABL, emitindo fluorescência (Sant'Anna, [201-]).

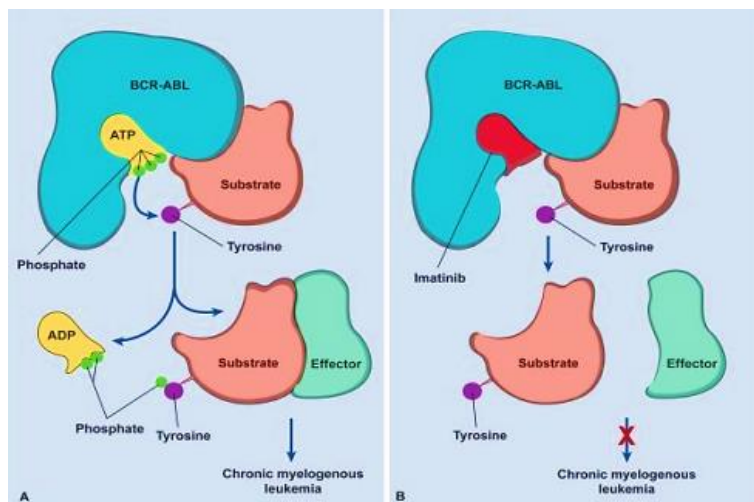
4.4 TRATAMENTO

Ao longo dos anos, diversos tratamentos foram testados nos pacientes com LMC, os tratamentos iniciais, como por exemplo a administração de baixas doses de arsênio com iodo e cloreto de potássio que visava a redução da esplenomegalia e melhorar a anemia, eram eficazes, porém não aumentavam as chances de sobrevivência do paciente; muitos outros tratamentos foram testados até o desenvolvimento de quimioterápicos capazes de promover a mielossupressão e aumentar as chances de sobrevivência, sendo o mais eficaz o Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH) (Bezerra, 2021).

Medicamentos como o bussulfan (promove a queda do número de leucócitos e a redução do baço), hidroxiuréia (inibe a síntese de desoxinucleotídeos, promovendo a redução do número de leucócitos e plaquetas e corrige também a anemia), e interferon alfa (promove a supressão do cromossomo Ph por meio da inibição da proliferação de células granulocíticas) são eficazes no tratamento da LM, porém mesmo com a redução da esplenomegalia e a redução do número de leucócitos, esses medicamentos não são capazes de alcançar uma resposta citogenética completa (Lorenzi, 2011; Martins, 2016).

Para que ocorra a ativação do gene BCR-ABL é necessário que haja a fosforilação da proteína tirosina quinase (PTKs), ou seja, é necessário que o grupo trifosfato de adenosina (ATP) doe o fosfato a proteína PTKs, desta forma a mesma ativará uma cascata de crescimento celular descontrolado. As drogas denominadas inibidoras de tirosina quinase são uma verdadeira revolução no âmbito do tratamento da LMC, já que as mesmas são capazes de se ligar a molécula de ATP, impedindo que a mesma doe o grupo fosfato e conseqüentemente irá impedir também a ativação da cascata de proliferação celular (Lopes; Abreu, 2009).

Figura 2 - Esquema ilustrativo do mecanismo de ação dos fármacos inibidores de tirosina quinase.



Fonte: Vigorito *et al*, 2016.

Existem três gerações de fármacos inibidores de tirosina quinase (ITK's), a primeira geração é representada pelo imatinibe, a segunda geração pelo dasatinibe e nilotinibe e a terceira geração pelo bosutinibe e ponatinibe, esta última geração por sua vez foi aprovada em 2012 e é utilizada em indivíduos tanto na FC quanto na CB já que os medicamentos apresentam capacidade inibitória praticamente em todas as mutações. Portanto, os ITK's são um grande avanço, já que alcançam uma reposta citogenética, aumentando assim as chances de sobrevida e cura do paciente (Boechat; Bastos; Azevedo; Oliveira, 2017; Bezerra, 2021).

Por fim, o Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH) é a forma mais promissora do tratamento curativo da doença, portanto, antes que o transplante ocorra é necessário que o paciente se submeta a um tratamento mielossupressivo para assim eliminar os clones malignos para só então receber o enxerto do doador HLA (Human Leukocyte Antigen) idêntico. Há também a possibilidade da realização de um autotransplante ou transplantes autólogos, ou seja, será utilizado o material da medula óssea do próprio paciente, porém é importante que o paciente esteja na fase de remissão completa da doença e as células tronco coletadas devem passar por um tratamento *in vitro* com quimioterápicos para que assim ocorra a eliminação de células Ph positivas residuais. Nos dois casos, as células Ph negativas irão repovoar a medula óssea do paciente (Lorenzi, 2011).

A monitorização do tratamento é realizada por meio de três tipos de respostas, sendo elas a Resposta Hematológica que avalia a eficácia do tratamento por meio da contagem diferencial de leucócitos no sangue e a contagem de plaquetas; a Resposta

Citogenética que avalia a eficácia do tratamento por meio da porcentagem de células em metáfase Ph positivas na medula óssea e a Resposta Molecular que irá detectar a presença de transcritos BCR-ABL por meio da técnica RT-PCR (Martins, 2016).

Na tabela abaixo estão indicados os valores de referências, a frequência de monitorização e o método de monitorização utilizado para avaliar cada parâmetro citado:

Tabela 2 - Monitorização do tratamento de pacientes com LMC.

	<i>Resposta Hematológica (RH)</i>	<i>Resposta Citogenética (RC)</i>	<i>Resposta Molecular (RM)</i>
<i>Valores de referência (VR)</i>	VR da RH completa: - Plaquetas: <450.000/uL - Contagem diferencial de leucócitos: ausência de granulócitos imaturos e <5% de basófilos - Baço não palpável.	-RC completa: 0% de Ph+ -RC parcial: 1-35% de Ph+ -RC menor: 36-65% de Ph+ -RC mínima: 66-95% de Ph+ -RC ausente: >95% de Ph+	-RM completa: ausência de transcritos BCR-ABL -RM maior: redução de 0,1% dos transcritos iniciais -RM mínima: redução de 1-10% dos transcritos iniciais
<i>Frequência de monitorização</i>	A cada 2 semanas, até que uma resposta completa seja alcançada e confirmada.	A cada 6 meses até que a resposta completa seja alcançada e confirmada, e depois a cada 12 meses.	A cada 3 meses
<i>Métodos de monitorização</i>	Hemograma completo com diferencial.	- Exame citogenético convencional; - FISH (apenas antes do tratamento).	RT-PCR

Fonte: adaptado de: MARTINS, 2016.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho almejou, por meio de pesquisa em artigos científicos e livros, descrever de modo geral a fisiopatologia e como ocorre a evolução da Leucemia Mieloide Crônica, destacando as formas de diagnóstico e tratamentos que aumentam as chances de sobrevivência do paciente.

Com ênfase na fisiopatologia, observa-se que se trata de uma doença que tem origem de uma mutação genética, sendo a mais comum delas a mutação BCR-ABL; esta mutação por sua vez irá acarretar a proliferação exacerbada das células hematopoiéticas neoplásicas, além de conferir um caráter de resistência a apoptose. A LMC por sua vez é uma doença silenciosa já que seus sinais e sintomas são muito semelhantes a sintomas de cansaço e estresses, sendo os principais deles fadiga, sensação de fraqueza e rápida perda de peso, além disso a maioria dos casos de LMC são diagnosticados durante a realização de exames de rotina, pois o corpo humano suporta uma alta quantidade de leucócitos na circulação sem apresentar nenhum sintoma.

A grande maioria dos casos de LMC são diagnosticados quando o paciente ainda se apresenta na fase crônica da doença, permitindo assim o início de um tratamento mais eficaz e aumentando suas chances de sobrevivência. Existem os chamados fármacos inibidores de tirosina quinase, estes medicamentos são administrados com o objetivo de conter o avanço da doença e evitar complicações como por exemplo a fibrose medular, porém o único tratamento comprovado que tem capacidade de cura é o transplante de células tronco hematopoiéticas.

Por fim, o presente trabalho teve como objetivo incentivar a realização de exames periódicos, destacando sempre que uma doença grave pode estar mascarada por sintomas brandos e considerados não preocupantes. Quanto mais cedo uma patologia for diagnosticada, maiores são as chances de sobrevivência e cura.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, António; CASTRO, Isabel; COUTINHO, Jorge; MARQUES, Herlander; PEREIRA, Ana Marques. RECOMENDAÇÕES PARA O DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E MONITORIZAÇÃODA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA. **Acta Medica Portuguesa**, Lisboa, v. 5, n. 22, p. 537-544, set. 2009. Disponível em: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/1720/129> 9. Acesso em: 23 ago. 2023.

BEZERRA, José Francinaldo Coelho. **LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA**: aspectos fisiopatológicos, diagnóstico e tratamento. 2021. 17 f. TCC (Graduação) - Curso de Biomedicina, Faculdade de Ciência da Educação e Saúde, Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2021. Disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/prefix/15518/1/21550918%20%20%20%20%20JOS%c3%89%20FRANCINALD.pdf>. Acesso em: 16 ago. 2023.

BOECHAT, Nubia; BASTOS, Mônica Macedo; AZEVEDO, Liviane Dias de; OLIVEIRA, Andressa Paula de. Sínteses e propriedades de fármacos inibidores da tirosina quinase BCR-ABL, utilizados no tratamento da Leucemia Mieloide Crônica. **Química Nova**, Rio de Janeiro, v. 40, n. 7, p. 791-809, 10 mar. 2017. Sociedade Brasileira de Química (SBQ). <http://dx.doi.org/10.21577/0100-4042.20170027>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/6K5Dp3q8c4xMf8DJMbghxkt/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 07 out. 2023.

BOLLMANN, Patricia Weinschenker; GIGLIO, Auro del. Chronic myeloid leukemia: past, present, future. **Einstein (São Paulo)**, [S.L.], v. 9, n. 2, p. 236-243, jun. 2011. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1679-45082011rb2022>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/eins/a/YsfFz9LdRcTrnkTnVHyxLbS/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 27 maio 2023.

BONAVIGO, Andrei Gustavo; CARDOSO, Michele de Moraes; SANTANA, Mychelle Carneiro; SARTURI, Paulo Roberto. Comparação entre o diagnóstico citogenético e por biologia molecular das leucemias mieloides crônicas (LMC): uma revisão bibliográfica. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Cascavel - Pr, v. 50, n. 2, p. 47-50, 2018. Disponível em: <https://www.rbac.org.br/wp->

content/uploads/2018/10/RBAC-2018502-Supl-2-revista-completa.pdf#page=48.

Acesso em: 06 out. 2023.

BORTOLHEIRO, Teresa Cristina; CHIATTONE, Carlos S. Leucemia Mielóide Crônica: história natural e classificação. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [S.L.], v. 30, n. 1, p. 3-7, abr. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-84842008000700003>. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/rbhh/a/JmqbBTkmz936bZPV8ncdZjN/?format=pdf&lang=pt>.

Acesso em: 03 ago. 2023.

FERREIRA, Ayla Mayara dos Santos; FERREIRA, Kamila Farias; CARDOSO, Bruna Muller. Leucemia mielóide crônica atípica bcr-abl negativa: uma revisão integrativa de literatura. **Brazilian Journal Of Development**, [S.L.], v. 6, n. 1, p. 4485-4506, 2020. Brazilian Journal of Development. <http://dx.doi.org/10.34117/bjdv6n1-321>. Disponível em:

<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/6448/5693>.

Acesso em: 16 ago. 2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (org.). **Protocolo de tratamento para leucemia mieloide crônica é aprovado**. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2021-1/marco/protocolo-de-tratamento-para-leucemia-mieloide-cronica-e-aprovado>. Acesso em: 27 abr. 2023.

FOPPA, Carolina Ester. **Aplicações da metodologia FISH em citogenética de neoplasias**. Florianópolis - Sc, 2009. 50 p. Relatório técnico referente a disciplina de estágio do curso de ciências biológicas da Universidade Federal de Santa Catarina. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/132329/20092-CarolinaEFoppa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 04 out. 2023.

LAGO, Camila do; PETRONI, Tatiane Ferreira. Fisiopatologia e diagnóstico da leucemia mieloide crônica. **Revista Saúde Unioledo**, Araçatuba, v. 01, n. 01, p. 121-133, mar. 2017. Disponível em: <file:///C:/Users/INFO/Downloads/2442-2785-1-PB.pdf>.

Acesso em: 07 ago. 2023.

LOPES, Nei R.; ABREU, Maria Theresa C. L.. Inibidores de tirosina quinase na leucemia mieloide crônica. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, Uberaba - Mg, v. 31, n. 6, p. 449-453, 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-84842009005000089>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/ZsZY8z3p9Y94JRyrRRmYWsj/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 07 out. 2023.

LORENZI, Therezinha. **Manual de Hematologia**: propedêutica e clínica. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. 709 p.

MARTINS, Sofia Vanessa Rodrigues. **Cromossoma Philadelphia e leucemia**: biologia e terapêutica. Coimbra: Universidade de Coimbra, 2016. 30 p. Disponível em: <https://core.ac.uk/download/pdf/151539225.pdf>. Acesso em: 07 ago. 2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Estimativa 2023**: incidência de câncer no Brasil. Incidência de Câncer no Brasil. 2023. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf>. Acesso em: 27 abr. 2023.

NARDINELLI, Luciana. **Anomalias da expressão de genes e miRNAs relacionados aos mecanismos de reparo ao dano do DNA em pacientes com leucemia mieloide crônica ao diagnóstico e na crise blástica**. 2020. 108 f. Tese (Doutorado) - Curso de Distúrbios do Crescimento Celular, Hemodinâmicos e da Hemostasia, Programa de Ciências Médicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5167/tde-22092021-115923/publico/LucianaNardinelli.pdf>. Acesso em: 04 out. 2023.

REIS, Aline Leao Oliveira; VACONCELOS, Joziel da Silva; SILVA, Lorryne Cristina Alves da; AREDES, Luy Henrique Siqueira; NANTES, Mariana Correa; GUEDES, Rafaela Araujo; BACELAR JÚNIOR, Arilton Januário; SANTOS, Jane Luiza dos; PARO, Marina de Oliveira. EXPRESSÃO DO GENE HÍBRIDO BCR-ABL RESULTANTE DA TRANSLOCAÇÃO ENTRE OS CROMOSSOMOS 9 E 22 NA OCORRÊNCIA DA LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA. **Brazilian Journal Of Surgery And Clinical Research**, Minas Gerais, v. 26, n. 1, p. 35-41, mar. 2019. Disponível em:

https://www.mastereditora.com.br/periodico/20190306_115032.pdf. Acesso em: 18 ago. 2023.

RIBEIRO, Laiz Silva; SANTOS, Rodrigo da Silva. **Alterações cromossômicas, prognóstico e diretrizes terapêuticas na leucemia mielóide crônica**. Goiânia: Faculdade Alfredo Nasser - Instituto de Ciências da Saúde, 2015. 5 p. Disponível em: http://www.faculdadealfredonasser.edu.br/files/pesquisar_4/16-12-2015-16.24.35.pdf. Acesso em: 03 ago. 2023.

SANT'ANNA, J. B. de. Leucemia Mielóide Crônica: diagnósticos e tratamentos. *In: Instituto de Pesquisas Hematológicas e de cursos de pós-graduação lato-sensu*. São José do Rio Preto, [201-]. Disponível em: https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/serie_branca/leucemias_linfomas_mieloma/leucemias/39-Leucemia-mieloide-cronica-diagnostico-e-tratamento.pdf. Acesso: 04. out. 2023.

SANTOS, Mirella Meireles Ferreira dos; JESUS, Gabriela Paiva de; FERREIRA, Livia Penna; FRANÇA, Rafaela Ferreira. LEUCEMIA MIELOIDE, AGUDA E CRÔNICA: DIAGNÓSTICOS E POSSÍVEIS TRATAMENTOS. **Revista Saúde em Foco**, [S.l.], v. 11, p. 279-294, 2019. Disponível em: https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2019/02/022_LEUCEMIA-MIELOIDE-AGUDA-E-CR%C3%94NICA-DIAGN%C3%93STICOS-E-POSS%C3%8DVEIS-TRATAMENTOS.pdf. Acesso em: 22 ago. 2023.

SANTOS, Paulo Caleb Júnior de Lima. **Hematologia**: métodos e interpretação. São Paulo: Roca, 2013. 482 p. (Série Análises Clínicas e Toxicológicas).

SOSSELA, Fernanda Roberta; ZOPPAS, Barbara Catarina de Antoni; WEBER, Liliansa Portal. Leucemia Mieloide Crônica: aspectos clínicos, diagnóstico e principais alterações observadas no hemograma. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, [S.L.], v. 49, n. 2, p. 127-130, 2017. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*. <http://dx.doi.org/10.21877/2448-3877.201700543>. Disponível em: <https://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2017/08/RBAC-vol-49-2-2017-ref.-543-finalizado.pdf>. Acesso em: 27 abr. 2023.

VIEIRA, Thiago Henrique Meinicke. **Análise dos nichos da medula óssea na Leucemia Mieloide Crônica**. 2019. 88 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" Faculdade de Medicina, Botucatu, 2019. Disponível em: https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/181582/vieira_thm_me_bot.pdf?sequence=3&isAllowed=y. Acesso em: 16 ago. 2023.

VIGORIOTO A, CHIATONE C, SOUZA CA ET AL. **Análise do tratamento atual da leucemia mielóide crônica no Brasil: um estudo de 703 pacientes tratados com mesilato de imatinib em diversas instituições do País**. In: 1º Prêmio Saúde Oncologia 23 da América Latina; 2006 abr/mai; São Paulo.