
**LEUCEMIAS MIELOIDES CRÔNICAS
ASPECTOS CLÍNICOS, LABORATORIAIS E FARMACOLÓGICOS**

**CHONIC MYELOID LEUKEMIA
CLINICAL, LABORATORY AND PHARMACOLOGICAL ASPECTS**

Bruna Freitas de Souza¹
Claudia Maria Correia e Silva²
Rosália Hernandes Fernandes Vivan³

RESUMO

Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma neoplasia hematológica onde ocorre uma alteração maligna e uma mieloproliferação clonal na célula-tronco pluripotente, gerando alta produção de granulócitos imaturos. No início manifesta-se em maior número de maneira assintomática, com a progressão da doença pode-se chegar em uma fase acelerada e em seguida em uma crise blástica, com sinais e sintomas característicos e perigosos. Em relação a metodologias de diagnóstico, tem-se o hemograma, onde pode ser observado hiperleucocitose, células imaturas e um aumento de eosinófilo e basófilo; análises citogenéticas, moleculares e o mielograma são essenciais para o diagnóstico e acompanhamento da LMC. Dentre as opções terapêuticas, o Imatinibe se destaca por ser efetivo para a maioria dos pacientes, e tem uma eficácia duradoura. Havendo o desenvolvimento de resistência podem ser usados inibidores da tirosina quinase de segunda geração. Contudo, apesar de ser uma doença devastadora, avanços tecnológicos contribuem para novas medidas terapêuticas que irão contribuir para uma melhor expectativa de vida aos pacientes.

83

Palavras-chave: Leucemia Mieloide Crônica. Cromossomo Philadelphia. Malignidade. Medula Óssea.

ABSTRACT

Chronic Myeloid Leukemia (CML) is a hematological neoplasia where there is a malignant change and a clonal myeloproliferation in the pluripotent stem cell, generating high production of immature granulocytes. In the beginning it manifests itself in greater number asymptotically, with the progression of the disease it can reach an accelerated phase and then a blast crisis, with characteristic and dangerous signs and symptoms. Regarding diagnostic methodologies, there is a complete blood

¹ Discente de Farmácia pela UniFil – Centro Univeritário Filadélfia. Londrina. PR. (e-mail: brunafs01@outlook.com)

² Docente do curso superior de Farmácia na UniFil. Graduada em Farmácia e Bioquímica pela Universidade Estadual de Londrina (UEL), Especialista em Análises Clínicas e Infecção Hospitalar pela UEL. (e-mail: claudia.silva@unifil.br).

³ Docente do curso superior de Farmácia na UniFil. (e-mail: rosalia.vivan@unifil.br).

count, where hyperleukocytosis, immature cells and an increase in eosinophil and basophil can be observed; cytogenetic, molecular and myelogram analyzes are essential for the diagnosis and monitoring of CML. Among the therapeutic options, Imatinib stands out for being effective for most patients, and has a lasting effectiveness. If resistance develops, second generation tyrosine kinase inhibitors can be used. However, despite being a devastating disease, technological advances contribute to new therapeutic measures that will contribute to a better life expectancy for patients.

Keywords: Chronic Myeloid Leukemia. Philadelphia Chromosome. Malignancy. Bone Marrow.

INTRODUÇÃO

Leucemias constituem um grupo heterogêneo de desordens hematopoiéticas apresentando uma produção acentuada e descontrolada de clones malignos de leucócitos na medula óssea (MO), sendo acarretados pela perda da capacidade do controle do ciclo celular, geralmente, de causas desconhecidas (MORAES, 2017).

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma neoplasia hematológica onde ocorre uma desordem mieloproliferativa na qual se observa um aumento excessivo de produção de células granulocíticas (SOSSELA; ZOPPAS; WEBER, 2017).

Na LMC as células possuem um determinado grau de maturação, e podem ocorrer alterações em mais de uma linhagem clonal no sangue periférico (mielocítica, eritrocítica e megacariocítica) além de uma hiperplasia mieloide na MO. Em 95% dos casos resulta de uma translocação cromossômica, conhecida como Cromossomo Philadelphia (Ph) (MORAES, 2017).

No curso clínico da LMC os pacientes podem apresentar 3 fases, fase crônica, fase acelerada e fase aguda ou crise blástica. A evolução da doença pode ser por consequência da instabilidade genética e evolução clonal, somadas a anormalidades cromossômicas adicionais vindas da proliferação celular induzida pelo gene BCR-ABL (PEIXOTO, 2017).

Descobertas de alterações moleculares auxiliam no diagnóstico, possibilitam um melhor direcionamento e desenvolvimento de terapias contra a doença e, auxiliam no monitoramento da doença residual mínima (BOLLMANN; GIGLIO, 2011).

Vem crescendo o número de pacientes assintomáticos que são diagnosticados

com LMC em exames periódicos através do hemograma, o que o torna fundamental, sendo sua interpretação adequada essencial no direcionamento do diagnóstico. Para confirmação diagnóstica e monitoramento do tratamento, são utilizadas análises citogenéticas e moleculares (BOLLMANN; GIGLIO, 2011). Portanto, este artigo tem por objetivo realizar um levantamento bibliográfico sobre as leucemias mieloides crônicas e seus aspectos clínicos, laboratoriais e farmacológicos.

METODOLOGIA

A pesquisa se baseia em uma revisão bibliográfica sobre as leucemias mieloides crônicas, aspectos clínicos, laboratoriais e farmacológicos. Para realização da revisão do presente artigo foram utilizados materiais obtidos através de pesquisa em livros da biblioteca da UNIFIL e artigos nos bancos de dados Scielo e PubMed de 2009 a 2020. Os descritores utilizados foram “leucemia mieloide crônica”, “cromossomo Philadelphia”, “malignidade” e “medula óssea”.

85

DESENVOLVIMENTO

Leucemias são caracterizadas pela produção acentuada e descontrolada de clones malignos de leucócitos (leucêmicos) na MO, estes clones não têm função e substituem a população de células normais, acarretando no paciente diversas formas de disfunções com manifestações clínicas variadas (MORAES, 2017).

Na LMC ocorre uma desordem mieloproliferativa com aumento exacerbado na produção de células granulocíticas, onde a expansão clonal é proveniente de uma célula-tronco pluripotente ou *stem cell*. A *stem cell* pode diferenciar-se em células de diferentes linhagens: mielóide, linfocítica, monocítica ou megacariocítica. A característica da LMC é a presença de leucocitose com desvio à esquerda; esplenomegalia e presença do cromossomo Ph (SOSSELA; ZOPPAS; WEBER, 2017).

Fisiopatologicamente, a LMC difere-se de outras leucemias, pois cerca de 90% dos pacientes apresentam o cromossomo Ph, resultado de uma translocação envolvendo os cromossomos 9 (q34) e 22 (q11), formando um gene quimérico

BCR/ABL que está relacionado à LMC (LAGO; PETRONI, 2017).

A LMC incide com homogeneidade ao redor do mundo, representando cerca de 15% de todas leucemias e, aproximadamente, 20% das leucemias no adulto. Acomete com mais frequência adultos com idade entre 40 e 60 anos, de ambos os sexos, embora exista um discreto predomínio pelo sexo masculino. Apresenta pouca incidência na infância, ocorrendo somente em 2% a 3% das crianças e adolescentes menores de 15 anos. Sua incidência anual é de 1,6 casos/100.000 habitantes/ano e, em média, a idade de diagnóstico é de 55 anos (BOLLMANN; GIGLIO, 2011; LEE, 2018).

Segundo o INCA, Instituto Nacional do Câncer (2017), através de dados coletados entre os anos de 2010 a 2017 da população brasileira, observou-se que cerca de 80% da taxa de mortalidade por Leucemia Mieloide ocorrem em indivíduos com mais de 60 anos. Com o aumento da expectativa de vida, ocorre um maior tempo de exposição aos fatores de risco que podem estar no meio ambiente, fato que junto à idade favorece o surgimento de neoplasias.

Embora a doença seja relacionada à presença de apenas uma alteração gênica, o quadro clínico é heterogêneo e vai depender da fase e da gravidade da doença. Os principais sinais e sintomas estão associados aos distúrbios provocados pela proliferação intensa e descontrolada de células na MO e a saída das mesmas para o sangue periférico. As manifestações clínicas incluem fadiga, perda de peso, anorexia, dor no quadrante superior do abdome (devido à esplenomegalia); a doença evolui lentamente e de forma progressiva, porém os sinais e sintomas começam a ser evidenciados após o número de leucócitos atingir 30 a 90 mil/mL de sangue periférico (SILVA; ARAÚJO; FRIZZO, 2016; LAGO; PETRONI, 2017).

A LMC é classificada em 3 fases, fase crônica, fase acelerada, e crise blástica ou fase aguda. A fase crônica é caracterizada por hiperplasia medular e maturação das células mieloides, é facilmente controlada por terapia medicamentosa tendo duração de 3 a 5 anos quando tratada com fármacos convencionais e quando há poucos sinais e sintomas da doença. Geralmente no momento do diagnóstico, 90% dos pacientes estão passando pela fase crônica apresentando sintomas porém, cerca de 20% a 40% dos pacientes são assintomáticos, podendo ser identificados por uma leucocitose, revelando-se em hemogramas de rotina (LAGO; PETRONI, 2017;

PEIXOTO, 2017; SILVA; ARAÚJO; FRIZZO, 2016; RIBEIRO, 2017).

Pacientes na fase crônica, quando não assintomáticos, podem apresentar sintomas como: fadiga; febre; fraqueza; perda de peso, sudorese noturna e esplenomegalia. Por vezes surgem sintomas associados à hiperviscosidade sanguínea em consequência a contagem de leucócitos superiores a 250.000/mm³ de sangue, como: papiledema (edema do disco óptico decorrente do aumento da pressão intracraniana); cefaléia; turvação visual e epistaxe, embora sejam raros de serem verificados nesta fase. Em geral, os doentes podem apresentar uma dosagem de hemoglobina normal ou discretamente baixa, um número de plaquetas normal ou aumentado, leucocitose com desvio a esquerda, com predomínio de granulócitos neutrófilos, podendo apresentar também mieloblasto, promielócito, mielócitos e metamielócitos, além de basofilia e eosinofilia. Cerca de 90% dos pacientes nesta fase tem uma fosfatase alcalina leucocitária (FAL) baixa (PEIXOTO, 2017; SILVA; ARAÚJO; FRIZZO, 2016; RIBEIRO, 2017).

A LMC pode evoluir da fase crônica para a fase acelerada. É uma fase crítica e apresenta uma maior dificuldade de controle da doença, pois a terapêutica, antes suficiente para controlar a doença, já não é eficaz. A fase acelerada é caracterizada pelo aumento no número de blastos na MO e no sangue periférico, ainda está presente leucocitose, basófila, anemia, com variação no número de plaquetas. O número de doentes que evoluem da fase crônica para a fase acelerada tende a reduzir drasticamente e a sobrevivência de pacientes em nesta fase é de apenas um a dois anos (LAGO; PETRONI, 2017; PEIXOTO, 2017).

Na crise blástica ocorre uma progressão da LMC onde o diagnóstico é facilitado. Ocorre um aumento no número de blastos leucêmicos mieloides, um aumento maior que 20% no sangue periférico. Esta fase é caracterizada quando o número de blastos é $\geq 30\%$ no sangue periférico e na MO, sendo o número de blastos uma variável contínua. Nesta fase muitos pacientes evoluem para óbito entre três a seis meses (LAGO; PETRONI, 2017; SOSSELA; ZOPPAS; WEBER, 2017).

A evolução da fase acelerada para a fase aguda pode ser por consequência da instabilidade genética e evolução clonal, somadas a anormalidades cromossômicas adicionais vindas da proliferação celular induzida pelo gene BCR-ABL. Uma propriedade que determina a fase aguda é quando a MO apresenta displasias nas

linhagens granulocítica e megacariocítica com fibrose por colágeno de acordo com o Registro Internacional de Transplante de Medula Óssea (BOLLMANN; GIGLIO, 2011; LAGO; PETRONI, 2017; PEIXOTO, 2017).

As modificações genéticas que se acumulam ao decorrer do tempo podem ser responsáveis pela evolução da doença. Quando ocorre uma agregação de mais alterações cromossômicas, gera-se um aumento no potencial de proliferação celular. Alterações como aquisição de um novo cromossomo Ph, trissomia de oito, isocromossomo do braço longo do 17 [i(17q)] e trissomia do 19, essas agregações levam a mais ricos de evolução para uma fase acelerada e conseqüentemente uma fase blástica (LAGO; PETRONI, 2017; PEIXOTO, 2017).

Cerca de 90 a 95% dos paciente com LMC apresentam a manifestação do cromossomo Ph, sua formação ocorre com a junção do gene c-ABL (*Abelson Murine Leukemia*) no cromossomo nove com uma porção do gene BCR (*Breakpoint Cluster Region*) cromossomo 22, t(9;22)(q34;q11), resultando na expressão e conseqüente tradução de uma oncoproteína com atividade tirosina-quinase amplificado, a p210BCR-ABL, que está presente nos pacientes com LMC. A atividade aumentada da p210BCR-ABL é responsável pelo início do desenvolvimento desta neoplasia, beneficiando a proliferação celular e inibidores da apoptose da célula progenitora hematopoiética (BOLLMANN; GIGLIO, 2011; SOSSELA; ZOPPAS; WEBER, 2017; DORNELES; DENISE PETRY, 2013).

Após a identificação da patogenia molecular da LMC, é importante identificar as vias de sinalização que estimulam a atividade da tirosina-quinase do BCR-ABL, unindo essas vias às alterações comuns da LMC. Essas alterações incluem: aumento da proliferação celular; cessamento da apoptose; alteração da cito adesão celular, tendo liberação antecipada de células mieloides imaturas na circulação; interferência na angiogênese e aumento da instabilidade genética sendo a responsável pela progressão da doença. O esclarecimento dessas alterações moleculares contribuiu para o diagnóstico da LMC e possibilitou a descoberta de um tratamento direcionado contra os defeitos moleculares presentes e de métodos de monitoração de doença residual mínima (BOLLMANN; GIGLIO, 2011).

Grande parte das vezes, o diagnóstico torna-se evidente pelos aspectos clínicos e hematológicos. Um diagnóstico preciso e rápido da doença possibilita um

início precoce do tratamento favorecendo a cura, assim é necessário ter conhecimento das metodologias disponíveis, como suas vantagens e desvantagens, e ter uma avaliação crítica na escolha (LAGO; PETRONI, 2017).

É imprescindível uma avaliação clínica e laboratorial exaustiva para estabelecer o diagnóstico da LMC. O diagnóstico pode ser realizado por vários métodos, incluindo exame do sangue periférico, como hemograma, e da MO (mielograma e biópsia de medula). A confirmação do diagnóstico pode ser realizada através de cariótipo, análise celular por citometria de fluxo, citogenética, hibridização fluorescente *in situ*, reação em cadeia da polimerase PCR-multiplex, onde tem-se a presença do gene BCR-ABL1 nas células da MO, entre outros (PEIXOTO, 2017; SOSSELA; ZOPPAS; WEBER, 2017).

Geralmente a maioria dos pacientes apresentam sintomas no momento do diagnóstico, com a doença já estabelecida. Porém, é crescente o número de doentes assintomáticos que são diagnosticados em exames periódicos através do hemograma, assim, a interpretação adequada deste exame é fundamental no direcionamento do diagnóstico da LMC (SOSSELA; ZOPPAS; WEBER, 2017).

O hemograma fornece uma rica gama de informações das células sanguíneas, que junto às informações clínicas, auxilia a realizar conclusões diagnósticas e prognósticas de muitas patologias. Na LMC, demonstra a presença de uma leucocitose de cerca de 250.000/mm³, podendo variar de 20.000 a 600.000/mm³; evidencia um aumento agudo de granulócitos na circulação (blastos leucêmicos, promielócitos), um certo predomínio de células intermediárias (mielócitos e metamielócitos) e, granulócitos maduros, principalmente bastonetes e neutrófilos segmentados. Destaca-se a presença de eosinofilia e basofilia (PEIXOTO, 2017; SANTOS *et al.*, 2019).

Variantes como o estágio da doença, podem favorecer o surgimento de anemia, podendo ser discreta ou acentuada. Valores de hemoglobina geralmente ficam em torno de 9,7g/dL, podendo ter uma variação de 5,4 a 14,4g/dL. As plaquetas se aproximam de 485.000/mm³, e varia de 25.000 a 1.400.000/mm³. Os resultados oscilam proporcionalmente ao estágio da doença (PEIXOTO, 2017).

Inicialmente, as primeiras alterações no sangue periférico são o aumento de basófilo, trombocitose e um score baixo de FAL. Posteriormente há o aumento de

leucócitos totais, de neutrófilos e surgem células imaturas. Em alguns pacientes a contagem de leucócitos varia em intervalos de 50 a 70 dias, tendo uma fase de níveis normais e uma de níveis leucêmicos (SOSSELA; ZOPPAS; WEBER, 2017).

A avaliação da atividade da FAL, enzima encontrada nos tecidos hematopoiéticos, especialmente no citoplasma dos neutrófilos, irá favorecer a diferenciação entre LMC e suspeita das causas infecciosas/inflamatórias. É apresentado um *score* a partir de uma análise citoquímica. Quando for observada redução da atividade da FAL, *score* baixo, aponta para a possibilidade de doença mieloproliferativa. A atividade da FAL é verificada sobretudo pela presença de grânulos de neutrófilos maduros, o que demonstra resultado positivo para a presença da desta enzima (*score* alto). Constatando a presença de grânulos neutrofílicos, sugestivo pela presença de células maduras, indica leucocitoses reativas, descartando a possibilidade de LMC (caracterizada pela presença de células jovens, onde os neutrófilos ainda não estão ativos, portanto um *score* baixo ou ainda indetectável) (MORAES, 2017; SANTOS *et al.*, 2019).

90

No âmbito medular, o diagnóstico das leucemias pode ser realizado através do mielograma e biópsia de MO. No mielograma, avalia-se a celularidade da MO. Em indivíduos acometidos pela LMC, a MO apresenta hiper celularidade em decorrência da hiperplasia mieloide, estando presente células de todas as fases de maturação e há o aumento rápido de granulócitos. A sequência de maturação é conservada, com prevalência de células jovens, como o promielócito e mielócito. Geralmente, a população eritróide encontra-se diminuída e encontra-se também presentes megacariócitos e macrófagos preenchidos com glicosilceramida, chamados de células de Gaucher (LAGO; PETRONI, 2017; SOSSELA; ZOPPAS; WEBER, 2017; SANTOS *et al.*, 2019).

A biópsia de MO consiste em analisar uma fração do tecido medular possibilitando a identificação de hiper celularidade e também a presença de fibrose reticulínea (SOSSELA; ZOPPAS; WEBER, 2017).

Para confirmação diagnóstica e monitoramento do tratamento, são utilizadas análises citogenéticas e moleculares. A existência do cromossomo Ph, ou de seu transcrito BCR-ABL, irá definir o diagnóstico da LMC. Para o acompanhamento da resposta citogenética, podem ser utilizadas técnicas de cariótipo medular e

hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) (SANTOS *et al.*, 2019).

A análise citogenética auxilia a diferenciar a LMC de outras doenças mieloproliferativas, a monitorar a resposta ao tratamento e ainda a indicar alterações cromossômicas, além do cromossomo Ph, no diagnóstico e durante o período de tratamento. Este tipo de análise pesquisa cromossomos como, sua atribuição, seu desempenho biológico, patológico e hereditário. Com a finalidade de detectar o cromossomo Ph e a fusão BCR_ABL na LMC, podem ser utilizadas técnicas de análise citogenética, como, a hibridização *in situ* por fluorescência (FISH), a reação de cadeia polimerase (PCR) e o bandeamento Giemsa (LAGO; PETRONI, 2017).

A principal metodologia para identificar o cromossomo Ph é o bandeamento Giemsa, exame útil na identificação de alterações cromossômicas complementares, com um baixo preço e uma alta sensibilidade. Cerca de 5 a 10% dos pacientes que apresentam sinais de que estão com a doença, não apresentam o cromossomo Ph em análises citogenéticas, mas em pelo menos metade é identificado por meio de métodos moleculares como FISH ou PCR, o rearranjo BCR-ABL (PEIXOTO, 2017).

Citometria de fluxo é uma metodologia que permite reconhecer o total de leucócitos e seus tipos, através de propriedades celulares de cada célula. É utilizada para diagnóstico, classificação, prognóstico, estadiamento e monitoramento da patologia. A caracterização das células hematopoiéticas patológicas, é obtida por imunofenotipagem (PEIXOTO, 2017; SOSSELA; ZOPPAS; WEBER, 2017).

Nas leucemias, é possível identificar, com a imunofenotipagem, a população blástica. Na LMC, em maior ocorrência, tem-se a população de linhagem mieloide (mieloblástica ou mieloblástica/megacarioblástica) ou mista (linfoblástica/mieloide). Em aproximadamente 70% dos casos, a mutação ocorre no blasto mieloide, podendo ocorrer em diversas linhagens ou predominar em uma delas sendo, mieloblástica, basofílica, eosinofílica, megacarioblástica, monocítica ou eritoblástica. Alterações linfóides ocorrem de 20% a 30% dos pacientes e alterações bifenotípicas é mais raramente encontrada (SOSSELA; ZOPPAS; WEBER, 2017).

O cariótipo de MO pode prover dados referentes ao número de metáfases Ph+ (com presença de cromossomo Ph) e constatar se, no momento do diagnóstico, existe a presença de anomalias cromossômicas adicionais podendo repetir este exame a cada seis meses, até obter uma resposta citogenética completa e, após a cada um a

dois anos, para verificar possíveis recaídas. A regra de FISH é útil para evidenciar translocações 9-22 e detecção do gene BCR-ABL, auxiliando para a verificação de doença residual mínima, mas é limitada em relação à detecção de anomalias cromossômicas adicionais e não tem algum valor para estabelecer prognóstico (SOSSELA; ZOPPAS; WEBER, 2017; MONTENEGRO *et al.*, 2008).

Uma análise molecular pelos métodos de Transcrição Reversa e Reação em Cadeia da Polimerase quantitativo, RT-qPCR (*Reverse Transcription - quantitative Polymerase Chain Reaction*) fornece uma correlação com resultados obtidos por análises citogenética. Desta forma, é possível identificar o rearranjo BCR/ABL, dado útil para identificação de doença residual após quimioterapia ou transplante de medula óssea (SOSSELA; ZOPPAS; WEBER, 2017; MORAES, 2017).

No tratamento da LMC, podem ser empregados a terapêutica farmacológica ou a terapia celular, por meio do transplante de células tronco hematopoiéticas alogênicas. A descoberta da proteína quinase BCR-ABL e a sua relação eventual com a LMC, permitiu o desenvolvimento de substâncias direcionadas especificamente para a doença (PEIXOTO, 2017).

No tratamento medicamentoso, podem ser utilizados Hidroxiureia (Hydrea®), Interferon-alfa (Roferon-A®, Intron A®) ou em combinações com citarabina (Aracytin®), inibidores da tirosinoquinase que são Imatinibe (Glivec®), Desatibine (Sprycel®) ou Nilotibine (Tasigna®). O tratamento de primeira escolha é o mesilato de Imatinibe (Glivec®), inibidor da tirosinoquinase que produz resposta citogenética e molecular mais expressivas e é bem mais tolerado do que a Interferon-alfa. Caso não tenha sucesso com o tratamento ou tenha adquirido tolerância, outros inibidores da tirosinoquinase são alternativas, como o Desatibine e o Nilotibine. Cada medicamento apresenta seu perfil de toxicidade podendo ser superada pela redução da dose sempre visando à preservação da eficácia do tratamento (BRASIL, 2013; LÓPEZ; TRAD, 2014).

No tratamento inicial da LMC, estudos realizados em ensaios clínicos de fase II junto a dados de estudos preliminares e comparativos entre o Imatinibe e o Desatibine ou Nilotibine, revelam que estas drogas, quando comparadas ao Imatinibe, tem uma resposta molecular, citogenética e hematológica mais ágil, uma comparação indireta apresentou o mesmo benefício para o uso inicial do Nilotibine frente ao

Desatibine. Todavia não houve homogeneidade nos desfechos clínicos destes estudos, o que limita a validade externa e a comparabilidade entre os parâmetros de eficácia neles obtidos, não foi demonstrado menor taxa de progressão para fase blástica ou maior sobrevida global do que se utilizados após uma falha terapêutica ao tratamento inicial ao Imatinibe, que é a conduta utilizada na prática médica e preconizada no protocolo Clínicas e Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto (BRASIL, 2013; DORNELES; PETRY, 2013).

Em busca de táticas para delongar a progressão da doença procuram-se empregar tratamentos que inibam a atividade catalítica da tirosina quinase bloqueando o local de ligação do ATP ou substratos, bloqueando a dimerização, originando anticorpos contra o receptor da tirosina quinase ou inibidores de ligantes e proteínas de choque térmico (LOPES; ABREU, 2009).

O Interferon-alfa, apresenta uma resposta citogenética completa em cerca de 5 a 20% dos pacientes em fase crônica precoce da LMC, tem uma toxicidade variada e ocorre uma diminuição da sua eficácia diretamente proporcional ao tempo de duração da fase crônica (FUNKE *et al.*, 2010).

Imatinibe é inovador e é um inibidor sintético da tirosina quinase múltipla. Tem a finalidade de inibir a proteína do substrato BCR-ABL com ação efetiva contra a LMC e tumores gastrointestinais. O medicamento irá unir-se aos sítios de ligação ATP, da conformação BCR-ABL quinase inativa, atingindo uma inibição de crescimento e indução de morte programada das células que expressam essa conformação, mas, quando apresenta falha é indicado ao paciente o Interferon-alfa. O Imatinibe apresenta uma absorção rápida, um pico de concentração de duas horas e sua administração é por via oral. O objetivo esperado com o seu uso é a normalização do hemograma com uma contagem de leucócitos inferior a 10×10^9 , de plaquetas menor que 450×10^9 , com ausência de células imaturas e de sintomas físicos da doença, além de resposta citogenética. Cerca de 30% dos pacientes que fazem uso do Imatinibe adquirem resistência, todavia tem-se destacado, sendo o tratamento de primeira escolha para pacientes com LMC de diagnóstico recente (SOUZA *et al.*, 2013; PEIXOTO, 2017; SOSSELA; ZOPPAS; WEBER, 2017; TEIXEIRA, 2017).

A terapêutica com Desatibine é de primeira escolha e uma alternativa, em todos os estágios da LMC, quando há resistência ou intolerância com a terapia precedente,

inclusive com o Imatinibe. É um fármaco de segunda geração, inibe o receptor de tirosina quinase, não tem relação estrutural com o Imatinibe e apresenta uma alta potência. Este age na inibição das cinases BCR-ABL, da família SRC, c-KIT, o receptor de Efrina A e o receptor de quinases de fator de crescimento beta derivado de plaquetas. Sua atuação continua pelo medicamento ligando ao local de ação do ATP às conformações ativas e inativas do domínio ABL cinase (MORALES *et al.*, 2010; SOUZA *et al.*, 2013; TEIXEIRA, 2017).

O tratamento com Nilotibine teve uma boa resposta para pacientes que tratavam LMC inicialmente com Imatinibe e que se tornaram resistentes. É um inibidor do BCR-ABL, inibindo de maneira competitiva ao sitio de ligação do ATP de maneira similar ao Imatinibe, porém de uma maneira mais potente. Não exerce efeito sobre a mutação T351I. O seu uso é sugerido a pacientes que estão passando pela fase crônica ou acelerada (MORALES *et al.*, 2010; PEIXOTO, 2017).

O fármaco Bosutinibe é um inibidor duplo da Src e ABL quinase, tem ação em varias mutações, porém não age no T315I e é consideravelmente mais potente do que o Imatinibe. Diminui a atividade do endotélio vascular cuja ação de fatores de crescimento é presente, assim ocorrem alterações na permeabilidade e no extravazamento de células tumorais e ainda delimita a interação entre células tumorais e células saudáveis (MORALES *et al.*, 2010; TEIXEIRA, 2017).

Até a década de 1970, a LMC era considerada uma doença incurável e fatal. Em 1986, com a introdução do transplante de MO esta perspectiva foi modificada. O tratamento curativo para LMC é o transplante de MO ou transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênicas, no qual a MO é retirada de um doador previamente selecionado por testes de compatibilidade sanguínea. O objetivo do transplante de MO é a restauração funcional medular através da infusão intravenosa de células progenitoras hematopoiéticas do doador. É recomendada a realização da tipagem HLA (antígeno leucocitário humano) dos doadores, conforme os critérios vigentes do Sistema Nacional de Transplante (PEIXOTO, 2017).

Os resultados são dependentes de vários fatores, entre eles: a idade, fase da doença, tempo da realização após o diagnóstico, tipo e sexo do doador, depleção medular de células T do doador, soropositividade para o Citomegalovírus, e a ocorrência de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH). Ainda existe um risco

de mortalidade associado ao procedimento de 15%, mesmo nas condições ideais, e um risco de mortalidade nos dez anos subsequentes de 3% por ano (primeiros cinco anos), caindo para cerca de 1% por ano, de cinco até 25 anos após. Quando realizado o transplante na fase crônica da doença, a taxa de sobrevida varia entre 25% e 70%, comparável a observada com o uso de Imatinibe que são de 88% em seis anos (BRASIL, 2013).

A efetividade do tratamento da LMC pode ser avaliada com três parâmetros cruciais sendo eles: hematológico, citogenético e molecular. Na resposta hematológica, pode ser considerada completa quando, a contagem de leucócitos no sangue periférica for menor que $100.000/\text{mm}^3$, a de plaquetas for inferior a $450.000/\text{mm}^3$, quando houver ausência de células imaturas ou blastos e, na avaliação física, quando o paciente apresentar ausência de sintomas e de esplenomegalia (CHAUFFAILLE, 2009; MORALES *et al.*, 2010).

Uma resposta citogenética é completa se não houver a presença do cromossomo Ph em no mínimo 20 metáfases avaliadas. Uma resposta parcial é quando apresenta de 1 a 35% do cromossomo Ph positivo em pelo menos 20 metáfases avaliadas. Considera-se uma resposta menor quando apresentar cerca de 35 a 95% de metáfases avaliadas como positivas, para cromossomo Ph. E o maior resultado é quando existe uma diminuição de 3 log no BCR-ABL medido por PCR (CHAUFFAILLE, 2009; MORALES *et al.*, 2010).

O objetivo é a remissão hematológica total em três meses, caso não for atingido há uma resistência hematológica primária. Espera-se ter um resultado citogenético parcial em seis meses, caso não se obtenha este resultado caracteriza-se uma resistência citogenética primária. Se não obtiver sucesso na resposta hematológica e na citogenética, considera-se uma resistência secundária. É de se esperar uma resposta molecular maior cerca de seis meses após o resultado de uma resposta citogenética completa (MORALES *et al.*, 2010).

Em casos de pacientes que estão na fase crônica da LMC e não apresentaram resposta ao uso de Imatinibe, é orientada a busca de um doador na família com HLA idêntico para transplante alogênico de MO e também pode ser iniciado o uso de inibidores da tirosina quinase de segunda geração. Orienta-se a realização de estudos moleculares, para identificar o mecanismo de resistência, para se dar o melhor

tratamento (CHAUFFAILLE, 2009; MORALES *et al.*, 2010).

A terapêutica utilizada deve-se levar em consideração, durante o processo de escolha, a prática do médico e o desejo do paciente. Devem ser avaliados sempre com muito critério, os riscos, resultados e toxicidade de diferentes tratamentos. O tratamento deve sempre buscar o seu objetivo, que é a obtenção de uma hematopoiese monoclonal não neoplásica estável, com a eliminação das células que contém a transcrição BCR/ABL, ou seja, o objetivo é a remissão total e a cura (CHAUFFAILLE, 2008).

CONCLUSÃO

A LCM é um câncer hematológico com sintomas e manifestações clínicas muito diversas e também com frequentes casos assintomáticos, desta forma, é de suma importância uma avaliação clínica e laboratorial qualificada e extenuante para estabelecer o diagnóstico e avaliar o paciente.

O diagnóstico pode ser estabelecido por várias técnicas utilizadas que demonstram cada vez mais avanços, possibilitando análises citogenéticas e moleculares precisas, que permitem não somente a confirmação do diagnóstico como também a monitoração do desenvolvimento da patologia e da terapêutica.

O hemograma ainda apresenta grande valor por ser uma metodologia de fácil acesso e baixo custo, podendo auxiliar na identificação de novos casos e no acompanhamento da LMC, quando realizado por profissionais treinados.

A descoberta da associação do oncogene BCR-ABL com a patogênese da doença permitiu o desenvolvimento de drogas com alvo molecular específicos, os inibidores de tirosina quinase, como o mesilato de Imatinibe, sendo esta, a terapia de primeira escolha. Novas medidas terapêuticas têm sido estudadas para atender a uma parcela de pacientes que são resistentes a esses medicamentos.

O transplante de medula óssea ainda é considerado a única abordagem terapêutica curativa para a LMC.

REFERÊNCIAS

BOLLMANN, Patricia Weinschenker; GIGLIO, Auro del. Leucemia mieloide crônica: passado, presente, futuro. **Leucemia mieloide crônica**, São Paulo, p. 236-243, 5 maio 2011. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/eins/v9n2/pt_1679-4508-eins-9-2-0236.pdf. Acesso em: 6 jul. 2019.

CHAUFFAILLE, Maria de Lourdes L. F. Análise citogenética e FISH no monitoramento da LMC em tratamento com inibidores da tirosino quinase. **Monitoramento**, [S. l.], 2008.

CHAUFFAILLE, Maria de Lourdes Lopes Ferrari. Leucemia mieloide crônica: tratamento baseado em evidências. **Leucemia**, São Paulo, 2009.

DORNELES, Perla; DENISE PETRY, Raquel. Importância da Adesão e Monitorização Terapêutica de Imatinibe em Pacientes Portadores de LMC: Revisão de Estudos. **Adesão e Monitorização**, Porto Alegre, jul. 2013.

DORNELES, Perla; PETRY, Raquel Denise. Importância da Adesão e Monitorização Terapêutica de Imatinibe em Pacientes. **Imatinibe**, [S. l.], jul. 2013.

FUNKE, Vaneuza M. *et al.* Leucemia mieloide crônica e outras doenças mieloproliferativas crônicas. **Leucemia mieloide crônica**, [S. l.], v. 32, 5 maio 2010.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Brasil). **Mortalidade**. INCA [S. l.: s. n.], 1 jan. 2017. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo01/consultar.xhtml>. Acesso em: 17 jul. 2019.

LAGO, Camila do; PETRONI, Tatiane Ferreira. Fisiopatologia e diagnóstico da Leucemia Mieloide Crônica. **Fisiopatologia e diagnóstico**, Araçatuba, p. 121-133, 1 ago. 2017. Disponível em: <http://ojs.toledo.br/index.php/saude/article/view/2442>. Acesso em: 6 jul. 2019.

LEE, Maria Lucia M. Leucemia Mielóide Crônica em pediatria. Perspectivas atuais. **Leucemia Mielóide Crônica em pediatria**, São Paulo, p. 59-65, 30 jan. 2018.

LOPES, Nei R.; ABREU, Maria Theresa C. L. Inibidores de tirosino quinase na leucemia mieloide crônica. **Leucemia mieloide crônica**, São Paulo, v. 31, 2009.

LÓPEZ, Yeimi Alexandra Alzate; TRAD, Leny Alves Bonfim. "Antes e depois da LMC": experiências e dimensões da leucemia mieloide crônica como uma ruptura biográfica. **Leucemia mieloide crônica**, Rio de Janeiro, out. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 1.219, de 4 de novembro de 2013. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto**, [S. l.: s. n.], p. 1-39, 4 nov. 2013. Disponível em: PCDT_LeucemiaMieloideCrônicaAdulto_Retificada.pdf. Acesso em: 16 set. 2019.

MONTENEGRO, Vanderléia da S. *et al.* Análise Citogenética na Leucemia Mielóide Crônica: análise citogenética na leucemia mielóide crônica. **Citogenética**, Sorocaba, v. 10, 2008.

MORAES, Amanda Borin. IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO ACURADO EM CASOS DE LEUCEMIA MIELOIDE: DISTINÇÃO DAS LEUCEMIAS E PROCESSOS REACIONAIS. **Leucemia Mieloide Crônica**, [s. l.], 2017. Disponível em: <http://rdu.unicesumar.edu.br/bitstream/123456789/342/1/AMANDA%20BORIM%20E%20MORAES.pdf>. Acesso em: 28 ago. 2020.

MORALES, Catalina *et al.* Leucemia mielóide crônica: diagnóstico y tratamiento. **Leucemia Mieloide Crônica**, [s. l.], v. 24, jul. 2010.

PEIXOTO, Paloma Pinheiro de Aquino. **Leucemia Mielóide Crônica**: Uma revisão de literatura. 2017. 53 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Biomedicina) - Universidade Federal do Rio grande do Norte, Natal, 2017.

98

RIBEIRO, Renata Escopim. Investigação do efeito da inibição farmacológica de IGF1R-IRS1/2 no fenótipo de células leucêmicas BCR-ABL1+. **Fenótipo**, Ribeirão Preto, 2017.

SANTOS, Mirella Meireles *et al.* Leucemia Mieloide, aguda e crônica: Diagnóstico e possíveis tratamentos DIAGNÓSTICOS E POSSÍVEIS TRATAMENTOS. **Leucemia Mieloide Crônica**, [s. l.], v. 11, 2019.

SILVA, Francielen Colet da; ARAÚJO, Lucineia da Silva; FRIZZO, Matias Nunes. Neoplasias Hematológicas no Idoso: Uma revisão. **Neoplasias Hematológicas no Idoso**, [S. l.], p. 1-13, 23 fev. 2016.

SOSSELA, Fernanda Roberta; ZOPPAS, Barbara Catarina de Antonio; WEBER, Liliana Portal. Leucemia Mieloide Crônica: aspectos clínicos, diagnóstico e principais alterações observadas no hemograma. **Leucemia Mieloide Crônica**, Caxias do Sul, p. 127-130, 24 jan. 2017.

SOUZA, Cármino Antonio de *et al.* Leucemia mielóide crônica. **Leucemia Mieloide Crônica**, São Paulo, 2013.

TEIXEIRA, Maria Lucimar Lage. A evolução Terapêutica da Leucemia Mielóide Crônica Frente a novas perspectivas de tratamento. **Tratamento**, São José do Rio Preto/SP, 2017.