

LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA: UMA REVISÃO DA LITERATURA

¹Bruna Silva; ²Brendha Queiroga Lopes; ³Giulia Stein Batista; ⁴Fernanda De Sousa Bueno; ⁵Priscila Silva

¹Universidade Anhembi Morumbi, São Paulo, Brasil
Bruh906@gmail.com

²Universidade Anhembi Morumbi, São Paulo, Brasil

³Universidade Anhembi Morumbi, São Paulo, Brasil

⁴UNICID- Universidade Cidade De São Paulo, São Paulo, Brasil

⁵Universidade Anhembi Morumbi, São Paulo, Brasil

RESUMO

A LMC (Leucemia Mieloide Crônica) é caracterizada pela presença do cromossomo Filadélfia, devido ¹à sua translocação. Na leucemia, as células sanguíneas doentes se formam e interrompem a produção de células saudáveis da medula óssea, diminuindo seu número normal.

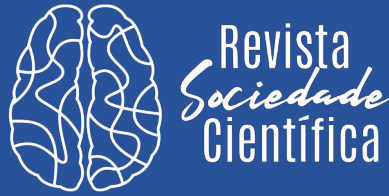
Os pacientes com LMC têm uma superprodução de glóbulos brancos e geralmente apresentam uma evolução lenta no crescimento das células doentes ao longo do tempo. Uma estimativa aproximada de casos na população é de cerca de 15% em adultos, considerando que existem outros tipos de leucemia, essa porcentagem tem um peso muito maior, mas em crianças a incidência é considerada rara, correspondendo a cerca de 10% de todos os casos de LMC^[2].

PALAVRAS-CHAVE: cromossomo; células; superprodução

1 INTRODUÇÃO

A LMC é classificada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma "neoplasia mielo-proliferativa" (quando a medula óssea produz células sanguíneas em excesso). ^[14] É um câncer que se inicia nas células-tronco da medula óssea, onde afeta os glóbulos brancos (células de defesa do organismo), afetando diretamente a

¹ Republicação traduzida da obra CHRONIC MYELOID LEUKEMIA: A LITERARY REVIEW [1].



hematopoiese na medula óssea.^[17] Esse tipo de leucemia ocorre quando há uma fusão entre uma parte de um dos genes do cromossomo 22 e outra parte de um dos genes do cromossomo 9.^[17]

2 METODOLOGIA

Este estudo se baseia em uma estratégia qualitativa de pesquisa de caráter exploratório, por meio de pesquisa de campo. Neste capítulo pretendemos demonstrar os procedimentos metodológicos do tipo de pesquisa utilizada. Vamos abordar também critérios para a construção do universo de estudo, o método de coleta de dados e formas de tratamento desses dados por fim, as limitações do método escolhido.

3 DESENVOLVIMENTO E DISCUSSÃO

3.1 LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA (LMC)

A leucemia vem sendo estudada há muitos anos, especificamente a LMC, que não é uma doença moderna, já que as primeiras descrições de casos ocorreram em 1845. Com mais estudos e investigações sobre a singularidade da LMC, em 1960, pela primeira vez, houve uma relação entre uma irregularidade cromossômica e uma doença oncológica, onde foi descrito o Ph (cromossomo Philadelphia), com o objetivo de verificar como ocorre a translocação de genes, resultando em um gene considerado híbrido chamado BCR- ABL. Após essas descobertas, as pesquisas avançaram no sentido de conhecer melhor as particularidades da doença para um diagnóstico e tratamento mais eficazes.^[3]

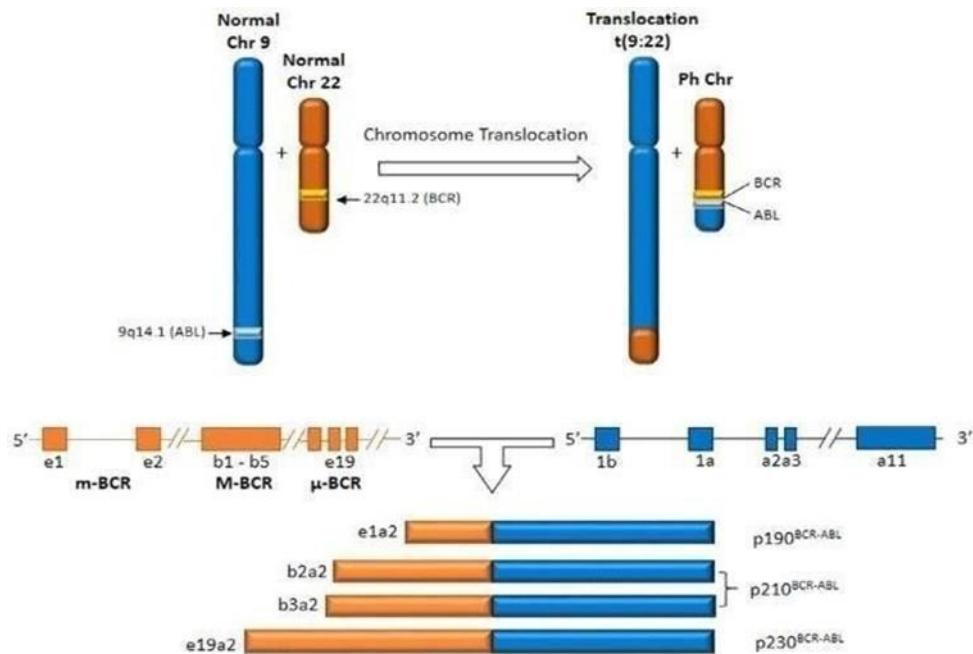
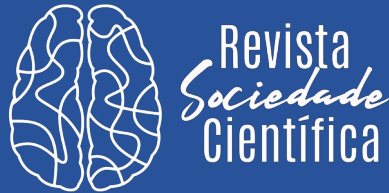


Figura 1 - Translocação (9;22) e transcrição de BCR-ABL associada à LMC, LMA e LLA (FONTE: AVELINO et al, 2017)

3.2 Sintomas da LMC

Em geral, a Leucemia Mieloide Crônica se desenvolve de forma lenta e progressiva. Portanto, nos estágios iniciais, não é incomum que o paciente seja assintomático, mas os possíveis sinais nesse estágio são:

- Sensação de fraqueza;
- Fadiga;
- Suor excessivo e febre;
- Dor nos ossos;
- Perda de peso;
- Sangramento;
- Palidez Constante;
- Febre alta.



Após a introdução da terapia com inibidores da tirosina quinase, a LMC tornou-se uma doença controlada para a maioria dos pacientes, que vivem normalmente e com menos efeitos colaterais. ^[5]

3.3 ESTÁGIOS DA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

A leucemia pode ser classificada como "aguda" ou "crônica" de acordo com a velocidade de crescimento de suas células doentes e sua funcionalidade.¹¹ Assim, na leucemia aguda há uma rápida progressão da doença, com células imaturas se desenvolvendo em grande número e não sendo capazes de realizar suas funções normais, enquanto na leucemia crônica há uma progressão lenta com um número maior de células maduras do que na leucemia aguda.

Para diferenciar as leucemias, é necessário observar que elas são capazes de se diferenciar em duas linhagens: linfóide e mieloide. A classificação dos tipos de leucemia é baseada na progressão e nas linhagens da doença.^[6]

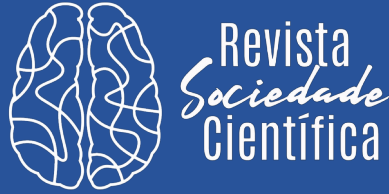
Os quatro principais tipos de leucemia são:

- Leucemia mieloide aguda (LMA);
- Leucemia mieloide crônica (LMC);
- Leucemia linfóide aguda (LLA);
- Leucemia linfóide crônica (LLC).

3.4 DIAGNÓSTICOS DE LMC

O diagnóstico geralmente é feito pelos achados clínicos e hematológicos em conjunto. Os métodos a seguir podem ser usados para diagnosticar a LMC:

- Medição da esplenomegalia;
- Hemograma completo;
- Mielograma;
- Cariótipo da medula óssea;
- PCR-qualitativo (para identificar o transcrito BCR-ABL) e etc.



Com base nos resultados obtidos, é possível definir o estágio de progressão da doença e, em seguida, continuar com as medidas a serem tomadas. É possível quantificar que um número cada vez maior de pacientes está sendo diagnosticado com LMC por meio de exames de sangue periódicos, pois eles ainda são assintomáticos. Portanto, o hemograma desempenha um papel importante na identificação da LMC, em consonância com o fato de que uma interpretação precisa é essencial para direcionar o diagnóstico.^[6]

Com base na escolha do material a ser observado, ou seja, qual material será usado para análise, de acordo com a OMS, o diagnóstico apresentará um resultado diferente em cada estágio da doença. Pode ser encontrado em:

Fase crônica: nessa fase, é comum que os pacientes com LMC sejam diagnosticados com a doença na fase em que ela está presente, de modo que geralmente há boas respostas aos tratamentos padrão. É importante tomar cuidado para não piorar para a fase acelerada.

-Fase acelerada: nessa fase, é comum observar outras novas mutações e um aumento de células imaturas (basófilos). O não cumprimento correto do tratamento resultará na progressão dessa fase para a fase blástica.

-Fase blástica: também chamada de "crise blástica" e é considerada a fase mais avançada da doença. Ela se apresenta na LMC como a forma aguda da doença, com sintomas muito característicos e perceptíveis.

Deve-se enfatizar que, se o paciente estiver em crise blástica, o transplante de medula óssea não é indicado.^[7]

Para descobrir qual teste será realizado, você precisa decidir qual amostra será usada:

- Sangue periférico;
- Medula óssea;
- Amostra genéticas ou moleculares, etc

O diagnóstico da LMC é feito por meio de vários exames que facilitam a obtenção de um resultado preciso, como:

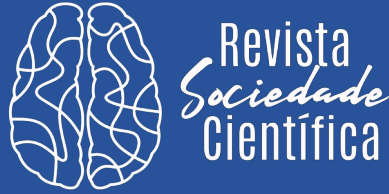
- Hemograma;
- Mielograma;
- Citogenética;
- Biópsia da medula óssea.

Quando um hemograma é feito, é possível encontrar resultados semelhantes quando o paciente tem a doença (LMC). Os seguintes resultados são esperados em um exame de hemograma: leucocitose com desvio à esquerda, plaquetose, monocitose, basofilia, células aumentadas, etc. É importante realizar testes citogenéticos para identificar qual cromossomo é a anormalidade da doença, que, nesse caso, é o cromossomo PH. Por fim, são realizados um aspirado de medula óssea (mielograma) e uma biópsia de medula óssea. O aspirado de medula óssea identificará a anormalidade encontrada nos resultados do hemograma, identificando quais células são normais ou anormais, e a biópsia mostrará a localização exata e a quantidade de células presentes na medula óssea; extremamente hiper celular, medula óssea com hiperplasia granulocítica acentuada e hipogranulação leve, hiperplasia megacariocítica, presença de menos de 5% de Blastos, fibrose medular moderada etc.^[5]

Fase da doença	Parâmetro analisado	Valores encontrados
Fase Crônica	Leucograma	
	Contagem de leucócitos	Leucocitose (> 50.000 leucócitos/mm ³), com desvio à esquerda
	Diferencial	Predomínio de neutrófilos e mielócitos Contagem ↓ metamielócitos Raros promielócitos Presença de até 10% de blastos Basófilos e Eosinófilos ↑
	Eritrograma	Anemia normocítica e normocrômica Presença de eritroblastos
Fase Acelerada	Plaquetas	Valor normal ou ↑
	Leucograma	
	Contagem de leucócitos	Leucocitose crescente (> 100.000 leucócitos/mm ³)
	Diferencial	↑ Blastos (10 a 19%) ↑ Basófilos (≥ 20%)
Crise blástica	Eritrograma	Anemia crescente
	Plaquetas	< 100.000 ou > 1.000.00
	Leucograma	
	Diferencial	↑ Blastos (>20%)

Adaptado de: Bain, 2004; Bollman & Giglio, 2011; Bortolheiro & Chiattonne, 2008; Grando & Wagner, 2008; Swerdlow et al., 2008; Xavier et al., 2010

Figura 2 - Perfil do hemograma nos diferentes estágios da leucemia mieloide crônica



3.5 TRATAMENTO POR ESTÁGIOS DA LMC

É possível diferenciar o estágio da doença em que o paciente se encontra, a fim de visualizar melhor como proceder com o tratamento dos pacientes e quais medidas tomar, considerando o estágio em que o paciente se encontra;

- Na fase blástica;
- Na fase de transformação;
- Na fase crônica.

O tratamento da LMC para muitas pessoas pode ser muito difícil de enfrentar, considerando que os efeitos colaterais são um dos maiores obstáculos para os pacientes, que terão de conviver com os sintomas durante toda a vida para não correr o risco de níveis descontrolados de BCR-ABL (gene do cromossomo Filadélfia).^[13]

-Fase crônica: o paciente deve ser tratado com inibidores de tirosina quinase, como niotinibe, desatinibe ou bosutinibe, além do imatinibe, que é o mais comumente escolhido, e as variedades e dosagens da medicação devem ser ajustadas com base nos resultados do acompanhamento do paciente.

-Fase acelerada: devido à alta taxa de células leucêmicas, há uma certa dificuldade na eficácia do tratamento, depende do sucesso ou não do resultado na fase crônica, o paciente geralmente é medicado com os mesmos medicamentos solicitados na fase crônica, mas não com o imatinibe, pois ele não tem efeito a longo prazo nessa fase da doença.

-Fase blástica: nessa fase, os sintomas são mais graves e, portanto, o tratamento deve ser alterado. Os pacientes são medicados com os mesmos medicamentos, mas existe a possibilidade de um transplante de medula óssea.

A leucemia afeta todos os grupos étnicos e regiões, incluindo pessoas imunossuprimidas e mulheres grávidas, o que pode ter um efeito maior e exigir maior conscientização do paciente. A combinação de gravidez e LMC significa que alguns cuidados devem ser tomados com os possíveis tratamentos, por exemplo, se a paciente em questão estiver no primeiro trimestre de gestação, recomenda-se que ela seja

submetida a sessões de aferição de leucócitos, pois alguns tratamentos podem causar danos ao bebê. Os sintomas incluem anemia, fadiga, infecções, sangramento e outros problemas. Mas alguns pacientes são completamente assintomáticos e a doença é descoberta em um exame de sangue comum. ^[17]

Mulheres em idade fértil que estejam tomando imatinibe (um medicamento usado para tratar a LMC) devem ser aconselhadas a não engravidar e a tomar medidas contraceptivas adequadas. As pacientes que engravidarem durante a fase terapêutica com imatinibe serão aconselhadas a interromper o tratamento, pois atualmente não há evidências suficientes para apoiar a continuação do imatinibe durante a gravidez, e o interferon-alfa é recomendado como tratamento alternativo. Após a gravidez, a reintrodução do imatinibe pode ser considerada. Para homens que desejam conceber filhos, a criopreservação de espermatozoides pode ser considerada antes do tratamento com imatinibe. ^[11]

3.6 TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

O transplante de medula óssea consiste na infusão intravenosa de células progenitoras hematopoiéticas com o objetivo de restabelecer a função da medula óssea¹ e pode ser de três tipos diferentes: - Alogênico, em que a medula óssea é retirada de um doador previamente selecionado por testes de compatibilidade sanguínea; - Autólogo, em que as células progenitoras utilizadas são do próprio paciente; e - Singênico, realizado entre gêmeos idênticos ^[7]

Tipo de Transplante	Fonte de células progenitoras hematopoiéticas	Doador
Autogênico	Medula óssea Sangue periférico	Próprio paciente
Alogênico	Medula óssea Sangue periférico Sangue de cordão umbilical	<i>Relacionado:</i> (Irmão ou outro familiar) <i>Não relacionado:</i> Qualquer pessoa sem laços familiares com o paciente
Singênico	Medula óssea Sangue periférico	Irmão gêmeo idêntico

Figura 3-Tipos de transplante de medula óssea (FONTE: CASTRO JR, et al, 2011).

Um medicamento amplamente utilizado são os inibidores de tirosina quinase, que ajudam em todas as fases da doença, mas sua melhor resposta é na fase crônica da LMC. "Devido ao desconforto, muitos pacientes decidem por conta própria fazer uma pausa na medicação. Como os resultados positivos dos medicamentos não demoram a aparecer e os índices de BCR-ABL são quase nulos em um ano (em 3 meses de tratamento os índices chegam a menos de 10%, em 6 meses, 1% e em um ano, 0,1%), os pacientes acreditam que estão curados." [12]

Há uma intensa atividade de tirosina quinase no gene BCR-ABL e os medicamentos que visam a atingi-la são chamados de inibidores de tirosina quinase. Esses são medicamentos que realmente ajudam muito no curso da doença, mas não devem ser considerados como uma cura. [8]

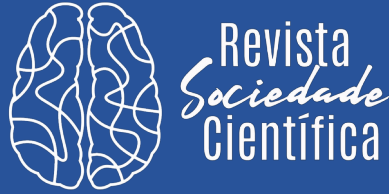
Nome	Dosagem	Para que serve
Imatinibe	400 mg uma vez ao dia	Primeira geração tirosina tirosina quinase inibidor.
Desatinibe	100 mg uma vez ao dia	Segunda geração tirosina tirosina quinase inibidor
Nilotinibe	300 mg duas vezes ao dia	Induz uma resposta molecular mais rápida do que as respostas do Imatinib

Figura 4: Exemplos de medicamentos usados para cada caso individual (ABRALE;2023)

4 DIREITOS DO PACIENTE

Todos os cidadãos têm direito a condições básicas de saúde, e é dever do Estado garantir essa saúde a todos que nele vivem, de acordo com o artigo 196 da Constituição Federal Brasileira. [4]

Portanto, se o paciente com LMC não tiver condições de arcar com o tratamento, os exames e a medicação, que muitas vezes são caros, é dever do Estado garantir esse tratamento nos hospitais por ele segurados. [9]



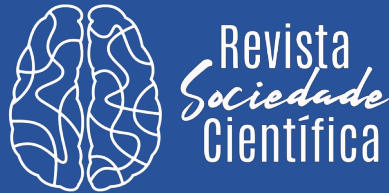
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos resultados encontrados nesta pesquisa, foi realizar uma revisão da literatura sobre a Leucemia Mieloide Crônica, com o intuito de apresentar as principais características que diferenciam esse tipo de leucemia dos demais tipos existentes, bem como expor as singularidades de diagnóstico, incidência e tratamento. É importante destacar as outras questões presentes, tais como:

É importante entender que há determinados estágios da doença e que, dependendo do estágio em que o paciente recebe o transplante, podem ocorrer adversidades. Entretanto, também é importante assimilar e diferenciar as diversas e extremamente individuais formas de tratamento da LMC, para contextualizar a particularidade de cada caso e de cada paciente. A conclusão é que o transplante de medula óssea ainda é o tratamento mais eficaz, mas não garante uma resposta positiva para o paciente. Portanto, percebe-se que essa doença não é simples e requer vários exames diagnósticos e tratamentos individuais, por isso é importante conhecer a especificidade de cada doença.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Silva, B., Lopes, B. Q., Batista, G. S., Silva, P. F., & Bueno, F. de S. (2023). CHRONIC MYELOID LEUKEMIA: A LITERARY REVIEW. *Revista Ibero-Americana De Humanidades, Ciências E Educação*, 9(9), 3518–3529. <https://doi.org/10.51891/rease.v6i12.11342>
- [2] Bortolheiro, t. C.; chiatton, c. S. Leucemia mieloide crônica: história natural e classificação. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*, v. 30, p. 3-7, 1 abr. 2008.
- [3] Almeida, a. Et al. Recomendações para o diagnóstico, tratamento e monitorização da leucemia mieloide crônica. *Acta médica portuguesa*, v. 22, n. 5, p. 537- 44, 2009.
- [4] Assuntos, protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas. [s. L.], 8 jan. 2021. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2021/portal-portaria-conjunta_pcdt_lmc_pediatria_01_07_21.pdf. Acesso em: 30 mar. 2023.
- [5] Visão geral da leucemia. [s. L.], 1 jun. 2022. Disponível em: <http://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/hematologia-e-oncologia/leucemia/>. Acesso em: 24 maio 2023.



Publicado em 02 de dezembro de 2023

REVISTA SOCIEDADE CIENTÍFICA, VOLUME 6, NÚMERO 1, ANO 2023

- [6] Resumindo lmc adulta. [s. L.], 1 jun. 2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/resumidos/20230118_pcdt_resumido_lmc_adulto_final.pdf. Acesso em: 24 maio 2023.
- [7] Direitos dos pacientes. [s. L.], 3 maio 2023. Disponível em: <https://www.abrale.org.br/informacoes/direitos-do-paciente/>. Acesso em: 2 jun. 2023.
- [8] Terapia alvo para lmc. [s. L.], 21 out. 2022. Disponível em: - <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/terapiaalvo-para-leucemia-mieloide-cronica-lmc>. Acesso em: 15 abr. 2023.
- [9] Efeitos adversos e resposta citogenética em pacientes com leucemia mieloide crônica tratados com imatinibe. [s. L.], 30 abr. 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/37jhhmcm4zjvzcwxwz8tjdzd/?lang=pt>. Acesso em: 5 maio 2023.
- [10] Inibidores de tirosino quinase na leucemia mieloide crônica. [s. L.], 11 dez. 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/zszy8z3p9y94jryrrmywsj>. Acesso em: 5 maio 2023.
- [11] Transplante de medula óssea na leucemia mieloide crônica. [s. L.], 30 set. 2000. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/7692>. Acesso em: 1 jun. 2023.
- [12] Leucemia mieloide crônica requer persistência durante o tratamento. [s. L.], 17 abr. 2000. Disponível em: <<https://vencercancer.org.br/leucemia-mieloide-cronica-requer-persistencia-durante-o-tratamento/>>. Acesso em: 2 jun. 2023.
- [13] Leucemia mieloide crônica - lmc. [s. L.], 1 jan. 2022. Disponível em: <https://www.abrale.org.br/doencas/leucemia/lmc/equipe-multiprofissional/>. Acesso em: 2 jun. 2023.
- [14] Leucemia mieloide, aguda e crônica: diagnósticos e possíveis tratamentos. [s. L.], 1 jan. 2019. Disponível em: https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2019/02/022_leucemia-mieloide-aguda-e-cr%3%94nica-diagn%3%93sticos-e-poss%3%8dveis-tratamentos.pdf. Acesso em: 12 maio 2023.
- [15] Instituto Camaleão Disponível em: <<https://www.institutocamaleao.org/blog>>. Acesso em: 05 abr. 2023.
- [16] AC&T – INSTITUTO DE PESQUISAS HEMATOLÓGICAS E DE CURSOS DE PÓS-GRADUAÇÃO LATO-SENSU (ESPECIALIZAÇÃO). Disponível em: <<https://www.ciencianews.com.br/>>.
- [17] Leucemia. Disponível em: <https://www.hospitaloswaldocruz.org.br/especialidades/centro-especializado-em-lymphoma/leucemia/?gclid=Cj0KCQiA35urBhDCARIsAOU7QwmhbjL-2D7v3Xk9RRVUSMO_t6c6RLkVxpeZkFUBb9JsUd5Sk_Mw8saAtFZEALw_wcB>