



Avanços na terapêutica de Leucemia Mielóide Crônica

Graziela Elias Pedroso

Brasília - 2003

Centro Universitário de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Licenciatura em Ciências Biológicas

Avanços na Terapêutica de Leucemia Mielóide Crônica

Graziela Elias Pedroso

Monografia apresentada como requisito
para a conclusão do curso de Biologia do
Centro Universitário de Brasília.

Orientação: Prof.º Cláudio Henrique Cerri e Silva (FACS-UniCEUB)

Brasília – 1º semestre de 2003

Á todos aqueles que estiveram ao meu lado não só na execução deste trabalho mais em toda a trajetória deste curso, contribuindo de forma direta ou indireta.

Aos meus pais, meu marido, meus sogros e principalmente a tia Sueli, por participarem efetivamente, me auxiliando na árdua tarefa de ser mãe e estudante.

Ronaldo, meu marido, Randir e Valderica, meus pais, por financiarem meu curso e depositarem em mim confiança e esperanças, que as vezes me pergunto se eu pude corresponder.

Ao meu orientador, Prof.ºCláudio Cerri, que foi além de professor, um grande amigo e soube me mostrar o caminho nos momentos de indecisão.

Aos amigos que já se formaram Carlos, Rosa, Maria Elisa, Araken, Aline e todos que trilharam seus caminhos deixando grande participação na minha construção de vida e também aos amigos que estão ao meu lado agora e seguirão seus objetivos.

RESUMO:

A leucemia mielóide crônica faz parte de um grupo de doenças, denominadas, síndromes mieloproliferativas crônicas, sendo a LMC a representante mais importante. A LMC foi a primeira doença onde uma anormalidade cromossômica que é a translocação 9,22 ou cromossomo Filadélfia, foi descrito a mais de duas décadas atrás. Foi uma das primeiras doenças onde o reconhecimento de um gene híbrido que é o rearranjo BCR-ABL leva a uma proliferação celular com aparecimento da LMC. Desde a sua descrição, muito pouco se podia fazer para melhorar as condições de vida dos pacientes e garantir uma maior sobrevida desses pacientes. Recentemente vários avanços têm sido feitos, tanto em nível de citogenética e molecular para um diagnóstico assertivo como para o tratamento. Além disso as recentes pesquisas em busca de drogas capazes de redimir a doença, como a hidroxiuréia, interferon e tratamentos curativos como o transplante de medula óssea, ou de sangue do cordão umbilical e a nova terapia inteligente que atua sobre o rearranjo BCR-ABL, inibindo o cromossomo Filadélfia e conseqüentemente, inibindo a doença, vem trazendo grandes expectativas de cura ou ao menos de uma maior e melhor sobrevida dos pacientes.

SUMÁRIO

Introdução -----	pág. 01
Histórico -----	pág. 05
Patogênese e Genética Molecular -----	pág. 06
Diagnóstico Laboratorial -----	pág. 11
Diagnóstico Diferencial -----	pág. 13
Prognóstico -----	pág. 15
Terapêutica -----	pág. 16
Transplante -----	pág. 22
Doação de Medula Óssea e Sangue de Cordão Umbilical -----	pág. 26
Considerações Finais -----	pág. 29
Referências Bibliográficas -----	pág. 31

INTRODUÇÃO

O sangue é constituído por células de três categorias: os glóbulos vermelhos (ou hemácias), que transportam o oxigênio do pulmão aos tecidos; os glóbulos brancos (ou leucócitos), que têm função de defesa do organismo; e as plaquetas (ou trombócitos) que têm participação ativa no mecanismo de coagulação sanguínea. Essas células se encontram dentro de um líquido complexo: o plasma.

A medula óssea é responsável pela formação das células sanguíneas é um tecido esponjoso que preenche a cavidade dos ossos longos, bem como os alvéolos da substância esponjosa dos diversos ossos. A medula varia de cor segundo a idade e o estado patológico do indivíduo. Na infância, a medula da cavidade de todos os ossos produz ativamente os glóbulos sanguíneos. No adulto a medula das cavidades dos ossos longos cessa sua atividade, exceto a medula proximal do úmero e fêmur. A medula vermelha é a medula celular ativa e a medula amarela é inativa e infiltrada por gordura.

A medula óssea é um dos maiores e mais ativos órgãos do corpo, 75% de suas células são mielóides produtoras de leucócitos e 25% são hemácias maduras. Como a vida das hemácias é longa, cerca de 120 dias e a dos leucócitos é curta, com uma média de 6 horas, existem muito mais hemácias na circulação que leucócitos. Nos indivíduos sadios a produção de hemácias e leucócitos é regulada com grande precisão, e a produção de granulócitos é aumentada e acelerada nas infecções.

As células mielóides são produzidas no embrião pelo fígado, baço e medula, mas após o nascimento apenas a medula é normalmente mielopoética. O tecido linfóide, é constituído morfologicamente de linfócitos e plasmócitos, células que são suporte das reações imunes específicas. Estão presentes na medula, nos gânglios linfáticos, no baço, nas placas de Peyer e no timo. Os linfócitos devem seu nome, ao fato de se encontrarem tanto na linfa quanto no sangue. Nas doenças do tecido linfóide, normalmente, o volume desses órgãos é modificado. No decorrer das hemopatias mielóides, essencialmente as malignas, o fígado, o baço e até

mesmo os gânglios, também se tornam o sítio de uma produção ectópica de células mielóides.

Fisiologicamente, as células mielóides e linfóides são renovadas por células denominadas, células-tronco. Essas células-tronco asseguram duas funções: a sua própria renovação e a produção de células diferenciadas.

A medula óssea contém células-tronco pluripotentes, essas células podem dar origem a qualquer célula mielóide, podendo até restabelecer a medula óssea no caso de um transplante. Como as células-tronco são comuns a todas as células mielóides, é comum a frequência dos acometimentos globais do tecido mielóide em patologias. As células-tronco predeterminadas são originadas pelas pluripotentes e diferenciam-se nos vários tipos de células encontradas no sangue e na medula.

No adulto, as hemácias, grande número de leucócitos e as plaquetas são formados na medula óssea. Normalmente o número de leucócitos no sangue por milímetro cúbico é entre 4.000 e 10.000. Os leucócitos polimorfonucleares ou granulócitos são os mais numerosos, granulócitos jovens possuem núcleos em forma de ferradura, quando amadurecem se tornam multilobulados. Os neutrófilos contêm grânulos neutrofilicos, esses assim como os monócitos são os melhores fagocitadores entre os leucócitos, alguns deles possuem grânulos que se coram com corantes ácidos são os eosinófilos que estão relacionados com a defesa contra processos alérgicos, e alguns têm grânulos que se coram com corantes básicos, são os basofílicos (basófilos) esses, parecem conter metade da histamina existente no organismo, o que os relaciona de algum modo com os processos alérgicos que são de natureza imunitária. No sangue periférico são encontrados os linfócitos, que constituem de 20% a 30% de todos os leucócitos contidos no sangue normal, possuem núcleo grande e redondo e não possuem citoplasma, transportam anticorpos e segundo uma teoria seriam meramente formas de transição e poderiam transformar-se em monócitos. Isso parece se confirmar com o fato de as vezes se encontrarem no sangue células de estrutura e forma diferente. Os monócitos possuem núcleos em forma de rim e citoplasma agranular abundante, andam livres

até penetrarem os tecidos, onde se transformam em macrófagos, enquanto circulam são como patrulhas volantes, quando se fixam nos tecidos passam a constituir elementos de defesa. Todas essas células atuam juntas na defesa do organismo contra tumores e infecções virais, bacterianas e parasitárias.

A caracterização hematológica da leucemia mielóide crônica (LMC) é a presença de um número elevado de células leucêmicas no sangue periférico, constituído por granulócitos, em sua maioria neutrófilos, e também se encontra basofilia e eosinofilia. A anormalidade na LMC é a proliferação progressiva da massa total granulocítica. Ocorre gradualmente uma substituição, de todas as células funcionais originadas das células pluripotentes, por células anormais marcadas pela presença do cromossomo denominado Philadelphia (Ph).

O defeito Ph é observado apenas nas séries mielóides: granulocítica, eritrocítica e trombocitopoiética, o que caracteriza uma anomalia da célula primordial da medula óssea, que é a célula-tronco, dando origem a uma população de células indiferenciadas pluripotentes patológicas.

A translocação entre partes dos cromossomos 9 e 22, determina o aparecimento de uma proteína com atividade de tirosinaquinase, diferente daquele produto resultante de um gene normal. A apoptose, morte celular programada, permite que as células morram e sejam substituídas por outras. Na LMC, a apoptose é inibida pela tirosinaquinase, fazendo com que elas sobrevivam por mais tempo que o normal, acumulando-se no sangue, na medula óssea e em outros tecidos. A celularidade da medula óssea vermelha é aumentada até desaparecerem os espaços gordurosos, a medula amarela volta a ser hematopoiética aumentando sua massa celular até desaparecerem também todos os espaços gordurosos, o número de leucócitos aumenta significativamente infiltrando a medula óssea, o baço e produzindo uma liberação de leucócitos de forma imatura para o sangue periférico.

Esses fatos ocorrem lentamente, levando vários anos para ser diagnosticado um quadro típico da LMC. Nesse período as células normais continuam se

multiplicando, mas em determinada fase elas são suplantadas em número pelas células leucêmicas.

Para o tratamento da LMC, é muito importante ser estabelecido o quanto antes o seu diagnóstico. Atualmente vários avanços, tanto a nível citogenético como molecular tem propiciado um diagnóstico precoce, o que aumenta as chances de cura ou maior sobrevida dos pacientes. Até agora a cura da LMC só foi comprovada através do transplante de medula óssea, que já é feito no Brasil desde 1983 pelo CEMO (Centro de Transplante de Medula Óssea). Tanto o transplante como a doação de medula óssea e de órgãos em geral, devem ter o apoio do governo e da mídia para esclarecer à população a importância da sua adesão nesse movimento, para que se solidarizem e percebam que essa é uma esmola que pode solucionar problemas e salvar vidas. Além disso as recentes pesquisas em busca de drogas capazes de redimir a doença e até mesmo de cura, estão sendo feitas com êxito em todas as universidades do mundo e inclusive no Brasil.

HISTÓRICO:

A leucemia mielóide crônica foi a primeira forma de leucemia a ser descoberta em 1845, por Bennett e Virchow e constitui 15% de todas as leucemias e sua incidência é de 5 casos por 100.000 habitantes/ano (Marinho 1984). A LMC acomete aos dois sexos, com uma leve predominância no sexo masculino. Incide em todas as raças, sendo menos constante nos negros e pode ser observada em todos os grupos etários, com maior frequência em adultos entre a quarta e quinta década de vida, idosos e apenas muito raramente em bebês e crianças.

Os fatores de risco conhecidos a se relacionarem com a LMC são: vírus, radiações ionizantes, drogas e fatores genéticos. Em médicos radiologistas, em pacientes tratados com raios x e nos sobreviventes da explosão da bomba atômica foi identificada uma alta incidência de leucemia. Demonstrando que as radiações ionizantes podem induzir a leucemia no homem.

A anormalidade cromossômica foi reconhecida em 1960 por Nowel e Hungerford que descreveram um cromossomo anômalo do grupo G em pacientes com LMC e o nomearam Filadélfia ou Ph em homenagem à cidade em que foi descoberto (Marinho 1984). Primeiramente foi reconhecido como um cromossomo 22 pequeno. Hoje se sabe que é uma translocação específica em que a maior parte do braço longo do cromossomo 22 é translocado para o cromossomo 9. O local de quebra do cromossomo 22 se dá na região BCR ou 22q e o cromossomo 9 em uma região onde está localizado o oncogene c-ABL. As sequências BCR do cromossomo 22 são aceptoras do gene c-ABL, formando um novo gene híbrido BCR-ABL. Este gene é ativo e resulta numa proteína codificada pelo oncogene, tendo atividade de tirosinaquinase (Rapaport 1978).

Patogênese e Genética Molecular

O cromossomo Philadelphia é o resultado de uma fusão gênica, é uma translocação entre os cromossomos 9 e 22 e os métodos de DNA recombinante mostraram que o ponto de quebra na translocação do cromossomo Philadelphia em diferentes pacientes de LMC é semelhante e causa a fusão dos dois genes BCR e ABL. O proto-oncogene ABL codifica uma cinase proteica citoplasmática específica de tirosina. A oncoproteína de fusão BCR-ABL tem uma atividade de cinase proteica ativada que é responsável por seu estado oncogênico.

Os pontos de quebra da proteína estão no meio do gene c-ABL, que codifica uma cinase proteica citoplasmática, e o gene BCR também é considerado uma cinase proteica. A translocação produz uma proteína híbrida BCR-ABL que não tem os controles normais que reprimem a atividade da cinase proteica de tirosina codificada por c-ABL (Griffiths *et al.* 2001). Este rearranjo tem como produto final uma proteína de fusão citoplasmática de 210 kDa sendo referida como p 210, que é responsável pela expressão clínica da LMC, embora possa não ser o primeiro evento do processo de muitos passos que causa a transformação maligna de uma célula de origem hematopoiética na LMC.

A tirosinaquinase oriunda do ABL normal é regulada por condições fisiológicas, enquanto a p210 tem a capacidade se auto-ativar. A proteína p210 interfere na transdução de sinais nos processos celulares como proliferação, aderência e apoptose (Zago *et al.* 2001).

Normalmente a proliferação das células cancerosas não é controlada pelos processos que regulam a divisão celular e o crescimento dos tecidos, é este aspecto, mais que sua taxa de proliferação, que as distingue das células normais. Ao discutirmos a diferença entre a proliferação das células normais e das cancerosas, é preciso considerar o ciclo celular das células em divisão. Esse ciclo começa com a preparação da célula para sua divisão através da síntese dos componentes necessários para a replicação do DNA. As fases do ciclo celular se dividem em: G1,

S (síntese de DNA), G2, e M (mitose). Existem dois pontos de controle, um entre G1 e S e outro entre G2 e M. A maioria dos agentes antineoplásicos atua na fase S, porém alguns agem na fase M e outros exercem ações complexas no ciclo. A progressão através do ciclo celular depende de um equilíbrio entre várias forças reguladoras positivas e negativas. As forças positivas envolvem fatores de crescimento, que estimulam a célula a entrar no ciclo, além de uma série de ciclinas e de quinases ciclina-dependentes (cdks). As ciclinas ligam-se as cdks e as regulam por sua vez, as cdks controlam as enzimas do ciclo celular. A família D de ciclinas cdks estimula os processos que impelem a célula através da fase G1. Os complexos ciclina D/cdk juntamente com E/cdk promovem a progressão da célula pela fase S. A ciclina A/cdk promove a progressão através da fase S, e a ciclina B/cdk, através da fase G2. A ação das ciclinas/cdks é modulada por várias forças reguladoras negativas (proteínas que se ligam as cdks e inibem sua ação). Essas proteínas são induzidas por vários genes, por exemplo o gene p53 e o gene retinoblastoma (Rb), que constituem as duas supertravas no ciclo celular. Se houver lesão do DNA, esses inibidores interrompem o ciclo no posto de controle 1, permitindo o reparo. Se o reparo falhar, inicia-se o processo de apoptose. Nas células cancerosas, ocorre perda do controle do ciclo celular em consequência de: anormalidade na função dos fatores de crescimento e/ou função anormal da ciclina/cdk e/ou síntese anormal de DNA em decorrência da atividade de oncogenes e/ou diminuição anormal das forças reguladoras negativas, devido à ocorrência de mutações dos genes supressores tumorais.

A apoptose refere-se ao mecanismo intrínseco de autodestruição da célula, que consiste numa sequência geneticamente programada de eventos bioquímicos que levam à morte celular. A apoptose protege o organismo do acúmulo de células senescentes e de células anormais. Esse processo elimina as células que se tornam redundantes durante o desenvolvimento e a diferenciação. É particularmente importante no contexto das neoplasias malignas, porquanto atua como defesa de primeira linha contra mutações, removendo as células com DNA normal que

poderiam se tornar malignas. Muitos agentes antineoplásicos citotóxicos atuam na fase S do ciclo celular, causando lesão do DNA, deflagrando o processo de apoptose. Há também evidências crescentes de que os fatores que controlam a apoptose estão implicados no desenvolvimento de alguns tipos de resistência tumoral a agentes antineoplásicos.

Ao discutirmos a proliferação descontrolada da célula cancerosa, é necessário considerar os mecanismos de transdução de sinais para a divisão celular. As células dividem-se em resposta aos seguintes elementos: sinais extracelulares (fatores de crescimento); receptores de superfície celular; eventos de transdução intracelulares que resultam em produção dos transdutores do ciclo celular, que levam à síntese de DNA e, finalmente, à divisão celular (Rang *et al.* 2001).

Os defeitos de proliferação das células na LMC são: grande parte das células indiferenciadas permanece em fase G0, não proliferante; as células indiferenciadas mostram capacidade de amadurecimento, tais células alcançam a fase de precursores mais diferenciados, estes obtêm um aumento no número de mitoses, resultando na expansão do parênquima granulocítico da medula óssea; a proteína BCR-ABL é capaz de interferir na apoptose, inibindo esse processo.

Como consequência da independência fisiológica desse gene BCR, uma série granulocítica anormal cresce em excesso na medula, expulsando os elementos granulocíticos e eritróides normais e se expandindo para o sangue periférico. As células anormais conservam sua capacidade de maturação com atividades normais, mais têm níveis baixos de algumas enzimas como a fosfatase alcalina. Com a extravasão de granulócitos da medula óssea, eles se proliferam no baço crescendo para fora da polpa para substituir os elementos linfóides normais daquele órgão, o que constitui a esplenomegalia, uma das primeiras características clínicas da LMC. Os granulócitos podem se proliferar também dentro dos sinusóides hepáticos (Lorenzi 1999).

A doença apresenta geralmente três fases clínicas: uma fase crônica, inicial que tem uma duração média de três a cinco anos; uma fase acelerada, onde a doença

corresponde bem à terapêutica; e por último a fase de agudização ou crise blástica que costuma ser fatal com uma duração média de três meses.

Na fase crônica, a maioria dos pacientes procura assistência médica com sensação de desânimo, perda de peso, fadiga, dispnéia e alguns desconfortos digestivos causados pela compressão do baço aumentado, a esplenomegalia, que se torna cada vez maior e é muitas vezes descoberta pelo próprio paciente. A anemia surge lentamente e o paciente pode se queixar também de cansaço fácil, dores ósseas, febre, dor no hipocôndrio esquerdo devido a infarto esplênico (Marinho 1984).

Muitas vezes a LMC é descoberta ocasionalmente por exames laboratoriais de rotina, onde é detectada a leucocitose. Hepatomegalia pode ser encontrada e habitualmente é discreta e moderada. O priapismo, que é uma ereção por tempo prolongado é raramente observado e ocorre nos pacientes com grande leucocitose. Basofilia, eosinofilia, anemia normocrômica e normocítica são achados comuns. As plaquetas são normais ou aumentadas, podendo apresentar trombocitose ou trombocitopenia. A fosfatase alcalina dos leucócitos é sempre baixa e as concentrações séricas de desidrogenase láctica e ácido úrico estão elevadas (Zago *et al.* 2001). Nessa fase a terapêutica apropriada reduz total ou parcialmente os sintomas. O estado geral do paciente melhora e essa remissão da doença pode variar de meses ou anos, com uma média de três anos, período no qual mais anormalidades cromossômicas são encontradas e fazem com que a doença entre em uma fase mais acelerada (Rapaport 1978).

A fase acelerada corresponde à fase em que a doença não corresponde ao tratamento, os sintomas que haviam desaparecido, recidivam com maior intensidade. A proporção de elementos mielóides jovens aumenta na medula óssea e no sangue periférico. A hepato e a esplenomegalia que haviam desaparecido voltam a se instalar, intensificando a trombocitopenia ou a trombocitose. São comuns sintomas como: febre, suores noturnos, infecções repetidas, fenômenos hemorrágicos, sintomas neurológicos, nódulos cutâneos e infiltração ganglionar. O

estado geral do paciente é comprometido, sendo proposto um diagnóstico de leucemia mieloide aguda.

Na fase de agudização ou crise blástica, a anemia se intensifica, há quadro hemorrágico, febre e debilitação. O número de blastos no sangue e na medula óssea aumenta e a evolução costuma ser rápida e fatal, com pouca resposta terapêutica (Verrastro 1996).

Diagnóstico Laboratorial

Os quadros hematológicos dos casos de LMC são geralmente típicos, com um número de leucócitos oscilando entre 50.000 e 300.000 apresentando neutrófilos em todas as fases de maturação com predomínio das formas maduras. É comum observar assincronismo de maturação núcleo-citoplasma, bem como eosinofilia e basofilia. A presença de basofilia é quase sempre constante e em certos casos pode ser muito acentuada. A basofilia em condições patológicas só é encontrada em LMC o que facilita o diagnóstico da doença em formas menos claras de LMC (Ganong 1998).

A eritropoiese, formação de hemácias, está sujeita a um controle por “feedback” e pode ser inibida por elevação do número de hemácias na circulação e estimulada pela anemia. Na fase crônica a anemia predominantemente normocítica e normocrômica, normalmente moderada torna-se progressivamente mais severa à medida que a doença evolui. A produção granulocítica se torna mais agressiva prejudicando a proliferação megacariocítica. A trombocitose leve do início da doença passa a ser trombocitopenia, devido à supressão da megacariopoiese pela quimioterapia e o sequestro de plaquetas pelo baço aumentado (Lorenzi 1999).

O mielograma revela uma hiperplasia devido à hiperplasia granulocítica, há um aumento da série megacariocitária com plaquetogênese e uma diminuição da formação de hemácias (série eritróide). Em uma fase mais avançada, nota-se parada de maturação na série branca e na fase blástica há infiltração maior ou menor por blastos muito atípicos. A biópsia é importante para ratificar a hiperplasia e identificar a presença de fibrose, esta podendo chegar a uma mielofibrose em casos de pior diagnóstico. O estudo citogenético da medula óssea deve apresentar o cromossomo Ph em quase todos os casos e em fases mais aceleradas outras anomalias podem ser evidenciadas.

A fosfatase alcalina, presente no citoplasma dos granulócitos maduros se reduz muito ou desaparece completamente. Na LMC o neutrófilo contém pouca atividade de fosfatase alcalina e os neutrófilos maduros normais contêm atividade de

fosfatase alcalina. A identificação de nível baixo ou ausente de fosfatase alcalina pode distinguir a leucocitose acentuada causada pela LMC, das causadas por outras patologias, como na reação leucemóide granulocítica, onde há um aumento evidente da fosfatase alcalina nos neutrófilos maduros.

A dosagem de ácido úrico no sangue e na urina deve estar elevada por excesso de metabolismo protéico (Verrastro 1996).

A vitamina B12 que está ligada a cianocobalamina apresenta níveis séricos elevados refletindo a massa do tecido granulocitopoiético. O tecido granulocitopoiético é responsável pela produção da proteína transcobalamina I, que transporta a cianocobalamina. Na LMC o tecido granulocítico tem seu volume aumentado, o nível de transcobalamina I também é elevado. Enquanto o nível de vitamina B12 reflete a massa do tecido granulocitopoiético presente, a concentração de lisozimas do soro reflete o ritmo de renovação granulocítica, que costuma ser pouco elevado em relação ao número de leucócitos. A dosagem da lactodeidrogenase (LDH) costuma mostrar níveis elevados da enzima no soro e os níveis de histamina nos portadores de LMC são geralmente elevados no plasma e nos leucócitos (Oliveira 1988).

Diagnóstico Diferencial

Em alguns casos de LMC podem surgir dificuldades no diagnóstico da doença. E o diagnóstico diferencial deve ser feito fundamentalmente com as outras síndromes mieloproliferativas. Principalmente a mielofibrose primária que se assemelha muito ao estágio inicial da LMC. A mielofibrose é constituída por uma substituição progressiva do tecido mielóide pelo tecido fibroso. É como se a medula fosse preenchida por um tecido conjuntivo, fazendo com que o paciente comece a produzir sangue fora da medula óssea, no baço e no fígado, ocasionando enormes vísceromegalias. Esse quadro é semelhante ao da LMC, impondo-se o diagnóstico diferencial. Em primeiro lugar o estudo citogenético detecta a ausência do cromossomo Ph, a doença pode evoluir para crise blástica, mas geralmente, não é fatal e por último, observa-se uma lentidão no seu curso comparado com o curso da leucemia (Verrastro 1996).

A leucemia mielóide crônica raramente é diagnosticada em jovens e crianças, mas existe a LMC juvenil, que acomete predominantemente as crianças. A LMC juvenil é uma forma mais agressiva de LMC, a crise blástica ocorre em tempo mais curto e pode ser detectada a ausência do cromossomo Ph, o que constitui pior prognóstico. Se não existe o cromossomo Ph, não há resposta aos inibidores da tirosinaquinase.

Outras doenças mieloproliferativas podem apresentar os mesmos sintomas da LMC, nesses casos o estudo citogenético e molecular são fundamentais para diagnosticar a doença, porém na trombocitemia hemorrágica raras vezes pode se identificar a translocação t(9;22), apresentando discreta leucocitose e esplenomegalia. Nestes casos somente a evolução clínica da doença dará o diagnóstico final.

O hemograma é muito importante para o diagnóstico, até porque, é um dos exames mais pedidos no mundo. Nas reações leucemóides e em qualquer patologia que acometa a medula óssea, há um comprometimento do controle da

hematopoiese. Causando um desarranjo nesse controle, que promove uma liberação para periferia de eritroblastos, leucócitos e plaquetas, que vão aparecer no hemograma, como leucocitose e plaquetose.

Uma outra síndrome mielodisplásica que dificulta o diagnóstico diferencial com LMC, é a leucemia mielomonocítica crônica (LMMC), que se acompanha de monocitose absoluta e displasia das três linhagens hematopoiéticas, neste caso o diferencial é a ausência do cromossomo Ph. Um outro caso é a leucemia neutrofílica crônica, uma rara doença mieloproliferativa caracterizada por evolução insidiosa, leucocitose neutrofílica, com predomínio de neutrófilos maduros, discreta esplenomegalia, fosfatase alcalina pouco elevada e neste caso o cromossomo Ph é identificado, porém o ponto de quebra do cromossomo localiza-se em posição diferente daquele da LMC clássica. Habitualmente não se faz necessário o tratamento dessa leucemia, por ter um curso indolente.

Prognóstico

De acordo com Oliveira (1988), a sobrevida de pacientes não tratados é de 2 a 4 anos. Um estudo realizado por Minot, em 1924, com 52 pacientes não tratados, desde o início dos sintomas, revelou uma sobrevida de 2,4 anos. Existem alguns dados que podem classificar o tipo de risco dos pacientes em grupos de baixo, médio e alto risco. Os casos que têm trombocitopenia muito acentuada, constituem pior prognóstico; já a trombocitose constitui um dado controvertido e aqueles em que a alta porcentagem de células blásticas no sangue tem pior evolução. Outras características hematológicas e clínicas interferem na evolução da doença, assim, leucocitose acima de 100.000, porcentagem alta de segmentados eosinófilos e de basófilos no sangue, idade avançada, esplenomegalia e hepatomegalia volumosas são também indicadores de pior prognóstico. Segundo Lorenzi (1999), novos trabalhos procuraram correlacionar o ponto de quebra na região do cromossomo 22 com o estado evolutivo da LMC. Quando a quebra cromossômica ocorria na região denominada 3' haveria uma maior chance de evolução para agudização, enquanto a sobrevida dos pacientes que apresentam quebra na região cromossômica 5' seria maior que a dos primeiros.

Atualmente, considera-se importante à presença daqueles dados clínico-laboratoriais associados à identificação de anomalias citogenéticas e moleculares. A presença de fibrose medular e de metaplasia revelam o grau de proliferação leucêmica. Todos esses dados têm servido de base para indicar a melhor opção terapêutica .

Terapêutica

A leucemia mielogênica crônica tem evolução lenta e progressiva, piorando constantemente no paciente não tratado, portanto assim que o diagnóstico é feito o paciente deve iniciar o tratamento. No período de 1906 a 1950 o tratamento utilizado foi a radioterapia esplênica, em 1950 foi introduzido o bussulfan (Myleran), um agente alquilante que atua através da formação de ligações covalentes com o DNA impedindo assim a sua replicação, o que promove a queda dos leucócitos e a redução do baço após duas a quatro semanas. O paciente deve ser vigiado quanto à função renal e os exames hematológicos devem ser freqüentes. Outro fármaco utilizado na quimioterapia é a hidroxiuréia, um antimetabólico, que bloqueia ou subverte uma ou mais vias metabólicas envolvidas na síntese de DNA, inibindo assim a atividade da ribonucleotídeo redutase. Com raras exceções, os pacientes respondem bem inicialmente a qualquer das duas drogas, com remissão da doença, voltando a sensação de bem-estar, correção da anemia, da esplenomegalia e baixando o número de leucócitos para níveis normais ou próximos do normal. Com o bussulfan, uma vez obtidos os efeitos iniciais, a droga pode ser suspensa ou administrada em dose mínima de manutenção, o paciente pode ficar sem progressão da doença por muitos meses. Podendo também produzir sérios efeitos colaterais como: fibrose pulmonar difusa e uma síndrome de hiperpigmentação, fraqueza, perda de peso, sintomas gastrointestinais e anemia aplástica. Outra grande preocupação no uso do bussulfan é a lesão ao DNA causada pelo agente alquilante, que pode acelerar as mutações adicionais do clone LMC, aumentando sua agressividade. Por outro lado, a hidroxiuréia, sendo um inibidor enzimático, que interfere na conversão de ribonucleotídeos em desoxirribonucleotídeos. Apresenta os efeitos adversos habituais sendo a depressão da medula óssea significativa, precisa ser administrada continuamente em dose completa, acompanhando o paciente freqüentemente, para monitorizar o efeito da droga.

Apesar do rápido controle inicial da doença com esses agentes citotóxicos, o tratamento não impede a evolução da LMC. Nos pacientes em geral, a doença se agrava cada vez mais à medida que novos clones emergem, se proliferando progressivamente mais anormais (Rapaport 1978).

O mecanismo de ação dos agentes antineoplásicos é resumido em: hormônios; dos quais os mais importantes são os esteróides (glicocorticóides estrogênicos e androgênicos) e fármacos que suprimem a secreção de hormônios ou antagonizam sua ação, e os agentes diversos; que são agentes antineoplásicos.

Os interferons (IFNs) foram descritos pela primeira vez em 1957 por Isaacs e Lindenmann ao demonstrar a existência de uma substância capaz de "INTERFERIR" com o processo de replicação viral. Experiências posteriores demonstraram que a ação antiviral da molécula não era na realidade direta, mas sim que promovia a ativação dos processos metabólicos intracelulares, que por sua vez, eram os que tornavam a célula resistente à ação viral. Foram necessários alguns anos para definir-se que não se devia falar de interferon (IFN) de forma singular já que existiam vários tipos de IFNs, todos caracterizados pelo fato de serem proteínas celulares semelhantes aos hormônios. Experiências sucessivas colocaram em evidência outras ações biológicas dos IFNs, como por exemplo sua ação inibidora do crescimento celular (efeito antiproliferativo), assim como seus múltiplos efeitos reguladores sobre as células, quando se observou que os IFNs afetavam a estrutura, a atividade e diferenciação celular com importantes aplicações clínicas.

Durante os anos sessenta e setenta os pesquisadores centralizaram seus esforços para purificar os interferons e para determinar completamente sua sequência de aminoácidos. Entretanto somente na década dos anos oitenta, quando se conseguiu a clonagem dos genes que codificam a síntese dos interferons humanos e caracterizar sua estrutura molecular, é que se permitiu maior e mais amplo conhecimento de suas atividades biológicas. Sabemos atualmente, que

diversas espécies de células produzem diferentes tipos de interferon, que podem ser diferenciados tanto sob o aspecto químico como aspecto biológico.

Devemos ainda considerar que a síntese do interferon também pode ser induzida por agentes não virais e que a ação antiviral, considerada como paradigma do papel fisiológico do interferon, não é a única ação utilizável na terapêutica. As ações, tais como antiproliferativa e imunorreguladora, são hoje, o centro de interesse da maioria dos investigadores.

No Brasil o interferon α é o agente de eleição no tratamento da LMC após o seu diagnóstico, principalmente pelo seu custo em relação ao STI571, que em outros países pode ser a primeira opção. O interferon α tem reconhecida atividade antiproliferativa e atua como inibidor da proliferação e da diferenciação das células granulocíticas normais e dos precursores da LMC, reaparecendo na medula óssea, células normais sem a presença da anormalidade Ph. Essa remissão citogenética ocorre em aproximadamente 30% dos pacientes e pode ser completa em um terço deles, induzindo uma remissão hematológica completa em 90% dos pacientes. Em 70% dos pacientes que obtêm uma redução das células Ph positivas para menos de 35%, se mantêm em remissão por período superior a 10 anos (Verrastro 1996). Apesar dessa droga permitir um aumento na sobrevida, atrasando o surgimento da transformação aguda, não parece permitir a cura da doença no estado atual dos conhecimentos (Lévy 2000). O tratamento com interferon está indicado para os pacientes que não apresentem contra-indicações (idade avançada, tendência à depressão, problemas cardíacos). Os efeitos colaterais do interferon podem ser graves o suficiente para impedir que 15% dos pacientes façam o seu uso. O interferon, na maioria dos pacientes, inicialmente, induz sintomas semelhantes a um estado de gripe, que diminuem com o uso de acetaminofeno e com a queda dos níveis leucocitários, São efeitos colaterais comuns: febre, cefaléia, perda de peso, artralgia, mialgia e impotência, também são freqüentes manifestações neuropsiquiátricas (perda de memória, depressão), principalmente, em pacientes mais idosos. Os efeitos adversos associados à necessidade de injeção subcutânea

diária tornam este tratamento desconfortável, e apesar da sua superioridade em relação aos agentes citostáticos, o custo do interferon é, pelo menos, 200 vezes maior.

Tem sido tentada a associação do interferon com agentes citostáticos e existem evidências de que a adição de citosina-arabinosídeo aumenta a resposta citogenética e a sobrevida, aumentando também toxicidade, principalmente as relacionadas a neutropenia e a trombocitopenia.

Na fase acelerada a resposta à terapêutica se torna menor e mesmo utilizando-se os agentes citados a remissão da doença é improvável e não impedem a sua evolução.

Na crise blástica, os resultados são ainda piores e os tratamentos recomendados são associações de quimioterápicos mais agressivos semelhantes aos utilizados nas leucemias agudas (Zago *et al.* 2001). A agudização pode ser de dois tipos: linfóide, onde são associados vincristina + prednisona, neste tipo os resultados são superiores, porém transitórios; e mielóide, onde tem sido associado a mitramicina + hidroxiuréia.

Mais recentemente, foi desenvolvido e comercializado o Mesilato de Imatinib (STI-571), um derivado da 2-fenil-amino-pirimidina e inibidor seletivo da BCR-ABL-tirosino-cinase, que induz remissão hematológica e citogenética na LMC, tendo sido aprovado, após estudos de fases I e II, para o uso em doentes de LMC em fase blástica, em fase de transformação ou em fase crônica resistentes ou altamente intolerantes ao interferon. O presente levantamento bibliográfico é uma revisão relacionada a LMC e a protocolos experimentais dessa chamada *alvo-terapia*, assim como doses, toxicidade, seleção de pacientes e possíveis mecanismos de resistência ao Mesilato de Imatinib. Aspectos estes que ainda precisam ser esclarecidos em sua totalidade para que se defina o impacto deste medicamento como agente antileucêmico, isolado ou associado, em termos da sobrevida dos doentes de LMC com ele tratados, comparativamente aos tratamentos estabelecidos (Goldman, 2001).

Em 2001 foi lançado este medicamento, o STI571, que é hoje a maior esperança de cura da LMC. O STI571 é um inibidor da atividade tirosinaquinase do produto gerado pelo gene híbrido BCR-ABL. De todos os medicamentos citados, este tem obtido a melhor remissão citogenética, e o mais importante, a remissão molecular, que é a diminuição do RNA mensageiro BCR-ABL. Como o STI571 age diretamente na inibição da tirosinaquinase. Na leucemia mielogênica crônica, a proteína Abl torna-se superativada devido a uma fusão entre os cromossomos que ocorre durante o desenvolvimento celular sanguíneo. As quinases são enzimas que ativam proteínas nas rotas celulares de sinalização adicionando grupos fosfato a estas proteínas.

A análise da estrutura combinada do STI-571-ABL e os resultados de experimentos bioquímicos adicionais foram surpreendentes, pois revelaram que o STI-571 liga-se apenas à ABL inativa, não reconhecendo a forma ativa da proteína. Os estudos demonstraram que o STI-571 visa a proteína ABL apenas quando uma estrutura-chave da ABL, denominada alça de ativação, é desativada.

A descoberta das diferenças entre as conformações inativas da ABL e da Src pode indicar que formas inativas de outras quinases podem ser distintas. O genoma humano contém centenas de proteínas quinases, das quais as proteínas ABL e Src são apenas dois exemplos. E cada uma destas quinases é um elemento crucial em diferentes circuitos de sinalização, com substratos e sinais de ativação e desativação. Contudo, como todas as quinases catalisam essencialmente a mesma reação química, a preocupação está no fato de que seria muito difícil descobrir pequenas moléculas específicas capazes de desativar uma quinase, sem interferir com outras. O período de seguimento dos pacientes com LMC na fase crônica tratados com Imatinib é ainda muito curto, para se concluir sobre a capacidade deste medicamento em prolongar a sobrevivência dos doentes. Um artigo de revisão alerta para perguntas ainda sem resposta: Como usar o Imatinib em outros esquemas terapêuticos para a LMC em fase crônica? Qual a duração da resposta ao Imatinib, nesta fase, e quais os possíveis efeitos colaterais tardios deste

medicamento? Será o Imatinib efetivo no caso de LMC recém diagnosticada ou o seu uso prejudicará a ação de qualquer outro esquema terapêutico subsequente, com base na Revista Brasileira de Cancerologia, 2002? O tratamento prévio com Imatinib melhora ou prejudica os resultados de transplante de medula óssea alogênico? Já um outro artigo também aponta questões que ainda não podem ser respondidas: Pode o Imatinib induzir remissão molecular prolongada? Pode este medicamento prolongar a sobrevida dos doentes, comparativamente a outros tratamentos medicamentosos? Doentes de LMC podem ser curados pelo Imatinib? Nos pacientes em recaída, as células leucêmicas resistentes ao Imatinib têm a atividade do BCR-ABL restaurada, o que sugere que a oncoproteína quimérica permaneça como um alvo potencial. Experimento sobre a resistência in Vectra já havia mostrado o mecanismo de superexpressão da proteína BCR/ABL intermediado por amplificação gênica, como já se sabia que a resistência ao Imatinib pode ser multifatorial: por superexpressão da proteína BCR/ABL; por amplificação deste oncogene; por Mesilato de Imatinib para tratamento da LMC (INCA, 2003).

Na fase acelerada, os resultados são animadores e na crise blástica são limitados. Apesar de os resultados serem promissores, um maior número de pacientes e tempo de observação são necessários para conhecer a sua correta aplicação clínica. Também se encontra em estudo a combinação deste agente com as outras drogas ativas no tratamento da LMC (Lévy 2000). O tratamento com STI571 está indicado em todos os pacientes que não respondem ao interferon, ou não toleram o interferon e nos pacientes transplantados em recidiva.

Transplante

O transplante de medula óssea (TMO) é até o momento o único método comprovado de cura da LMC. Esse método é capaz de induzir a remissão citogenética e molecular completa, determinando maior sobrevida e cura em aproximadamente 70% dos transplantados. No entanto 30% dos pacientes morrem de alguma complicação durante os primeiros meses depois do transplante.

O transplante está indicado em pacientes que tiveram diagnóstico e tratamento precoce, que são jovens e tenham doador compatível. Os fatores de risco que devem ser avaliados pelos médicos podem ser estipulados por valores de risco que vão de 0 a 2, são eles: o estágio da doença, pacientes que estão na fase crônica tem mais chances de obter sucesso ou risco 0, do que os que estão na fase acelerada, que têm risco 1 e principalmente os que estão na crise blástica, risco 2; a idade, pacientes com menos de 20 anos, tem maiores chances, ou risco 0, paciente com 20 a 40 anos tem risco 1 e pacientes acima de 40 anos têm risco 2; pacientes em que o intervalo entre o diagnóstico e o transplante é menor que 12 meses têm risco 0 e os que têm intervalo superior a 12 meses têm risco 1; e por último deve ser respeitado o sexo do doador, que deve ser preferencialmente masculino para se obter risco 0, as chances são ainda menores se o doador for feminino para receptor masculino, risco 1. Na proporção que se afasta destes parâmetros ideais, a sobrevida diminui e as complicações aumentam e mesmo nas condições ideais, existe um índice de 15% de mortalidade relacionada ao procedimento, que se relaciona à toxicidade do regime de condicionamento e da doença do enxerto contra o hospedeiro. Para se realizar o TMO com doador aparentado e compatível se faz necessário um regime preparativo, empregando-se altas doses de bussulfano e ciclofosfamida. Depois, a medula óssea ou células do sangue periférico do doador, são aplicados por via venosa, e o paciente recebe tratamento preventivo contra infecção, profilaxia da doença do enxerto contra o hospedeiro e suporte nutricional. As chances de recidiva em cinco anos são de 20 a 30%.

No TMO entre não aparentados, o índice de mortalidade é ainda maior, devido ao regime de condicionamento, que precisa ser mais agressivo. São combinadas

irradiação corporal total e ciclofosfamida e os relacionados à prevenção de infecção por citomegalovírus são maiores (Zago *et al.* 2001).

A partir do momento em que é feito o diagnóstico da LMC deve-se tomar uma decisão. Essa decisão é tomada de acordo com as características do paciente, analisando-se todos os fatores de risco citados anteriormente. Caso esse paciente tenha sido enquadrado em condições ideais de ser transplantado e tenha sido identificado um doador compatível, a decisão de se fazer o transplante deve ser rápida, ele deve ser monitorado, recebendo medicações que não comprometam o transplante (hidroxiuréia, STI571 ou combinação) e deve ser feito o transplante o quanto antes. Em pacientes que têm condições para o transplante, mas estão aguardando um doador, estão no registro, também deve se aplicar uma terapêutica que não comprometa o futuro transplante. Aqueles que estão fora da idade ou não têm condições clínicas para o transplante, devem ser inseridos em estudos com o tratamento com interferon ou STI571, ou combinação entre os dois fármacos, também pode ser tentado um transplante autólogo, que é o autotransplante, após a supressão das células Ph do paciente e no material colhido do próprio paciente ele recebe transplante do seu material tratado *in vitro*. Estes pacientes devem ficar sob estudos, pois faculdades do mundo todo, inclusive do Brasil estão pesquisando fármacos e buscando de forma desenfreada a cura da LMC.

Nos pacientes que já foram transplantados ou tratados, seja com interferon ou com STI571, existem chances de recaída da doença e esses pacientes devem ser monitorados. Monitoramento de doença residual mínima, é feito principalmente pelo estudo molecular, calculando-se o número de transcritos, se este número for significativo, mesmo que o paciente não apresente nenhum sintoma, o médico sabe que ele terá uma recidiva e o paciente já deve ser tratado com interferon ou com STI571. Também deve ser feito o monitoramento clínico, hematológico e citogenético.

Desde 2001, com o advento do novo fármaco STI571, o número de transplantes diminuiu drasticamente em todo o mundo, na França caiu de 2000 para

menos de 200, vários pacientes, mesmo os que têm doadores compatíveis, decidem não fazer o transplante, aguardando a resposta que vão ter com o uso desse fármaco. No Brasil esse não é o fármaco de primeira escolha até pelo alto custo do medicamento. E o número de doadores no Brasil, ainda é pequeno o que limita o número de transplantes (INCA 2003).

Além disso a possibilidade de se encontrar um doador relacionado é pequena - aproximadamente 35% dos pacientes têm irmãos que podem doar. Devido à redução da família brasileira a tendência é diminuir mais ainda esta expectativa. A alternativa existente é a realização do transplante autólogo, que também tem sido usado (Verrastro 1996). Outra alternativa, em que se deposita grande esperança, é o transplante de células tronco-hematopoiéticas, armazenadas em um Banco de Sangue de Células de Cordão Umbilical e Placentário. Foi criado o Registro Nacional de Doadores Voluntários de Medula Óssea - REDOME - cujo objetivo é cadastrar número significativo de Doadores Tipados para HLA em um Banco de Dados, para atender a demanda de pacientes. A realização do plano de captação de doadores voluntários está se fazendo em campanhas de conscientização da população e credenciamento de Laboratórios de Imunogenética no País. Para que se realize um transplante de medula é necessário que haja uma total compatibilidade tecidual entre doador e receptor. Caso contrário, a medula será rejeitada. Esta compatibilidade tecidual é determinada por um conjunto de genes localizados no cromossomo 6. Por isso, devem ser iguais entre doador e receptor. Esta análise é realizada em testes laboratoriais específicos, a partir de amostras de sangue do doador e receptor, chamados de exames de histocompatibilidade (HLA). Este registro possibilita o intercâmbio de possíveis doadores não relacionados entre várias unidades transplantadoras nacionais, através de centros autorizados pelo Ministério da Saúde, avaliados pelo INCA e também da interrelação com os Registros de Centros Internacionais. Apesar de estar apenas iniciando o programa, já se conta com uma infra-estrutura facilitadora e resultados animadores, em termos estatísticos, com nove mil doadores inscritos. A chance de se encontrar um doador

compatível varia muito, de acordo com a frequência do HLA do paciente. Em outras palavras, se o paciente tiver antígenos HLA muito comuns, será fácil encontrar um doador. Estima-se que essa chance possa variar tanto quanto de um por mil até um por milhão. Está planejado que em cinco anos se possa contar com cinquenta mil doadores cadastrados. A criação de um Banco de Sangue de Células do Cordão Umbilical e Placentário também possibilitará, em curto prazo, contribuir para a solução da deficiência de doador não relacionado, integrando também o registro existente no REDOME .

Já é possível se antecipar à necessidade de um transplante de medula óssea, no dia do nascimento, congelando o sangue do cordão umbilical. Este sangue contém todas as células sanguíneas, inclusive as células-tronco, que podem essencialmente, gerar quaisquer tecidos do organismo. Até hoje a maior parte da população descarta este sangue após o parto. Na hora do parto o material é coletado e levado para um laboratório, onde é processado e congelado podendo ser armazenado por décadas. Os chamados bancos de cordão umbilical, já são uma realidade em países da Europa, nos Estados Unidos e também no Brasil. No campus da Universidade do Rio de Janeiro, desde 2001, está armazenado o sangue de aproximadamente 300 cordões. O hospital Albert Einstein, em São Paulo, também faz o congelamento de cordões. Atualmente, a única possibilidade de aplicação dessas células-tronco retiradas do cordão umbilical é nos casos de leucemia (Redome 2003).

Doação de Medula Óssea e Sangue de Cordão Umbilical

O doador se cadastra e suas características genéticas vão para o banco de doadores. Se entre os milhares de pacientes houver um que seja compatível, ele será convidado a fazer a doação. Por isso, estão sendo organizados Bancos de Doadores de Medula Óssea, cuja função é cadastrar pessoas dispostas a doar. Os registros mundiais de doadores de medula óssea hoje já têm cerca de 7.000.000 de doadores potenciais. Pode parecer muito, mas não é. A situação é muito tensa para a maioria das dezenas de milhares de pacientes em busca de um doador. Mesmo entre membros de uma mesma família, com a genética favorecendo.

Estima-se que a compatibilidade entre doadores e receptores seja por volta de 35% entre doadores parentes e de 0,1% entre pessoas não aparentadas. A compatibilidade é medida pela semelhança de antígenos entre doador e receptor. Procura-se um doador compatível num Banco de Medula Óssea. O Banco necessita de um número elevado de voluntários para aumentar a possibilidade de encontrar um doador compatível.

O próximo passo é ter certeza de que ele quer fazer a doação. Ele passa por um exame clínico para certificar seu bom estado de saúde. Não há nenhuma exigência quanto a mudanças de hábitos de vida, de trabalho ou de alimentação. Os doadores passam por uma pequena cirurgia de aproximadamente 90 minutos, fazendo-se necessária a internação do doador por 24 horas. Os riscos são poucos e relacionados a um procedimento cirúrgico que necessita de anestesia geral, sendo retirada do doador a quantidade de medula óssea necessária (menos de 10%), consiste de 4 a 8 punções na região pélvica posterior para aspiração da medula. Dentro de poucas semanas, a medula óssea do doador estará inteiramente recuperada.

Os riscos são praticamente inexistentes, uma avaliação pré-operatória detalhada avalia as condições clínicas e cardiovasculares do doador visando a orientar a equipe anestésica envolvida no procedimento operatório., até hoje não há relato de nenhum acidente grave devido a este procedimento. Os doadores costumam relatar um pouco de dor no local da punção.

O sangue do cordão e da placenta está sendo usado para tratar pacientes portadores de leucemia e de outras doenças genéticas e auto-imunes que necessitam de um transplante de medula óssea e que não têm doador compatível. Atualmente, há no Brasil pelo menos 1.500 pessoas nessa situação cadastradas em uma fila de espera do Redome (Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea).

Além de representar uma opção para quem não tem doador compatível, o uso das células-tronco de cordão umbilical reduz em até 50% as chances de rejeição, de acordo com os médicos.

A desvantagem é que esse tipo de transplante só pode ser feito em crianças ou adultos que pesem até 50 kg. Segundo Carlos Alberto Moreira Filho, 50, coordenador do Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital Albert Einstein, acima desse peso, a quantidade de células fornecida pelo cordão torna-se insuficiente para reconstituir a medula doente. Ele afirma que estão sendo feitas pesquisas experimentais com objetivo de multiplicar em laboratório o número de células-tronco antes da transferência, o que, em tese, possibilitaria o transplante em pessoas acima de 50 kg.

Outra opção seria a utilização de dois cordões compatíveis em um mesmo indivíduo. Acontece que ainda não há no país uma grande quantidade de células armazenadas, o que dificulta a localização de doadores compatíveis que não sejam parentes. Para Marco Antonio Zago, 56, superintendente do hemocentro do HC de Ribeirão Preto, seriam necessárias pelo menos 12 mil amostras de sangue de cordão umbilical para que o transplante de células de pessoas não-aparentadas fosse viável no país. O problema, porém, não é falta de doadores de cordão umbilical, mas sim a inexistência de um programa de saúde pública que financie esse tipo de transplante.

Segundo Luiz Fernando Bouças, coordenador do banco de sangue de cordão umbilical do Inca, os transplantes feitos até agora no Brasil utilizaram células de cordão umbilical obtidas no exterior ou vindas de um bebê da família do doente, geralmente o irmão. A compatibilidade acontece em 25% dos casos.

Cada amostra de sangue de cordão umbilical comprada no exterior custa em torno de US\$ 18 mil, conforme o hematologista Nelson Hamerschlak, superintendente do Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital Albert Einstein. Segundo os médicos, as gestantes geralmente aceitam doar o cordão umbilical por uma questão humanitária.

A doação do cordão umbilical é bem simples. Após o nascimento do bebê, o sangue do cordão é extraído e, se aprovado nos testes, é congelado em tanques de nitrogênio líquido (INCA 2003).

Considerações Finais

A leucemia mielóide crônica, desde a sua descrição, era inexoravelmente fatal. Estando os pacientes fadados aos tratamentos pouco esperançosos e extremamente incômodos.

A expectativa de vida dos portadores de LMC hoje é muito maior, devido aos grandes avanços feitos na terapêutica e no diagnóstico. Os estudos citogenéticos e moleculares permitem um diagnóstico preciso, o que é fundamental para o sucesso da terapêutica.

A LMC foi uma das primeiras doenças onde, o reconhecimento de um gene híbrido, que é o rearranjo BCR-ABL, leva a uma proliferação celular com o aparecimento da LMC. Até pouco tempo atrás a única chance de cura era o transplante de medula óssea. Hoje também pode ser feito o transplante de sangue do cordão umbilical.

Recentemente foi lançado um fármaco muito promissor o STI571, uma terapia inteligente que atua sobre o rearranjo BCR-ABL, inibindo a atividade do produto desse rearranjo, que é a tirosinaquinase. Este já está sendo usado, mas infelizmente, no Brasil, não é a primeira linha de tratamento, até por ser um medicamento de alto custo.

Cabe ao médico esclarecer ao paciente as abordagens do tratamento, com suas características, riscos e benefícios. Médico e paciente devem tomar decisões, que são difíceis de serem tomadas, como por exemplo, transplantar ou não um paciente, na vigência de novos fármacos, que apesar de estarem em fase de estudo, vem obtendo uma ótima resposta e parece ser a grande chance de cura.

O mais importante é saber que existem alternativas cada vez mais promissoras, apesar de onerosas, o que é um outro grande obstáculo a ser enfrentado pelos leucêmicos.

Uma outra barreira é a falta de doadores, que deve ser reforçada no Brasil, fazendo-se necessário a integração da população na luta, pela cura, não só da LMC, mas de todas as enfermidades que podem ser curadas através de transplantes.

Referências Bibliográficas:

GANONG, William F. *Fisiologia Médica*. In: *Líquidos Corporais Circulantes*. 17^a ed, Prentice Hall, 1988. 364p.

GOLDMAN, J. *Implications of Imatinib mesylate for hematopoietic stem cell transplantation*. Sernim Hematol, 2001.

GRIFFITHS, Anthony J. F., GELBART, William M., MILLER, Jeffrey H., LEWONTIN, Richard C. *Genética Moderna*. In: *Regulação do Número de Células: Células Normais e Células Cancerosas*. 1ª ed, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2001.

INCA – Instituto Nacional de Câncer. Disponível em:

<http://www.inca.org.br/rbc/n_48/v03/pdf/revisao4.pdf>. Acesso em 2 junho 2003.

LORENZI, Therezinha F. *Manual de Hematologia: propedêutica e clínica*. In: *Síndromes Mieloproliferativas*. 2ª ed, São Paulo, Medsi, 1999. p. 356-372.

LÉVY, J. P. *Hematologia*. 9ª ed, Rio de Janeiro, Medsi, 2000. p. 268-271.

MARINHO, H. Monteiro. *Hematologia*. In: MARTINS, J. M. *Leucemia Mielóide Crônica*. São Paulo, Sarvier, 1984. p. 148-150.

OLIVEIRA, Halley Pacheco. *Hematologia clínica*. In: *As Leucemias Crônicas*. 3ª ed, Rio de Janeiro, Atheneu, 1988. p. 315-323.

RANG, H. P., DALE, M. M., RITTER, J. M. *Farmacologia*. 4ª ed, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2001. p. 563-574.

RAPAPPORT, Samuel I. *Hematologia: introdução*. 2ª ed, Roca, 1978. p. 198-205.

REDOME – Registro nacional de doadores de medula óssea. Disponível em:

<<http://www.hse.rj.saúde.gov.br/revista/redome>>. Acesso em 06 maio 2003.

VERRASTRO, T. *Fundamentos de Morfologia, Fisiologia, Patologia e Clínica*. 1ª ed, São Paulo, SP, Atheneu, 1996. p. 121-127.

ZAGO, M. A; FALCÃO, R. P; PASQUINI, R. *Hematologia: fundamentos e prática*. Atheneu, 2001. p. 540-547.