



Centro Universitário de Brasília
Faculdade de Ciência da Educação e Saúde
Graduação em Biomedicina

JOSÉ FRANCINALDO COELHO BEZERRA

**LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA: ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS,
DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado em forma de artigo científico com requisito bacharel em Biomedicina do CEUB, sob orientação do Prof. Msc. Luís Eduardo Santos Barros.

BRASÍLIA
2021

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus, que me proporcionou a sabedoria de compreender qual carreira seguir, para assim mudar a minha história de vida. Em segundo, a minha esposa que sempre esteve ao meu lado desde a primeira decisão pela biomedicina, compreendendo assim todos os horários de estudos durante o curso e aos meus pais, em nome de minha família, que sempre derramaram sua benção na minha vida e na minha carreira profissional.

Em terceiro lugar o meu orientador, amigo e colega de trabalho Luis Eduardo Santos Barros, que sempre esteve comigo desde a decisão do tema de Pibic até a decisão de mudança de tema do TCC, a todo momento me estimulando e me direcionando na construção deste trabalho. Assim recebi todo apoio, força e determinação para conclusão da pesquisa, além do grande exemplo profissional no dia a dia. Também agradeço a Alessandra Miranda Cunha que representa os alunos que comigo participaram no decorrer desse trabalho com suas dicas e auxílios.

Agradeço ainda aos profissionais Alex e a Biomédica Eliane, em nome de todos os amigos e colegas de trabalho por onde passei até chegar ao CEUB. Demonstro profundo agradecimento à professora Fernanda Costa Vinhaes de Lima e ao Marcelo Henrique Ramos Teotonio pela oportunidade que recebi de estar em uma empresa que me possibilitou realizar um sonho. Agradeço também aos membros atuais e que passaram pela equipe de trabalho do laboratório escola do Ceub: Bianca Fiche, Edylaine Castro, Julian Burjaque, Karine Oliveira, Rafael Lara, Rodrigo Henrique, Thaianne Cruz, Thomas, Welber Afonso e Yunaisi Fernandez pela paciência, compreensão e grande exemplo desde o início do desabrochar do meu curso.

Por fim, agradeço imensamente ao Centro Universitário de Brasília, Faculdade FACES, em nome da Diretora profa. Dalva Guimarães dos Reis e toda a coordenação e professores do curso de Biomedicina, representados pela profa. Vanessa Carvalho Moreira, a qual demonstro aqui todo agradecimento e estima, por toda paciência, carisma, sabedoria e direcionamento, além de ter me proporcionado a oportunidade de aprender com grande ênfase em um local com elevada qualidade de ensino.

LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA: ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

José Francinaldo Coelho Bezerra¹
Luís Eduardo Santos Barros²

RESUMO

A Leucemia Mieloide Crônica é originada a partir de uma translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22, formando o cromossomo Filadélfia (Ph). Dentre todas as leucemias, a LMC corresponde de 15% a 20%, com incidência de um a dois casos para cada 100 mil indivíduos. O objetivo deste trabalho é dissertar sobre a fisiopatologia da doença, a partir de uma revisão narrativa da literatura sobre o tema. Para isso, foram utilizados artigos de 2005 a 2021. O diagnóstico ocorre a partir de exames rotineiros, já que, na fase crônica, os pacientes são assintomáticos. Com o avanço do tratamento, os Inibidores de Tirosino Quinase passaram a ser utilizados, mudando o curso clínico e a sobrevida dos pacientes. Com base nisso, foram apresentadas as principais repercussões da enfermidade, com a finalidade de proporcionar aos profissionais biomédicos e demais profissionais que atuam na área diagnóstica uma maior compreensão acerca da patologia.

Palavras-chave: Leucemia Mielóide Crônica. Doenças Mieloproliferativas Crônicas. Cromossomo Ph.

CHRONIC MYELOID LEUKEMIA: PHYSIOPATHOLOGICAL ASPECTS, DIAGNOSIS AND TREATMENT

ABSTRACT

Chronic myeloid leukemia originated from a reciprocal translocation between chromosomes 9 and 22, creating the Philadelphia chromosome (Ph). Among all types of leukemias, CML corresponds to 15% to 20%, with incidence of one to two cases for every 100,000 individuals. The aim of this project is to discourse about the disease's pathophysiology, based on a narrative literature review on the subject. For that, articles from 2005 to 2021 were used. The diagnosis is given based on routine exams, since the patients in the chronic phase are asymptomatic. With the advances in treatment, Tyrosine Kinase inhibitors started to be used, changing the clinical course and patient's survival rate. Based on that, the main repercussions of the disease were presented for the purpose of providing a better comprehension about the pathology to bio doctors and other professionals that work in the diagnostic area.

Keywords: Chronic myeloid leukemia. Chronic myeloproliferative diseases. Chromosome Ph.

¹José Francinaldo Coelho Bezerra - Aluno do Curso de Bacharelado em Biomedicina – UniCEUB.

²Luís Eduardo Santos Barros - Professor da Faculdade de Ciências da Saúde do Curso de Bacharelado em Biomedicina – FACES/UniCEUB.

1 INTRODUÇÃO

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é originada a partir de uma translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22 formando o cromossomo Filadélfia (Ph). Tal alteração acarretará em uma proliferação clonal de células progenitoras hematopoéticas pluripotentes, com consequente estímulo autônomo da hematopoese, proporcionando a expansão de células de linhagem mielóide. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), clinicamente e laboratorialmente a doença é dividida em três fases distintas, sendo elas: crônica (FC), transformação ou acelerada (FT) e aguda ou blástica (FB) (SILVESTRE; MACHADO, 2018).

A enfermidade foi descrita pela primeira vez em 1960 na cidade da Filadélfia por dois pesquisadores Nowell e Hungerford que encontraram nas células de pacientes um cromossomo anômalo, presente em aproximadamente 95% dos casos da doença, que posteriormente em 1973, Rowel mostrou que se tratava uma translocação recíproca entre o cromossomo 9 e 22 t (9; 22) (q34; q11), o qual foi denominado como cromossomo Filadélfia, nome dado em homenagem à cidade em que viviam os pesquisadores (BOLLMANN; GIGLIO, 2011; SANTOS, 2013).

O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima para cada ano do triênio entre 2020 e 2022, uma incidência de 5.920 diagnósticos de leucemias em indivíduos do sexo masculino e 4.890 em pessoas do sexo feminino, sendo 5,67 novos casos a cada 100 mil homens e 4,56 para cada 100 mil mulheres. Dentre todas as leucemias, a LMC corresponde de 15% a 20%, com incidência de uma a dois casos para cada 100 mil indivíduos. Ela é diagnosticada com maior frequência em pessoas com idade superior a 55 anos, com predominância em pessoas do sexo masculino, além do mais, a sua incidência tende a aumentar de acordo com o avanço da idade (BRASIL, 2021).

Embora a enfermidade ainda não tenha etiologia conhecida, diversos fatores têm sido associados ao desenvolvimento da LMC, dentre os quais estão: exposições à radiação ionizante e a produtos químicos como o benzeno e agentes alquilantes, tais exposições podem estar associadas ao aumento da incidência de acordo com o avançar da idade. Não obstante a ocorrência da leucemia seja descrita entre indivíduos aparentados, não há evidências de herança genética descritas até então que leva a suposição de uma maior predisposição relacionada à hereditariedade (SANTOS; NETO, 2013; BERGANTINI *et al.*, 2017).

A partir do surgimento da anormalidade citogenética, é observado então um rearranjo gênico (BCR-ABL) (BCR-breakpoint cluster region/ABL-Abelson murine leukemia), que transcreve um RNAm codificante de uma proteína quimérica tirosina-quinase de tamanho 210kD (p210 BCR/ABL). Essa proteína causa a ativação

constitutiva da sinalização mitogênica, o que causa a redução da apoptose e redução das células do estroma (FIGUEIREDO *et al.*, 2011).

A proteína modificada na região ABL ativada é responsável pelo desenvolvimento da LMC. Essa alteração causa proliferação celular, evasão da apoptose e desregulação da adesão celular, havendo assim uma liberação antecipada das células mielóides imaturas para o sangue periférico. Além do mais, também é responsável por causar estímulo para angiogênese e uma maior instabilidade genética, o que por sua vez poderá causar a progressão da doença (BOLLMANN; GIGLIO, 2011).

A LMC tem início na medula óssea (MO) e é responsável por originar a formação de uma linhagem celular eritroleucêmica (anômala), denominada K562, a qual é observada tanto nos indivíduos portadores de LMC típica, quanto LMC atípica, sendo estes os doentes que apresentam o cromossomo Ph negativo. Além do mais, a patogênese da doença é mediada também a partir de diversas vias de sinalização, que podem ser ativadas por conteúdos transportados por microvesículas (miRNA) (ZHANG *et al.*, 2016).

A realização de um diagnóstico precoce é de grande importância na LMC, pois aumenta a chance de cura do paciente e quando realizado na fase crônica, o indivíduo tende a apresentar uma maior sobrevida livre da doença. O rastreamento é realizado com base nas alterações quantitativas observadas no hemograma, tais como: leucocitose, trombocitose, desvio à esquerda geralmente não escalonado com presença de blastos e basofilia. Sinais e sintomas associados à leucemia como: esplenomegalia, emagrecimento e sudorese noturna, embora não sejam específicos, auxiliam no levantamento da hipótese diagnóstica. Ademais, o diagnóstico tem apoio de outras técnicas, dentre as quais estão: Hibridização in-situ de Fluorescência (FISH) e a Reação da Cadeia de Polimerase em Tempo Real (RT-PCR) (SOUZA *et al.*, 2013).

O tratamento tem início logo após a realização do diagnóstico e tem como base a utilização de medicamentos antineoplásicos, denominados Inibidores Tirocino Quinase (ITK). Dentro deste grupo, está o mesilato de imatinibe, um ITK de primeira geração que é capaz de inibir o BCR-ABL 1, com conseqüente redução na proliferação celular na medula óssea. Estes medicamentos compõem a primeira linha de tratamento nos pacientes diagnosticados na fase crônica da doença e que possuem idade inferior a 50 anos. O dasatinibe e o nilotinibe, ITK's de segunda geração, tem um potencial inibitório da família das quinases maior que os inibidores de primeira geração, portanto são utilizados em pacientes que apresentaram resistência com a primeira linha de tratamento (LOPES; ABREU, 2009; FUNKE *et al.*, 2010).

Um outro grupo de medicamentos utilizados para o tratamento são os ITK's de terceira geração, sendo estes: bosutinibe e ponatinibe. De maneira geral, estes medicamentos são utilizados nos pacientes que apresentaram resistência ou intolerância

às terapias anteriores realizadas com outras classes de inibidores, além do mais, estes podem ser administrados em pacientes adultos em qualquer uma das fases: crônica, acelerada ou blástica (AZEVEDO *et al.*, 2017).

Outra modalidade terapêutica para a LMC é o Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH), que tanto no Brasil, quanto em outros países que estão em processo de desenvolvimento ainda é considerado como primeira escolha de tratamento, em pacientes pediátricos por não terem concessão do uso do imatinibe, pacientes que não tenham acesso a medicação por questão econômica e jovens que consigam um doador HLA compatível (FUNKE *et al.*, 2010).

Desta forma o objetivo deste trabalho é apresentar a fisiopatologia da Leucemia Mieloide Crônica, com base em alterações moleculares associadas à patogênese da doença, assim como o seu respectivo diagnóstico clínico, laboratorial e tratamento.

2 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura sobre o tema Leucemia Mielóide Crônica. A revisão narrativa é o primeiro passo para construção de um conhecimento científico, podendo apresentar novas teorias que surgem com esta análise. A revisão tem como objetivo descrever a arte e estado de determinado assunto de forma específica, demonstrando uma análise teórica. Este tipo de revisão não fornece uma metodologia para realização de busca das referências teóricas, pois não são utilizados critérios de seleção dos trabalhos citados na pesquisa. Conclui-se que a revisão narrativa basicamente é uma análise da literatura a qual realizada a interpretação contendo análise crítica dos pesquisadores (BOTELHO, 2011).

Foram feitas buscas de artigos científicos, utilizando as bases de dados: PubMed e BVS (Biblioteca Virtual Regional em Saúde), Ebscohost, Web of Science e portal de buscas do Google Acadêmico, além de jornais, revistas e livros. Este trabalho foi realizado no ano de 2020 e primeiro semestre de 2021. Para a busca dos artigos, foram utilizadas as palavras-chave: “Leucemia Mieloide Crônica”, “Cromossomo Ph”, “Doenças Mieloproliferativas Crônicas”, “Microvesículas”, “BCR/ABL”, “Inibidores de Tirosino-Quinase” e “Micro-RNA’s”. “Chronic Myeloid Leukemia”, “Ph Chromosome”, “Chronic Myeloproliferative Diseases”, “Microvesicles”, “BCR/ABL”, “Tyrosine Kinase Inhibitors” and “Micro-RNA's”. Após a pesquisa, foram selecionados artigos publicados entre os anos 2005 e 2021, em inglês, português ou espanhol.

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 Fisiopatologia da Leucemia Mieloide Crônica

A partir de uma única célula progenitora, localizada na MO, observa-se a iniciação, a mutação que leva ao surgimento da neoplasia. Desde então, a lesão celular inicial provocada por fatores ambientais, embora existam mecanismos regulatórios do ciclo celular, ação de metiltransferases, dentre outros, eventos epigenéticos permitem a progressão das células transformadas (LAGO; PETRONI, 2017).

A alteração molecular que acompanha a LMC é uma transferência do oncogene ABL do locus 9q11 e BCR em 22q11 que origina o gene híbrido BCR-ABL, formando assim o cromossomo Ph (SANTOS; NETO, 2013). Essa fusão resulta em uma expressão da proteína p210, sendo ela uma TK, que têm papel central na patogênese da LMC (BRASIL, 2021). As quinases, de maneira geral, são enzimas que em situações normais, são responsáveis pela fosforilação de proteínas por meio da transferência de um grupo fosforila de ATP e que estão também envolvidas no controle de mecanismos de comunicação intracelulares, assim como na transdução de sinais (SILVA, 2009). A partir da sobreposição dos genes por sua vez, será observado a ativação de células progenitoras da medula óssea através do metabolismo ativada pela TK, o que leva a um processo de hematopoese exacerbada pela desregulação da transdução de sinal e do ciclo celular (GASPAR *et al.*, 2016).

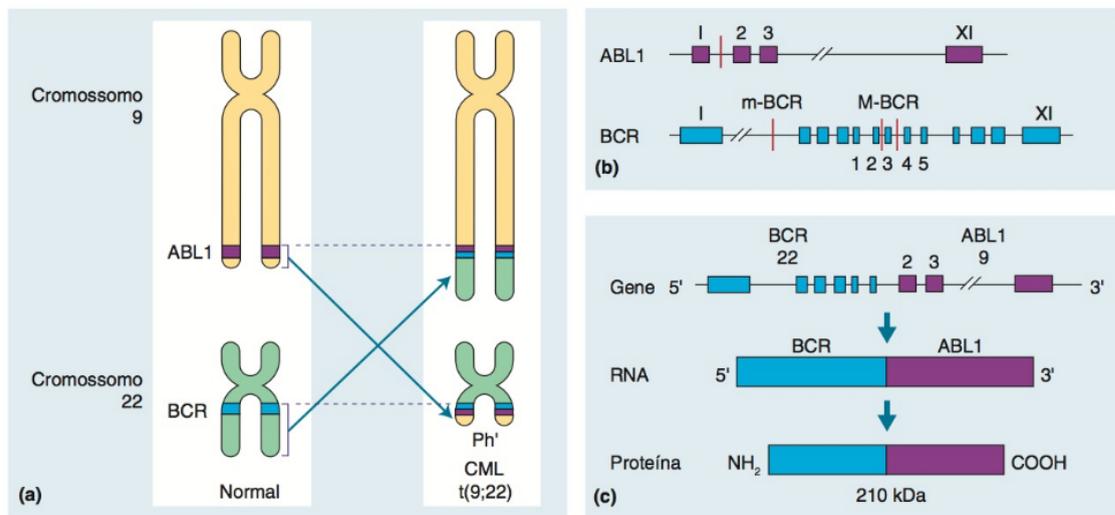
No BCR os pontos de quebra são diferentes entre si, que depende de cada locus para produzir uma resposta e conseqüentemente a transcrição e codificação de diferentes proteínas: p190, p210 e p230, as quais provocam o desenvolvimento do fenótipo maligno da doença e a proliferação celular. Por outro lado, o gene ABL, tem como função, através da p145, manter a homeostase do organismo regulando a tirosina quinase (LAGO; PETRONI, 2017).

A patogênese molecular explica algumas características da doença, no entanto, alguns pontos permanecem sem explicação, a exemplo da lesão que ocorre predominantemente em células-tronco hematopoéticas, as quais por sua vez originará um comprometimento do compartimento mieloide. Os eventos genéticos que resultam em progressão para crise blástica ainda não foram totalmente elucidados, além do mais, pode ser observado outras alterações citogenéticas além do cromossomo Ph em pelo menos metade dos pacientes diagnosticados com a doença, o que contribui para o avanço da doença (SANTOS; NETO, 2013).

A figura 1 apresenta a formação do cromossomo Ph: (a) A translocação ocorre com fragmento do braço longo do cromossomo 22 para o cromossomo 9 em seu braço

longo, já a translocação recíproca o cromossomo 9 passa um fragmento de sua braço longo para o cromossomo 22 formando o cromossomo Ph, o que por sua vez traz parte do gene ABL1 para região BCR do cromossomo 22 e o BCR com parte do seu gene em justaposição a remanescente do ABL no cromossomo 9. (b) A ruptura entre os éxons 1 e 2 no ABL1. No BCR o ponto de ruptura ocorre em um de dois pontos na região do principal grupo de ruptura (M-BCR) na LMC. (c) Iniciando uma proteína de fusão, de 210 kDa, derivada da fusão BCR-ABL1 (HOFFBRAND; MOSS, 2018).

Figura 1 - O cromossomo Filadélfia (Ph)



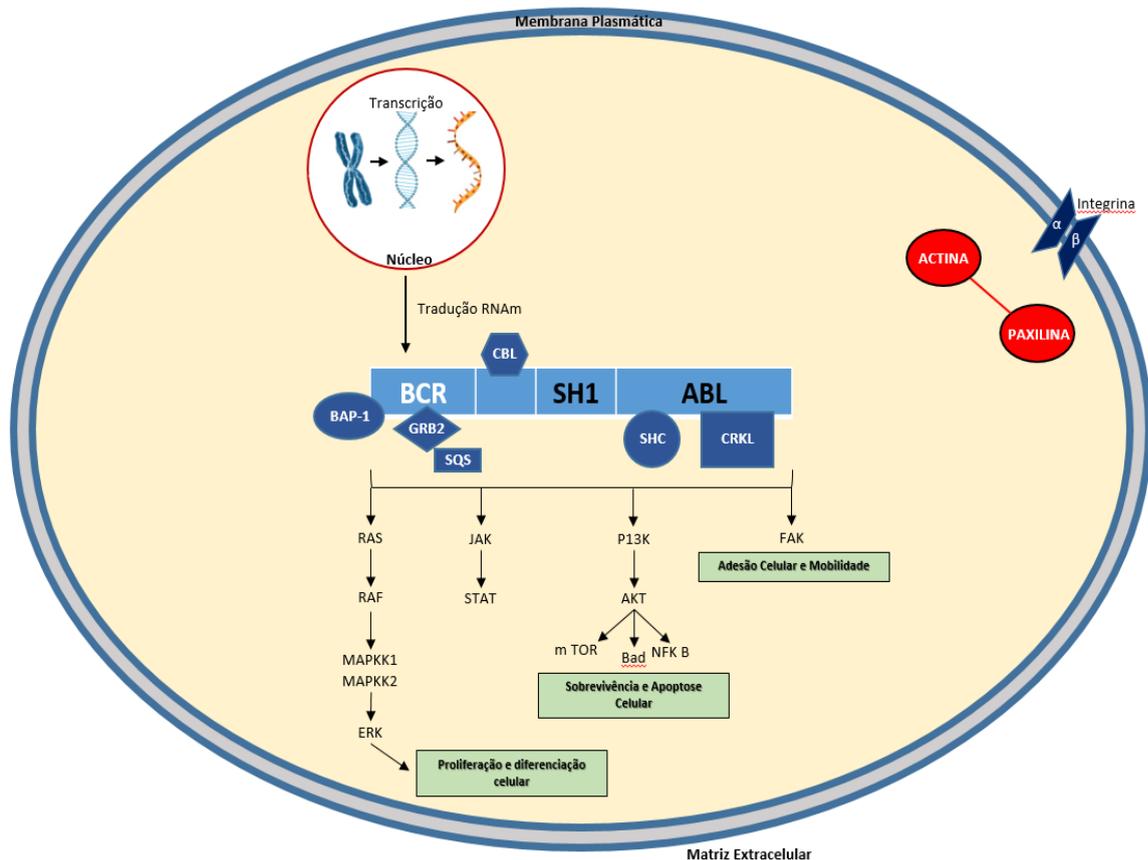
Fonte: Hoffbrand; Moss, (2018).

Embora grande parte dos indivíduos diagnosticados com a LMC apresentem o cromossomo Ph positivo, uma pequena porcentagem, aproximadamente 5% apresentam uma forma atípica da doença (LMCa), com Ph negativo, sem a expressão do bcr-abl. Nestes casos, a enfermidade se apresenta de forma mais agressiva, visto que uma maior quantidade de pacientes com este diagnóstico apresentam transformação para Leucemia Mieloide Aguda, quando comparados com os portadores da forma clássica. Acredita-se que pelo curso da doença, os enfermos apresentam uma sobrevida após o diagnóstico de aproximadamente dois anos. Laboratorialmente a doença se diferencia da forma clássica por apresentar leucocitose com disgranulopoiese e sinais de displasia, não é comum a contagem elevada de basófilos (FERREIRA, A.; FERREIRA, K.; CARDOSO, 2020).

As vias de sinalização influenciadas pela atividade da TK é a principal alteração para caracterizar a LMC (Figura 2). Tal modificação inclui o aumento da proliferação celular em decorrência da mutação no gene BCR-ABL, que por sua vez estimula a transdução de sinal nas diversas vias (RAS, STAT, AKT, dentre outras), e também como consequência leva a diminuição da apoptose e da adesão celular, desta maneira, observa-se a liberação

antecipada, ou seja, prematura de células mielóides para o sangue periférico, que leva as alterações quantitativas observadas no hemograma (BOLLMANN; GIGLIO, 2011).

Figura 2 - Esquema das principais Vias de Sinalização: Transformação celular na LMC e demonstração da ativação de vias de sinalização intracelular.



Fonte: Elaborada pelo autor.

3.2 RNAmi e Leucemia Mielóide Crônica

Recentemente foi descoberto que a comunicação intercelular entre células leucêmicas e células-tronco é realizada através de microvesículas, as quais são liberadas por células da linhagem leucêmica K562 (K562-MVs). Estas microvesículas contêm miRNA de BCR-ABL1, o que leva em alguns casos ao aumento da expressão de BCR-ABL1 (ZHANG *et al.*, 2016). As microvesículas, também chamadas de micropartículas ou exossomos, são liberadas por células cancerígenas e influenciam ao decorrer da mutação na medula, transferindo de forma horizontal moléculas ativas onde essas células logo chegaram à circulação. Nos indivíduos portadores da LMC, tais moléculas provocam mudanças na regulação gênica, transdução de sinal, migração e adesão de células

tumorais às células endoteliais e estimulam o processo de angiogênese (FU *et al.*, 2017). É possível observar que a presença das microvesículas ativam a via oncogênica e resistência a quimioterápicos, através do carregamento de miRNA's, e podem induzir a secreção de fatores de crescimento (TGF- β 1) que promovem proliferação celular (FU *et al.*, 2017; MAIA *et al.*, 2018).

Os miRNAs estão entre as moléculas carregadas por microvesículas, sendo estes, um RNA de fita simples, que contém entre 19 e 25 nucleotídeos que não codificam proteínas, mas que são reguladores pós-transcricionais da expressão gênica. Eles exercem seus efeitos regulatórios ligando-se a regiões específicas em genes alvo, realizando dessa forma a redução ou a superexpressão de proteínas. Desta maneira, é possível a observação de vários miRNAs, que quando apresentam uma baixa ou alta expressão levam a diversas repercussões observadas na doença, além do mais, estão associados às etapas da carcinogênese como a iniciação e progressão (SELCUKLU; DONOGHUE; SPILLANE, 2009; ROKAH *et al.*, 2012). Com exemplo da ação destas moléculas, o miR-21 encontra-se superexpresso em algumas neoplasias, tais como: câncer de mama, colorretal, pulmonar, leucemia, entre outros. Este miRNA está diretamente associado aos mecanismos de proliferação, migração, invasão celular e apoptose (SELCUKLU; DONOGHUE; SPILLANE, 2009).

Tratando-se especificamente de LMC, estas moléculas se relacionam com a regulação da expressão de diversos alvos associados à patogênese da doença. Por vezes, os miRNA's são utilizados na prática como biomarcadores da doença, os quais também podem servir-se para avaliação prognóstica com base na resposta terapêutica em pacientes tratados com ITK, a exemplo do miR-150, quando encontrado em baixa expressão, é desfavorável ao tratamento (ZHU *et al.*, 2014; KOTAGAMA; CHANG; MANGONE, 2015).

Alguns outros miRNAs também se associam a desordem celular observada nos pacientes com LMC, sendo estes: miR-31, miR-155 e miR-564, os quais estão ligados a atividade da tirosina quinase BCR-ABL. Essas moléculas, a exemplo do miRNA-155 está associado ao processo de hematopoiese normal, mas encontra-se reduzido nos pacientes portadores de tal patologia. A LMC é uma das principais neoplasias associadas a presença de miRNA's desregulados e a partir disso observa-se então padrões anormais de diversas vias de sinalização: MAPK, ErbB, mTOR e VEGF, estas por sua vez, participam de diversos processos celulares sendo estes o crescimento, diferenciação, proliferação e apoptose, apresentando papel importante na patologia da doença (ROKAH *et al.*, 2012).

3.3 Diagnóstico clínico

O diagnóstico da LMC por diversas vezes é realizado ao acaso, em indivíduos que fazem exames pré-cirúrgicos ou um *check up* de rotina (30%-40%), visto que parte dos pacientes, principalmente no início da FC são assintomáticos. Por outro lado, para aqueles que são sintomáticos, a sintomatologia clínica apresentada por estes indivíduos engloba geralmente sintomas inespecíficos que incluem esplenomegalia, febre, sudorese noturna, dor óssea, cansaço, hiperuricemia, inapetência, desconforto abdominal e perda ponderal de peso. Comumente os sintomas se agravam de acordo com a progressão da doença, de modo que os sintomas mais graves são observados nos pacientes que estão na crise blástica (FIGUEIREDO *et al.*, 2011).

As queixas mais recorrentes na fase crônica são de cansaço, inapetência, desconforto abdominal, sensação rápida de saciedade, que está relacionada a esplenomegalia, fadiga, cefaléia, febre, sudorese noturna e perda de peso. Outros sintomas podem ainda ser observados, dentre eles estão: hemorragia, intolerância ao calor, hiperuricemia, priapismo, zumbido, que estão associados a intensa leucocitose e fenômenos trombóticos. Podem ocorrer ainda lesões de pele e necrose digital (SANTOS; NETO, 2013).

Com base nas fases da LMC, a FC poderá ter a duração de vários anos após o diagnóstico, durante a qual os indivíduos podem ser assintomáticos. Durante a evolução da doença, passando para a FA, o paciente apresenta-se refratário ao tratamento realizado na FC, evoluindo com hepatoesplenomegalia. Pela instabilidade genômica e o surgimento de outras anormalidades genéticas, ocorre a progressão para FB, a qual leva grande parte dos pacientes a óbito entre três e seis meses (BERGANTINI *et al.*, 2017; FIGUEIREDO *et al.*, 2011).

3.4 Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico da LMC é realizado a partir de alterações observadas no sangue periférico (SP) e na MO. Dentre os exames solicitados com tal finalidade estão: hemograma, cariótipo, análise molecular e Hibridização *in situ* Fluorescente (FISH), citoquímica e fosfatase alcalina (FAL) (SANTOS; NETO, 2013).

No momento do diagnóstico, no hemograma, é possível a observação de alterações como leucocitose, e após a realização do exame e a respectiva contagem celular, é possível a realização da classificação da fase da doença. Outros achados também comuns são: basofilia, eosinofilia, desvio à esquerda geralmente não escalonado e contagem variável de blastos. Alterações na série vermelha e plaquetária também são

observadas e variam de acordo com o estágio da doença, em que em sua fase final cursa com anemia do tipo normocítica e normocrômica e plaquetopenia (LAGO; PETRONI, 2017).

De maneira geral, a distinção entre as fases da doença se dá a partir da leucometria e a contagem diferencial. A FC, entre os achados laboratoriais se define com leucocitose, desvio à esquerda com contagem nos dois primeiros anos de até 10% de blastos (SANTOS; NETO, 2013). Os sintomas clínicos iniciam quando os leucócitos se elevam e ficam entre 30 e 90 mil (Valor de Referência: 4.000 - 11.000) e então os pacientes tendem a apresentar fadiga, fraqueza, dor abdominal, perda de peso, sudorese noturna e esplenomegalia (LAGO; PETRONI, 2017).

A progressão para FA ocorre em até três anos após o diagnóstico, nesta, a contagem de blastos varia entre 10% e 20%. De acordo com o curso da doença, caso não haja um tratamento eficaz ou a doença se mostra resistente aos quimioterápicos, haverá a intensificação dos sintomas clínicos e alterações laboratoriais: aumento da esplenomegalia, no hemograma haverá aumento da quantidade de células blásticas e trombocitose, repercussões que são observados em até 50% dos pacientes que evoluem com prognóstico desfavorável. Por fim, o paciente entrará na FB, a qual apresenta uma expectativa de vida que varia entre três e seis meses. Nesta, o paciente apresentará uma contagem de blastos superior a 20% e geralmente cursa também com o aumento da basofilia, anemia do tipo normocítica e normocrômica e plaquetopenia (SANTOS; NETO, 2013; ALADAG; HAZNEDAROĞLU, 2019).

Outras técnicas laboratoriais também auxiliam no diagnóstico e acompanhamento destes pacientes, a exemplo do cariótipo que determina a presença do cromossomo Ph, que entre os padrões que existem para a LMC, observa-se o padrão clássico observado em mais de 90% dos diagnósticos. Após o exame de cariótipo realizado, com a ausência do cromossomo Ph, a confirmação é realizada pelo exame de hibridação in situ por fluorescência (FISH), que identifica o rearranjo BCR/ABL confirmando assim a LMC. O método de FISH atua por meio de sondas para identificar o gene (ABL) ou (BCR), ou BCR/ABL e sua fusão no cromossomo 9 (LAGO; PETRONI, 2017).

Outro exame confirmatório é a transcrição reversa pela reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) que apresenta sensibilidade de 100 a 1000 vezes maior que a análise citogenética de FISH, o qual é aplicável tanto nas amostras de MO, quanto de SP, fornecendo resultados quantitativos (PRESS; REID; ANG, 2013).

Um marcador que pode ser utilizado no decorrer do diagnóstico para os pacientes é a Fosfatase Alcalina (FAL), que embora seja um marcador inespecífico, auxilia na diferenciação de pacientes com LMC e reação leucemóide. A dosagem de Desidrogenase Láctica (DHL) também se mostra útil no rastreamento da doença e por muito tempo foi

utilizada como um marcador para Doenças Mieloproliferativas Crônicas, pois se trata de uma enzima intracelular que está presente também nos leucócitos. A dosagem do Ácido Úrico (AU) auxilia no acompanhamento dos indivíduos portadores de doenças neoplásicas, visto que a proliferação celular e o consequente aumento no metabolismo das purinas tende a aumentar este analito (SANTOS; NETO, 2013).

3.5 Tratamento

Ao longo do tempo, diversos tratamentos foram testados nos pacientes portadores de LMC. Inicialmente, foi realizada a terapia uma associação de quinina e ferro, porém sem resultados satisfatórios. Posteriormente, em 1863 a esplenectomia começou a ser empregada para pacientes que apresentavam estágio avançado da doença, a fim de proporcionar uma maior qualidade de vida. Em 1865 iniciou-se então o tratamento administrando baixas doses de arsênico com iodo e cloreto de potássio, o que proporciona a redução do baço, da leucometria e melhora da anemia (AZEVEDO *et al.*, 2017).

Em 1903 foi introduzido a radioterapia como modalidade terapêutica, esta por sua vez também levava a uma redução do baço e em 1947 foi introduzido o primeiro antineoplásico como tratamento para LMC, a mostarda nitrogenada, porém nenhuma dessas modalidades aumentaram a sobrevida dos pacientes. Em 1952 o bussufano começou a ser administrado, levando os pacientes a apresentarem uma remissão hematológica em até 42%, o que por sua vez levou a um aumento da sobrevida dos indivíduos na fase crônica. Em 1972 a hidroxureia se mostrou ainda mais promissora, levando a uma resposta hematológica completa em até 80% dos pacientes, mas ainda assim, até então nenhuma terapia era capaz de levar o paciente a apresentar uma remissão citogenética (BOLLMANN; GIGLIO, 2011; AZEVEDO *et al.*, 2017).

Diante disso, no início da década de 80 o interferon alfa começou a ser utilizado nestes pacientes. Foi então o primeiro agente a levar a uma resposta citogenética parcial. Em 1986 surgiu então uma modalidade terapêutica que poderia produzir uma resposta curativa, o Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH), porém restrito a pacientes diagnosticados com idade inferior a 60 anos (FUNKE *et al.*, 2010; AZEVEDO *et al.*, 2017).

Nos últimos anos houve um avanço no tratamento da doença, com o surgimento da utilização dos Inibidores de Tirocino Quinase (ITK) para LMC, o que por sua vez, mudou o curso clínico da doença e a sobrevida global dos pacientes. Sabendo que após a sobreposição dos genes ocorre a ativação de uma proteína com função de TK, esses medicamentos bloqueiam a expressão da proteína, inibindo então a proliferação celular e as outras consequências da doença (LOPES; ABREU, 2009).

No ano de 1986 com desenvolvimento de novas drogas, foi produzida a STI571 usada para tratar pacientes resistentes ao interferon alfa. Esse medicamento é capaz de inibir a atividade da oncoproteína BCR-ABL, que hoje é chamada de mesilato de imatinibe e passou a ser usado como primeira linha de tratamento no ano 2000 (BOLLMANN; GIGLIO, 2011).

Os ITK's são representados hoje por três classes de medicamentos diferentes - inibidores de primeira, segunda e terceira geração, representados respectivamente pelo imatinibe; dasatinibe e nilotinibe; bosutinibe e ponatinibe. Os medicamentos foram surgindo conforme a necessidade, visto que parte dos pacientes adquirem resistência ao medicamento utilizado, a qual pode ser primária ou secundária. Acredita-se que os mecanismos de resistência à terapia estejam associados a novas mutações no BRC-ABL, dentre elas a T315I, que somente poderá ser tratada com o ponatinibe (CORTES *et al.*, 2012; AZEVEDO *et al.*, 2017).

Estas drogas antineoplásicas ocupam o local de ligação do ATP, o que faz com que este não doe grupo fosfato e sem a ativação deste grupo não há ativação da cascata de sinalização, o que inibe a divisão celular (LOPES; ABREU, 2009).

O surgimento do imatinibe, um ITK de primeira geração, fez com que ocorresse uma revolução na modalidade terapêutica. Este se liga de forma competitiva no local de ligação do ATP do BCR-ABL, impedindo a alteração conformacional para oncoproteína que é a forma ativa, inibindo a autofosforilação de BCR-ABL, bloqueando a transdução de sinal (ROKAH *et al.*, 2012).

Para os pacientes que apresentaram resistência à primeira linha de tratamento com o imatinibe, os ITK's de segunda geração podem ser utilizados. A exemplo do dasatinibe que tem um potencial inibitório do domínio quinase do BCR-ABL maior que os ITK's de primeira geração e é uma opção terapêutica que tem mostrado bons resultados (AZEVEDO, *et al.*, 2017).

Nos tratamentos com fármacos de terceira geração, o Bosutinib foi aprovado para uso em 2012, tanto em indivíduos na FC quanto na FA ou FB da doença com resistência às classes anteriores. Esse medicamento age como um duplo inibidor, apresentando ação contra SCR e BCR-ABL e tem capacidade inibitória em praticamente todas as mutações, com exceção da T315I. Por um lado, segue com um padrão de inibição assim como os outros inibidores, porém com baixas doses é possível alcançar o efeito terapêutico. Por outro lado, o ponatinibe também pode ser utilizado em qualquer uma das fases da doença e é um importante fármaco utilizado na terapia para LMC, visto que até o presente momento, é o único medicamento disponível capaz de inibir todas as mutações, incluindo a T315I. Portanto é um medicamento utilizado em pacientes que apresentaram resistência ou intolerância a todas as classes anteriores de ITK (AZEVEDO *et al.*, 2017).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base no conteúdo abordado, conclui-se que a LMC é uma doença que apresenta alta incidência, dentre as doenças oncohematológicas e por vezes apresenta um prognóstico desfavorável. Com base nisso, foram apresentadas as principais repercussões da enfermidade, com a finalidade de proporcionar aos profissionais biomédicos e demais profissionais que atuam na área diagnóstica uma maior compreensão acerca da patologia. Ademais é importante o conhecimento da patogênese da doença, para que dessa forma o diagnóstico possa ser realizado de uma maneira mais assertiva e conseqüentemente o curso do tratamento possa trazer maiores benefícios ao paciente.

O presente trabalho buscou apresentar de forma geral a evolução da LMC, de modo que os laboratoristas consigam auxiliar no acompanhamento desses indivíduos. Buscou-se também apresentar as diversas técnicas utilizadas durante o diagnóstico dos pacientes com LMC, desde as técnicas mais aprimoradas, até os testes laboratoriais mais inespecíficos. Por fim, trata-se de uma doença que carece de pesquisas adicionais, visto que a sua etiologia não está totalmente esclarecida, assim como os mecanismos de progressão.

REFERÊNCIAS

ALADAG, E.; HAZNEDAROĞLU, I. C. Current perspectives for the treatment of chronic myeloid leukemia. **Turkish Journal of Medical Sciences**, Ankara, v. 49, n.1, p. 1-10, fev. 2019. Doi:10.3906/sag-1810-81.

ALVARENGA, T. F. *et al.* Efeitos adversos e resposta citogenética em pacientes com leucemia mieloide crônica tratados com imatinibe. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, Rio de Janeiro, v. 32, n. 2, p. 116–122, 2010. Doi:10.1590/S1516-84842010005000028.

AZEVEDO, L. D. *et al.* Sínteses e propriedades de fármacos inibidores da tirosina quinase BCR-ABL, utilizados no tratamento da leucemia mieloide crônica. **Química Nova**, São Paulo, v. 40, n. 7, p. 791-809, ago. 2017. Disponível em:10.21577/0100-4042.20170027.

BERGANTINI, A. P. F. *et al.* Leucemia mieloide crônica e o sistema. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 2, p. 120-125, jun. 2005. Doi:10.1590/S1516-84842005000200012.

BRASIL. Instituto Nacional do Câncer. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto**, ano V., n. 46. Brasília: Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//informe-sus-onco-marco-2021.pdf>. Acesso em: 20 abr. 2021.

BOLLMANN, P. W.; GIGLIO, A. D. Leucemia mieloide crônica: passado, presente, futuro. **Revista Ciências Básicas**, São Paulo, v. 9, n. 2, p. 236-243, jun. 2011. Doi:10.1590/S1679-45082011RB2022.

BOTELHO, L. L. R.; CUNHA, C. C. A.; MACEDO, M. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. **Gestão e Sociedade**, v. 5, n. 11, p. 121-136, ago. 2011. Doi:10.21171/ges.v5i11.1220.

CELESTINO, J. R. B. M. *et al.* **Perfil de expressão de microRNAs em pacientes com leucemia mieloide crônica tratados com transplante de medula óssea e mesilato de imatinibe**. 2021. 23-80 f. Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, 2021. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/204663>. Acesso em: 20 maio 2021.

CHALLAGUNDLA, N.; AGRAWAL-RAJPUT, R. microRNAs (miR 9, 124, 155 and 224) transdifferentiate mouse macrophages to neurons. **Experimental Cell Research**, Gandhinagar, v. 402, n. 1, p. 112-563, maio 2021. Doi:10.1016/j.yexcr.2021.112563.

CORTES, J. E. *et al.* Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome–positive leukemias. **The New England Journal of Medicine**, Massachusetts, v. 367, n. 22, p. 2075-2088, nov. 2012. Doi:10.1056/NEJMoa1205127.

FERREIRA, A. M. S.; FERREIRA, K. F.; CARDOSO, B. M. Leucemia mieloide crônica atípica bcr-abl negativa: uma revisão integrativa de literatura. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v. 6, n. 1, p. 4485-4506, jan. 2020. Doi:10.34117/bjdv6n1-321.

FIGUEIREDO, M. S.; KERBAUY, J. E. C.; LOURENÇO, D. M. **Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar da UNIFESP-EPM**. 1. ed. São Paulo: Manole, 2011.

FU, F. *et al.* BCR-ABL1-positive microvesicles malignantly transform human bone marrow mesenchymal stem cells in vitro. **Acta Pharmacologica Sinica**, Shanghai, v. 38, n. 11, p. 1475–1485, nov. 2017. Doi:10.1038/aps.2017.116.

FUNKE, V. M. *et al.* Leucemia mieloide crônica e outras doenças mieloproliferativas crônicas. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, Rio de Janeiro, v. 32, p. 71–90, maio 2010. Doi:10.1590/S1516-84842010005000045.

GASPAR, J. C. *et al.* Clonagem molecular do oncogene EZH2 de leucemia mieloide crônica e perspectivas terapêuticas. **O Mundo da Saúde**, São Paulo, v. 39, n. 3, p. 307–315, set. 2015. Doi:10.15343/0104-7809.20153903307315.

HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. H. **Fundamentos em hematologia de Hoffbrand**. 7. ed. São Paulo: Artmed, 2018.

KOTAGAMA K.; CHANG Y.; MANGONE M. miRNAs as biomarkers in chronic myelogenous leukemia. **Drug Development Research**, New York, v. 76, n. 6, p. 278-285, ago. 2015. Doi:10.1002/ddr.21266.

LAGO, C.; PETRONI, T. F. Fisiopatologia e diagnóstico da Leucemia Mieloide Crônica. **Revista Saúde UniToledo**, Araçatuba, v. 1, n. 1, p. 121-133, ago. 2017. Disponível em: <http://ojs.toledo.br/index.php/saude/article/view/2442>. Acesso em: 20 maio 2021.

LOPES, N. R.; ABREU, M. T. C. L. Inibidores de tirosino quinase na leucemia mieloide crônica. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, Rio de Janeiro, v. 31, n. 6, p. 449–453, 2009. Doi:10.1590/S1516-84842009005000089.

MAIA, R. C. *et al.* Towards comprehension of the ABCB1/P-glycoprotein role in chronic myeloid leukemia. **Molecules**, Basel, v. 23, n. 1, p. 1-22, jan. 2018. Doi:10.3390/molecules23010119.

MARTINELLI, S. S.; CAVALLI, S. B. Alimentação saudável e sustentável: uma revisão narrativa sobre desafios e perspectivas. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 11, p. 4251-4262, out. 2019. Doi:10.1590/1413-812320182411.30572017.

PRESS, R. D.; REID, S. K.; ANG, D. BCR-ABL1 RT-qPCR for monitoring the molecular response to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. **The Journal of Molecular Diagnostics**, New York, v. 15, n. 5, p. 565-576, set. 2013. Doi:10.1016/j.jmoldx.2013.04.007.

REIS, D. M. S.; VISENTAINER, J. E. L.; MACEDO, L. C. Aplicação das técnicas moleculares no diagnóstico das Neoplasias mieloproliferativas. **Revista de Saúde e Biologia**, Maringá, v. 12, n. 1, p. 57-65, abr. 2017. Disponível em: <http://revista2.grupointegrado.br/revista/index.php/sabios/article/view/2224>. Acesso em: 12 jun. 2021.

ROKAH, O. H. *et al.* Downregulation of miR-31, miR-155, and miR-564 in chronic myeloid leukemia cells. **Plos One**, San Francisco, v. 7, n. 4, p. 1-12, abr. 2012. Doi:10.1371/journal.pone.0035501.

SANTOS, P. **Hematologia-Métodos e Interpretação.(Série Análises Clínicas e Toxicológicas)**. 1. ed. São Paulo: Roca, 2013.

SELCUKLU, S.; DONOGHUE, M. T. A.; SPILLANE, C. *et al.* miR-21 as a key regulator of oncogenic processes. **Biochemical Society Transactions**, London, v. 37, n. 4, p. 918-925, jul. 2009. Doi:10.1042/BST0370918.

SILVA, B. V. *et al.* Proteínas quinases: características estruturais e inibidores químicos. **Química nova**, São Paulo, v. 32, n. 2, p. 453-462, 2009. Doi:10.1590/S0100-40422009000200032.

SILVESTRE, V. A.; MACHADO, D. E. Análise in silico da JAK2 V617F humana nas neoplasias mieloproliferativas. **Revista Escola de Ciências Médicas de Volta Redonda**, Volta Redonda, v. 1, p. 509-517, fev. 2018. Disponível em: <https://moodleead.unifoa.edu.br/revistas/index.php/cienciasmedicas/article/view/509>. Acesso em: 12 jun. 2021.

SOUZA, C. A. *et al.* Leucemia mielóide crônica. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 59, n. 3, p. 220-232, jun. 2013. Doi:10.1016/j.ramb.2012.08.003.

ZERBINI, M. C. N. *et al.* Classificação da Organização Mundial da Saúde para os tumores dos tecidos hematopoético e linfóide, 4a edição, 2008 - principais modificações introduzidas em relação à 3a edição, 2001. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 57, n. 1, p. 66-73, fev. 2011. Doi:10.1590/S0104-42302011000100019.

ZHANG, H. M. *et al.* miR-146b-5p within BCR-ABL1-positive microvesicles promotes leukemic transformation of hematopoietic cells. **Cancer Research**, Baltimore, v. 76, n. 10, p. 2901-2911, maio 2016. Doi:10.1158 / 0008-5472.CAN-15-2120.

ZHU, X. *et al.* Studies on microRNAs that are correlated with the cancer stem cells in chronic myeloid leukemia. **Molecular and Cellular Biochemistry**, New York, v. 390, n. 1, p. 75-84, jan. 2014. Doi:10.1007/s11010-013-1958-2.