

## ***Leucemia Mielóide Aguda: do diagnóstico a remissão***

Helder Almeida<sup>1</sup>, Luciana Chede<sup>2</sup>, Tamiris Migueles<sup>3</sup>, Rafaella de Carvalho Cardoso<sup>4,A</sup>

**Resumo:** A Leucemia Mielóide Aguda é definida como uma neoplasia maligna através de uma propagação descontrolada de células hematopoiéticas progenitoras mielóides. Esta revisão integrativa aborda desde as causas até a remissão desta doença, que ocupa a décima posição nos tipos de câncer mais frequentes no Brasil, logo atrás do Linfoma não Hodgkin. O diagnóstico se inicia a partir de análises de sangue ou de medula óssea para a detecção de possíveis anomalias cromossômicas específicas. Exames para a determinação da morfologia são essenciais, sendo eles a imunofenotipagem por citometria de fluxo, avaliação citogenética e estudos de genética moleculares que irão auxiliar na identificação do tipo celular compreendido na leucemogênese. O diagnóstico preciso e rápido é fundamental para iniciar o tratamento correto e garantir as melhores chances de cura do paciente. A fase de indução do tratamento visa eliminar células leucêmicas até que não sejam mais detectáveis. Terapias intensivas como, quimioterapias pela ação das antraciclinas e as citarabinas são as mais comuns; a fase de consolidação tem como objetivo destruir células leucêmicas remanescentes, pode ser seguida por quimioterapia adicional e/ou em alguns casos, o transplante de células tronco; a fase de manutenção se faz necessária para evitar recaídas e manter a remissão da neoplasia, consolidando o prognóstico.

Palavras chaves: LMA. Diagnóstico. Câncer.

**Abstract:** Acute Myeloid Leukemia is defined as a malignant neoplasm caused by the uncontrolled propagation of hematopoietic myeloid progenitor cells. This integrative review approach everything from the causes to the remission of this disease, which ranks tenth among the most common types of cancer in Brazil, just behind non-Hodgkin's Lymphoma. Diagnosis begins from blood or bone marrow to detect possible specific chromosomal abnormalities. Tests to determine morphology are essential, including immunophenotyping by flow cytometry, cytogenetic evaluation and molecular genetic studies that will assist in identifying the cell type involved in leukemogenesis. Accurate and quick diagnosis is essential to initiate the correct treatment and guarantee the patient's best chances of cure. The induction phase of treatment aims to eliminate leukemic cells until they are no longer detectable. Intensive therapies such as chemotherapy using anthracyclines and cytarabines are the most common; the

<sup>1</sup> Graduada em Biomedicina pela Universidade IBMR

<sup>2</sup> Graduado em Biomedicina pela Universidade IBMR

<sup>3</sup> Graduada em Biomedicina pela Universidade IBMR

<sup>4</sup> Docente do curso de Biomedicina da Universidade IBMR

<sup>A</sup> Autor Correspondente: Rafaella Cardoso – Email: rafaella.cardoso@ulife.com.br

ID ORCID: 0000-0003-2447-5361

consolidation phase aims to destroy remaining leukemic cells, may be followed by additional chemotherapy and/or in some cases, stem cell transplantation; the maintenance phase is necessary to avoid relapses and maintain remission of the neoplasm, consolidating the prognosis.

Keywords: AML. Diagnosis. Cancer

## ***INTRODUÇÃO***

O tecido sanguíneo é classificado como um tecido conjuntivo e é fragmentado pelo plasma (parte líquida) e pelos leucócitos, eritrócitos e trombócitos (parte sólida). Essas células sanguíneas são derivadas das células-tronco pluripotentes encontradas na medula óssea através de um processo chamado de hematopoiese que tem como intuito a regulação e produção ininterrupta das células do sangue. O tecido hematopoiético atua, portanto, na renovação, proliferação, diferenciação e maturação das células. Além disso, seu papel está diretamente ligado às necessidades fisiológicas do organismo, como, por exemplo, o aumento da produção de glóbulos brancos (leucócitos) a fim de combater infecções. Desta forma, qualquer irregularidade na função das células hematopoiéticas pode gerar doenças hematológicas, tais como: Anemia Falciforme, Anemia Ferropriva, Leucemia Linfóide Aguda, Leucemia Linfóide Crônica, Leucemia Mieloide Crônica e Leucemia Mieloide Aguda (1,2).

A Leucemia Mieloide Aguda (LMA) pode ser definida como uma neoplasia maligna através de uma propagação descontrolada das células hematopoiéticas progenitoras. O tumor surge por meio de uma proliferação fora do comum do tecido que faz com que o número de células maduras no tecido sanguíneo seja insuficiente, provocando possíveis efeitos agressivos ao organismo, tal como a metástase. Além disso, podem ser altamente resistentes ao tratamento. Quanto às suas classificações, atualmente as mais utilizadas têm como parâmetros as alterações moleculares e citogenéticas, que levam em consideração características como alteração nos genes e inversão e/ou translocação nos cromossomos (3,4).

De acordo com o Ministério da Saúde juntamente com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), entre os anos de 2023 e 2025 é estimado que mais de 11 mil casos de leucemia ocorra no Brasil e apesar de ser conhecida por possuir 12 classificações diferentes, a LMA está entre os cânceres que atingem os glóbulos brancos com maiores incidências no país (5).

Os pacientes com o diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda apresentam sintomas como fadiga, dor de cabeça e falta de ar devido a anemia, hemorragias em virtude da diminuição das plaquetas, além de estarem sujeitos a infecções recorrentes e mais intensas em consequência a baixa imunidade pela redução dos glóbulos brancos. Além disso, febre, palidez, perda de peso,

dores nos ossos e articulações e desconforto abdominal são outros indícios de LMA. Esses sintomas ocorrem devido ao aumento das células leucêmicas na medula óssea que dificulta ou impossibilita a produção das células sanguíneas normais (5,6).

Ainda que não completamente conhecidas, as causas da leucemia são foco para grandes estudos. Mesmo não tendo um fator específico para que a LMA seja desenvolvida, conhecimentos atuais mostram que a exposição a radiações ionizantes, infecções, agrotóxicos, produtos químicos como o benzeno e o tabagismo são identificações de possíveis justificativas para a patologia (6,7). Também bastante associados à LMA estão a síndrome de Down e a anemia de Fanconi (Aplásica) nas alterações genéticas e congênitas. Hoje, o principal fator na conduta terapêutica são os exames de citogenética, estes mostram que em pacientes com LMA a mutação no gene FLT3 é a mais recorrente. Seu principal tratamento é a quimioterapia que tem como objetivo fazer com que a doença chegue ao estado de remissão completa por meio de um tratamento medicamentoso, geralmente intravenoso ou oral, que irá se agregar ao sangue com o intuito de destruir as células cancerígenas, além de impedir que elas cresçam e se dividam, fazendo desta forma como que não se espalhem pelo organismo (4,5,8).

Os conhecimentos sobre a fisiopatologia da LMA foram muito estudados nos últimos anos e com isso houve grande evolução, sobretudo em relação aos conhecimentos genéticos das células, assim como suas consequências moleculares. Segundo a OMS é possível concluir um diagnóstico de LMA por meio da observação de mais de 20% de blastos na medula óssea ou por meio de alterações genéticas. Esta investigação pode ser feita através de exames como imunofenotipagem, mielograma, cariótipo, hematoscopia, análise citogenética, pesquisa genética-molecular, FISH (hibridização in situ fluorescente) e PCR (reação da cadeia em polimerase) (4,9).

Tendo em vista a relevância e a urgência em recursos terapêuticos adequados para pacientes diagnosticados com LMA, o presente trabalho objetiva apresentar a doença e suas etapas desde o seu diagnóstico a remissão, dando ênfase à identificação e as implicações por ela causada através de uma revisão narrativa.

## ***METODOLOGIA***

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada através de uma pesquisa minuciosa de artigos indexados nas bases de dados como: Google Acadêmico, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Publisher Medline* (PubMed) e livros didáticos. Como critérios de inclusão, foram utilizados estudos publicados na América Latina, com o limite temporal entre 2000 à 2023 e nos idiomas português, inglês e espanhol. Para dar continuidade à pesquisa foram utilizadas, de forma combinada e isolada, as palavras chaves: “Leucemia Mieloide Aguda”,

"Diagnóstico LMA", "Tratamentos LMA", "Dados LMA", "Quimioterapia". Artigos de revisão sistemáticos e publicações que não se adequavam aos critérios propostos foram excluídos da pesquisa. Ao total 69 artigos foram selecionados e fizeram parte do acervo literário.

Por fim, o trabalho foi concluído com o aproveitamento de 37 artigos em conjunto com os dados do INCA (Gov.com) e da Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (GLOBOCAN).

## ***RESULTADOS***

### ***EPIDEMIOLOGIA***

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) o câncer, em geral, pode ser considerado uma das principais causas de morte antes dos 70 anos de idade, o que representa um obstáculo significativo ao aumento da expectativa de vida da humanidade (10).

Excluindo os tumores de pele não melanoma, as leucemias ocupam a décima posição entre os tipos de câncer mais frequentes do Brasil, seu risco estimado da população é de 5,33 casos a cada 100 mil habitantes. De acordo com o INCA, estima-se que no Brasil aproximadamente 11.540 pessoas serão diagnosticadas por ano com leucemias entre os anos de 2023 a 2025, sendo 6.250 homens e 5.290 mulheres. Somente no ano de 2020 foram estimados mais de 475 mil casos em todo o mundo, o que equivale a 2,5% de todos os tipos de câncer. Apenas no Brasil, neste mesmo ano, houve 6.738 óbitos, onde 3.223 foram por Leucemia Mieloide (5). As Leucemias Mieloides vêm mostrando alto índice de mortalidade em território nacional, conforme mostrado no gráfico 1.

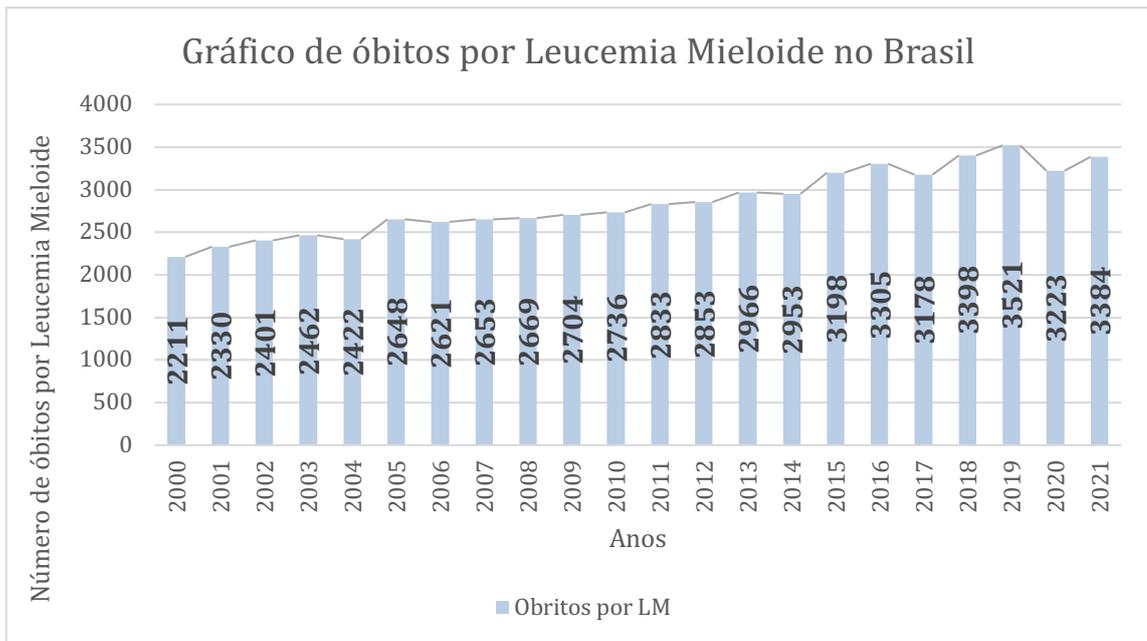


Gráfico 1- Fonte: Autoria própria. Adaptado de INCA 2023.

No Brasil a Leucemia Mieloide Aguda entre o período de 2009 a 2019 foi câncer de medula óssea mais prevalente (11). É uma patologia preeminente em adultos acima de 60 anos, sendo esses considerados mais de 50% dos casos (12). Tem sua maior incidência nos Estados Unidos da América, Austrália e Europa Ocidental (5).

## ***TECIDO HEMATOPOIÉTICO***

O tecido sanguíneo corresponde à aproximadamente 7 a 8% do peso corporal de um ser humano e as células do sangue (elementos figurados) são constituídos por glóbulos vermelhos (eritrócitos), glóbulos brancos (leucócitos - linfócitos, neutrófilos, basófilos, eosinófilos e monócitos), trombócitos (plaquetas) e matriz extracelular líquida (plasma) (2).

O tecido hematopoiético está situado principalmente na medula óssea e é essencial para a manutenção da homeostase sanguínea. Este tecido é responsável pela produção e regulação contínua das células sanguíneas por meio de um processo chamado de hematopoiese que abrange a proliferação, a diferenciação e a maturação celular, tendo um papel fundamental para o funcionamento do organismo (2).

A hematopoiese pode ser considerada um processo de três fases: mesoblástica, hepática e medular. A fase mesoblástica é também conhecida como a fase inicial da hematopoiese. Acontece no primeiro mês de vida pré-natal no saco vitelínico, onde há a formação dos progenitores eritróides, até que entre a quarta e a sexta semana gestacional transita para a fase hepática, onde o fígado e o baço serão os responsáveis pelo prosseguimento da hemocitopoiese onde as células

progenitoras irão se deslocar para o fígado se multiplicando e maturando, até que por fim, chegará em sua etapa final: medular, onde ocorre, de fato, a produção das células sanguíneas, a partir da décima primeira semana gestacional, já na medula óssea (2,13).

As células sanguíneas são decorrentes das células-tronco pluripotentes, que irão se segmentar e darão origem a outros tipos celulares que serão capazes de se diferenciar das demais células incluídas na hematopoiese, por meio, por exemplo, de um processo chamado de autorrenovação. Com essa diferenciação, as células-tronco pluripotentes darão origem a duas famílias celulares: células mieloides (que formarão as hemácias, os granulócitos, os monócitos e as plaquetas) e as células linfoides (que formarão os linfócitos), também conhecidas como células progenitoras multipotentes. Essas células progenitoras, ao se dividir, podem ainda preservar sua população ou se diferenciar, resultando em blastos (2,14,15).

A complexidade do tecido hematopoiético é evidente em sua capacidade de diferenciar células-tronco hematopoiéticas multipotentes em uma variedade de linhagens celulares especializadas. Os mecanismos intrincados de regulação, juntamente com a influência de citocinas e fatores de crescimento, desempenham papéis cruciais na determinação do destino das células progenitoras. Isso permite que o organismo responda a demandas fisiológicas e patológicas, como infecções ou sangramentos, adaptando a produção de células sanguíneas de acordo com as necessidades. O conhecimento aprofundado do tecido hematopoiético é fundamental para compreender distúrbios sanguíneos, como as leucemias e anemias, e é essencial para avanços na terapia de células-tronco, transfusões de sangue e tratamentos de câncer. Portanto, investigações contínuas no campo da biomedicina são necessárias para desvendar os mistérios desse tecido vital e aprimorar as estratégias de diagnóstico e tratamento de condições relacionadas à hematopoiese (14,16).

## ***PATOLOGIAS DO SANGUE***

As patologias do sangue, também denominadas como doenças hematológicas, englobam uma ampla complexidade de distúrbios que afetam o sangue, a medula óssea e o sistema linfático. Entre essas patologias, destacam-se as Anemias Falciforme e Ferropriva e as Leucemias Linfóide Aguda, Linfóide Crônica, Mieloide Crônica e Mieloide Aguda.

As anemias são doenças caracterizadas pela baixa concentração de hemácias e como resultado, a diminuição em sua capacidade no transporte de oxigênio por meio da hemoglobina a fim de realizar suas funções fisiológicas. Seu diagnóstico é feito observando especialmente o hemograma, onde serão avaliados os valores do hematócrito, hemoglobina e contagem dos

eritrócitos, assim como os índices de VCM, HCM e CHCM, que podem indicar, respectivamente, o tamanho, o peso e a concentração de hemoglobina de uma hemácia (17).

A anemia ferropriva é um distúrbio causado pela deficiência de ferro, podendo ser causada, por exemplo, por carência nutricional ou em virtude a uma hemorragia. Tem como seus principais sintomas o cansaço, a palidez, a apatia e palpitações e seu diagnóstico se dará por meio de exames laboratoriais, onde no hemograma, possivelmente constará como anemia microcítica e hipocrômica, assim como baixo estoque de ferritina e ferro sérico e TBIC alta (18).

A anemia falciforme é uma patologia hereditária que afeta a hemoglobina, resultando na alteração do formato das hemácias que parecerão uma foice (chamadas de drepanócitos), ocasionando uma obstrução nos vasos sanguíneos levando a dores intensas, anemia crônica, além de outras complicações graves. Seu diagnóstico é feito através do exame de eletroforese de hemoglobina, onde detecta a presença da hemoglobina S (19).

As leucemias são consideradas uma doença maligna dos glóbulos brancos onde as células sanguíneas passam por uma mutação genética se convertendo em neoplásica, fazendo com que seu funcionamento seja inapropriado. Seu diagnóstico inicial é feito pelo hemograma, onde haverá alteração nos valores dos glóbulos brancos e vermelhos e a contagem da plaqueta, mas para sua confirmação, ainda é feito o mielograma. A leucemia é considerada uma patologia que tem como consequência a diminuição da imunidade do paciente devido a diminuição dos glóbulos brancos funcionantes, fazendo com que este esteja suscetível a infecções (20).

A leucemia linfóide aguda (LLA) é reconhecida por afetar especialmente crianças e é caracterizada pelo acúmulo de linfócitos imaturos na medula óssea devido a um erro em seu material genético, onde essa célula imatura não sofre maturação e acaba por não cumprir suas funções, acumulando linfoblastos não funcionais e poucas células normais. A LLA interfere na produção de glóbulos vermelhos, brancos e plaquetas, trazendo sintomas como fadiga, infecções e hemorragias (21).

A leucemia linfóide crônica (LLC) é uma identificada como uma forma de crescimento lento e desordenado que afeta os linfócitos B maduros, mas, geralmente, ela não impede a produção de células normais e o processo de fabricação de novas células saudáveis continua acontecendo. A LLC pode ser uma doença silenciosa que não causa sintomas por muitos anos e, quando sintomática, pode haver fadiga, linfedema e esplenomegalia (22).

A leucemia mieloide crônica (LMC) é definida pela proliferação descontrolada de células mielóides imaturas. Essa enfermidade está frequentemente associada à presença do cromossomo

Philadelphia (Ph<sup>+</sup>), onde ocorre a translocação entre os cromossomos 9 e 22, que irão codificar as proteínas que tem atividades de tirosinoquinases, que regulam o crescimento celular. A LMA passa por três fases: crônica, acelerada e blástica, com avanço gradual dos sintomas e pior prognóstico (23).

O diagnóstico preciso e o tratamento adequado são fundamentais para pacientes com doenças hematológicas. As abordagens terapêuticas dependem de cada condição específica, mas incluem quimioterapia e transplante de medula óssea. Os avanços na pesquisa biomédica continuam melhorando o entendimento sobre as patologias, aumentando a qualidade de vida e a sobrevivência dos enfermos afetados (20).

## ***LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA***

Nas leucemias há um desequilíbrio entre proliferação, diferenciação e renovação celular, resultando em uma quebra da homeostase - habilidade que o organismo apresenta de se manter em condições fundamentais para seu próprio funcionamento (24). Dessa forma é possível caracterizar as leucemias como uma neoplasia maligna de células hematopoiéticas progenitoras, marcada pelo crescimento descontrolado de células da medula óssea que pode alcançar o sistema circulatório, podendo provocar distúrbios sistêmicos e graves consequências (3).

Esse processo ocorre devido às células imaturas, também chamadas de blastos, se reproduzirem e se sobreporem às saudáveis rapidamente, pois seus mecanismos de apoptose são desativados através do aumento da manifestação da proteína Bcl-2 que tem influência antiapoptótica (25). Isso se dá, geralmente, sem nenhum motivo aparente, mas algumas causas como fatores genéticos e congênitos, uso de substâncias químicas (como o benzeno) e fármacos, radiação ionizante e predisposição a doenças hematológicas podem estar associadas. Como resultado há uma substituição do tecido normal e funcional por células imaturas e disfuncionais. Por essa razão os pacientes com leucemia mieloide aguda sofrem de neutropenia, anemia e plaquetopenia. Já a designação “aguda” refere-se à rapidez com que a doença evolui (7,12).

## ***CAUSAS E SINTOMAS***

A partir do século XX as patologias hematopoiéticas passaram a se tornar um problema de saúde pública, sendo a leucemia uma das principais doenças relacionadas à exposição ambiental e com maior letalidade. Com os avanços dos estudos foram observadas evidências da ligação direta da LMA com o ambiente de trabalho e com produtos nocivos. Além disso, podemos relacioná-la

a outros fatores etiológicos como alterações genéticas, tais como Síndrome de Down, Síndrome de Bloom e anemia de Fanconi, exposição às radiações ionizantes e a agentes mielotóxicos (como o benzeno, metotrexato e a cloroquina), o tabagismo, a idade (apesar de poder aparecer em qualquer momento da vida, é mais comum que apareça após os 60 anos de idade), indivíduos com outras doenças hematológicas e pacientes que já passaram por quimioterapia e/ou radioterapia (devido a possível mutação de seu DNA), entretanto, em sua grande maioria, a LMA surge sem nenhum motivo aparente (26).

A LMA acarreta muitos danos ao sistema imunológico, trazendo infecções recorrentes, além da anemia, mas suas principais manifestações clínicas são palidez, perda de peso, astenia e dispneia a pequenos esforços, dor de cabeça, quadros de trombocitopenia que causam sangramentos, podendo estar associado a petéquias e equimoses, a diminuição no número de plaquetas que levam a sintomas e sinais bem característicos da doença tais como hematomas, epistaxe, nas gengivas e menstruações mais intensas. Além disso, pode se disseminar para alguns órgãos do corpo, como baço e fígado, o que leva a um aumento no volume desses órgãos e em alguns casos mais raros essa disseminação pode chegar ao cérebro e medula espinhal, provocando o surgimento de sintomas como dor de cabeça, tontura, convulsões, vômitos e visão turva (27).

## ***CLASSIFICAÇÃO DA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA***

A Classificação da LMA se faz necessária para determinar o prognóstico e indicar o melhor tratamento da doença. Na década de 70 a FAB (French-American-British) criou a primeira classificação mundial aceita, conceituando a LMA em seis subtipos (M1, M2, M3, M4, M5 e M6) baseando-se em aspectos citoquímicos e morfológicos das células leucêmicas. Em 1985 foram acrescentados dois novos subtipos (M0 e M7) (28).

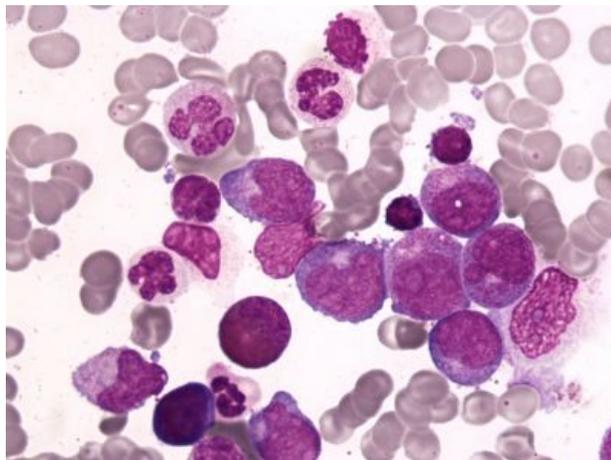
Com o avanço da tecnologia e de novos estudos houve a necessidade de uma nova categorização da LMA. Deste modo, a Organização Mundial de Saúde (OMS) classificou as Leucemias Mieloides Agudas interrelacionando e incorporando as características citogenéticas, morfológicas e imunofenotípicas, tal como as mutações nos genes, especialmente nos genes NPM1 e FLT3, a inversão (inv) no cromossomo, a translocação (t) entre cromossomos, a metade inferior de um cromossomo com um braço longo (q) e a metade superior de um cromossomo com um braço curto (p), originando a classificação que usamos hoje e descontinuando a que até então era utilizada (12). A OMS classifica subtipos com base em alterações genéticas, como rearranjos cromossômicos, mutações e expressão gênica. Os tipos de mutações mais comuns em pacientes com LMA são translocações cromossômicas nos genes NPM1 e FLT3 (29).

Dessa forma, os subtipos usados atualmente são definidos como: LMA com anormalidades genéticas recorrentes, LMA com alterações relacionadas à mielodisplasia, neoplasias mieloides relacionadas à terapia, LMA não específica, sarcoma mielóide, proliferações mieloides relacionadas a síndrome de Down e leucemias agudas indiferenciadas e bifenotípica (9).

Com a nova categorização, a porcentagem de blastos necessária para concluir o diagnóstico de LMA foi reduzida e fixada em 20%, tanto no sangue periférico quanto na medula (30).

### ***LMA COM ANORMALIDADES GENÉTICAS RECORRENTES***

As leucemias com anormalidades genéticas recorrentes possuem alterações genéticas recorrentes como t(8;21)(q22;q22.1) nos genes RUNX1-RUNX1T1; inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22) no gene CBF $\beta$ -MYH11, t(15;17) no gene PML-RARA), t(9;11)(p21.3;q34.1) no gene MLLT3-KMT2A, inv(3)(q21.3q26.2) ou t(3;3)(q21.3;q26.2) nos genes GATA2 e MECOM, t(1;22)(p13.3;q13.3), t(p;22) no gene BCR-ABL, além de mutação no gene NPM1 e mutação bialélica (quando há uma mutação herdada pelo pai e outra pela mãe, ou seja, um alelo de cada genitor) em CEBPA (9,31,32).

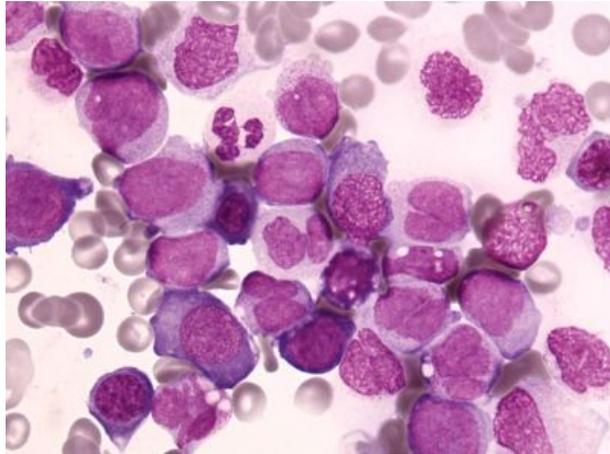


Fonte: G Azaceta, *et al.*, 2023 (33).

### ***LMA COM ALTERAÇÕES RELACIONADAS À MIELODISPLASIA***

A LMA com alterações relacionadas à mielodisplasia é determinada por meio de mais de 20% de blastos no sangue periférico ou na medula óssea, além disso, é preciso que tenha progredido de síndromes mielodisplásicas (SMD) ou neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas (SMD/MP), apresente alterações cromossômicas específicas a SMD e tenha 50% ou mais de células de duas linhagens mieloides. O diagnóstico também pode

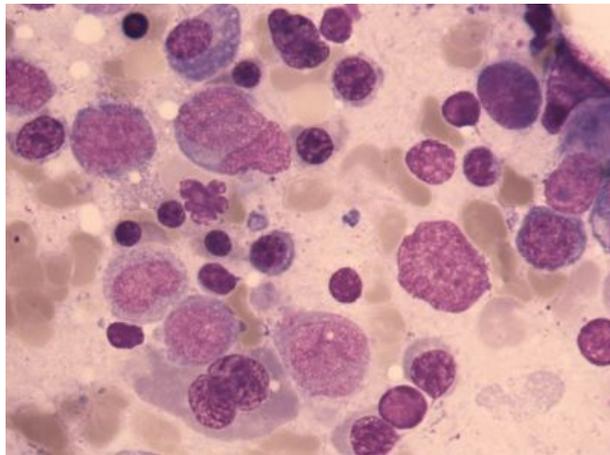
ser dado através da investigação da mutação dos genes FLT3, NMP1 e CEPBA caso o cariótipo esteja normal (9,31,32).



Fonte: G Azaceta, *et al.*, 2023 (33).

### ***NEOPLASIAS MIELOIDES RELACIONADAS À TERAPIA***

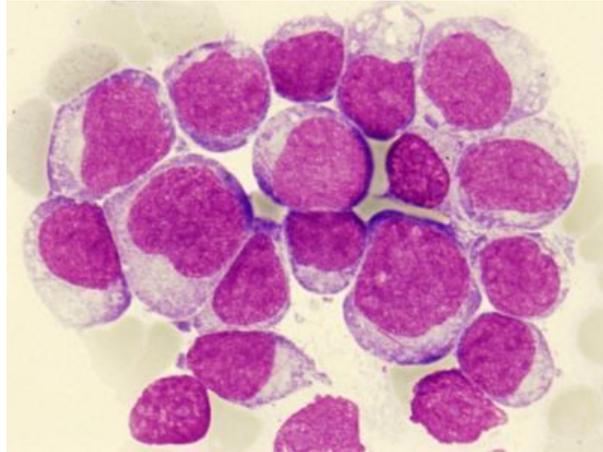
A neoplasia relacionada à terapia (radioterapia, agente alquilante ou inibidor de topoisomerase II) é semelhante à LMA referente à mielodisplasia, onde ambas possuem a mesma alteração citogenética, entretanto a primeira possui uma pior resposta do organismo, fazendo com que as patologias sejam biologicamente diferentes (9,31,32).



Fonte: G Azaceta, *et al.*, 2023 (33).

### ***LMA NÃO ESPECÍFICAS***

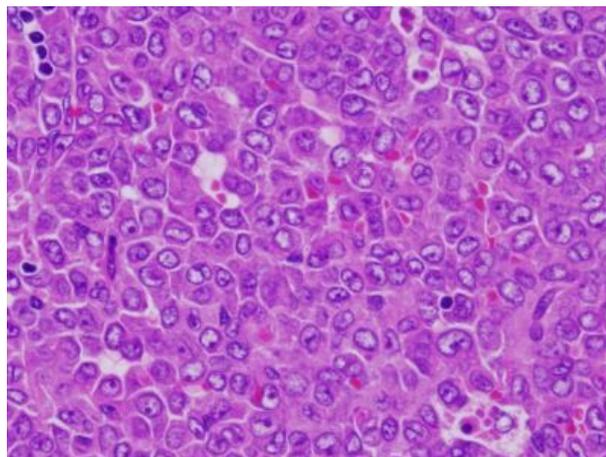
A LMA não específica abrange todas as patologias que não completam os critérios para as demais categorias. Neste subgrupo são categorizados da quantidade de blastos, onde é necessário haver mais de 20% no sangue periférico ou na medula óssea (com exceção da leucemia eritroide aguda) (9,31,32).



Fonte: A Ferrer, *et al.*, 2023 (33).

### ***SARCOMA MIELOIDE***

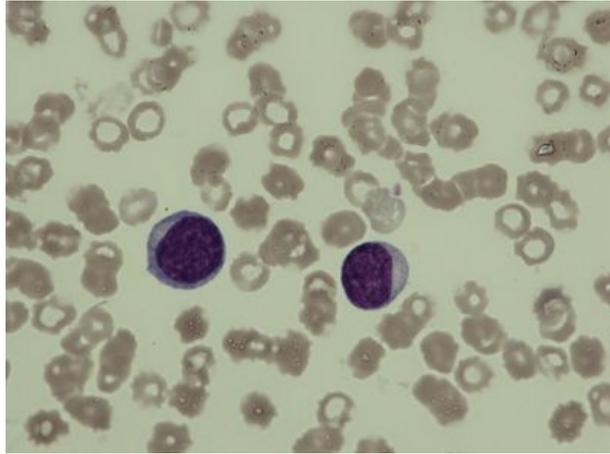
O sarcoma mieloide é considerado como a multiplicação extramedular de blastos de uma ou mais linhagens de mielóides onde há troca do tecido normal pelo patológico (9,31,32).



Fonte: M Rozman; *et al.*, 2023 (33).

### ***PROLIFERAÇÕES MIELOIDES RELACIONADAS A SÍNDROME DE DOWN***

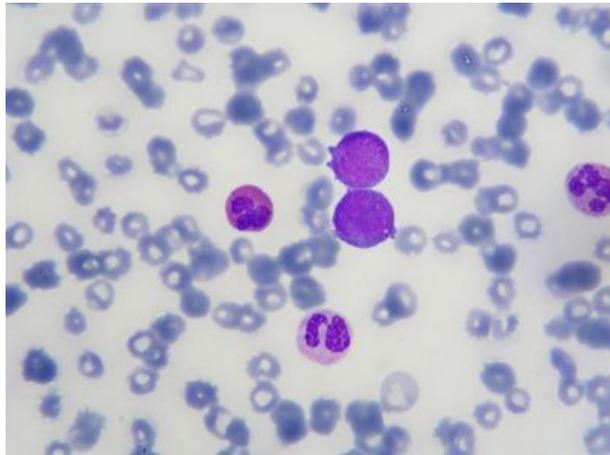
As proliferações mieloides relacionadas à síndrome de Down consiste na mielopoiese transitória anormal e a leucemia mieloide, indicando a morfologia, o imunofenótipo e as características clínicas e moleculares peculiares com mutação GATA1 (9,31,32).



Fonte: R. Rubio, *et al.*, 2023 (33).

### ***LEUCEMIAS AGUDAS INDIFERENCIADAS E BIFENOTÍPICA***

As leucemias agudas indiferenciadas e bifenotípicas podem ser a leucemia aguda indiferenciada com variação na CD34, HLA-dR, CD35 e TdT, a leucemia aguda com fenótipo misto ou ambíguo com alterações t(9;22) (q34.1;q11.2) no gene BCR-ABL1+, a leucemia aguda com fenótipo misto t(v;11q23.3) no gene KMT2A, a leucemia aguda com fenótipo misto B-mieloide e a leucemia aguda com fenótipo misto T-mieloide (9,31,32).



Fonte: Jt Navarro; *et al.*, 2023 (33).

### ***DIAGNÓSTICO***

O diagnóstico da leucemia mieloide aguda geralmente tem início por meio de uma suspeita clínica e tem embasamento na análise do sangue periférico e da medula óssea. Através das

características clínicas do paciente é feito o hemograma, onde, provavelmente, apresentará contagem de hemoglobinas baixas, contagem de células brancas variando entre  $<1.000/\mu\text{l}$  a  $200.000/\mu\text{l}$ , com neutropenia e blastocitose, anemia normocrômica e normocítica e trombocitopenia. Além do hemograma, geralmente são solicitados testes bioquímicos visando ver o correto funcionamento dos órgãos. Exames como ureia, creatinina, fosfato, LDH, ALT, AST e ácido úrico são comuns já que podem estar com valores alterados em diagnóstico de leucemia (12).

Atualmente a morfologia continua sendo de suma importância para o diagnóstico da LMA, entretanto a imunofenotipagem, a avaliação citogenética e os estudos de genética molecular se tornaram mecanismos complementares e, em alguns casos, obrigatórios para a sua identificação, pois serão capazes de identificar o tipo celular compreendido na leucemogênese, sendo essencial para a determinação da orientação terapêutica (12).

A imunofenotipagem é um exame de alta complexidade que determina a linhagem celular, além de analisar a maturação das células por meio de anticorpos monoclonais marcados que irão reconhecer epítomos específicos de antígenos celulares. Podem ser utilizadas as técnicas de citometria de fluxo ou imunocitoquímica, entretanto na LMA, geralmente é utilizada a citometria de fluxo (12).

Os estudos moleculares e citogenéticos são feitos por meio de uma análise microscópica onde são visualizados os cromossomos das células da medula óssea durante a metáfase. Como complemento, o exame FISH (hibridização in situ fluorescente) é essencial para o diagnóstico, onde irá analisar de maneira genética e morfológica a célula, identificando seu código genético e efetuando uma análise estrutural do seu tecido (12).

Os estudos de genética molecular são feitos por meio de uma análise do DNA ou RNA através de técnicas como PCR (exame que visa a replicação da sequência do DNA para sua análise) e RT-PCR (exame que irá converter o RNA em DNA complementar por meio das enzimas transcriptase reversa, para que seja feito o PCR convencional) com o intuito de detectar a combinação de seus genes, suas clonalidades e suas características. São muito úteis para a terapêutica (12).

Outros exames também podem ser solicitados para um diagnóstico mais preciso, assim como o mielograma (análise de células de aspirado medular), o cariótipo (averiguação de mutações cromossômicas por meio de alterações estruturais) e a hematoscopia (consideração microscópica morfológica das células sanguíneas)(4).

## ***TRATAMENTO***

Os tratamentos da leucemia mieloide aguda variam de intensidade com base na idade do paciente, seu estado de saúde geral, seu subtipo e suas mutações genéticas. De maneira geral, sua intervenção terapêutica é tratada de maneira semelhante, com exceção da leucemia promielocítica (34).

O primeiro passo do tratamento consiste na terapia de indução que tem como intuito eliminar a maior quantidade de células indiferenciadas até que não sejam mais detectáveis, a fim de provocar uma remissão ou resposta completa. Para isso é utilizado quimioterapias e a combinação de daunorrubicina (classe das antraciclinas) com citarabina (citosina arabinosídeo ou ARA-C- classe dos antimetabólitos) é a base fundamental de tratamento de indução para pacientes com LMA (6,35).

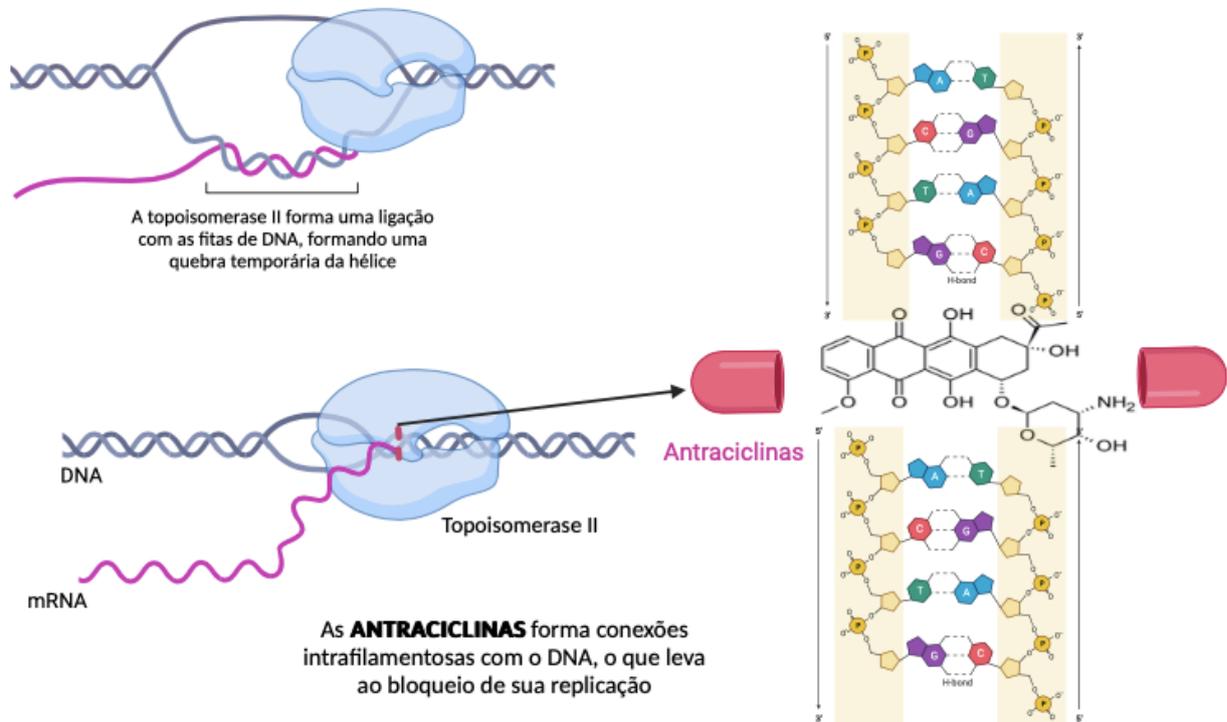
Após a fase de indução vem a fase de consolidação, que tem como principal objetivo destruir células leucêmicas remanescentes. Essa fase pode ser seguida por quimioterapia adicional ou transplante de medula óssea. Por último, há a fase de manutenção onde é necessário em alguns casos de LMA, principalmente para paciente com risco de recidiva. É feita com doses menores de medicamentos por longos períodos de tempo (6,35).

## ***AÇÃO DA ANTRACICLINA***

As antraciclinas como a doxorrubicina, daunorrubicina, epirrubicina, mitoxantrona e idarrubicina são largamente utilizados na remissão do câncer, porém possuem cardiotoxidades (efeito adverso causado durante o tratamento oncológico) preocupantes, visto que essa droga destrói não apenas as células cancerosas, mas também as células sadias na medula óssea. Podem ser utilizadas através de diferentes mecanismos, tais como: inibição da topoisomerase II, formação de radicais livres e interação com a membrana celular (36,37).

- Inibição da topoisomerase II: essa enzima possui um papel importante na divisão celular, pois é responsável pela quebra da fita dupla de DNA. A antraciclina forma conexões intrafilamentosas com o DNA, o que leva ao bloqueio de sua replicação. Logo, compromete as células cancerígenas de se replicarem.
- Formação de radicais livres: através de um processo redutor enzimático as antraciclinas geram radicais livre como o oxigênio e as semiquinonas no interior das células. A instabilidade dos radicais livres danifica as estruturas celulares das células cancerosas.
- Interação com a membrana celular: as antraciclinas interagem com a porção lipídica da membrana celular, o que altera a fluidez e o transporte de nutrientes e íons (36).

A Administração prolongada e em altas doses desse quimioterápico, juntamente com a presença de fatores de risco, são elementos que contribuem para o desenvolvimento de complicações cardiovasculares, como a insuficiência cardíaca (36,37).



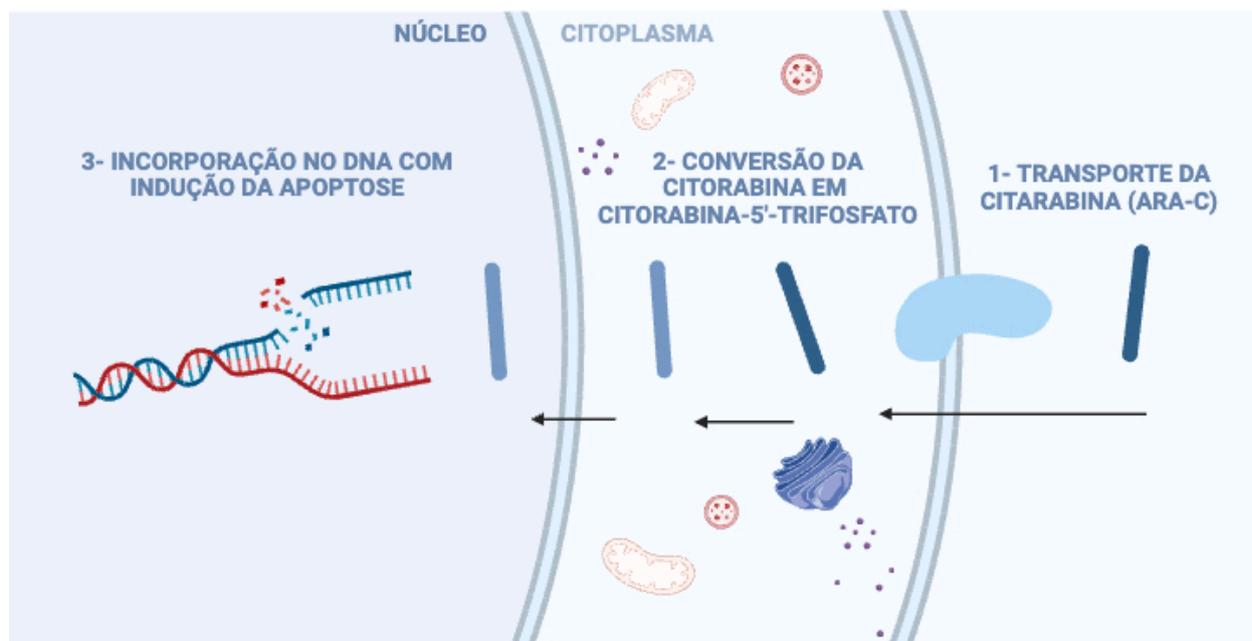
Fonte: Autoria própria.

### ***AÇÃO DA CITARABINA (ARA-C)***

O Cytosar-U<sup>®</sup> pode ser ministrada na forma de injeções intravenosas ou subcutâneas com o objetivo de fazer o bloqueio bioquímico da fase S do ciclo celular, inibindo as enzimas necessárias para a síntese de DNA. Deste modo, provoca a ruptura do DNA o que induz a apoptose das células que estão sendo replicadas, o que inclui células saudáveis e cancerosas (38,39).

## MECANISMO DE AÇÃO

### CITARABINA (ARA-C)



Fonte: Autoria própria.

### ***TRANSPLANTE DE MEDULA OSSEA (TMO)***

O transplante de medula óssea se faz necessário em alguns casos de LMA, principalmente quando o prognóstico não é favorável. A coleta da medula óssea se dá de duas maneiras: através de punções diretamente na crista ilíaca do doador ou por aférese e posteriormente transfusão alogênica ou autóloga. Nesse método, há uma filtragem de células progenitoras do sangue circulante do doador (alogênica) e estas são disponibilizadas em bolsas de sangue para serem transfundidas para o paciente (38). Há também a possibilidade do transplante através de células-tronco saudáveis do próprio paciente ou do sangue do cordão umbilical (autogênico).

As novas células passarão a circular no sangue do paciente e se instalam no interior dos ossos, deste modo, assumirão a produção de novas células sanguíneas que chegarão à diferenciação e ajudarão na destruição das células leucêmicas remanescentes (40). Conforme a Associação da Medula Óssea (2006), o transplante seria simples e fácil se não fosse o problema da compatibilidade entre as medulas do doador e do receptor que é de 1:100.000.

### ***TERAPIAS ALVO ESPECÍFICO***

Diferente dos quimioterápicos convencionais, as terapias de alvo específico eliminam células cancerosas seletivamente atingindo mutações específicas destas. Estas terapias podem ser

usadas isoladamente ou em conjunto com a quimioterapia convencionais para potencializar seus efeitos, dependendo do prognóstico do paciente (41).

O Midostaurin (PKC412 Rydapt®) é um medicamento oral utilizado em pacientes com mutações no gene FLT3, pois tem a ação de inibir este gene e deste modo reduzir a proliferação dessas células cancerosas e melhorar a sobrevida dos pacientes (42,43).

Outro fármaco utilizado para paciente com esta mesma mutação é o Xospata. Este, é um medicamento oral que inibe as proteínas quinases através da substância Gliteritinibe, bloqueando assim a FLT3 e outras proteínas das células leucêmicas (38). Esta terapia é utilizada em pacientes que não tiveram remissão através de outros tratamentos anteriormente ou recidivou.

Os medicamentos orais Ivosidenibe e Enasidenib são inibidores dos genes mutantes IDH1 e IDH2 respectivamente. Estes, vem auxiliando paciente em tratamento de LMA, pois as proteínas formadas através dessas mutações impedem a diferenciação celular, logo de empenharem sua função corretamente (41)

O venetoclax® é um fármaco que inibe a proteína BCL-2. Esta proteína é responsável pela inibição do mecanismo de apoptose das células cancerígenas. A associação de venetoclax com azacitidina contribui para a morte de células leucêmicas (44).

O Mylotarg® (Gemtuzumabe Ozogamicida) é intravenoso e utilizado combinado com daunorrubicina (DNR) e Citarabina (AraC) ou isoladamente. Este é um anticorpo que reconhece a proteína CD33 e se liga especificamente ao antígeno CD33 que é encontrado na somente na superfície das células indiferenciadas mieloides (45).

## ***DISCUSSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS***

A presente revisão narrativa permitiu avaliar distúrbios hematológicos, com ênfase na Leucemia Mieloide Aguda. Os estudos mostram que o câncer é considerado um obstáculo no aumento da expectativa de vida, visto que é uma das principais causas de morte antes dos 70 anos de idade e é considerada a neoplasia de medula óssea de maior predominância.

Embora não existam causas específicas para o desenvolvimento, a LMA pode ser relacionada a fatores genéticos, como nas alterações provocadas pela Síndrome de Down e Anemia de Fanconi.

Com relação aos aspectos clínicos, em geral, os enfermos podem apresentar sintomas inespecíficos como: palidez, hematomas, anemia e perda de peso. O diagnóstico é feito, inicialmente, após uma suspeita clínica com hemograma e mielograma, que tem como principal característica a presença principal de blastos, seja no sangue periférico ou em lâminas da medula óssea. Para conclusão do diagnóstico há a necessidade da realização de outros exames de alta

complexidade, como imunofenotipagem. A prontidão em sua investigação é essencial para que haja a agilidade no início do tratamento e como consequência a redução de risco de complicações e melhores condições nas taxas de sobrevivência.

Avaliar a Leucemia Mieloide Aguda expõe a importância do diagnóstico laboratorial para avaliação das características citogenéticas, morfológicas e imunofenotípicas, a fim de classificar a patologia em subgrupos. A análise de testes é de difícil interpretação, por isso se fazem necessários biomédicos capacitados, que usem dos seus conhecimentos para emitir laudos com informações que auxiliem os médicos a oferecer diagnóstico e elaborar um tratamento adequado aos pacientes. O presente estudo revelou que para cada subtipo de LMA, os prognósticos e a chance de remissão total da doença são diferentes.

Quando o diagnóstico é confirmado, o paciente passa pelas fases: indução, consolidação e manutenção, tendo como intuito a remissão total da doença. É necessário monitoramento regular, que irá garantir a não recidiva. Esse acompanhamento será seguido de maneira particular e o médico oncologista que estará responsável por incluir exames de análises clínicas, assim como suas frequências. As chances de cura da LMA ainda são consideradas moderadas e alguns fatores como a sua agressividade, sua complexidade genética e a toxicidade do tratamento são alguns dos fatores indicativos, além da dificuldade de acesso a exames específicos para investigação da doença, e conseqüentemente a escolha correta do tratamento.

Ressalta-se que esta revisão integrativa foi levantada devido ao grande número de casos que a enfermidade apresenta, em conjunto com suas chances de cura ainda não serem consideradas grandes. Assim, a carência de sintomas na fase inicial da doença, o crescimento acelerado das células cancerosas e a resistência ao tratamento são considerados os maiores empecilhos para a cura. Assim, se fazem necessárias mais pesquisas que possam relacionar de fato a LMA com agentes hematotóxicos, produtos químicos ou até mesmo, estilo de vida e hábitos alimentares. Os resultados destas trariam luz à possíveis formas de prevenção, além de, acesso a exame específicos para todos, deste modo os tratamentos poderiam ser mais eficientes.

## **REFERÊNCIAS**

1. Nascimento CAD, Cartaxo CMB, Lopes KA de M, Bushatsky M, Batista AF. Leucemia Mieloide Aguda (LMA): as condições psicológicas do paciente adulto. *Psicologia em Revista*. 2016 Aug 1;22(2):336.
2. Junqueira LCU, Carneiro J. *Histologia básica - Texto e Atlas*. 12a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013.
3. Licínio MA, Silva MCS da. Importância da detecção das mutações no gene FLT3 e no gene NPM1 na leucemia mieloide aguda - Classificação da Organização Mundial de Saúde 2008. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010;32(6):476–81.
4. Helman R, Pires de Souza Santos F, Simões B, Hallack Atta E, Callera F, de Almeida Dobbin J, et al. Leucemia mieloide aguda: atualidade brasileira de diagnóstico e tratamento Acute myeloid leukemia: update in diagnosis and treatment in Brazil. Vol. 9, artigo original einstein. 2011.
5. MS/SVS/DASIS/CGIAE/Sistema de informação sobre Mortalidade -SIM, MS/INCA/Coordenação de Prevenção e Vigilância/ Divisão de Vigilância e Análise de Situação. INCA - Instituto Nacional de Câncer . 2022.
6. Alves Souza W, Camplesi Junior M, Menara de Souza Marques J, Sena Passos X, Luiz de Lima Silva L. Etiologia e esquemas terapêuticos para Leucemia Mieloide Aguda: uma revisão narrativa Etiology and therapeutic schemes for Acute Myeloid Leukemia: a narrative review Etiología y esquemas terapéuticos de la Leucemia Mieloide Aguda: una revisión narrativa. *Artigos Com |*. 2022;34.
7. Meireles Ferreira dos Santos M, Paiva de Jesus G, Penna Ferreira L, Ferreira França R. Leucemia mieloide, aguda e crônica: diagnósticos e possíveis tratamentos. *Revista Saúde em Foco*. 2019;
8. Sawada NO, Nicolussi AC, Okino L, Cardozo FMC, Zago MMF. Avaliação da qualidade de vida de pacientes com câncer submetidos à quimioterapia. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*. 2009 Sep;43(3):581–7.
9. nogueira zerbini M claudia, soares F agosto, pereira velloso E deolinda rodrigues, I. F. Chauffaille M de lourdes, paes R pinto. 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. *Rev Assoc Med Bras*. 2011 Jan;57(1):66–73.
10. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May 4;71(3):209–49.
11. Salvaro M, Frassetto M, Just M, Furtado J, Macarini V, Schuck F, et al. LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO NO BRASIL ENTRE 2009 E 2019. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2021 Oct;43:S505–6.
12. Silva GC da, Pilger DA, Castro SM de, Wagner SC. Diagnóstico laboratorial das leucemias mielóides agudas. *J Bras Patol Med Lab*. 2006 Apr;42(2).
13. Labarba AA, Silvestre IS, Martins GCF, Sampaio KC. Hematopoese: a importância para a homeostase. *Brazilian Journal of Health Review*. 2023 Apr 10;6(2):7260–72.
14. Silva Junior FC da, Odongo FCA, Dullely FL. Células-tronco hematopoéticas: utilidades e perspectivas. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2009 May;31:53–8.

15. Ferreira de Souza V, Muniz Carvalho Lima L, Regina de Almeida Reis S, Maria Pedreira Ramalho L, Nunes Santos J. Células-tronco: uma breve revisão. *méd. biol.* 2003.
16. Grotto HZW, Noronha JFA. Identificação de células tronco hematopoiéticas: citometria de fluxo convencional versus contador hematológico automatizado. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2003;25(3).
17. Machado ÍE, Malta DC, Bacal NS, Rosenfeld LGM. Prevalência de anemia em adultos e idosos brasileiros. *Revista Brasileira de Epidemiologia.* 2019;22(suppl 2).
18. Cançado RD, Lobo C, Friedrich JR. Tratamento da anemia ferropriva com ferro por via parenteral. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010 Jun;32:121–8.
19. Oliveira JF de, Vicente NG, Santos JPP, Weffort VRS. Vitamina D em crianças e adolescentes com doença falciforme: uma revisão integrativa. *Revista Paulista de Pediatria.* 2015 Sep;33(3):349–54.
20. Abreu GM, De Sousa SC, Gomes EV. Leucemia Linfóide e Mieloide: Uma breve revisão narrativa / Lymphoid and Myeloid Leukemia: A brief narrative review. *Brazilian Journal of Development.* 2021 Aug 13;7(8):80666–81.
21. Pedrosa F, Lins M. Leucemia linfóide aguda: uma doença curável. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil.* 2002 Apr;2(1):63–8.
22. Garicochea B. Patogênese da leucemia linfóide crônica. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2005 Dec;27(4).
23. Funke VM, Bitencourt H, Vigorito AC, Aranha FJ. Leucemia mieloide crônica e outras doenças mieloproliferativas crônicas. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010 May;32:71–90.
24. Barboza LP, Souza JM, Simões F V., Bragança IC, Abdelhay E. Análise dos transcritos da translocação t(9;22) em Leucemia Mielóide Crônica. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2000 Aug;22(2).
25. Chauffaille M de LLF. A propósito da apoptose em LMC: estudos promissores. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2005 Jun;27(2).
26. Carvalho QG da S, Pedrosa W de A, Sebastião QP. Leucemia mieloide aguda versus ocupação profissional: perfil dos trabalhadores atendidos no Hospital de Hematologia de Recife. *Revista da Escola de Enfermagem da USP.* 2011 Dec;45(6):1446–51.
27. Komagome CM, Sousa LB de, Pinheiro M do C, Rigueiro M, Gil ICP, Freitas D de. Infiltração conjuntival como primeira manifestação de leucemia mielóide aguda: relato de caso. *Arq Bras Oftalmol.* 2000 Feb;63(1):79–81.
28. Martins SLR, Falcão RP. A importância da imunofenotipagem na Leucemia Mielóide Aguda. *Rev Assoc Med Bras.* 2000 Mar;46(1):57–62.
29. Velloso EDRP, Motta CHAS da, Furtado JB, Bacal NS, Silveira PAA, Moyses CB, et al. Molecular and cytogenetic abnormalities in acute myeloid leukemia: review and case studies. *Einstein (São Paulo).* 2011 Jun;9(2):184–9.
30. Sandes AF, Kerbauy DMB, Matarraz S, Chauffaille M de LLF, López A, Orfao A, et al. Combined flow cytometric assessment of CD45, HLA-DR, CD34, and CD117 expression is a useful approach for reliable quantification of blast cells in myelodysplastic syndromes. *Cytometry B Clin Cytom.* 2013 May;84B(3):157–66.
31. Therezinha Ferreira Lorenzi. *Atlas de Hematologia - Clínica Hematológica Ilustrada.* 1ª edição. Guanabara Koogan; 2005.
32. Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. *Tratado de Hematologia.* 1ª edição. Atheneu; 2013.

33. G Azaceta, MA Fuertes, L Palomera. GECH atlas - Grupo Español de Citología Hematológica. In.
34. Hamerschlak N, Barton D, Pasquini R, Sarquis YN, Ferreira E, Moreira FR, et al. Estudo retrospectivo do tratamento de leucemia mielóide aguda com o transplante de medula óssea: a experiência brasileira. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2006 Mar;28(1).
35. Lopes LP, Santos CS, Severino G de S, Freitas TR, Caetano I de M, Varotti F de P, et al. Abordagens do tratamento da leucemia mieloide aguda: revisão integrativa / Approaches to treatment of acute myeloid leukemia: integrative review. *Brazilian Journal of Development.* 2022 Feb 7;8(2):9586–601.
36. Almeida VL de, Leitão A, Reina L del CB, Montanari CA, Donnici CL, Lopes MTP. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. *Quim Nova.* 2005 Feb;28(1):118–29.
37. Vanina Ortiz J, Morhy B, Leal Assunção B, Crosbie MS, Augusto De Freitas F. Cardiotoxicidade por Antraciclinas em Pacientes com Leucemia Aguda: Uma Revisão da Literatura. 2017.
38. Castro GA de. Sistema de suporte à decisão para a escolha do protocolo terapêutico para paciente com leucemia mieloide aguda. Sorocaba-SP; 2023.
39. Lychuk O, Doutora P, Graça M, Miguel C. Compostos de Origem Marinha com Ação Anticancerígena.
40. Oliveira-Cardoso ÉA de, Mastropietro AP, Voltarelli JC, Santos MA dos. Qualidade de vida de sobreviventes do transplante de medula óssea (TMO): um estudo prospectivo. *Psicologia: Teoria e Pesquisa.* 2009 Dec;25(4):621–8.
41. American Cancer Society, Cancer.org | 1.800.227.2345. Treating Acute Myeloid Leukemia (AML).
42. Melo M, Fonseca N, Silva A, Fenerich B, Macedo B, Machado-Neto J, et al. A INIBIÇÃO DA AUTOFAGIA POTENCIALIZA O EFEITO ANTINEOPLÁSICO DE INIBIDORES DE FLT3 EM MODELO CELULAR DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2022 Oct;44:S189–90.
43. Schlenk RF, Kayser S. Midostaurin: A Multiple Tyrosine Kinases Inhibitor in Acute Myeloid Leukemia and Systemic Mastocytosis. In 2018. p. 199–214.
44. Poggetto V, Cliquet M, Vieira C, Spada D, Navarro E, Massaglia V, et al. TRATAMENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA SECUNDÁRIA À SÍNDROME MIELODISPLÁSICA COM AZACITIDINA COMBINADA COM VENETOCLAX SEGUIDO DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA HAPLOIDÊNTICO, NA REDE PÚBLICA. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2022 Oct;44:S161.
45. MYLOTARG ® gentuzumabe ozogamicina.