

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO – UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

DANIELA CARLA DOS SANTOS
MARCELA DANIELE DOS SANTOS

**AVALIAÇÃO E DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA
MIELÓIDE AGUDA: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

RECIFE/ 2022

DANIELA CARLA DOS SANTOS
MARCELA DANIELE DOS SANTOS

**AVALIAÇÃO E DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA
MIELÓIDE AGUDA: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Centro
Universitário Brasileiro – UNIBRA, como requisito parcial para
obtenção do título de bacharel em Biomedicina.

Professor Orientador: Prof.º Dr. Andriu dos Santos Catena

RECIFE/ 2022

S237a Santos, Daniela Carla dos
Avaliação e diagnóstico de leucemia mielóide aguda: uma
revisão da literatura. / Daniela Carla dos Santos, Marcela Daniele dos
Santos. Recife: O Autor, 2022.
30 p.

Orientador(a): Dr. Andriu dos Santos Catena.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro
Universitário Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Biomedicina, 2022.

1.Diagnóstico e tratamento. 2.LMA. 3.Manifestação clínica. I.
Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA. II. Título.

CDU: 616-071

Dedicamos este trabalho aos nossos familiares e amigos, sempre tão queridos.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar agradecemos a Deus pela caminhada.

Agradecemos também a cada um de nossos professores, que nos auxiliaram com seu conhecimento no decorrer do curso.

Aos nossos pais, amigos e familiares, que nos ajudaram e incentivaram a continuar em busca desse nosso sonho.

A todos aqueles que estiveram ao nosso lado nesses anos, o nosso muito obrigado!

“A persistência é o caminho do êxito”

(Charles Chaplin)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	OBJETIVOS	12
	2.1 Objetivo geral	12
	2.2 Objetivos específicos	13
3	REFERENCIAL TEÓRICO	13
	3.1 Leucemia: definição e aspectos clínicos	13
	3.2 Incidência	14
	3.3 Classificação da LMA	15
	3.4 Diagnóstico	18
	3.5 Prognóstico	20
	3.6 Tratamento	21
4	DELINEAMENTO METOLÓGICO	22
	4.1 Desenho e período do estudo	22
	4.2 Identificação e seleção dos estudos	23
	4.3 Critérios de elegibilidade	23
	4.4 Processamento e análise de dados	23
5	RESULTADOS	24
6	DISCUSSÃO	28
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	30
	REFERÊNCIAS	31

AVALIAÇÃO E DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Daniela Carla Dos Santos

Marcela Daniele Dos Santos

Nome: Prof.º Dr. Andriu dos Santos Catena

Resumo: Há pouco tempo, o câncer foi classificado como a principal causa de mortalidade nos países desenvolvidos, podendo ultrapassar a marca de 21 milhões de novos casos em meados de 2030. A leucemia é o surgimento anormal de células hematopoiéticas mielóides ou granulocíticas na medula óssea, o que gera um desequilíbrio no organismo desencadeando o processo leucêmico. Existem mais de 12 tipos de leucemia, sendo a Leucemia Mielóide Aguda (LMA) um dos quatro tipos primários. Diante da importância acerca da LMA, o presente trabalho teve como objetivo descrever o diagnóstico e o tratamento da doença de forma clínica e laboratorial para avaliar como se apresenta a realidade brasileira em relação aos exames disponíveis e protocolos para tratamento da LMA. Para tanto, foi realizada uma revisão de literatura buscando por publicações indexadas nas bases de dados digitais (LILACS, MEDLINE e SciELO), sendo incluídos artigos publicados nos idiomas português e inglês dos últimos dez anos. Ao final, concluiu-se que tem sido crescente os registros de novos casos de LMA ao passar dos anos, fato que reforça a importância de estudos e cuidados acerca desta doença. Observou-se também que a LMA pode apresentar diferentes prognósticos e os tipos menos frequentes encontrados na população são os M0 e M7, o que pode ser considerado positivo, pois são dois tipos com um prognóstico bastante desfavorável. Por fim, vale ressaltar que os exames de rotina são de extrema importância para ajudar no diagnóstico da doença, pois quanto antes este acontecer melhor o desfecho para o paciente.

Palavras-chave: Diagnóstico e tratamento. LMA. Manifestação clínica.

EVALUATION AND DIAGNOSIS OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA: A LITERATURE REVIEW

Daniela Carla Dos Santos

Marcela Daniele Dos Santos

Nome :Prof.º Dr. Andriu dos Santos Catena

Abstract: Not long ago, cancer was ranked as the leading cause of mortality in developed countries, and could exceed 21 million new cases by the mid-2030s. Leukemia is the abnormal appearance of myeloid or granulocytic hematopoietic cells in the bone marrow, which generates an imbalance in the body, triggering the leukemic process. There are more than 12 types of leukemia, with Acute Myeloid Leukemia (AML) being one of the four primary types. Given the importance of AML, the present study aimed to describe the diagnosis and treatment of this disease in a clinical and laboratory way to evaluate how the Brazilian reality is presented regarding to the available tests and protocols for the AML's treatment. Therefore, a literature review was carried out looking for publications indexed in digital databases (LILACS, MEDLINE and SciELO), including articles published in Portuguese and English from the last ten years. It was concluded that the records of new cases of AML have been increasing over the years, a fact that reinforces the importance of studies and care about this disease. It was also observed that AML can present different prognoses, and the less frequent types found in the population are M0 and M7, which can be considered a positive data, as they are two types with a very unfavorable prognosis. Finally, it is worth mentioning that routine exams are extremely important to help in the diagnosis of this disease, because the sooner this happens, the better the outcome for the patient.

Keywords: Diagnosis and treatment. AML. Clinical manifestation.

1 INTRODUÇÃO

O câncer é a principal causa de mortalidade em países desenvolvidos, sendo estimado que até o ano de 2030, este será o principal fator de morbimortalidade em países em desenvolvimento. Somente no ano de 2012, foram registrados mais de 14 milhões de diagnósticos de câncer no mundo. Baseado em projeções para a próxima década, acredita-se que os casos diagnosticados dessas patologias possam ultrapassar os 21 milhões de novos casos (BRASIL, 2022). A leucemia é um tipo oncológico que se caracteriza como um conjunto de patologias que ocorre nas células do sangue, tendo origem na medula óssea (BRASIL, 2017). Trata-se de uma doença resultante de uma proliferação anormal de células hematopoiéticas mieloides ou granulocíticas na medula óssea e essa complicação estão relacionadas a uma ou mais alterações genéticas afetam a célula tronco ou células progenitoras da medula óssea e estes casos normalmente estão relacionados a fatores externos. Com isso, mesmo que de uma forma não muito bem esclarecida, acredita-se que as pessoas têm tendência a doença devido a interação desses com o contato dos fatores ambientais (FERREIRA et al., 2020).

Como resultado dessas apresentações ao organismo, ocorre um desequilíbrio em seu mecanismo acarretando expressividade anormal de genes como proto-oncogenes, responsáveis pelo crescimento e desenvolvimento celular normal durante a divisão e antioncogenes que codificam as proteínas para inibir a celular ou estimular a apoptose de células alteradas. Com a desordem desses genes começa o processo leucêmico que se qualifica pelo começo da produção da linhagem de células anormais, cujo predicado é de sobreposição da população de células normais (SOUZA, 2006).

Existe uma classificação da leucemia em mais de 12 tipos, sendo a leucemia mieloide crônica (LMC), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfocítica aguda (LLA) e leucemia linfocítica crônica (CLL) os quatro primários (BRASIL, 2021). Esta classificação é feita de acordo com o tipo celular envolvido, bem como com o estado de maturidade das células leucêmicas, sendo apresentado na fase aguda a proliferação de células da linhagem mieloide (mieloblastos), com produção insuficiente de células sanguíneas maduras e normais na medula óssea e sangue periférico, que por consequência, substitui o tecido normal (BRASIL, 2021).

Por conta da supressão da atividade hematopoiética normal, ocorre então a diminuição na produção e no número total de hemácias, leucócitos e plaquetas (pancitopenia). Nesses casos ao fazer o mielograma e hemograma do paciente, é frequente a observação de fatores associados a esta patologia, tais como anemia, neutropenia e plaquetopenia (SANTOS et al., 2019).

A leucemia está associada em quatro tipos de patologia distintas, crônicas e agudas, que também se subdividem em mielóides ou linfóides, dentre elas acusa-se a leucemia mielóide (LM) a mais recorrente com mais de 40% de acertos dos diagnósticos (BRASIL, 2021). São determinadas de acordo com o tipo celular caracterizado em estado de maturidade das células leucêmicas, onde no estágio aguda há manifestação de células de precursores mielóide (mieloblastos), ocorrendo geração insuficiente das células sanguíneas maduras e normais na medula óssea e no sangue periférico, conseqüentemente substituindo o tecido normal.

Devido à supressão da atividade hematopoiética normal, há uma diminuição na produção, bem como no número total de leucócitos, hemácias e plaquetas. Ao fazer o hemograma e mielograma do paciente, em casos como esses, é comum a observação de fatores associados a doença, como a neutropenia, anemia e plaquetopenia. À medida que a idade do paciente aumenta, também aumenta, significativamente, a incidência da LMA. Na pediatria, a incidência de novos casos a cada 100.000 crianças abaixo de 18 anos chega a 0,7. Já em crianças de até 15 anos de idade, essa taxa representa cerca de 15%-20% dos diagnósticos das leucemias agudas, sendo detectado um pequeno pico entre os dois primeiros anos e um aumento após os 13 anos de idade (NASCIMENTO et al., 2016).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Descrever o diagnóstico, tratamento da doença, de forma clínica e laboratorial. Com base nesse cenário, o presente estudo foi proposto a fim de avaliar a realidade brasileira no que diz respeito à disponibilidade de exames para o diagnóstico, bem como dos protocolos para tratamento que são utilizados nos principais centros de tratamento de Leucemia Mielóide Aguda no Brasil.

2.2 Objetivos específicos

- Reconhecer e avaliar os aspectos clínicos das LMA;
- Apontar as principais características clínicas e diagnóstico de LMA;
- Destacar os principais aspectos dos testes laboratoriais necessários;
- Analisar o tratamento e seus efeitos colaterais.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Leucemia: definição e aspectos clínicos

A leucemia caracteriza-se pela produção anormal ou acúmulo de um ou mais tipos de glóbulos brancos. O crescimento de células leucêmicas acaba prejudicando a medula óssea, tornando incapaz de manter a produção normal de hemácias, plaquetas e glóbulos brancos. O efeito da leucemia, em cadeia, é anemia, sangramento e capacidade prejudicada de combate a infecção. Conforme as células leucêmicas circulam pelo sangue e sistema linfático, acabam infiltrando órgãos vitais como o baço e o fígado, que por sua vez tornam-se prejudicados e incapazes de funcionar normalmente (BRASIL, 2021).

De acordo com a Associação da Medula Óssea – AMEO (2016) existem diversos tipos de leucemias, estas são classificadas de acordo com o tempo de sua evolução e do tipo de célula afetada. Em relação à classificação quanto ao tempo de evolução, as leucemias são divididas em Agudas e Crônicas. As leucemias agudas se instalam rapidamente, em dias ou poucos meses o paciente apresenta na maioria dos casos: fraqueza, cansaço excessivo, perda de peso, palidez, sangramentos, anemia e infecções contínuas (AMEO, 2016).

A Leucemia Mieloide Aguda (LMA) se apresenta por meio do desenvolvimento exacerbado das células indiferenciadas, apresentando característica mieloide. Alguns pacientes com LMA desenvolvem a patologia em virtude da exposição a benzeno, a irradiações ionizantes e a tratamentos quimioterápicos. A LMA se mostra com uma variedade de tipos de celulares que são observados no sangue periférico e medula óssea. Esta observação possibilitou a subclassificação dos seus oito subtipos (MEIRELES, 2017).

A LMA é uma neoplasia maligna das células hematopoiéticas progenitoras, e apresenta uma grande heterogeneidade molecular, morfológica e clínica. A LMA teve sua classificação bastante modificada com o passar das últimas décadas, sendo a

mais utilizada atualmente, a que segue as alterações moleculares e citogenéticas (SANTOS et al., 2019).

As manifestações clínicas mais características da LMA são anemia, hemorragia, fadiga, palidez, dispneia ou desconforto respiratório, infecção, febre, hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatia, acometimento da pele, dor óssea e cefaleia (BRASIL, 2021).

O tipo M3 da LMA é o tipo onde ocorre de forma mais recorrente as hemorragias severas em virtude dos distúrbios de coagulação. O subtipo M4, e as variantes M5a e M5b, se apresentam a partir do desenvolvimento da mucosa gengival com perda de dentes (LORENZI, 2016).

3.2 Incidência

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (BRASIL, 2020), estima-se que para o triênio que compreende os anos de 2020-2021-2022, serão diagnosticados no Brasil um número equivalente a 4.890 novos casos de leucemia em mulheres e 5.920 em homens. Tais dados representam um risco estimado de 4,56 novos casos para cada 100 mil mulheres e 5,67 a cada 100 mil homens, verificou-se que e mais acometida em pessoas com etnia branca(52,3%).

Na população adulta, a LMA se apresenta como um dos tipos mais prevalentes de, contudo, de maneira geral, é bastante rara, pois representa uma taxa em torno de 1% de todos os diagnósticos de cânceres. Nesse contexto, a LMA atinge em sua maioria os adultos mais velhos, sendo rara em adultos com idade inferior a 45 anos. Observa-se que a média de idade dos pacientes portadores da LMA, fica em torno de 68 anos, porém, são encontrados casos na população infantil. A LMA é mais prevalente na população masculina, porém apresenta um risco médio durante a vida em ambos os sexos sendo de aproximadamente 1% (BRASIL, 2021).

Figura 1. Incidência de LMAs e fundo a etnia, 2011

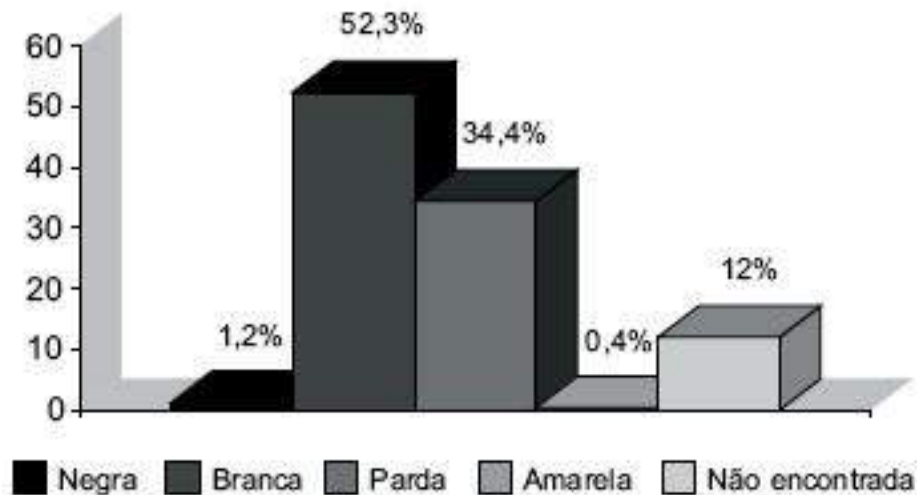
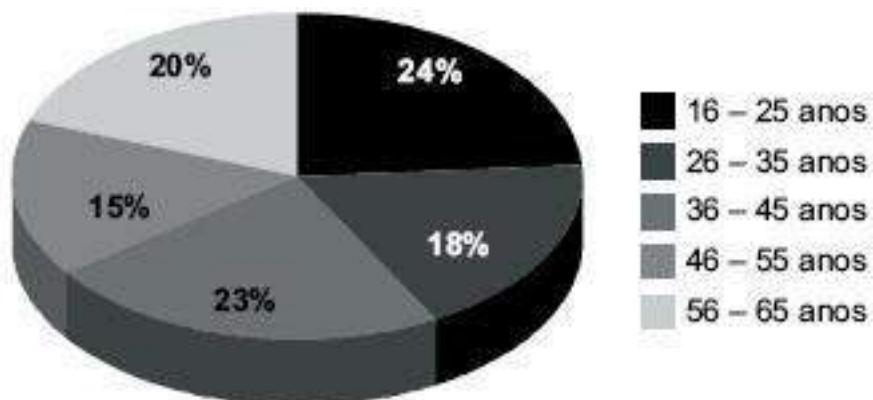


Figura 2. Incidência de LMA segundo faixa etária acometida, 2011



FONTE: Leucemia mieloide aguda versus ocupação profissional: perfil dos trabalhadores atendidos no Hospital de Hematologia de Recife, 2011

3.3 Classificação da LMA

A LMA se classifica de acordo com o tipo de célula envolvida no processo e estado de maturação das células leucêmicas e nesta fase ocorre uma proliferação celular daquelas da linhagem mieloide, denominados mieloblastos, acarretando produção insuficiente de células sanguíneas maduras e normais na medula óssea e sangue periférico, consequentemente substituindo o tecido normal (SANTOS et al., 2019).

De acordo com a apresentação celular e características citoquímicas as LMA foram classificadas de acordo com o grupo FAB(Frances,Americano e Britânico) de M0 a M7, conforme a tabela 1.

Quadro 1.. Classificação, diagnóstico e diferença entre os tipos de Leucemia Mielóide.

Tipo	Classificação	Diferença	Diagnóstico
M0:	Leucemia indiferenciada	Blastos mielóides grandes e citoplasma agranular. Não apresenta bastonete de Auer. O núcleo é oval ou redondo com cromatina frouxa e nucléolo evidente.	< 3% de blastos positivos para mieloperoxidase
M1:	Leucemia mielóide aguda sem diferenciação	Blastos mielóides grandes e citoplasma com poucos grânulos azurófilos. Pode apresentar bastonetes de Auer. O núcleo é oval ou redondo com cromatina frouxa e nucléolo evidente.	≥ 3% de blastos positivos para mieloperoxidase, Sudan Black e esterase específica
M2:	Leucemia mielóide aguda com diferenciação	Blastos mielóides grandes e citoplasma com poucos grânulos azurófilos. Bastonetes de Auer mais numerosos. O núcleo é oval ou redondo com cromatina frouxa e nucléolo evidente.	≥ 3% de blastos positivos para mieloperoxidase, Sudan Black e esterase específica
M3:	Leucemia promielocítica	Blastos mielóides grandes, com tamanho e forma muito variados. Citoplasma abundante e intensamente granular. Bastonetes de Auer bastante numerosos. O núcleo é bilobulado ou riniforme.	Mieloperoxidase, Sudan Black e esterase específica
M4:	Leucemia mielomonocítica	Mieloblastos grandes. Citoplasma com grânulos azurófilos. Bastonetes de Auer mais numerosos. O núcleo é oval ou redondo com cromatina frouxa e nucléolo evidente.	Mieloperoxidase, Sudan Black e esterase específica positivas para os mieloblastos
M5a:	Leucemia monocítica sem diferenciação	Monoblastos grandes, com citoplasma abundante e basofilia acentuada. Grânulos finos, possivelmente com a presença de vacúolos. O núcleo é redondo, com cromatina frouxa e nucléolos evidentes. Bastonete de Auer incomum.	Mieloperoxidase, Sudan Black e esterase específica negativas e esterase inespecífica positivas
M5b:	Leucemia monocítica com diferenciação		
M6:	Eritroleucemia	Eritroblastos leucêmicos grandes, podendo ter múltiplos núcleos ou núcleos multilobulados.	PAS positivo
M7:	Leucemia megacariocítica	Megacarioblastos leucêmicos com tamanho variável, com citoplasma basófilo e agranular, podendo apresentar projeções citopasmáticas, núcleo com nucléolos proeminentes e múltiplos.	

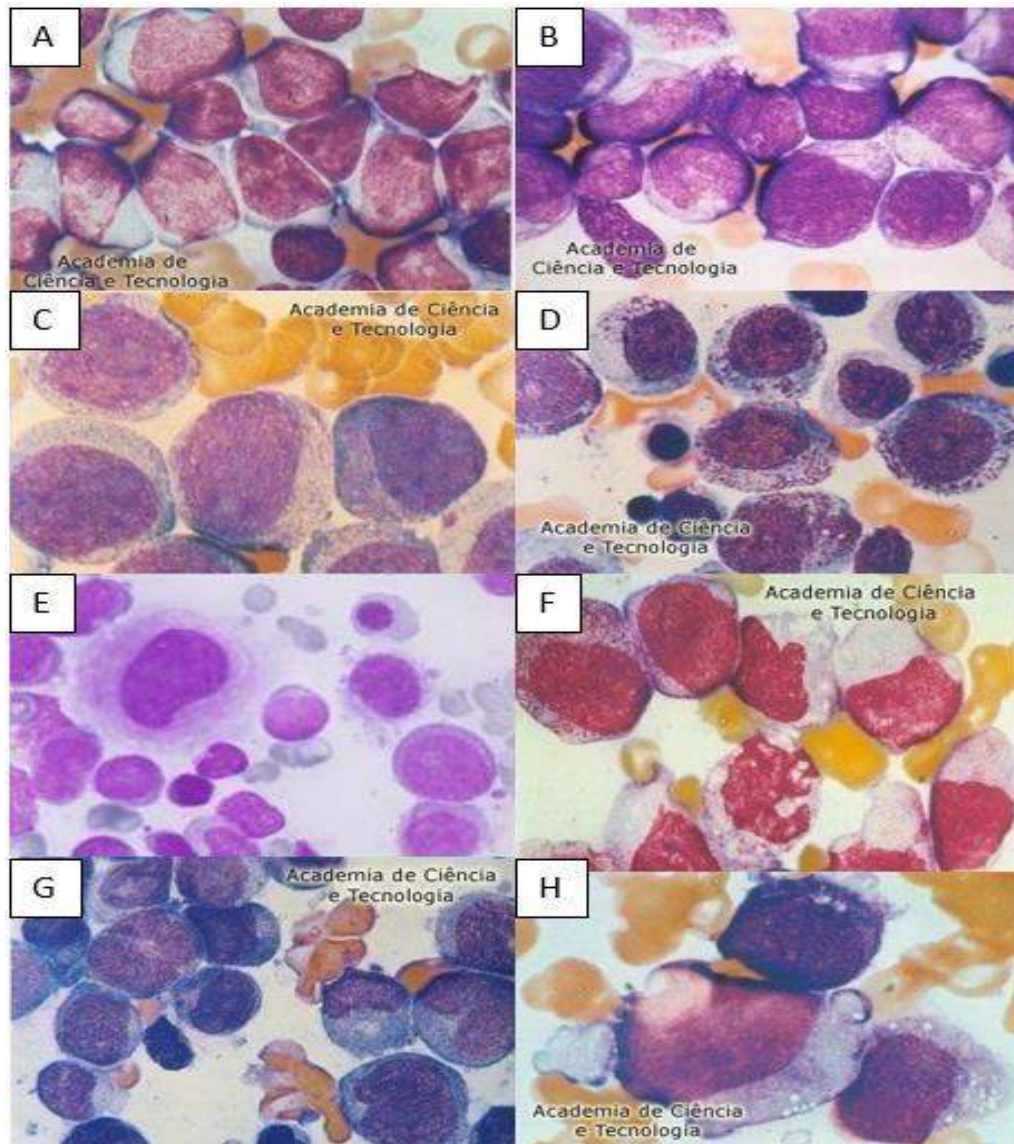
FONTE: Os autores

Tabela 1. Leucemia Mielóide Aguda e Neoplasias de Células Precursoras Relacionadas, organização mundial da saúde (OMS)2016

<p>- LMA com anormalidades genéticas recorrentes</p> <p>LMA com t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1</p> <p>LMA com inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11</p> <p>LPA com PML-RARA</p> <p>LMA com t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A</p> <p>LMA com t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214 LMA com inv(3)(q21.3q26.2) ou t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM</p> <p>LMA (megacarioblástica) com t(1;22)(p13.3;q13.3); RBM15-MKL1</p> <p>Entidade provisória: LMA com BCR-ABL1</p> <p>LMA com mutação NPM1</p> <p>LMA com mutação bialélica de CEBPA</p> <p>Entidade provisória: LMA com mutação RUNX1</p>
<p>- LMA com alterações mielodisplásicas relacionadas</p>
<p>- Neoplasia Mieloides relacionadas com terapia</p>
<p>- LMA não classificáveis</p> <p>LMA com mínima diferenciação</p> <p>LMA sem maturação</p> <p>LMA com maturação Leucemia Mielomonocítica Aguda 6 Leucemia Monoblástica e Leucemia Monocítica Aguda</p> <p>Leucemia Eritroide Pura</p> <p>Leucemia Megacarioblástica Aguda</p> <p>Leucemia Basofílica Aguda</p> <p>Panmielose aguda com mielofibrose</p>
<p>- Sarcoma mieloide</p>
<p>- Proliferações mieloides relacionadas com síndrome de Down</p> <p>Mielopoese anormal transitória (MAT)</p> <p>Leucemia mielóide associada à síndrome de Down</p>
<p>- Neoplasias de células dentríticas plasmocitóides blásticas</p>

FONTE: organização mundial da saúde (OMS)2016

Figura 2. Avaliação citológica das Leucemias Mieloides Agudas.



A) LMA-M0 9 (leucemia indiferenciada); B) LMA-M1 (leucemia mielóide aguda sem diferenciação); C) LMA-M2 (leucemia mielóide aguda com diferenciação); D) LMA-M3 (leucemia promielocítica); E) LMA-M4 (leucemia mielomonocítica); F) LMA-M5 (leucemia monocítica); G) LMA-M6 (eritroleucemia); H) LMA-M7 (Leucemia megacariocítica). Fonte: Adaptado de Academia de ciência e tecnologia (2018).

3.4 Diagnóstico

O primeiro diagnóstico de leucemia identificado pela literatura foi descrito pelo francês Dr. Alfred Armand Louis Marie Velpeau, em uma paciente de 63 anos que apresentava sintomas como fraqueza, febre, hepatomegalia, cálculos renais, esplenomegalia e características anormais no sangue (SANTOS et al., 2019).

As leucemias agudas, em sua maioria, são diagnosticadas através da análise citoquímica e morfológica das células neoplásicas. A classificação e o diagnóstico das

leucemias agudas são realizados também pelas técnicas de citomorfologia, imunofenotipagem, citogenética e hibridização. A falta de reprodutibilidade desses critérios e a dificuldade para classificar alguns pacientes têm levado à busca de outros parâmetros. O diagnóstico e classificação das leucemias agudas são realizados por estudos imunofenótipos de citometria de fluxo, promovendo a identificação de vários subgrupos que dificilmente, poderia ser classificado em análise morfológica. Para um delineamento mais preciso do estágio de diferenciação de leucemias em particular e da linhagem hematopoética (SANTOS et al., 2019).

O diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda (LMA) tem início a partir dos achados clínicos que se pautam na avaliação do sangue periférico e da medula óssea (SILVA, 2019). O INCA cita os seguintes exames necessários para o diagnóstico da LMA:

Morfologia e Citoquímica de Sangue periférico e medula óssea; Imunofenotipagem (medula óssea ou sangue periférico); Biópsia de medula óssea: quando os exames acima não permitem o diagnóstico; Punção Lombar: realizada ao diagnóstico para pacientes com sintoma neurológicos e nos demais casos após desaparecimento de blastos no sangue periférico; Citogenética da medula óssea; Marcador molecular do sangue periférico e medula óssea (BRASIL, 2021).

O diagnóstico morfológico das LMA utiliza a análise de 200 células no sangue e 500 células no mielograma para contagem percentual dos blastos, identificação das linhagens comprometidas, determinação do grau de maturação das células neoplásicas e caracterização das anormalidades displásicas (SILVA, 2019).

O diagnóstico de LMA é realizado para identificar por meio da avaliação hematológica com leucócitos $<100.000/\text{mm}^3$, onde observa-se o crescimento do número de basófilos e eosinófilos, plaquetas normais ou aumentadas, por meio de exame físico e anamnese, fosfatase alcalina, morfologia de sangue periférico citoquímica e imunofenotipagem citogenética da medula óssea, mielograma e PCR qualitativo com pesquisa do marcador molecular e biópsia de medula óssea incluindo-se a determinação de fibrose medular (BARSAGLINI; SOARES, 2018).

A análise cromossômica também é utilizada para diagnóstico da doença, uma vez que torna possível a indicação para o tipo de tratamento a ser utilizado, bem como uma análise do prognóstico em cada caso. Mutações identificadas através de técnicas de hibridação in situ por fluorescência (FISH) e reação em cadeia da polimerase (PCR) também se mostram muito importantes para diagnóstico da leucemia mieloide. O teste de PCR e FISH são os mais sensíveis, e são considerados importantes, não apenas

para o diagnóstico e a avaliação da resposta ao tratamento, mas também para diferenciação de outras doenças mieloproliferativas (SANTOS et al., 2019).

Após a instalação, a LMA é progrida de modo rápido, o que exige que o tratamento se inicie de imediato ao diagnóstico e a classificação do tipo de leucemia (BRASIL, 2021).

3.5 Prognóstico

Em geral, as leucemias possuem prognósticos que são determinados a partir dos fatores citogenéticos, sendo fundamental que se defina a classificação da patologia, bem como do grupo de risco na qual ela se enquadra, uma vez que por meio dos prognósticos é possível definir a melhor terapêutica a ser aplicada. Essa classificação se faz a partir da aplicação de testes citogenéticos e moleculares para verificar as alterações, sendo caracterizados por: (I) prognóstico favorável; (II) prognóstico intermediário; e (III) mau prognóstico (SANTOS et al., 2019).

Prognósticos favoráveis incluíam aqueles com translocações envolvendo o fator de transcrição CBF (core binding fator), prognósticos ruins são alterações específicas e complexas (com 3 ou mais alterações), geralmente afetando os cromossomos, um exemplo é a deleção e monossomia dos cromossomos 5 e 7 e o grupo em que se encontra a maioria dos pacientes, intermediários, que são aqueles com cariótipo normal ou metade deles e apresentam alterações citogenéticas que não se enquadram em favoráveis ou ruins prognósticos (SALVARO et al., 2021).

A biologia molecular e a citogenética são técnicas utilizadas a fim de se determinar os genes mutados para se conseguir um bom prognóstico, bem como seu tratamento e o acompanhamento evolutivo. O prognóstico é determinado através os cromossomos alterados: deleções, translocações inversões, mudanças de posição de um gene para um outro local do cromossomo e alterações da expressão gênica relacionados com a LMA.

A rápida determinação do gene mutado se torna possível com esses avanços e a depender do gene é possível identificar se a doença possui bom prognóstico ou não. A identificação do cariótipo pela citogenética é um dos fatores de maior importância para a determinação do prognóstico, sendo relativo quando da presença de mais de uma mutação nos pacientes, como por exemplo, podendo haver uma considerada de prognóstico favorável e outra com prognóstico desfavorável, nesse

caso, a mutação será denominada com prognóstico desfavorável (BARSAGLINI; SOARES, 2018).

A classificação do grupo de risco para pacientes com LMA segue principalmente por alterações citogenéticas, podendo ser divididas em:

(i) prognóstico favorável; (ii) prognóstico intermediário; (iii) mau prognóstico. Os pacientes de prognóstico favorável (10 a 15%) incluem aqueles com t(15;17) e com translocações que envolvem o fator de transcrição CBF (core binding factor), incluindo-se, nesse grupo, os pacientes com t(8;21) e com Inv(16.) O prognóstico ruim é caracterizado por pacientes que apresentam alterações citogenéticas específicas, como deleção e monossomia dos cromossomos 5 e 7, além de cariótipo complexo (3 ou mais alterações). Por fim, o grupo intermediário, que corresponde à maioria dos pacientes, inclui aqueles com cariótipo normal (aproximadamente metade deles) e os que apresentam outras anormalidades citogenéticas que não se enquadram no grupo de bom ou mau prognóstico (HELMAN, 2011).

3.6 Tratamento

Frequentemente os tratamentos voltados para o campo da oncologia, na prática da oncologia, passam por modificações para promover um melhor tratamento curativo aos pacientes e nesse contexto, a Leucemia Mieloide Aguda (LMA) recebe como principal tratamento a quimioterapia de indução, terapêutica considerada como a mais eficaz que consiste na aplicação de agentes químicos isolados ou combinados que tem por objetivo controlar a doença, levando o indivíduo ao estado de Remissão Completa (RC) (SANTOS, 2019).

Destaca-se que a RC não significa que o paciente alcançou a cura definitiva da patologia, mas que a doença passou a não ser detectada nas metodologias morfológicas convencionais e estudos apontam para a necessidade em se manter a terapia pós remissão (FERNANDES, 2017)

O tratamento da LMA vai variar de acordo com a idade do paciente. Nos indivíduos adultos a terapêutica é dividida em duas fases, sendo a indução de remissão, com a aplicação de um ou dois ciclos de daunorrubicina, idarrubicina com citarabina. E a segunda fase, é denominada consolidação da remissão, onde são aplicados de dois a quatro ciclos de citarabina em altas doses que podem ser associadas ao Transplante de Medula Óssea (TMO), porém no idoso o tratamento tem maiores complicações nos resultados pela comorbidade que influencia diretamente na resposta do tratamento (FERNANDES, 2017).

A terapêutica por meio da quimioterapia é administrada por meio de medicamentos orais, via endovenosa ou cateter, sendo aplicados em pacientes que precisam de muitos ciclos do tratamento. Os medicamentos quimioterápicos comumente utilizados são os agentes alquilantes, uma das primeiras classes dos agentes antineoplásicos, cujas reações adversas e complicações hematológicas são bastante conhecidas (BARSAGLINI; SOARES, 2018).

Helmam (2011) destaca que:

Pelos agentes antineoplásicos serem tóxicos é evidente as reações adversas, especialmente os efeitos hematológicos, causando mielodepressão (leucopenia, trombocitopenia e anemia), náuseas e vômitos, limitando o uso do quimioterápico. Exames como hemograma e cálculo dos índices hematimétricos (VCM, HCM) e contagem de plaquetas é possível detectar toxicidade da medula óssea. Esses agentes podem causar dentre as várias reações adversas mucosite, estomatite, causando dor e ulcerações, sendo observadas quando administradas melfalana e tiolepa (mostardas nitrogenadas), etileneiminas e metilmelaminas, que podem causar mielossupressão, neurotoxicidade, depressão, confusão, sonolência, alucinações, tonturas, vertigem, náuseas e vômitos (ARAÚJO, 2017).

Com o tratamento da LMA, os pacientes podem se beneficiar de outros métodos no processo de busca da remissão completa como a radioterapia, que usa de raios de energia a fim de matar as células cancerígenas. Geralmente, é realizado como última opção, com o uso de uma máquina que emana radiação para as partes do corpo que apresentam depósitos de células tumorais, a radioterapia é menos utilizada em casos de LMA, pois não abrange tumores sólidos, já o TMO, é uma boa opção, entretanto pode levar a sérias complicações (FERNANDES, 2017).

Apesar da alta taxa de sucesso em promover a remissão completa em pacientes com LMA, a quimioterapia de indução pode apresentar recidiva da doença, desse modo o TCTH (Transplante de Células Tronco Hematopoiética) é a única chance possível de cura (VIDAL et al., 2017).

4 DELINEAMENTO METOLÓGICO

4.1 Desenho e período do estudo

Trata-se de um estudo do tipo revisão da literatura, realizado no período de agosto a novembro de 2021.

4.2 Identificação e seleção dos estudos

A etapa de identificação dos estudos pré-selecionados e selecionados foi realizada pelas duas pesquisadoras, onde foi realizada a partir de buscas em publicações indexadas nas seguintes bases de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) e na biblioteca *Scientific Electronic Library Online* (SciELO).

Visando assegurar as buscas, foi consultado Descritor em Ciências da Saúde (DeCS): “leucemia mieloide aguda”, “manifestação clínica”, “fatores”, “diagnóstico” e “tratamento”. Na língua inglesa, de acordo com o *Medical Subject Headings* (MESH) os descritores foram: “*acute myeloid leukemia*”, “*clinical manifestation*”, “*factors*”, “*diagnosis*” e “*treatment*”.

Os descritores foram utilizados para que remetesse a temática do nosso estudo através da construção de estratégias e busca através da combinação desses descritores. Para a busca utilizou-se o operador booleano AND em ambas as bases de dados.

4.3 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos artigos originais, publicados em português e inglês, no período dos últimos dez anos (2012-2022), com delineamentos do tipo randomizados, qualitativos, quantitativos, de coortes e estudos de caso-controle que destacassem a Leucemia Mieloide Aguda.

Como critérios de exclusão foram descartados os trabalhos em formato de resumo e ainda artigos que não abordam a temática proposta.

4.4 Processamento e análise de dados

A presente pesquisa se desenvolveu a partir de uma análise e leitura de artigos publicados por diversos autores com a finalidade de comparar os seus respectivos pontos de vista, reconhecendo os métodos por eles utilizados e discutidos a respeito da Leucemia Mieloide Aguda.

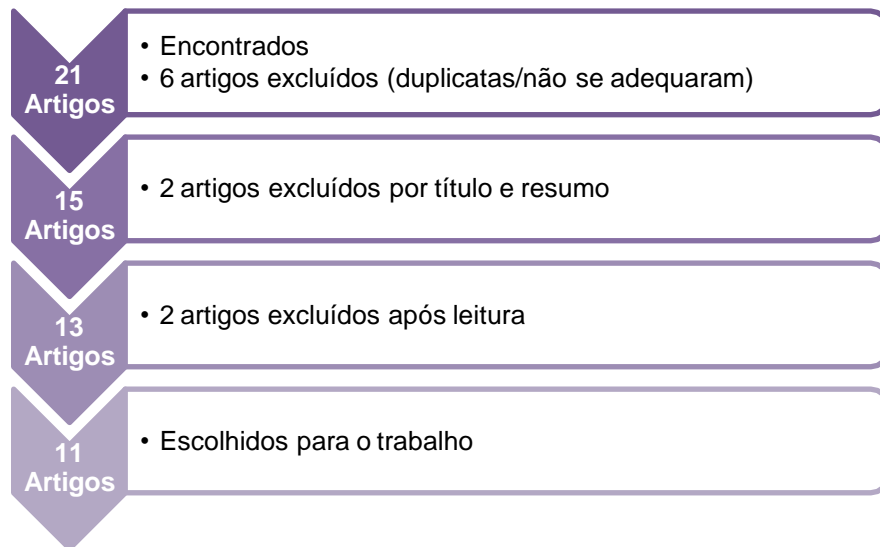
A avaliação da qualidade dos estudos foi realizada com base no tipo de estudo, presença de resumo estruturado, introdução com embasamento e justificativa; método de recrutamento da população; seleção da população/amostra; instrumento de coleta

de dados; taxa de não-resposta informada; treinamento dos entrevistadores; realização de análise estatística; limitação do estudo e vieses considerados; resultados interpretados de acordo com evidências e generalização dos mesmos.

5 RESULTADOS

Feitos os cruzamentos dos descritores, foram encontrados um total de 21 artigos. Com 0 registros adicionais por meio de outras fontes, 6 artigos foram excluídos por serem duplicatas e não se adequarem a questão norteadora do estudo. 15 artigos foram selecionados, dos quais 2 não foram elegíveis de acordo com os critérios de inclusão (excluídos por título e resumo). Dos 13 artigos restantes, 2 foram excluídos após a leitura na íntegra de acordo com os critérios de seleção, assim, 11 foram escolhidos para compor o trabalho. Estes dados estão apresentados no fluxograma a seguir (figura 4).

Figura 4. Fluxograma da distribuição dos artigos selecionados



Fonte: Os autores.

Todos os artigos incluídos no estudo foram realizados a partir de estudos do tipo revisões de literatura, estudos de coortes e quantitativos, realizados com participantes adultos, de ambos os sexos, sobre o diagnóstico e tratamento da leucemia mieloide aguda, de forma clínica e laboratorial. Um total de 11 artigos foram considerados adequados e foram incluídos nesta revisão.

Os estudos incluídos foram publicados no período dos últimos dez anos (2012 a 2022). Seis dos estudos eram do tipo revisão de literatura, dois do tipo qualitativos, um ensaio clínico, dois estudos do tipo coorte. Ainda, para compor o estudo ao estudo, foram utilizados dois manuais técnicos do Ministério da Saúde.

Para melhor exposição e compreensão dos resultados foi utilizado o Quadro 1, onde foram selecionados (n=5) estudos para análise e caracterização, na qual foi possível a organização das informações obtidas com as seguintes informações: artigo, autores, ano de publicação, título, objetivos e seus resultados, referentes ao diagnóstico, tratamento da Leucemia Mielóide Aguda, de forma clínica e laboratorial, sob a ótica da biomedicina.

Quadro 1. Caracterização dos estudos selecionados.

Autor/ Ano de publicação	Título	Objetivo	Resultados
HELMAN et al., 2011	Leucemia mieloide aguda: atualidade brasileira de diagnóstico e tratamento	Identificar como centros de hematologia brasileiros trataram e diagnosticaram os casos de leucemia mieloide aguda no ano de 2009	Foram diagnosticados 345 casos novos de leucemia mieloide aguda no ano de 2009. Observaram-se diferenças na realização de exames entre pacientes que iniciaram o tratamento no centro em relação àqueles referenciados para tratamento. Dos centros participantes, 72% realizaram algum tipo de pesquisa molecular em leucemia mieloide aguda ao diagnóstico.
SANTOS et al., 2019	Leucemia mieloide, aguda e crônica: diagnósticos e possíveis tratamentos	Descrever o diagnóstico e tratamento da doença, de forma clínica e laboratorial, alertando sobre seus sinais e sintomas além de possíveis fatores que contribuem para o desenvolvimento em indivíduos susceptíveis.	Os exames de rotina laboratoriais podem ajudar no diagnóstico da doença, pois o diagnóstico e tratamento em tempo hábil são fundamentais para um bom desfecho da leucemia.

VIDAL et al., 2017	Tratamento bem-sucedido de leucemia mieloide aguda recorrente após transplante com duplicação interna em tandem FLT3 usando combinação de indução por quimioterapia, infusão de linfócitos de doador, soferanib e azacitidina. Relato de três casos	Descrever os resultados do tratamento de pacientes com leucemia mieloide aguda positiva e duplicação em tandem de FLT3 que recidivaram depois do transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas e que foram tratados com combinação de quimioterapia de reindução, infusão de linfócitos de doador, soferanib e azacitidina.	A combinação de quimioterapia de indução, seguida de infusão de linfócitos do doador, e a manutenção com azacitidina e soferanib podem ser abordagens eficazes no tratamento da recorrência pós-transplante em pacientes com leucemia mieloide aguda e duplicação em tandem de FLT3.
MUCHAGATA; FRANCISCO, 2018	Leucemia mieloide aguda: sintomas, diagnóstico e condutas de tratamentos	Verificar as condutas de tratamento para Leucemia Mieloide no Brasil	O tratamento da Leucemia Mieloide, no Brasil, vem sofrendo dificuldades, devido às limitações encontradas pelos órgãos gestores de saúde no país, fato que contribui para que o câncer seja a segunda maior causa de mortalidade entre os brasileiros. Embora novas drogas têm surgido possibilitando aos pacientes mais qualidade de vida e maior sobrevivência, esses medicamentos são de alto custo, e alguns de difícil acesso.

CAIXETA, 2017	Leucemia Mieloide aguda: um breve estudo	Suscitar a curiosidade e promover uma conscientização a respeito da referida doença, bem como as possíveis formas de prevenção.	A técnica de hibridação in situ por fluorescência (FISH) e a reação em cadeia da polimerase (PCR) podem auxiliar a identificação das mutações e consequentemente auxiliar no diagnóstico da leucemia mieloide. Os testes FISH e PCR são de fundamental importância para diferenciar a leucemia de outras patologias mieloproliferativas, além de auxiliar no diagnóstico e também na avaliação dos resultados após o tratamento proposto.
---------------	--	---	---

FONTE: Os autores

6 DISCUSSÃO

Baseado nos dados encontrados nos artigos apresentados ao longo desse trabalho, destacam-se algumas importantes observações.

A Leucemia Mielóide Aguda (LMA), de acordo com o tipo de célula e do estado de maturação das células leucêmicas pode apresentar diferentes prognósticos e são encontradas em variadas frequências na população, sendo os tipos M0 e M7 mais incomuns, apesar de seu prognóstico ser desfavorável (figura 5).

Figura 5. Classificação FAB de Leucemias Mielóides Agudas, Imunofenotipagem, Cariótipo, Prognóstico e Rearranjo Gênico.

Tipo	Descrição	Frequência	Fenotipagem (CD)	Cariótipo	Prognóstico	Rearranjo gênico
M1	Sem maturação	20%	13,33	inv(3) t(9;22)	desfavorável	<i>EVI1</i> <i>BCR/ABL</i>
M2	Com maturação	30%	13,33	t(8;21)	Bom	<i>ETO/AML1</i>
M3	Promielocítica e var. microgranular	8%*	13,33	t(15;17)	Bom	<i>PML/RARA</i>
M4	Mielomonocítica	28%	13,14,11b,15	inv(16)	Bom	<i>CBFB/MYH11</i>
M5	Monocítica a-sem maturação b-com maturação	10%	14,11b,15	t(11)(q23)	desfavorável	<i>MLL</i>
M6	Eritroleucemia	4%	glicoforina A		desfavorável	
M7	Megacarioblástica	<5%	41		desfavorável	
M0	Minimamente diferenciada	<5%	13,33,34		desfavorável	

FONTE: FAB grupo franco-americano-britânico, CD= cluster designation, 2018

Vale ressaltar também, que a leucemia mielóide pode apresentar o quadro crônico, o qual é considerado de baixo risco quando há a apresentação de menos de 10% de blastos e menos de 20% de basófilos no sangue ou na medula óssea do paciente. Entretanto, quando a porcentagem de blastos passar de 30%, já é considerada a crise blástica com doença extramedular.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao passar dos anos tem sido crescente os registros de novos casos de LMA. Este fato reforça a importância de estudos e cuidados acerca desta doença.

Ao analisar os artigos estudados, também foi possível observar que a LMA pode apresentar diferentes prognósticos, sendo registrado com menor frequência na população os tipos M0 e M7. Este dado pode ser considerado positivo, pois estes são dois tipos com um prognóstico bastante desfavorável.

Vale ressaltar também, a grande importância dos exames de rotina que auxiliam no diagnóstico da doença, uma vez que quanto antes este acontecer melhor o desfecho para o paciente, pois pode-se utilizar de tratamentos menos agressivos, conferindo uma melhor qualidade de vida para o paciente.

REFERÊNCIAS

- AMEO – ASSOCIAÇÃO DA MEDULA ÓSSEA. **Leucemias**: Definição e Etiologia. 2016. Disponível em: <<https://ameo.org.br/leucemias-definicao-e-etilogia/>>. Acesso em 01 de mai. de 2022.
- BARSAGLINI, RA; SOARES, BBNS. **Impactos de adoecimento de longa duração: experiência de adultos jovens com Leucemia Mieloide Aguda**. Ciência & Saúde Coletiva, v. 23, p. 399-408, 2018.
- BRASIL - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2014**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Inca, 2014, 124p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde/ Departamento de Regulação, Avaliação e Controle/Coordenação Geral de Sistemas de Informação – **Manual de bases técnicas da oncologia – SIA/SUS - Sistema de Informações Ambulatoriais**, 2017.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **A situação do câncer no Brasil**/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Instituto Nacional de Câncer, Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA, 2021.
- BRASIL - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Leucemia**. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/leucemia>>. Acesso em 01 de mai. de 2022.
- CAIXETA, FG. **Leucemia Mieloide aguda: um breve estudo**. Revista Faculdade Patos de Minas – RFPM, 2017, 11p.
- FERNANDES, TD. **Perfil clínico epidemiológico de pacientes com leucemia aguda de um hospital**, v. 2, n. 3, p. 1-16, 2017.
- FERREIRA, TL et al. **Hematologia e hemoterapia**: fundamentos de morfologia, fisiologia, patologia e clínica. São paulo: Athenel, 2020, 303p.
- HELMAN, R et al. Leucemia mieloide aguda: atualidade brasileira de diagnóstico e tratamento. **Einstein**, v. 9, n. 2, p. 179-83, 2011.
- MEIRELES, MF. **Leucemia Mieloide**. Revista brasileira, v. 2, n. 1, p. 12-25, 2017.
- MUCHAGATA, LMB; FRANCISCO, O. Leucemia mielóide aguda: sintomas, diagnóstico e condutas de tratamentos. XVIII Congresso de Iniciação Científica, 2018.
- NASCIMENTO, CAD; et al. Leucemia mielóide aguda (LMA): as condições psicológicas do paciente adulto. **Psicologia em Revista**, v. 22, n. 2, p. 336-55, 2016.

SALVARO, MM et al. **Leucemia Mieloide Aguda: perfil clínico-epidemiológico no Brasil entre 2009 e 2019**. Hematology, Transfusion and Cell Therapy, v. 43, p. S505-S506, 2021.

SANTOS, MMF et al. **Leucemia mieloide, aguda e crônica: diagnósticos e possíveis tratamentos**. Revista Saúde em Foco, v. 11, p. 279-94, 2019.

SILVA, RZ; DUARTE, MG. **A interferência dos genes NPM1 e FLT3 na Leucemia Mielóide Aguda**. In: X Mostra Integrada de Iniciação Científica. 2020.

SOUZA, LM; GORINI, MIPC. Diagnóstico de enfermagem em adultos com leucemia mielóide aguda. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 27, n. 3, p. 417-25, 2006.

VIDAL, PC et al. **Tratamento bem sucedido de leucemia mieloide aguda recorrente após transplante com duplicação interna em tandem FLT3 usando combinação de indução por quimioterapia, infusão de linfócitos por doador, soferanib e azacitidina. Relato de três casos**. Einstein, v. 15, n. 3, p. 355-8, 2017.