



FISIOPATOLOGIA E DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIAS AGUDAS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

PATHOPHYSIOLOGY AND DIAGNOSIS OF ACUTE LEUKEMIA: A BIBLIOGRAPHIC REVIEW

FISIOPATOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO DE LA LEUCEMIA AGUDA: UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Alessandra Barone Briani Fernandes¹, Aureo Nunes da Silva Neto¹, Flavia Rodrigues de Lima¹, Sarah Evelyn Correia Batista¹

e5115977

<https://doi.org/10.47820/recima21.v5i11.5977>

PUBLICADO: 11/2024

RESUMO

A leucemia é uma das principais neoplasias malignas responsáveis por óbitos em crianças no Brasil, ocasionada pela alteração no processo de produção e diferenciação de células hematopoéticas localizadas na medula óssea (MO). As leucemias linfóides agudas são caracterizadas por apresentarem uma maior agressividade, uma rápida progressão, sendo predominante em crianças com idade entre 2 e 5 anos e responsáveis por 80% das leucemias em pacientes pediátricos, enquanto as leucemias mieloides agudas representam em torno de 15% a 20% dos casos de leucemias agudas infantis e 80% dos casos em adultos. Um dos principais exames de triagem que podem indicar o caminho para o diagnóstico diferencial da leucemia é o hemograma. As alterações quantitativas e qualitativas celulares já podem ser o meio pelo qual exames como mielograma, imunofenotipagem e análise citogenética podem ser solicitados. As formas de tratamento incluem a quimioterapia, o transplante de medula óssea e a imunoterapia. Com o conhecimento básico dos mecanismos e por meio de análises hematológicas, e citogenéticas, a equipe médica será capaz de decidir com exatidão qual a melhor forma e intensidade de tratamento, tendo a quimioterapia e transplante de células-tronco como principais escolhas devido a seu índice de sucesso.

PALAVRAS-CHAVE: Leucemia. Sangue. Células.

ABSTRACT

Leukemia is one of the main malignant neoplasms responsible for deaths in children in Brazil, caused by alterations in the process of production and differentiation of hematopoietic cells located in the bone marrow (BM). Acute lymphoid leukemias are characterized by higher aggressiveness, rapid progression, predominant in children aged between 2 and 5 years, and responsible for 80% of leukemias in pediatric patients, while acute myeloid leukemias represent around 15%-20% of cases of childhood acute leukemias and 80% of cases in adults. One of the main screening tests that can indicate the path for the differential diagnosis of leukemia is the complete blood count. Quantitative and qualitative cellular alterations can already be the means by which tests such as bone marrow examination, immunophenotyping, and cytogenetic analysis can be requested. Treatment options include chemotherapy, bone marrow transplantation, and immunotherapy. With basic knowledge of the mechanisms and through hematological and cytogenetic analyses, the medical team will be able to accurately decide on the best form and intensity of treatment, with chemotherapy and stem cell transplantation as the main choices due to their success rate.

KEYWORDS: Leukemia. Blood. Cells.

RESUMEN

La leucemia es una de las principales neoplasias malignas responsables de muertes en niños en Brasil, causada por alteraciones en el proceso de producción y diferenciación de las células hematopoyéticas ubicadas en la médula ósea (MO). Las leucemias linfoides agudas se caracterizan por una mayor agresividad, una progresión rápida, siendo predominantes en niños de entre 2 y 5 años y responsables del 80% de las leucemias en pacientes pediátricos, mientras que las leucemias mieloides agudas representan alrededor del 15%-20% de los casos de leucemia aguda infantil. y el 80% de los casos en adultos. Una de las principales pruebas de cribado que puede indicar el camino hacia el diagnóstico

¹ Faculdades Metropolitanas Unidas - FMU.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

FISIOPATOLOGIA E DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIAS AGUDAS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Alessandra Barone Briani Fernandes, Aureo Nunes da Silva Neto, Flávia Rodrigues de Lima, Sarah Evelyn Correia Batista

diferencial de la leucemia es el hemograma. Los cambios celulares cuantitativos y cualitativos ahora pueden ser el medio por el cual se pueden solicitar pruebas como el mielograma, el inmunofenotipado y el análisis citogenético. Las opciones de tratamiento incluyen quimioterapia, trasplante de médula ósea e inmunoterapia. Con conocimientos básicos de los mecanismos y mediante análisis hematológicos y citogenéticos, el equipo médico podrá decidir exactamente la mejor forma e intensidad del tratamiento, siendo la quimioterapia y el trasplante de células madre las principales opciones por su tasa de éxito.

PALABRAS CLAVE: Leucemia. Sangre. Células.

INTRODUÇÃO

O presente estudo visa investigar as causas, manifestações clínicas, formas de diagnóstico e os efeitos adversos dos tratamentos de leucemias agudas em crianças no Brasil. Para alcançar esse objetivo, foram definidos objetivos específicos que incluem a análise das principais causas etiológicas das leucemias agudas na população infantil, a identificação dos sintomas mais comuns e das manifestações clínicas iniciais da doença, a descrição dos métodos diagnósticos utilizados para a detecção e caracterização dessas leucemias, e a avaliação dos efeitos adversos associados aos tratamentos convencionais.

A justificativa para a realização deste estudo baseia-se no fato de que a leucemia é uma das principais neoplasias malignas responsáveis por óbitos em crianças no Brasil, constituindo uma questão significativa de saúde pública. Diferentemente do câncer em adultos, que geralmente possui fatores etiológicos ligados a hábitos de vida e exposição a agentes carcinogênicos, as causas de leucemias em crianças estão mais relacionadas à predisposição genética e fatores hereditários. Diante disso, é imprescindível conduzir estudos que aprofundem a compreensão da doença na população infantil, para aprimorar a precisão diagnóstica e os tratamentos disponíveis, além de reduzir a mortalidade associada. Espera-se que, por meio de uma compreensão mais detalhada das particularidades das leucemias agudas em crianças, seja possível contribuir para a elaboração de estratégias de intervenção mais eficazes e para o fortalecimento do acompanhamento clínico.

O problema de pesquisa a ser abordado é: quais são as causas, manifestações clínicas, métodos de diagnóstico e os principais efeitos adversos dos tratamentos das leucemias agudas em crianças no Brasil?

LEUCEMIAS AGUDAS

De forma geral, as leucemias agudas são caracterizadas por apresentarem uma maior agressividade, uma rápida progressão e, normalmente, estão relacionadas com as células que ainda não foram diferenciadas no processo de hematopoiese (células imaturas). O ciclo celular é mediado/estimulado por uma série de fatores (CDK's - quinases dependentes de ciclina), enzimas, substratos, proteínas) que funcionam como pontos de controle do próprio ciclo, buscando garantir que não haja clones de células tumorais. Portanto, para que uma célula se torne cancerígena, precisará romper barreiras fisiológicas. [1]



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

FISIOPATOLOGIA E DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIAS AGUDAS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Alessandra Barone Briani Fernandes, Aureo Nunes da Silva Neto, Flávia Rodrigues de Lima, Sarah Evelyn Correia Batista

Todas as proteínas que estão envolvidas no ciclo celular são codificadas por um determinado gene. Aquelas codificadas pelos proto-oncogenes atuam de maneira positiva induzindo/estimulando o avanço do ciclo. Quando os proto-oncogenes sofrem uma mutação, que pode ocorrer por diversos mecanismos como: amplificação gênica, translocação cromossômica, mutação pontual e entre outras possibilidades, eles se tornam oncogenes os quais permitirão que as células mutantes tenham uma função aumentada em relação à crescimento e/ou transformação, uma vez que os produtos resultantes da ativação dos genes mutados tem uma atuação dominante. Existem também as proteínas que atuam no controle negativo do ciclo, que nesse caso são codificadas pelos genes supressores tumorais, cuja função é impedir a expressão do fenótipo maligno, tendo uma atuação recessiva. Quando os genes supressores tumorais são mutados não desempenham suas funções. Em resumo, mutações nos genes envolvidos no ciclo celular levam a perda dos mecanismos controladores do ciclo normal e beneficia o desenvolvimento de células malignas. ^[1]

Nas leucemias agudas, as células sanguíneas sofrem uma alteração em seu DNA, perdendo a capacidade de diferenciação, mas ainda assim se multiplicam de maneira excessiva, gerando um acúmulo de células imaturas/malignas que não desempenham a função normal das células do sangue, ou seja, uma proliferação clonal que é acompanhada de um bloqueio maturativo variável. ^[2]

Por conta dessa variação, existem tipos e subtipos de leucemias agudas, podendo ser: leucemia linfóide aguda (LLA) quando há proliferação clonal de células precursoras da linhagem linfóide (linfoblastos); leucemia mieloide aguda (LMA) quando há proliferação clonal de células precursoras da linhagem mielóide (mieloblastos) e Leucemia bifenotípica aguda (BAL) que é um tipo raro de leucemia aguda envolvendo ambas as linhagens, apresentando características mielóides e linfóides. A proliferação anormal das células imaturas linfóides ou mielóides tem como consequência a diminuição da produção de células sanguíneas maduras, substituindo o tecido normal com células saudáveis e devidamente diferenciadas por células anormais ainda imaturas. ^[2]

Os principais sintomas apresentados incluem: cansaço, falta de ar, hemorragias das mucosas, febre, e, além disso, em casos mais avançados da doença pode ocorrer: infecções, inflamação ganglionar, inflamação dos testículos, vômitos e dor de cabeça. ^[2]

O diagnóstico das LA, a princípio, é demonstrado mediante sintomatologia clínica, porém, é necessária uma série de exames e análises específicas para que seu diagnóstico seja, de fato, confirmado. É realizada uma análise microscópica minuciosa do sangue e da medula óssea. Os estudos incluem análise da imunofenotipagem, avaliação citogenética, investigação molecular e são essenciais para a concretização diagnóstica. ^[3,4]

EPIDEMIOLOGIA

As leucemias agudas são causadas devido ao descontrole na produção de blastos originários da linha linfóide ou mielóide e provoca alterações na síntese de eritrócitos, linfócitos e plaquetas. Geralmente, não está associado a uma causa específica. Porém, fatores intrínsecos e/ou extrínsecos como a exposição à radiação ionizante, vírus oncogênicos, predisposição genética e fatores



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

FISIOPATOLOGIA E DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIAS AGUDAS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Alessandra Barone Briani Fernandes, Aureo Nunes da Silva Neto, Flávia Rodrigues de Lima, Sarah Evelyn Correia Batista

congênitos, uso de substâncias químicas (como álcool e uso de drogas), utilização de medicamentos e histórico familiar genético de doenças hematológicas, podem estar relacionados ao surgimento da doença. A epidemiologia das leucemias agudas varia conforme o tipo dela. Leucemias mieloides agudas atinge, predominantemente, o sexo masculino e representa em torno de 15%-20% dos casos de leucemias agudas infantis e 80% dos casos em adultos, apresentando um prognóstico desfavorável (principalmente em pacientes idosos).^[5]

Já em casos de leucemias linfoides agudas ocorre, predominantemente, em crianças com idade entre 2 e 5 anos e geralmente do sexo masculino e brancos(as), sendo responsável por 80% das leucemias agudas em pacientes pediátricos e 20% das leucemias agudas em adultos, que normalmente apresentam quadros de LLA mais agressivos do que quadros infantis.^[6]

LINHAGEM HEMATOLÓGICA

O sangue humano é um tipo especial de tecido conjuntivo que, dentro dos limites do sistema circulatório, tem como principal função o transporte de oxigênio e gás carbônico, nutrientes, células de defesa e entre outros. Um adulto em condições saudáveis apresenta cerca de 55% do volume total de sangue composto por plasma e 45% do volume total de sangue composto por células sanguíneas, observado em material centrifugado, o que, ao todo, representa aproximadamente entre 6% e 8% do peso corporal de um indivíduo.^[7]

As células sanguíneas são diferenciadas em 3 séries, conforme as suas funções: a série vermelha composta pelos eritrócitos, a série branca composta pelos leucócitos (linfócitos, neutrófilos, basófilos, monócitos e eosinófilos) e a série plaquetária composta pelas plaquetas.^[7]

A hematopoese é o nome que se dá para o processo de regulação e produção das células sanguíneas, envolvendo a renovação, a proliferação, a diferenciação e a maturação delas, sendo essencial para a homeostase do organismo. Ao longo da vida, o processo de hematopoese se dá em duas grandes fases: a fase embrionária, onde as células sanguíneas são produzidas no saco vitelino e a fase fetal, onde são produzidas principalmente pelo baço, fígado e MO. Após o nascimento, a hematopoese ocorre apenas na MO, salvo em exceções, nos casos de hematopoese extramedular. Este processo se inicia a partir das células-tronco hematopoéticas (CTH) que não se extinguem já que são capazes de se autorreplicar, mantendo sua população em um nível regular. A MO é composta por células estromais, células hematopoéticas e uma matriz extracelular que juntas interagem entre si e associadas a fatores de crescimento induzem a hematopoese (proliferação, diferenciação e maturação). Portanto, a depender da região do estroma medular que a célula estiver, ela receberá um determinado estímulo que varia entre as linhagens celulares, gerando as células progenitoras multipotenciais (MPP) e, posteriormente as precursoras linfóides, responsável pela linfopoese e precursoras mielóides, responsáveis pela trombopoese, eritropoese, granulopoese e monócitopoese. As células nas zonas periosteais apresentam maior probabilidade de diferenciação em megacariócitos devido à presença de osteoblastos que produzem trombopoetina (fator de diferenciação). Além disso, ao longo do processo, aquelas ainda em fase de proliferação e diferenciação, são mantidas na MO



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

FISIOPATOLOGIA E DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIAS AGUDAS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Alessandra Barone Briani Fernandes, Aureo Nunes da Silva Neto, Flávia Rodrigues de Lima, Sarah Evelyn Correia Batista

através das proteínas de adesão (CD 's) que se encontram na matriz extracelular e nas células do estroma. [7]

As células precursoras da linhagem linfóide irão se diferenciar inicialmente em linfoblasto e prolinfócito, respectivamente (células ainda imaturas) ou em uma célula dendrítica linfóide. O prolinfócito poderá originar uma célula *natural killer* (NK), que já estará madura para seguir para a corrente sanguínea ou originar um linfócito maduro que pode se diferenciar em um linfócito B ou em um linfócito T, estes já são células maduras e já podem ser encontradas na circulação sanguínea. As células precursoras da linhagem mielóide irão originar as demais células sanguíneas: as plaquetas, os eritrócitos, os basófilos, os neutrófilos, os eosinófilos e os monócitos, apresentando as seguintes diferenciações:

A Trombopoese é iniciada a partir da diferenciação da CTH em Megacarioblasto, que no seu processo de maturação diferencia-se em: Promegacariócito, Megacariócito e, por fim, as Plaquetas. [7] A Eritropoese é iniciada a partir da diferenciação da CTH em Proeritroblasto, que no seu processo de maturação diferencia-se em: Eritroblasto basófilo, Eritroblasto policromático, Eritroblasto ortocromático, Reticulócito e Eritrócito, sendo que os dois últimos já podem ser encontrados na circulação sanguínea.

A Granulopoese é iniciada a partir da diferenciação da CTH em Mieloblasto e, a partir desta etapa, poderá originar 3 diferentes tipos de células: os basófilos, os eosinófilos e os neutrófilos. Para dar origem aos basófilos (célula madura), haverá as seguintes etapas de diferenciação: Mielócito basófilo, Metamielócito basófilo, Bastonete basófilo e Basófilo. Para dar origem aos Eosinófilos (célula madura), haverá as seguintes etapas de diferenciação: Mielócito eosinófilo, Metamielócito eosinófilo, Bastonete eosinófilo e Eosinófilo. E, para dar origem aos Neutrófilos (célula madura), haverá as seguintes etapas de diferenciação: Mielócito neutrófilo, Metamielócito neutrófilo, Bastonete neutrófilo e Neutrófilo. [7]

A Monopoese é iniciada a partir da diferenciação da CTH em Monoblasto, que no seu processo de maturação diferencia-se em: Promonócito e Monócito (célula madura). Neste processo, o Monócito ainda pode originar um Macrófago ou uma célula dendrítica mielóide. Além disso, a Progenitora Mielóide ainda pode se diferenciar em Mastócito. [7]

Em organismos saudáveis, não há presença de células imaturas na circulação sanguínea e, caso sejam encontradas, podem indicar diferentes patologias, inclusive as leucemias. [7]

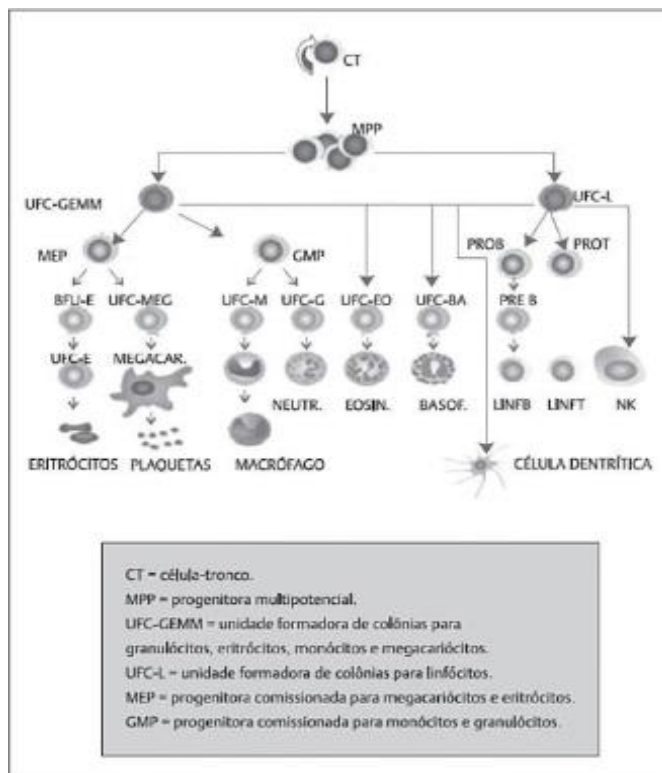


Figura 1: Processo de hematopoiese iniciado com uma célula-tronco hematopoiética pluripotente que sofrerá uma série de diferenciações até se tornar uma célula sanguínea madura. **Fonte:** Regina Andrade de Azevedo M. Hematologia básica: fisiopatologia e diagnóstico laboratorial. Thieme Revinter; 2019 [7]

CLASSIFICAÇÃO

A classificação das leucemias agudas (LA) envolve o tipo celular envolvido e o nível de maturidade destas células. A principal característica das LA, é a presença de células imaturas (denominadas de blastos) em excesso e sua rápida progressão, caso o paciente não esteja realizando corretamente o tratamento. [3,8]

A princípio, a classificação das LA era baseada em investigações morfológicas e citoquímicas, anteriormente definidas pela Classificação FAB (antigo grupo franco-americano-britânico), sendo considerado o diagnóstico de Leucemia Aguda a partir da identificação de >30% de blastos na Medula Óssea. Porém, esta classificação está em desuso e as classificações mais recentes padronizadas segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) ainda consideram, além da morfologia, a citologia, citoquímica, imunofenotipagem, citogenética e a genética molecular. [3,8,9]

Portanto, com a nova classificação e padronização realizada atualmente pela Organização Mundial de Saúde (OMS), a presença de blastos na MO caiu de >30% para >20%, tornando o diagnóstico da doença mais preciso. [9]



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

FISIOPATOLOGIA E DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIAS AGUDAS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Alessandra Barone Briani Fernandes, Aureo Nunes da Silva Neto, Flávia Rodrigues de Lima, Sarah Evelyn Correia Batista

CLASSIFICAÇÃO DAS LLA – LEUCEMIAS LINFÓIDES AGUDAS

Conforme a classificação de FAB, as leucemias linfóides agudas podem ser classificadas pela sua morfologia em três subtipos, sendo eles: L1, L2 e L3, considerando a quantidade e aparência de nucléolos, forma nuclear e aspecto citoplasmático. Conforme demonstra a Tabela 1. [8]

Aspecto morfológico	L1	L2	L3
Diâmetro celular	Predominância de células pequenas, homogêneas	Grandes, heterogêneas	Grandes, homogêneas
Cromatina nuclear	Fina ou aglomerada	Fina	Fina
Forma do núcleo	Regular, pode apresentar fenda ou indentação	Irregular, podendo apresentar fenda ou indentação	Regular, redondo ou oval
Núcléolos	Indistintos ou não-visíveis	Um ou mais por célula, grandes, proeminentes	Um ou mais por célula, grandes, proeminentes
Quantidade de citoplasma	Escassa	Moderadamente abundante	Moderadamente abundante
Basofilia citoplasmática	Ligeira	Ligeira	Evidente
Vacúolos citoplasmáticos	Variáveis	Variáveis	Evidente

Tabela 1 – Classificação morfológica (FAB) da leucemia linfóide aguda - (L1) Leucemia linfóide aguda tipo L1; (L2) Leucemia linfóide aguda tipo L2; (L3) Leucemia linfóide aguda tipo L3.

Fonte: FARIAS & CASTRO, 2004 [8]

O subtipo das LLA que geralmente acomete crianças é a L1, associada à linhagem B. E em adultos o subtipo responsável é o L2, associado à linhagem T. [10]

LEUCEMIAS LINFÓIDES AGUDAS DE LINHAGEM B

As leucemias de linhagem B são classificadas em quatro subtipos, sendo diferenciadas a partir do estado de maturação celular de suas progenitoras da MO, classificados em pró-B, comum, pré-B e B-maduro. As do tipo pró-B expressam: HLA-DR (Receptor da região DR do Sistema de Antígeno Leucocitário Humano), Terminal Desoxinucleotidil Transferase (TdT), CD34, CD19 e CD22(c) que são marcadores da linhagem B. Já a classificação do tipo comum, também nomeada *calla*, expressa um marcador de suma importância para o prognóstico da doença, o CD10 e outros como: CD22(c), CD19 e/ou CD20. A LLA do tipo pré-B expressa a cadeia μ citoplasmática associada a CD19, CD20 e CD10. E por fim, o tipo B-Maduro é expresso por cadeias leves de imunoglobulina na superfície da membrana. [8,11]

Expressão dos subtipos de LLA de linhagem B em crianças e adultos		
Subtipo	Crianças	Adultos
Pró-B	5%	10%
Comum (<i>calla</i>)	75%	50%
Pré-B	15%	10%
B-Maduro	2% a 5%	

Tabela 2: Expressão dos subtipos de LLA de linhagem B em crianças e adultos

Fonte: adaptado de FARIAS & CASTRO, 2004 [8]



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

FISIOPATOLOGIA E DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIAS AGUDAS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Alessandra Barone Briani Fernandes, Aureo Nunes da Silva Neto, Flávia Rodrigues de Lima, Sarah Evelyn Correia Batista

LEUCEMIAS LINFOIDES AGUDAS DE LINHAGEM T

As LLA de linhagem T, apesar de acometerem menos o público infantil, ainda é diferenciada em três subgrupos conforme o estágio de maturação celular do tipo T presente no timo, sendo elas: LLA pré-T, T-intermediário e maduro. No subgrupo LLA pré T é expressa no citoplasma o complexo CD3, porém, isso não ocorre da mesma forma na superfície das células. Mas ainda assim, expressam CD7, CD2, CD5 e TdT. Já na T-intermediário, é característico a presença de CD3c, CD2, CD1 e, além disso, co-expressam CD4 e CD8. Finalmente, a de terceiro grupo apresenta os mesmos complexos apresentados que o primeiro, exceto pelo TdT. [8,11]

CLASSIFICAÇÃO DAS LEUCEMIAS MIELOIDES AGUDAS (LMA)

Assim como na LLA, a classificação das Leucemias Mielóides Agudas (LMA) é realizada a partir da sua análise morfológica, características imunofenotípicas, identificação do estágio de maturação das células leucêmicas, citotóxica e citomorfologia. Também são classificadas utilizando o sistema de classificação *French-American-British* (FAB), dito isso, são separadas em 8 subclasses:

- M0 - LMA sem diferenciação morfológica;
- M1 - LMA com pouca/mínima diferenciação morfológica;
- M2 - LMA com diferenciação (<20% de componente monocítico);
- M3 - LMA promielocítica hipergranular
 - M3 variante hipogranular;
- M4 - LMA mielomonocítica (células monocíticas > 20%)
 - M4 variante;
- M5 - LMA monocítica (com células monocíticas > 20% das células leucêmicas);
 - M5a - LMA monoblástica (sem diferenciação, blastos > 80%);
 - M5b - LMA monocítica (com diferenciação, blastos <80%);
- M6 - Eritroleucemia e variante;
- M7 - Leucemia Mieloide Aguda megacarioblástica.

Porém, a classificação FAB foi substituída e atualizada pelas normas classificatórias estabelecidas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) que leva em consideração a citogenética. Além destas duas classificações, ainda existe, um tipo mais raro de LA, que acomete pouco mais de 5% da doença, são as que possuem as duas linhagens (mieloide e linfóide), denominadas de leucemias de linhagem mista, híbrida ou leucemia bifenotípica aguda (BAL). [3]

DIAGNÓSTICO

Um dos principais exames de triagem que podem indicar o caminho para o diagnóstico diferencial da leucemia é o hemograma. As alterações quantitativas e qualitativas celulares já podem ser o meio pelo qual exames como mielograma, imunofenotipagem e análise citogenética podem ser solicitados. No hemograma é apresentado anemia normocítica, normocrômica e trombocitopenia, ou seja, há uma diminuição significativa no número de eritrócitos e de plaquetas. A contagem global de



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

FISIOPATOLOGIA E DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIAS AGUDAS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Alessandra Barone Briani Fernandes, Aureo Nunes da Silva Neto, Flávia Rodrigues de Lima, Sarah Evelyn Correia Batista

leucócitos refere leucocitose exacerbada, porém, em esfregaço sanguíneo, a presença de blastos é quase ausente em pacientes imunossuprimidos ou leucopênicos, entretanto, em pacientes que não apresentam este quadro, é normal a visualização destas células imaturas em excesso na visualização em lâmina sanguínea. [8]

Conforme a classificação FAB (*French-American-British*, 1976) quanto a presença de blastos encontrados no exame sanguíneo, anteriormente, era considerada leucemia aguda quando achado > 30 blastos presentes na medula óssea. Porém, após a atualização da classificação da OMS em 2016, a presença de blastos para poder ser considerado LA foi diminuída, ou seja, atualmente é a partir de > 20. Entretanto, ainda é necessário haver avaliação morfológica, achados citoquímicos e expressão imunofenotípica para que a confirmação do diagnóstico possa ser realizada. [9]

A imunofenotipagem por citometria de fluxo (CMF) é uma técnica que, a partir de uma amostra do sangue periférico ou da medula óssea, analisa os padrões de expressão de antígenos (*clusters designations - CD*s) em uma determinada população celular de maneira qualitativa e quantitativa por meio de anticorpos monoclonais com fluorescência, de forma que ao serem identificadas são classificadas em normais ou anormais. Por ser uma técnica objetiva, rápida, sensível e precisa tem grande importância não só no diagnóstico das leucemias agudas, mas também na classificação, no prognóstico e no monitoramento, uma vez que a diferenciação das células hematopoéticas saudáveis e anormais é baseada em padrões fenotípicos (aberrantes em células leucêmicas). [12]

O uso da imunofenotipagem para distinção das LLA de linhagem B e linhagem T, é um método eficaz para classificá-las a partir de suas especificidades imunofenotípicas, tornando o reconhecimento das leucemias mais bem fundamentados e precisos, além de avaliar a progressão da doença, pode também, monitorar e contrastar a linhagem celular anterior. [8,11]

A Imunofenotipagem da LMA além de ser essencial no monitoramento pós-tratamento de LMA, pode ser aplicada para identificação do subtipo da leucemia mieloide aguda, como a M0 e também a diferenciação entre LMA, M3 e a LMA M1/M2. [3] Na tabela 4 estão os principais marcadores imunofenotípicos dos subtipos de LMA.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

FISIOPATOLOGIA E DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIAS AGUDAS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Alessandra Barone Briani Fernandes, Aureo Nunes da Silva Neto, Flávia Rodrigues de Lima, Sarah Evelyn Correia Batista

Marcadores	LMA-M0/M1/M2	LMA-M3	LMA-M4/M5a/M5b	LMA-M6	LMA-M7
CD13/CD33	++	++	++	+	++
CD65	±/+/>++	+	++	±	±
MPO	-/+/>++	++	++	+	-
CD11c	- ou ±	-	++	-	-
CD14	-	-	+/>+/>++	-	-
CD15	±/±/>++	±	-	-	-
CD36	-	-	+	++	+
H-antígeno	-	-	-	++	+
CD235a	-	-	-	+	-
(Glicoforina A)	-	-	-	+	-
CD41/CD61	-	-	-	-	++
CD42	-	-	-	-	+
CD34	++/>++/>+	±	±/>+/>±	+	++
CD117	++	+	+	+	+
HLA-DR	++/>++/>+	-	++	+	++
TdT	+	±	+	+	±

Tabela 3 – Classificação da imunofenotipagem da LMA - < 10% das leucemias são positivas; ±: 10%-25% das leucemias são positivas; +: 25%-75% das leucemias são positivas; ++: > 75% das leucemias são positivas. **Fonte:** FARIAS & CASTRO, 2004^[9]

Em casos de LLA a técnica de Imunofenotipagem permitirá a diferenciação, além de LMA e LLA, em leucemia linfóide aguda de linhagem T ou de linhagem B através das características apresentadas pelos linfoblastos. Além disso, será possível identificar em qual fase de diferenciação está o processo leucêmico. Na tabela 5, estão os principais marcadores imunofenotípicos das leucemias linfóides. ^[8]

Marcador	Linhagem B				Linhagem T		
	Pró-B	Comum	Pré-B	B	Pré-T	Intermediário	T
HLA-DR	+	+	+	+	+/-	-	-
TdT	+	+	+	+/-	+	+	+
CD19	+	+	+	+	-	-	-
CD22(c)	-/+	+	+	+	-	-	-
CD10	-	+	+	-/+	-/+	-/+	+/-
CD20	-	-/+	+	+	-	-	-
cμ	-	-	+	-	-	-	-
Smlg	-	-	-	+	-	-	-
CD7	-	-	-	-	+	+	+
CD2	-	-	-	-	-	+	+
CD3(c)	-	-	-	-	+/-	+	+
CD1a	-	-	-	-	-	+/-	-
CD3	-	-	-	-	-	-	+
CD4/CD8	-	-	-	-	-	+/-	+

Tabela 4 – Perfil imunofenotípico das leucemias linfóides - TdT = Terminal desoxinucleotidil transferase; CD22(c) = CD22 intracitoplasmática; cμ = cadeia μ citoplasmática; Smlg = imunoglobulina de superfície; "+" = expressão do antígeno; "+/-" = expressão variável, frequentemente positiva; "-" = ausência de expressão do antígeno; "-/+ " = expressão variável, frequentemente negativa. **Fonte:** FARIAS & CASTRO, 2004 ^[8]

Além das expressões fenotípicas, a citouímica, mesmo atualmente em desuso por grande parte dos laboratórios, pode auxiliar na diferenciação das LLA e LMA. As colorações de Mieloperoxidase (MPO) e o método *sudan black* são utilizados para confirmação do diagnóstico de LMA, visto de forma negativa uniformemente, os linfoblastos. Do contrário, é vantajoso a utilização da reação de fosfatase alcalina para o diagnóstico preciso de LLA de linhagem T. Na coloração de Ácido



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

FISIOPATOLOGIA E DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIAS AGUDAS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Alessandra Barone Briani Fernandes, Aureo Nunes da Silva Neto, Flávia Rodrigues de Lima, Sarah Evelyn Correia Batista

Periódico de Schiff (PAS), é demonstrado positividade frequente para LLA do tipo B, neste caso, os mieloblastos corados não apresentam granulação significativa se comparado aos linfoblastos. [8,13]

Evidências da presença de leucemia que podem ser encontradas no mielograma incluem: contagem de blastos igual ou maior a 20%, assim como apresentação hiperclular da medula e presença, na porção adiposa, de blastos. [14]

Com relação à citogenética, é possível classificar os pacientes em três grupos, os de prognósticos favoráveis, intermediário e adversos, devido à interpretação citogenética decorrente dos achados no diagnóstico. É feita uma análise microscópica dos cromossomos provenientes da MO e técnicas como a hibridização *in situ*, mecanismos importantes para detecção de rearranjos cromossômicos. Além destes, métodos como a análise de *Southern blot* ou reação em cadeia da polimerase (PCR), análise dos ácidos nucleicos (DNA ou RNA), PCR pela transcriptase reversa (RT-PCR) e PCR em tempo real (RQ-PCR), podem definir recombinações genéticas e moleculares específicas de cada tipo de LA, auxiliando em sua classificação e no monitoramento dos mecanismos patogênicos apresentados. [9]

A investigação cromossômica é de suma importância para um diagnóstico preciso das doenças hematológicas malignas, além de classificar e planejar um bom prognóstico, pois permite o entendimento e o desenvolvimento dos genes nessas patologias. As anomalias genéticas só aparecem enquanto a célula é cancerosa, dito isso, elas desaparecem quando a patologia está em remissão e reaparecem quando recidiva, podendo sofrer novas alterações genéticas do clone original anormal. As anormalidades cromossômicas são classificadas em duas categorias, as relacionadas com alterações cromossômicas estruturais, sendo associadas às inversões e translocações, e aquelas relacionadas com a mudança da expressão gênica, podendo haver também alterações anormais no número de cromossomos. [8,12]

As anormalidades numéricas podem ser hipodiploides, ou seja, apresentam menos cromossomos no genoma humano inferior ao normal (<46), causando um desequilíbrio cromossômico, gerado por problemas durante a divisão celular ou problemas de replicação do DNA. A hipodiploidia afeta o prognóstico devido à propensão da agressividade maior das células malignas e a resistência aos tratamentos oferecidos, justamente pela instabilidade causada por ela, tornando-a desfavorável, de progressão maior e mais recidiva. Em contraponto, a hiperdiploidia é definida quando há mais de 46 cromossomos, geralmente associada principalmente nas LLA, apresentando número de cromossomos superior a 50, porém, isso permite um prognóstico favorável e resposta melhor aos tratamentos, se comparado a outras anomalias. [15,16,17]

Existem, também, anormalidades estruturais como translocações, inversões, duplicações ou deleções que afetam a estrutura genética das células. A pseudodiploidia é um tipo de alteração que é vista neste tipo de anomalia, ela apresenta um número normal de cromossomos, porém há alterações estruturais. Além dessa, as translocações são comuns nas LA, pois, caracteriza a troca de segmentos de cromossomos heterólogos, resultando em genes de fusão, que são dois genes diferentes que formam uma única sequência. Um exemplo é a translocação t(9;22) (q34;q11) conhecido como



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

FISIOPATOLOGIA E DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIAS AGUDAS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Alessandra Barone Briani Fernandes, Aureo Nunes da Silva Neto, Flávia Rodrigues de Lima, Sarah Evelyn Correia Batista

cromossomo *Philadelphia* (Ph), gerando o gene de fusão BCR-ABL1, que produz uma proteína quimérica, com atividade de tirosinaquinase, aumentando a patogênese e progressão da doença. [18]

A anormalidade do braço curto do cromossomo 9-mutação 9p21-22 trata-se de uma mutação causada pela deleção, ou seja, pela perda de uma parte do braço curto do cromossomo 9, localizado na região 9p21-22, que afetam os genes responsáveis pela supressão dos tumores, identificados nessa área. Eles controlam a multiplicação celular e previnem a formação de malignidades e devido à mutação, são incapazes de controlá-los, favorecendo o desenvolvimento das Leucemias. [19]

Além da translocação resultante do cromossomo PH, temos também a anormalidade t(4;11) (q21;q23), que envolve os cromossomos 4 e 11, formando o gene de fusão presente em leucemias de linhagem mista, denominado de gene MLL (*Mixed Lineage Leukemia*), responsável pela manutenção da hematopoiese, essa mutação é apenas uma das que afetam este gene. Há quebra do cromossomo 4 no braço longo da região q21 e a quebra do cromossomo 11 na região q23, fazendo a fusão do gene MLL com outro gene, resultando na desregulação no processo de diferenciação e proliferação celular. Assim como a hipoploidia, é uma problemática para um bom diagnóstico. Esses são apenas alguns dos exemplos de anormalidades cromossômicas encontradas no genoma das leucemias agudas, que se investigados corretamente permitem a avaliação de métodos prognósticos eficazes para cada especificidade da doença. [20, 21]

TRATAMENTO

Como qualquer enfermidade, o diagnóstico precoce é um grande determinante para o prognóstico dos pacientes portadores de LA, consideradas a maior causa de morte em crianças, por doença, no Brasil. Contudo, isso deve se alinhar a tratamentos modernos para que as chances de cura se elevem ao máximo. O tratamento com maior visibilidade é, atualmente, a quimioterapia, que pode estar associada à radioterapia e transplante de células-tronco, sendo esses os principais tratamentos para leucemias. As principais formas de tratamento das leucemias incluem a quimioterapia, o transplante de medula óssea e a imunoterapia. [22, 23]

CÉLULAS T CAR

Apesar da quimioterapia ser um dos tratamentos oncológicos com maior visibilidade e adesão por parte das equipes médicas, a imunoterapia por células T CAR tem se mostrado extremamente eficiente, principalmente pelo fato de identificar e afetar com maior precisão células mutantes. [24] Essas células são nada menos que linfócitos T que, ao serem modificados para expressarem CARs (Receptor de Antígeno Quimérico) em sua superfície, são capazes de direcionar a citotoxicidade dos linfócitos T para o alvo da manifestação neoplásica. [24, 25]

Para ser realizada, o paciente deverá ser submetido à coleta de suas próprias células T que serão encaminhadas à modificação genética para incluir em sua composição o receptor CAR. Caso, por alguma dificuldade ao isolamento dos leucócitos acarretada pela condição do paciente, poderão ser utilizadas células T CAR universais no tratamento, posteriormente reintroduzidas no paciente. O



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

FISIOPATOLOGIA E DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIAS AGUDAS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Alessandra Barone Briani Fernandes, Aureo Nunes da Silva Neto, Flávia Rodrigues de Lima, Sarah Evelyn Correia Batista

próprio organismo se tornará capaz de combater o processo neoplásico com células modificadas e mais bem preparadas para identificar e erradicar células mutadas. [25]

QUIMIOTERAPIA

A quimioterapia se utiliza de compostos químicos para atacar e destruir as células mutadas, entretanto, essas células não são as únicas afetadas. Células regulares também irão ser destruídas durante o tratamento quimioterápico, o que resultará em diversos possíveis efeitos colaterais, aumentando simultaneamente a probabilidade de sobrevida do paciente. [23]

O tratamento se inicia em busca da remissão completa (RC) da doença, que significa trazê-la para um estado em que dificilmente será detectada por procedimentos convencionais, diminuindo seu impacto no organismo do paciente e facilitando a cura. No início, isso pode ser atingido com a quimioterapia de indução, que, caso bem-sucedida, poderá suceder-se com quimioterapia de consolidação e por fim de manutenção. Cada fase do tratamento adequa as doses e frequência das medicações, assim como o tratamento para os diferentes efeitos colaterais que podem surgir como complicações no sistema esquelético, pulmonar etc. [26, 27]

A fase de indução é normalmente a mais curta e ofensiva, enquanto o tratamento de consolidação visa manter os resultados obtidos na primeira fase e, por fim, a fase de manutenção sendo a mais extensa, com pacientes que possuem maior estabilidade clínica por passarem pelas etapas anteriores. [28]

A respeito dos medicamentos empregados no tratamento quimioterápico é necessário que se utilize drogas que de alguma forma interferem nos processos de crescimento celular, como os Alquilantes (de forma inespecífica inibe a síntese de novo material genético dentro das células, causando a destruição delas). É a classe de medicamentos quimioterápicos mais utilizada atualmente e está subdividida em mostardas nitrogenadas, sulfatos de Alquila, Nitrosureias e Triazenos. [29]

Os antimetabólicos também são utilizados, tendo em vista que células cancerígenas dependem da glicólise para a produção de ATP e sua proliferação. Apesar de não ter apresentado resultados suficientes a respeito da regressão tumoral para ser considerada efetiva por si só, essa abordagem é capaz de auxiliar outras modalidades terapêuticas ao inibir a quantidade de ATP disponível para as células mutadas. [30]

Os alcalóides de Vinca são compostos que atuam diretamente nos microtúbulos que fazem parte da própria forma celular, despolarizados, causando sua ruptura, e a polimerização cessada. Os microtúbulos são essenciais no processo de mitose, motilidade da célula e seu transporte. [31]

Os Antibióticos Antitumorais são a classe de medicamentos que irão impedir a duplicação celular ao se conectar com a dupla hélice de DNA, podendo possivelmente impedir tanto sua síntese quanto a do RNA. No que se refere a utilização de enzimas, elas são catalisadoras de reações químicas, o papel das enzimas no tratamento oncológico se dá ao impedir que células mutantes tenham acesso a substratos metabólicos que podem ser utilizados para sua proliferação. Vale ressaltar que a



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

FISIOPATOLOGIA E DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIAS AGUDAS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Alessandra Barone Briani Fernandes, Aureo Nunes da Silva Neto, Flávia Rodrigues de Lima, Sarah Evelyn Correia Batista

utilização de hormônios no tratamento é comum, como corticosteróides em leucemia aguda em pacientes infantis, progestinas em tratamento de carcinoma endometrial, entre outros. [32]

TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

Por vezes o tratamento quimioterápico não será capaz de manter a RC da doença no paciente, colocando em vista o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico ou autólogo como opção para a cura, com sua eficácia comprovada em consolidar a remissão. Entretanto, possíveis complicações e efeitos colaterais (como a doença do enxerto contra o hospedeiro e a própria alta taxa de mortalidade do procedimento, entre 24% e 34% num período de cinco anos determinam que a decisão de se encaminhar o paciente para este procedimento deve ser ponderada com cuidado e perícia por parte da equipe. Em casos específicos onde o paciente, por questões pessoais ou religiosas, não aceita o recebimento de hemocomponentes, o TCTH autólogo poderá ser utilizado, levando em consideração que nesta técnica as células utilizadas são advindas do próprio organismo do paciente. [33]

Também faseado, o TCTH utiliza-se primeiro da quimioterapia para enfraquecer a expressão da doença e induzir a imunossupressão para que as células transplantadas sejam bem-sucedidas, buscando a reconstrução da hematopoese. Após a infusão, o(a) paciente passa pelo processo de pancitopenia e se torna altamente vulnerável a infecções. Entre o décimo e vigésimo oitavo dia após a infusão que a reconstrução da hematopoese poderá ser evidenciada. [34]

MÉTODO

Esta revisão bibliográfica foi conduzida com o objetivo de reunir e analisar estudos relacionados a leucemias agudas durante o período entre março e maio de 2024. A busca por referências foi realizada em bases de dados eletrônicas, incluindo PubMed, Scopus, Web of Science e SciELO, com o uso de termos e combinações de palavras-chave como “leucemia aguda”, “tratamento”, “diagnóstico”, “prognóstico” e “terapias emergentes”. Para garantir a relevância e a qualidade das fontes utilizadas, foram definidos os seguintes critérios de inclusão: conteúdo temático que abordasse diretamente aspectos relacionados às leucemias agudas, incluindo subtipos, diagnóstico, tratamentos, complicações e desfechos clínicos; tipo de publicação, incluindo estudos originais, revisões sistemáticas, revisões narrativas e meta-análises; idioma dos artigos limitado a inglês, português ou espanhol e acesso completo às fontes, garantindo a análise abrangente dos dados apresentados. Foram excluídos artigos que não abordassem especificamente leucemias, resumos de conferências, cartas ao editor ou opiniões sem revisão por pares, e artigos em idiomas diferentes dos citados.

Os estudos que atenderam aos critérios de inclusão foram analisados integralmente, e os dados relevantes sobre tipos de leucemias, protocolos de tratamento, taxas de sucesso e efeitos adversos foram extraídos e organizados em um único texto. Os resultados foram sintetizados de forma a destacar as principais tendências e lacunas de conhecimento no manejo das leucemias agudas, apontando para futuras linhas de pesquisa e aprimoramento das práticas clínicas.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

FISIOPATOLOGIA E DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIAS AGUDAS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Alessandra Barone Briani Fernandes, Aureo Nunes da Silva Neto, Flávia Rodrigues de Lima, Sarah Evelyn Correia Batista

CONSIDERAÇÕES

Com o conhecimento básico dos mecanismos e mediante análises hematológicas, utilizando-se como triagem o hemograma e mielograma, e a partir dos exames específicos e confirmatórios, a equipe médica será capaz de decidir com exatidão qual a melhor forma e intensidade de tratamento, tendo a quimioterapia e transplante de células-tronco como principais escolhas devido a seu índice de sucesso. Contudo, é destacado a importância da perícia da equipe médica ao avaliar a condição específica do paciente, tendo em vista que para corresponder à agressividade e rápida progressão da doença, o tratamento também será intenso e poderá acarretar danos ao organismo. É de suma importância o entendimento dos processos hematopoiéticos, assim como o diagnóstico precoce, tratamento com técnicas atuais e perícia por parte da equipe médica, que são fatores decisivos para o prognóstico positivo do paciente.

REFERÊNCIAS

- 1 - Ward LS. Entendendo o Processo Molecular da Tumorigênese. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia. 2002 Aug;46(4):351–60.
- 2 - Castro G, Braga A, Yehia H. Análise de Metodologia de Seleção de Características e Aplicação para Seleção e Classificação de Tipos de Leucemia Aguda [Internet]. 2010. Available from: <https://citeseerx.ist.psu.edu/document?repid=rep1&type=pdf&doi=330881be8cdcdf70122c39004a2f25b7e5543d3e#page=153>
- 3 - Silva GC da, Pilger DA, Castro SM de, Wagner SC. Diagnóstico laboratorial das leucemias mieloides agudas [Internet]. 2006 [cited 2024 Nov 15]. Available from: <https://www.scielo.br/j/jbpm/a/C6NQ7KQYbZNSdpp7TGW7vpk/>
- 4 - Hamerschlak N. Leucemia: fatores prognósticos e genética. J Pediatr (Rio J). 2008;84(Suppl 2):S52–7.
- 5 - Silva GC da, Pilger DA, Castro SM de, Wagner SC. Diagnóstico laboratorial das leucemias mielóides agudas. J Bras Patol Med Lab. 2006;42:77–84.
- 6 - Puggina DA. Um panorama geral sobre as leucemias. Ciência News [Internet]. 2020 [2024]; Available from: https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/serie_branca/leucemias_linfomas_mieloma/leucemias/72.pdf.
- 7 - De Azevedo MRA. Hematologia básica: fisiopatologia e diagnóstico laboratorial. Thieme Revinter Publicações Ltda; 2019.
- 8 - Farias MG, Castro SM de. Diagnóstico laboratorial das leucemias linfóides agudas. J Bras Patol Med Lab. 2004;40:91-98.
- 9 - Sanchez L de H B. Diagnóstico laboratorial das leucemias agudas. Acad Cienc Tecnol. 2020;1:1.
- 10 - Moreira LA, Batista SC, da Silva JB Miranda. Diagnóstico de leucemias linfóides agudas: uma revisão. 1962.
- 11 - Cavalcante MS, Rosa IS S, Torres F. Leucemia linfóide aguda e seus principais conceitos. Rev Cient Fac Educ Meio Amb. 2017;8(2):151-164.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

FISIOPATOLOGIA E DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIAS AGUDAS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Alessandra Barone Briani Fernandes, Aureo Nunes da Silva Neto, Flávia Rodrigues de Lima, Sarah Evelyn Correia Batista

- 12 - Quixabeira VBL, Saddi VA. A importância da imunofenotipagem e da citogenética no diagnóstico das leucemias: uma revisão da literatura. RBAC. 2008;40(3):199-202.
- 13 - Fadel AP. Investigação laboratorial de LLA. Ac&T Científica. 2010;1(2):10.
- 14 - Dos Santos MMF, et al. Leucemia mielóide, aguda e crônica: diagnósticos e possíveis tratamentos. 2019.
- 15 – Safavi S, Hansson M, Karlsson K, et al. Hypodiploidy defines a poor prognostic sub-group in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) in Sweden. Eur J Haematol. 2014;92(5):355-62.
- 16 – Paulsson K, Johansson B. High hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia. Genes Chromosomes Cancer. 2009;48(8):637-60.
- 17 - Harrison CJ. Blood Spotlight on childhood acute lymphoblastic leukemia - the genomic landscape. Blood. 2017;129(7):791-2.
- 18 - Mitelman F, Johansson B, Mertens F. The impact of translocations and gene fusions on cancer causation. Nat Rev Cancer. 2007;7(4):233-45.
- 19 - Rowley JD. The critical role of chromosome translocations in human leukemias. Annu Rev Genet. 2000;34:217-38. doi: 10.1146/annurev.genet.34.1.217.
- 20 - Marschalek R. Mechanisms of leukemogenesis by MLL fusion proteins. Br J Haematol. 2011 Jan;152(2):141-54.
- 21 - Meyer C, Hofmann J, Burmeister T, Gröger D, Park TS, Emerenciano M, et al. The MLL recombinome of acute leukemias in 2013. Leukemia. 2013;27(11):2165-76. doi: 10.1038/leu.2013.135.
- 22 – Martins ACM, Caçador NP, Gaeti WP. Complicações bucais da quimioterapia antineoplásica. Acta Sci Health Sci. 2002;24(3):663-70.
- 23 - De Azevedo Caldas LHT, et al. Alterações orais da quimioterapia em pacientes infantojuvenis com leucemia linfóide aguda: uma revisão de literatura. Rev Bras Saúde Func. 2021;9(2):133-50.
- 24 - Souza KS, et al. Imunoterapia dirigida com células T-CAR para tratamento de leucemia linfóide aguda. Res Soc Dev. 2020;9(11)
- 25 - Cruz MT, Mateus DM, Borges O. Células T com Receptor de Antígeno Quimérico (CAR): uma nova estratégia imunoterapêutica. Rev Port Farmacoter. 2019;11(2-3):39-48.
- 26 – Helman R, et al. Leucemia mielóide aguda: atualidade brasileira de diagnóstico e tratamento. Einstein (São Paulo). 2011;9:179-83.
- 27 - Lamego RM, et al. Transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas em leucemias agudas: a experiência de dez anos do Hospital das Clínicas da UFMG. Rev Bras Hematol Hemoter. 2010;32:108-15.
- 28 - Macêdo TMF, et al. Função pulmonar de crianças com leucemia aguda na fase de manutenção da quimioterapia. Rev Paul Pediatr. 2014;32:320-5.
- 29 - Ferdinandi DM, Ferreira AA. Agentes alquilantes: reações adversas e complicações hematológicas. AC & Científica. 2009;1:1-12.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

FISIOPATOLOGIA E DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIAS AGUDAS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Alessandra Barone Briani Fernandes, Aureo Nunes da Silva Neto, Flávia Rodrigues de Lima, Sarah Evelyn Correia Batista

- 30 - França FS. Metabolismo energético e sensibilidade a drogas antimetabólicas em linhagens de câncer de pulmão de não-pequenas células. 2013.
- 31 – Ponchet Alves É, Moraes da Silva HR, Medeiros de M. Andrade A, Wanderley R. Antineoplásicos – alcalóides da vinca: um estudo das interações medicamentosas dos produtos padronizados no Hospital Napoleão Laureano.
- 32 - Ribeiro H, Wanderley R. Antibióticos antitumorais: um estudo das interações medicamentosas dos produtos padronizados no Hospital Napoleão Laureano. 2020.
- 33 – Lamego RM, et al. Transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas em leucemias agudas: a experiência de dez anos do Hospital das Clínicas da UFMG. Rev Bras Hematol Hemoter. 2010;32:108-15.
- 34 - Machado CAM, et al. Qualidade de vida dos pacientes submetidos ao transplante de células-tronco autólogo e alogênico na hospitalização. Enferm Global. 2018;17(4):401-45.