



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE – CAMPUS CUITÉ
UNIDADE ACADÊMICA DE BIOLOGIA E QUÍMICA
LICENCIATURA EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

INALDO DOS SANTOS CASADO CÂNDIDO

**USO DA TERAPIA COM CÉLULAS-TRONCO PARA LEUCEMIA LINFÓIDE E
MIELÓIDE**

CUITÉ-PB

2018

INALDO DOS SANTOS CASADO CÂNDIDO

**USO DA TERAPIA COM CÉLULAS-TRONCO PARA LEUCEMIA LINFÓIDE E
MIELÓIDE**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido à Universidade Federal de Campina Grande como parte dos requisitos necessários para a obtenção do Grau de Licenciado em Ciências Biológicas.

Orientação: Prof.^a Dra. Glauca Veríssimo Faheina-Martins.

CUITÉ-PB

2018

C217u Cândia, Inaldo dos Santos Casado.
Uso da terapia com células-tronco para leucemia linfóide e mieloide /
Inaldo dos Santos Casado Cândia. – Cuité, 2018.
66 f.

Monografia (Licenciatura em Ciências Biológicas) – Universidade
Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, 2018.
"Orientação: Profa. Dra. Gláucia Veríssimo Faheina-Martins".
Referências.

1. Leucemia. 2. Leucemia Mieloide e Linfóide. 3. Transplante de
Células-Tronco Hematopoiéticas. 4. Quimioterapia. I. Faheina-Martins,
Gláucia Veríssimo. II. Título.

DU 616.155.392(043)

INALDO DOS SANTOS CASADO CÂNDIDO

**USO DA TERAPIA COM CÉLULAS-TRONCO PARA LEUCEMIA LINFÓIDE E
MIELÓIDE**

Trabalho de Monografia apresentado pelo aluno do Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas – Diurno, Inaldo dos Santos Casado Cândido, aprovado com nota _____, conforme a apreciação da Banca Examinadora.

Avaliado em _____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Glaucia Veríssimo Faheina-Martins (Orientadora)
(UFCG/CES/UAS)

Profa. Dra. Michelle Gomes Santos (Titular)
(UFCG/CES/UABQ)

Me. Givanilson Brito de Oliveira (Titular)
(UFCG/CES/UAS)

A Deus, pois Ele É a Razão do meu existir!

Dedico.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pois Ele É Tudo em minha vida e sem Ele nada sou.

Ao meu pai Ismaldo Cândido por seu amor imensurável.

A minha mãe Marilene dos Santos por seu amor indizível.

A minha irmã Mirilene dos Santos por seu companheirismo.

A toda a minha família por seu total apoio e orações.

Aos meus irmãos em Cristo da Igreja Evangélica Assembleia de Deus de Cuité-PB, como também ao Pastor Jonas Freitas e sua família, por suas orações.

A minha orientadora Professora e Doutora Glaucia Veríssimo Faheina-Martins por sua atenção, dedicação, paciência, compreensão, apoio e disposição em me auxiliar no que precisei durante a fase de orientação, sempre com um sorriso no rosto para me recepcionar em sua confortável sala.

A Universidade Federal de Campina Grande (UFCG) na pessoa do Magnífico Reitor o Professor e Doutor Vicemário Simões.

Ao Centro de Educação e Saúde (CES/UFCG) na pessoa do Diretor o Professor e Doutor José Justino Filho.

A Unidade Acadêmica de Biologia e Química (UABQ/CES/UFCG) na pessoa da Professora e Doutora Letícia Caporlândia Giesta.

Ao Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas – Diurno na pessoa do Professor e Doutor Francisco José Victor de Castro.

A todos os professores do curso pelos conhecimentos e experiências transmitidos a mim.

Aos membros da banca examinadora por terem aceito o convite com prontidão e entusiasmo em participar de um momento marcante em minha vida.

A todos os colegas de curso pelos bons momentos que passamos durante o curso.

Aos funcionários da UFCG por seu esforço e simpatia.

A Professora e Doutora Vivyanne dos Santos Falcão Silva por sua imensa contribuição na minha formação acadêmica.

Obrigado a todos!

RESUMO

As leucemias são neoplasias hematológicas caracterizadas pela proliferação irregular de células progenitoras imaturas da hematopoese. Depois de instalada, a patologia progride rapidamente, exigindo que o tratamento seja iniciado logo após o diagnóstico. De acordo com dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), para o biênio 2018-2019, estima-se o surgimento de 10.800 novos casos de pacientes diagnosticados com algum tipo de leucemia no Brasil. Recentemente, a possibilidade de tratar neoplasias hematológicas, como as leucemias linfóide e mieloide (crônica e aguda), a partir de um transplante de células-tronco hematopoiéticas tem permitido a remissão da doença de diversos pacientes. Este trabalho teve por objetivos caracterizar as leucemias linfóide e mielóide, sua incidência no Brasil e Nordeste, bem como as terapias usuais e a crescente utilização da terapia com células-tronco, analisando seus pontos positivos e negativos. Para a execução deste trabalho, foi realizado um levantamento bibliográfico sobre as leucemias, dando ênfase às leucemias linfóide e mieloide, utilizando o banco de dados do Pubmed. Foram considerados os artigos publicados nos últimos 10 anos. As leucemias são classificadas em quatro tipos específicos: Leucemia linfóide crônica (LLC), leucemia linfóide aguda (LLA), leucemia mielóide crônica (LMC) e leucemia mielóide aguda (LMA). Recentemente foram diagnosticados, aproximadamente, 13.470 casos de leucemias em todo o território brasileiro. Só na região Nordeste foram apontados cerca de 3.080 casos. Existem diversos procedimentos terapêuticos já disponíveis para a utilização em indivíduos portadores de algum tipo de leucemia. No entanto, há um número considerável de casos que apresentam resistência às terapias acessíveis. A quimioterapia se mantém como o tratamento clássico para vários tipos de neoplasias malignas. Existem quatro tipos de transplante envolvendo a utilização de células-tronco para o tratamento de leucemias. São eles Autogênico, alogênico, singênico e haploidêntico. É notório o número de casos que já foram beneficiados após a submissão a um tratamento dessa espécie. No entanto, não podemos desconsiderar as deficiências ainda presentes nessa terapia.

Palavras-chave: Leucemia Mieloide, Leucemia Linfóide, Quimioterapia, Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas.

ABSTRACT

Leukemias are hematological neoplasms characterized by irregular proliferation of immature progenitor cells from hematopoiesis. Once installed, the pathology progresses rapidly, requiring that treatment be started soon after diagnosis. According to data from the National Cancer Institute (INCA), for the biennium 2018-2019, an estimated 10,800 new cases of patients diagnosed with some form of leukemia in Brazil are estimated. Recently, the possibility of treating hematological malignancies, such as lymphoid and myeloid leukemias (chronic and acute), from a hematopoietic stem cell transplantation has allowed remission of the disease in several patients. This study aimed to characterize lymphoid and myeloid leukemias, their incidence in Brazil and the Northeast, as well as the usual therapies and the increasing use of stem cell therapy, analyzing its positive and negative points. For the execution of this work, a bibliographic survey on leukemias was carried out, emphasizing lymphoid and myeloid leukemias using the Pubmed database. Articles published in the last 10 years were considered. Leukemias are classified into four specific types: chronic lymphocytic leukemia (CLL), acute lymphoid leukemia (ALL), chronic myelogenous leukemia (CML), and acute myelogenous leukemia (AML). Recently, approximately 13,470 cases of leukemia have been diagnosed throughout Brazil. Only 3,080 cases were reported in the Northeast region. There are several therapeutic procedures already available for use in individuals with some type of leukemia. However, there are a number of cases that are resistant to accessible therapies. Chemotherapy remains the classic treatment for various types of malignant neoplasms. There are four types of transplantation involving the use of stem cells for the treatment of leukemias. They are Autogenic, allogenic, syngeneic and haploidentical. It is notorious the number of cases that have already benefited after being submitted to a treatment of this species. However, we can not disregard the deficiencies still present in this therapy.

Keywords: Myeloid Leukemia, Lymphoid Leukemia, Chemotherapy, Hematopoietic Stem Cell Transplantation.

LISTA DE ABREVIATURAS

ABNT – Associação Brasileira de Normas Técnicas.

APC – Células apresentadoras de antígenos.

BCL-2 – Célula B de linfoma 2.

BM – Medula óssea.

BTK – Tirosina quinase de Bruton.

CB – Fase final ou crise blástica.

CMV – Citomegalovírus.

DECH – Doença do enxerto contra o hospedeiro.

DNA – Ácido Desoxirribonucleico.

DRM – Doença residual mínima.

EBV – Epstein Barr.

EGFR – Receptor do fator de crescimento epidérmico.

FA – Fase acelerada.

FC – Fase inicial crônica.

FDA – Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos.

FLT3 – FMS: Fator estimulante de colônia de macrófagos (like tyrosine kinase).

GO – Gemtuzumab ozogamicina.

HSC – Célula-tronco hematopoiética.

HSV – Vírus Herpes Simplex.

HZ – Herpes Zoster.

IDH – Isocitrato desidrogenase.

IDH1 – Isocitrato desidrogenase 1.

IDH2 – Isocitrato desidrogenase 2.

INCA – Instituto Nacional do Câncer.

LLA – Leucemia Linfóide Aguda.

LLC – Leucemia Linfóide Crônica.

LLC-B – Leucemia linfocítica crônica-B.

LMA – Leucemia Mielóide Aguda.

LMC – Leucemia Mielóide Crônica.

LNH – Linfoma não-Hodgkin.

Mabs – Anticorpos monoclonais.

MHC – Complexo principal de histocompatibilidade.

MUD – Doador não relacionado.

NADPH – Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato.

NCBI – Centro Nacional de Informações sobre Biotecnologia.

NK – Células Natural Killer.

NLM – Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos.

OMS – Organização Mundial da Saúde.

PCR – Reação em cadeia da polimerase.

PFS – Tempo livre de progressão.

Ph - Cromossomo Philadelphia.

PI3K – Fosfatidilinositol-3-quinase.

RIT – Radioimunoterapia.

Se – Selênio.

TACT – Transplante autólogo de células-tronco.

TCTH – Transplante de células-tronco hematopoiéticas.

TKIs – Inibidores sucessivos de tirosina quinase.

TLRs – Receptores Toll-like

Tregs – Células T reguladoras.

VZV – Vírus Varicela-Zoster.

α -KG – α - cetogluturato.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Esfregaço do sangue periférico de um indivíduo portador de leucemia linfóide crônica	23
Figura 2.	Esfregaço do sangue periférico de um indivíduo portador de leucemia mielóide crônica	26
Figura 3.	Hemocitopoese: processo de formação das células sanguíneas	28
Figura 4.	Esfregaço do sangue de um indivíduo portador de leucemia linfóide aguda	29
Figura 5.	Esfregaço do sangue de um indivíduo portador de leucemia mielóide aguda	30
Figura 6.	Representação espacial das taxas ajustadas de incidência de leucemia por 100 mil homens, estimadas para o ano de 2018, segundo Unidade da Federação (leucemias)	34
Figura 7.	Representação espacial das taxas ajustadas de incidência de leucemia por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2018, segundo Unidade da Federação (leucemias)	35
Figura 8.	Vias de transdução de sinais dos fatores de crescimento	36

LISTA DE QUADROS E TABELA

Quadro 1.	Informações gerais a respeito dos quatro tipos de leucemia mais conhecidos	21
Quadro 2.	Terapias alvo e suas indicações terapêuticas em oncologia clínica	37
Quadro 3.	Substâncias envolvidas nos procedimentos terapêuticos de neoplasias hematológicas (leucemias)	39
Quadro 4.	Informações gerais sobre os tipos de transplantes	43
Quadro 5.	Eficiência dos transplantes de células-tronco hematopoiéticas no tratamento de leucemias	47
Tabela 1.	Estimativas para o ano de 2018 das taxas brutas e ajustadas* de incidência por 100 mil habitantes e do número de casos novos de câncer, segundo sexo e localização primária*	33

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	15
2.	OBJETIVOS	17
2.1	Objetivo Geral	17
2.2	Objetivos Específicos	17
3.	METODOLOGIA	18
3.1	Desenho do estudo	18
3.2	Estratégia de busca	18
3.3	Critérios de inclusão/eclusão	18
3.4	Seleção de artigos	19
3.5	Normatização do texto	19
4.	RESULTADOS	20
4.1	Leucemias	20
4.1.1	Leucemia Linfóide Crônica (LLC)	22
4.1.2	Leucemia Mielóide Crônica (LMC)	25
4.1.3	Leucemia Linfóide Aguda (LLA)	29
4.1.4	Leucemia Mielóide Aguda (LMA)	30
4.2	A Leucemia no Brasil	32
4.3	Tratamento para Leucemias	35
4.3.1	Tratamento para LMC	40
4.3.2	Tratamento para LMA	40
4.3.3	Tratamento para LLC	40
4.3.4	Tratamento para LLA	41
4.3.5	Quimioterapia: Vantagens e Desvantagens	41
4.4	Transplantes de Células-Tronco Hematopoiéticas no Tratamento de Leucemias	42
4.4.1	Tipos de Transplantes	42
4.4.2	Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas	46
4.4.3	Cadastro de Doadores para Transplante	48
4.4.4	Resposta Imune ao Transplante	48
4.4.5	Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas no Tratamento de LMC	50

4.4.6	Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas no Tratamento de LMA	50
4.4.7	Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas no Tratamento de LLC	51
4.4.8	Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas no Tratamento de LLA	52
4.4.9	Possíveis Complicações Pós-Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas	52
5.	DISCUSSÃO	55
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	58
7.	REFERÊNCIAS	59

1. INTRODUÇÃO

Diante de uma sociedade marcada por inúmeras transformações, vivenciadas com o passar dos anos, faz-se notório destacar o advento de novas patogenias envolvendo a saúde do ser humano. As mudanças ocorridas no cotidiano das pessoas possuem uma extrema relação com o seu próprio bem-estar.

Dia após dia surgem novas doenças e infecções que assumem um papel desafiador para a medicina, no tocante ao estudo voltado para a produção de medicamentos que conduzam o indivíduo a um estágio de cura.

O câncer é uma das doenças que tem sido alvo de muitos estudiosos e pesquisadores, devido ao número elevado de pacientes diagnosticados com esse tipo de patologia, assim como à diversidade de quadros clínicos que essa neoplasia pode apresentar. As leucemias são neoplasias hematológicas caracterizadas pela proliferação irregular de células progenitoras imaturas da hematopoese, podendo, em casos extremos, levar o indivíduo a óbito.

Os principais sintomas da leucemia decorrem do acúmulo dessas células na medula óssea, prejudicando ou até mesmo impedindo a produção dos glóbulos vermelhos (causando anemia), dos glóbulos brancos (causando infecções) e das plaquetas (causando hemorragias). Depois de instalada, a doença progride rapidamente, exigindo que o tratamento seja iniciado logo após o diagnóstico.

De acordo com dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), para o biênio 2018-2019, estimam-se o surgimento de 10.800 novos casos de pacientes diagnosticados com algum tipo de leucemia no Brasil, sendo, aproximadamente, 5.940 do sexo masculino e 4.860 do sexo feminino. Observam-se mais casos de leucemia em homens, entretanto, estudos mostram que a testosterona inibe o crescimento tumoral, principalmente das células P388. Levando em consideração a região Nordeste do referido país, a leucemia em pessoas do sexo masculino é a oitava neoplasia mais frequente, enquanto que, para as mulheres a leucemia encontra-se na décima posição.

Atualmente existem diversos tratamentos para leucemias que variam de acordo com o quadro clínico de cada indivíduo. A quimioterapia é um método utilizado para o tratamento de cânceres malignos, utilizando substâncias químicas, isoladas ou em combinações, gerando resultados positivos, embora alguns pacientes apresentem uma resistência ao tratamento, resultando assim, em recaídas

(EVANGELISTI et al., 2018). Recentemente, o enasidenib começou a ser utilizado como inibidor da enzima mutante isocitrato desidrogenase-2 (IDH2) no tratamento de pacientes com síndromes mielodisplásicas, a saber, uma leucemia de linhagem mielóide aguda, apresentando mutação recidivante ou refratária (ABOU DALLE; DINARDO 2018). Outros tratamentos de neoplasias estão baseados na combinação de substâncias como cladribina, pentostatina, rituximabe, fludarabina, bendamustina e interferon-alfa (NAING; ACHARYA 2018). Ademais, existem os inibidores sucessivos de tirosina quinase (TKIs), a exemplo do imatinib, desatinib e nilotinib, chegando a proporcionar excelentes resultados para alguns tipos de leucemias, a exemplo da leucemia mielóide crônica (ANDOLINA; NEUDORF; COREY 2012).

Recentemente, a possibilidade de tratar neoplasias hematológicas, como as leucemias linfóide e mieloide (crônica e aguda), utilizando células-tronco a partir de um transplante envolvendo um doador e um hospedeiro, que pode tratar-se do mesmo indivíduo (autólogo) ou de pessoas distintas (alogênico), tem permitido a remissão da doença de diversos pacientes.

O transplante autólogo apresenta ótimos resultados, mediante o estabelecimento de uma circulação sanguínea eficiente. Isso não acontece no transplante alogênico, já que nas células do paciente existem complexos proteicos que agem diferenciando as moléculas estranhas das próprias moléculas do indivíduo. Dessa forma, estas células são identificadas pelo hospedeiro como estranhas, tornando-se então suscetíveis à execução por órgãos imunitários específicos (linfócitos NK e citotóxicos).

Este trabalho procurou caracterizar os tipos de leucemias existentes, sua incidência no Brasil e Nordeste do país, bem como as terapias usuais e a crescente utilização da terapia com células-tronco, analisando seus pontos positivos e negativos na tentativa de reafirmar um processo terapêutico que pode ser a peça fundamental para um grande avanço na saúde.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

- Analisar bibliograficamente os processos que desencadeiam o desenvolvimento da leucemia, desde a sua origem até a aplicação dos recursos terapêuticos, destacando a possibilidade de utilização de células-tronco durante o tratamento.

2.2 Objetivos Específicos

- Caracterizar as leucemias linfóide e mieloide crônica;
- Descrever as leucemias linfóide e mieloide aguda;
- Avaliar a incidência das leucemias no Brasil;
- Compreender os processos terapêuticos que são implantados atualmente em indivíduos portadores de leucemia, focando nas vantagens e desvantagens do procedimento quimioterápico;
- Abordar a utilização de células-tronco hematopoiéticas como alternativa para o sucesso do tratamento das leucemias linfóide e mieloide (crônica e aguda).

3. METODOLOGIA

3.1 Desenho do estudo

Para a execução deste trabalho, foi realizado um levantamento bibliográfico sobre as neoplasias hematológicas, enfatizando as leucemias linfóide e mieloide. Dessa forma, foi levado em consideração as características gerais da patologia, como também a realidade atual do tratamento, averiguando as possibilidades de inovações, a exemplo da utilização de células-tronco nos processos terapêuticos.

3.2 Estratégia de busca

Foi utilizado o banco de dados do Pubmed que consiste em um recurso gratuito, desenvolvido e mantido pelo Centro Nacional de Informações sobre Biotecnologia (NCBI) na Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (NLM).

Foram utilizados os seguintes descritores: “Leucemia Aguda”, “Leucemia Crônica” “Quimioterapia e Leucemia”, “Tratamento e Leucemia”, “Métodos alternativos no tratamento da leucemia” e “Transplante de células-tronco hematopoiéticas” (em português e inglês). Além disso, também foi necessária a consulta de alguns livros sobre Hematologia, Embriologia e Histologia.

3.3 Critérios de inclusão/ exclusão

Foram considerados os artigos publicados nos últimos 10 anos, tendo em vista uma revisão mais atual da literatura, nos idiomas português e inglês; artigos com disponibilidade completa no banco de dados; trabalhos com desenho do estudo de corte transversal; relatos de caso e experiência; revisão sistemática, além de tese de doutorado. Esta última de autoria da orientadora deste trabalho.

Não foram utilizados estudos realizados fora do tempo especificado nos critérios de inclusão; artigos fora dos objetivos previstos; e estudos com disponibilidade incompleta.

3.4 Seleção de artigos

Foram encontrados aproximadamente 69.406 artigos abordando a temática deste trabalho no Pubmed. Ao todo foram selecionados 46 artigos. Levou-se em consideração artigos com a temática relacionada aos descritores utilizados na pesquisa realizada no banco de dados. Foram priorizados artigos publicados recentemente, artigos de pesquisa, como também revisões, relatando uma visão geral e detalhada sobre os assuntos discutidos nesta pesquisa.

3.5 Normatização do texto

O trabalho foi escrito com base nas regras da ABNT – Associação Brasileira de Normas Técnicas.

4. RESULTADOS

4.1 LEUCEMIAS

A leucemia se trata de uma neoplasia que possui origem em diversas linhagens de células hematopoiéticas, transitando livremente pela circulação sanguínea. Esse tipo de câncer é formado a partir de células que formam o tecido hematopoiético, inclusive as células imunitárias do organismo. Assim sendo, células hematopoiéticas que não atingiram um estado de maturação, propriamente dito, vão se proliferando de forma desenfreada ao ponto de formarem certas protuberâncias ou massas conhecidas por “tumores”, a partir dessa substituição de células sanguíneas saudáveis por células com anormalidades, inclusive no processo de replicação.

Para cada tipo de célula do sangue que é afetada, existem diferentes tipos de leucemia. Dentro do tecido hematopoiético é possível mencionar os seguintes tipos de células sanguíneas: eritrócitos, leucócitos (granulócitos e agranulócitos) e as plaquetas. Toda essa variedade celular está imersa no plasma. Existem diversos fatores de risco que podem estar relacionados ao desenvolvimento de leucemias como, aspectos ocupacionais, exposição à radiação ionizante, agentes infecciosos específicos, genéticos e de origem química (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA 2017).

A leucemia pode ser diferenciada em aguda ou crônica, de acordo com a velocidade de sua evolução, analisada no diagnóstico da enfermidade. Isso também depende do tipo celular sanguíneo afetado. As leucemias são classificadas em quatro tipos específicos a serem explanadas com mais detalhes posteriormente: Leucemia linfóide crônica (LLC), leucemia linfóide aguda (LLA), leucemia mielóide crônica (LMC) e leucemia mielóide aguda (LMA).

Logo abaixo, no quadro 1, é possível analisar as principais características de cada tipo de leucemia a ser discorrido posteriormente.

Quadro 1. Informações gerais a respeito dos quatro tipos de leucemia mais conhecidos.

LEUCEMIA	SINTOMAS	PACIENTES	REFERÊNCIAS
LLC (Leucemia Linfóide Crônica)	Linfoadenopatia generalizada, perda de peso e cansaço. Também existem casos de pacientes assintomáticos.	Predominância no sexo masculino, principalmente em indivíduos adultos ou acima dos 65 anos de idade.	SLAGER et al., 2014; MARCUCCI; MELE 2011; SLAGER et al., 2013; SCARFÒ; FERRERI; GHIA 2016.
LMC (Leucemia Mielóide Vrônica)	Fadiga, perda de peso, sudorese, febrícula, palidez, desconforto abdominal, manifestações hemorrágicas discretas, dores ósseas e febre.	Discreta predominância em indivíduos adultos do sexo masculino.	VISACRE et al., 2011; DE LA FUENTE et al., 2014; HOLYOAKE; VETRIE 2017; ANDOLINA; NEUDORF; COREY 2012.
LLA (Leucemia Linfóide Aguda)	Dores nos ossos, hepatoesplenomegalia, linfonodomegalias, palidez e manifestações hemorrágicas.	Possui maior incidência em crianças de 2-5 anos de idade, do sexo masculino, diminuindo entre adolescentes e adultos jovens, voltando a crescer em um público acima dos 60 anos de idade.	MONTAÑO et al., 2018.
LMA (Leucemia Mielóide Aguda)	Anemia, fadiga, infecções e sangramentos.	Bastante evidente em indivíduos a partir dos 50 anos de idade ou com	JULIUSSON et al., 2009; CREUTZIG et al., 2008; LIERSCH et al.,

		menos de 30 anos.	2014; SAITO et al., 2010; ABOU DALLE; DI NARDO 2018.
--	--	-------------------	---

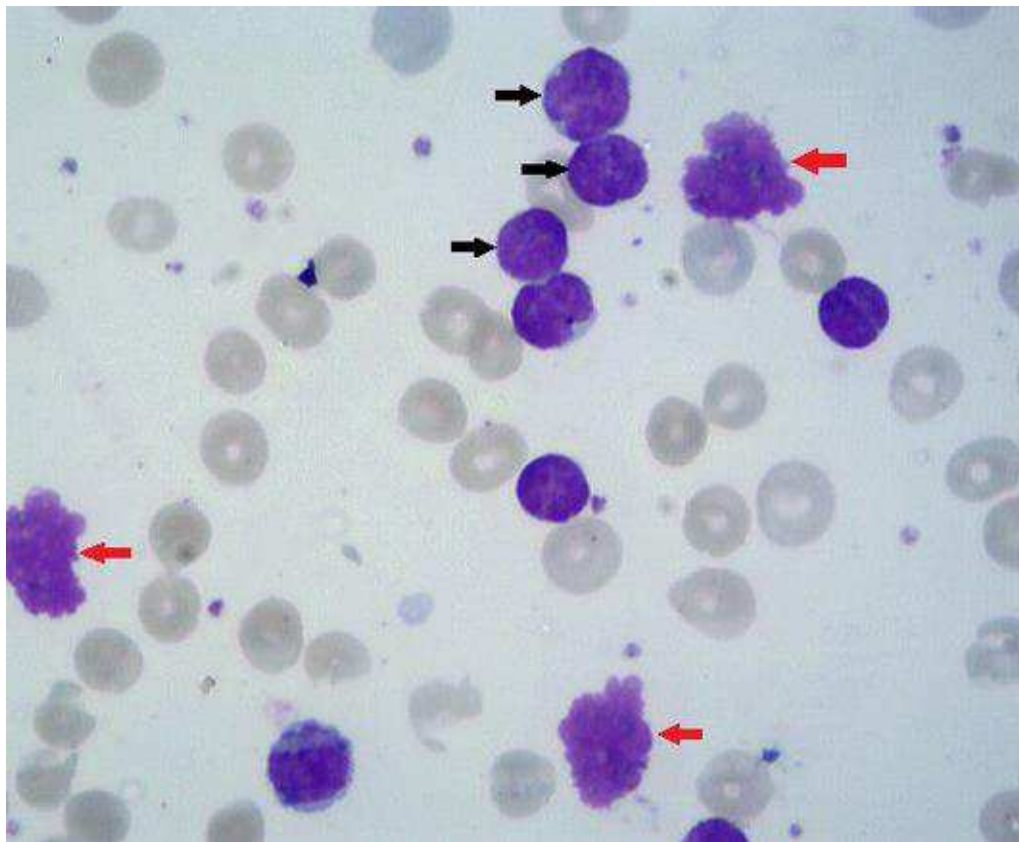
Fonte: CÂNDIDO 2018.

4.1.1 LEUCEMIA LINFOIDE CRÔNICA (LLC)

A leucemia linfoide crônica – LLC é uma doença linfoproliferativa maligna, com um curso clínico variável, tratando-se então de uma patologia heterogênea que resulta do acúmulo de linfócitos B nos linfonodos, baço e fígado. Essa neoplasia hematológica apresenta sintomas como, linfadenopatia generalizada, perda de peso e cansaço. Ademais, também existem pacientes assintomáticos.

Na figura 1 é possível observar o esfregaço do sangue periférico de um indivíduo portador de LLC, onde é possível observar os linfócitos maduros e as manchas de Gumprecht (restos de células frágeis, que foram lesionadas no processo técnico de estiramento do esfregaço sanguíneo).

Figura 1. Esfregaço do sangue periférico de um indivíduo portador de leucemia linfóide crônica.



Seta preta: Linfócitos maduros; Seta vermelha: Manchas de Gumprecht.

Fonte: ALCÂNTARA et al., 2014.

A LLC, assim como o linfoma linfocítico pequeno, é um subtipo de linfoma não-Hodgkin – LNH (SLAGER et al., 2014). O LNH é a neoplasia hematológica com maior prevalência no mundo, sendo destaque em países desenvolvidos. Este linfoma inclui uma ampla gama de subtipos de linfomas de células B ou de células T, com a maioria representada pelos linfomas de células B. Alguns fatores de risco para LNH são a imunodeficiência primária e adquirida, assim como agentes infecciosos, a exemplo do vírus da imunodeficiência humana (HIV) e o vírus Epstein-Barr, associado a transplante de órgãos (MARCUCCI; MELE 2011).

A leucemia linfocítica crônica-B (LLC-B) é um exemplo de LLC, atingindo pacientes acima de 50 anos, em sua maioria pessoas do sexo masculino. A LLC-B emana de uma população de células B CD5⁺ encontrada na fase G₀ do ciclo celular, sendo localizada na zona do manto dos folículos linfóides e/ou no sangue periférico de pessoas normais.

De acordo com a publicação no ano de 2008 que corresponde à classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), a LLC é apontada como um distúrbio linfoproliferativo no sangue periférico, medula óssea e órgãos linfoides, concebido por linfócitos B redondos monomórficos. Esta neoplasia é clinicamente definida pela presença de uma população clonal de linfócitos de células B com mais de 5×10^9 células apresentando um imunofenótipo característico (SLAGER et al., 2013).

Estes linfócitos são células B clonais positivas para CD19 com um perfil imunofenotípico peculiar, expressando CD5, CD23 e CD20 (SCARFÒ; FERRERI; GHIA 2016).

A LLC caracteriza-se como a leucemia mais comum entre adultos no Ocidente. Todavia, novos estudos apresentaram um aumento na incidência da LLC em povos asiáticos (SLAGER et al., 2014). A incidência aumenta com a idade, já que cerca de 70% dos pacientes, no momento do diagnóstico, estão em uma faixa etária acima dos 65 anos. No entanto, recentemente, a LLC vem sendo diagnosticada em indivíduos mais jovens. Esta doença atinge em sua maioria um público do sexo masculino, sugerindo assim, uma predisposição de gênero atrelada à incidência da LLC (SCARFÒ; FERRERI; GHIA 2016).

Mediante o esforço e dedicação de diversos estudiosos na área da oncologia médica, muitas hipóteses foram levantadas, no intuito de apontar um fator de risco preponderante para a ocorrência da LLC. Um desses fatores está associado ao histórico familiar de doenças malignas hematológicas, corroborando com o fato de parentes de pacientes com LLC possuírem um aumento de 2 a 8 vezes no risco de desenvolver essa patologia, comparando-se com a população em geral (SLAGER et al., 2014; SLAGER et al., 2013; GOLDIN et al., 2009). Cerca de 10% dos casos de LLC alegaram dois ou mais indivíduos que apresentaram a doença na mesma família, definindo assim, a condição de LLC familiar. Várias linhas de evidências afirmam que um forte componente genético herdado é um fator marcante para o risco de LLC. Existe um risco significativo de LLC para aqueles com histórico familiar de qualquer tumor linfoproliferativo ou história familiar de qualquer tipo de leucemia (SLAGER et al., 2013). A doença chega a ser mais rara no mundo oriental, com uma pequena incidência mantida, em muitos casos, por migrantes e sua ascendência (SCARFÒ; FERRERI; GHIA 2016).

Pesquisadores realizam estudos de ligação de base familiar que possuem dois ou mais indivíduos relacionados com LLC. Esses estudos representam triagens

genômicas, avaliando a correlação entre marcadores genéticos germinativos e a herança da LLC (SLAGER et al., 2013).

O diagnóstico de LLC também pode estar relacionado aos fatores ocupacionais da população, levando em consideração o cotidiano e o estilo de vida dessas pessoas, como por exemplo, agricultores e demais pessoas que precisam ficar expostos um grande espaço de tempo ao sol possuem uma maior probabilidade de serem vítimas da LLC (SLAGER et al., 2014). Além disso, existem diversas relações do diagnóstico da LLC com acontecimentos e fatos que surgem eventualmente, a exemplo da associação entre a infecção pelo vírus da hepatite C e o desenvolvimento da LLC (MARCUCCI; MELE 2011). Ainda não houve um fator de risco ambiental significativo e identificado como responsável pelo aumento de risco de LLC (SLAGER et al., 2013), embora a grande exposição aos agentes químicos e derivados do petróleo possam estar associados a esse tipo de leucemia.

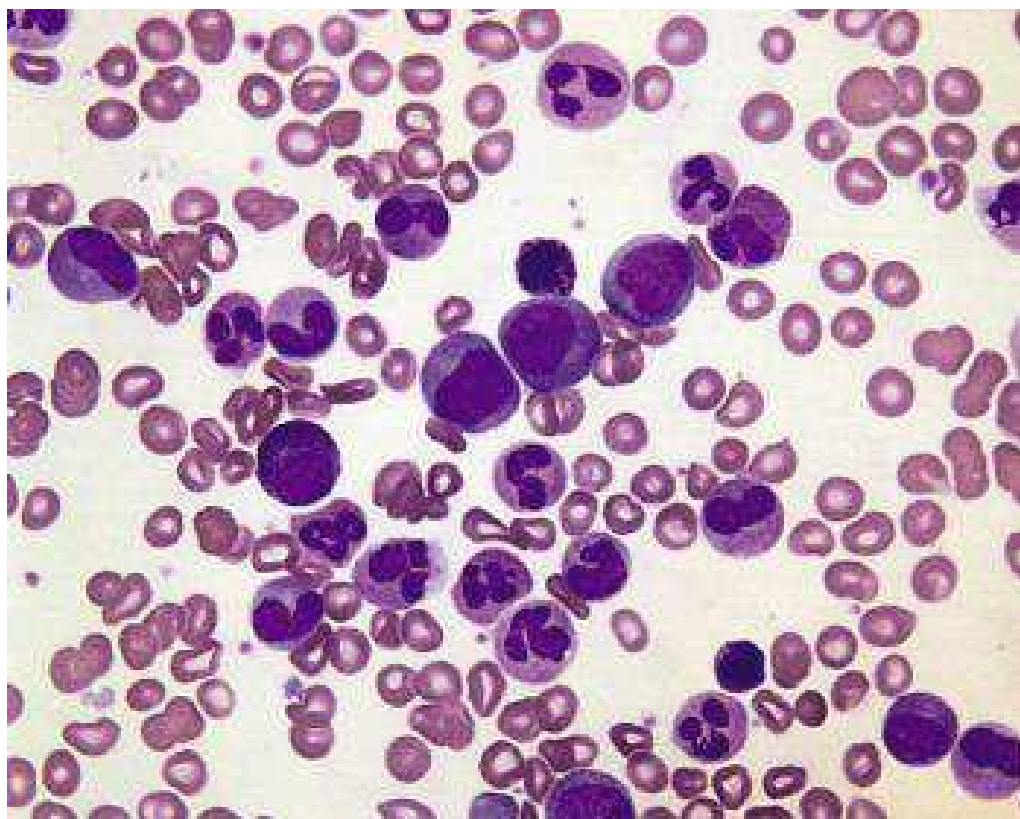
Tomando como base os vastos estudos focados nessa temática, é possível afirmar que fatores genéticos, função imune e infecção possuem um significativo papel na leucemogênese da LLC (SLAGER et al., 2014). A expansão do entendimento sobre a patogênese da LLC pode indicar alvos translacionais que retardam e/ou previnem a progressão da LLC no organismo (SLAGER et al., 2013).

4.1.2 LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA (LMC)

A leucemia mielóide crônica – LMC é uma doença mieloproliferativa que mantém a capacidade de produção, diferenciação e maturação de eritrócitos, granulócitos, monócitos e plaquetas. A LMC apresenta uma discreta predominância em indivíduos do sexo masculino, principalmente em adultos. Alguns especialistas afirmam que esse tipo de leucemia possui 3 fases: Fase inicial crônica (FC), fase acelerada (FA) e fase final ou crise blástica (CB). A FC é marcada pela presença de fadiga, perda de peso, sudorese, febrícula, palidez, desconforto abdominal e manifestações hemorrágicas discretas. Na FA os pacientes demonstram dores ósseas, perda de peso, sudorese noturna e febre. Nessa fase também existem os pacientes assintomáticos. Já na CB (a mais rápida de todas) o indivíduo apresenta febre, sudorese noturna, anorexia, perda de peso, dores ósseas e aumento do desconforto abdominal (VISACRE et al., 2011).

Na figura 2 é possível visualizar o esfregaço do sangue periférico de um indivíduo com LMC.

Figura 2. Esfregaço do sangue periférico de um indivíduo portador de leucemia mielóide crônica.



Fonte: RYTTING 2018.

A LMC raramente atinge o público infantil, constituindo assim, 2–3% das leucemias em crianças. As crianças, vítimas da LMC, apresentam contagens de glóbulos brancos mais exacerbadas do que nos adultos. Dessa forma, a incidência da LMC aumenta com a idade (DE LA FUENTE et al., 2014).

A LMC é a doença clássica das células estaminais, tendo a sua origem atrelada à translocação t9; 22 (cromossomo Philadelphia) em uma célula-tronco hematopoiética (HSC), resultando, assim, na expressão da tirosina quinase de fusão BCR-ABL1. A HSC é transformada em uma célula-tronco leucêmica, também conhecida por célula-tronco árvore, que dá origem a essa doença clonal mieloproliferativa (HOLYOAKE; VETRIE 2017).

As células estaminais são as células-tronco leucêmicas, resistentes à apoptose, propensas à instabilidade genômica, responsáveis pela leucemogênese

no indivíduo e que apresentam danificações ao DNA prejudicado, como danos oxidativos, incluindo mutações e quebras duplas. Tais danos ao DNA são tolerados em células-tronco leucêmicas pelo fato do BCR-ABL1 impedir o reparo de incompatibilidade, protegendo as células que estão em apoptose, estimulando o recozimento de fita única homóloga, assim como o reparo de recombinação e junção não homóloga. Diante disso, pesquisadores indicam a célula-tronco leucêmica como uma fonte poderosa de mutações, mencionado a LMC como uma patologia em constante evolução a nível molecular, contrariando assim a visão clínica de que se trata de uma doença com 3 fases diferentes. (HOLYOAKE; VETRIE 2017).

A patogênese das diversas etapas referentes à leucemogênese da LMC demanda, muitas vezes, anos para ser concluída, embora, eventos transformadores possam acontecer em um curto período de tempo (ANDOLINA; NEUDORF; COREY 2012).

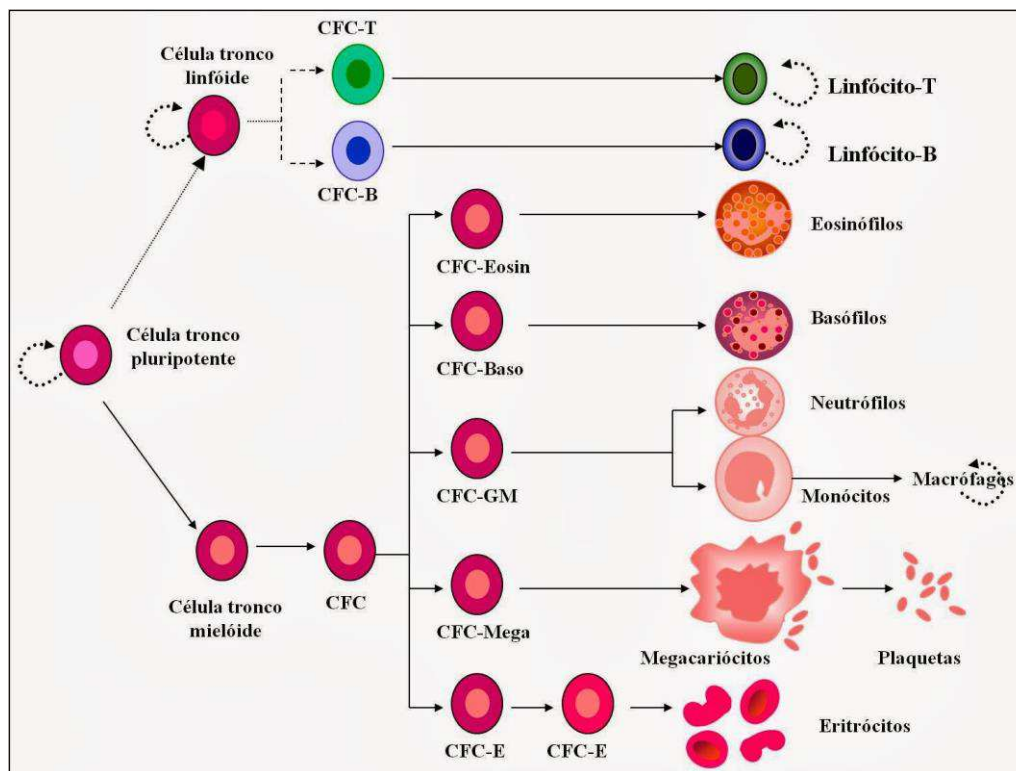
Existem muitas evidências acerca das origens das células-tronco hematopoiéticas de LMC. Uma delas aponta o surgimento a partir de observações envolvendo transfusão de sangue periférico nos pacientes. A presença de um elevado número de células-tronco leucêmicas no sangue periférico de pacientes com LMC corrobora com tais especulações (HOLYOAKE; VETRIE 2017).

Dados limitados apontam que 90-95% das crianças com características clínicas e morfológicas da LMC são consideradas positivas para o cromossomo Philadelphia (Ph+), com suas células hematopoiéticas trazendo em si a característica translocação t (9; 22) (q34; q11), levando à formação do gene BCR - ABL1 (DE LA FUENTE et al., 2014). A fusão do BCR-ABL1 é vista em células endoteliais, obtidas da medula óssea e do sangue periférico de pacientes com LMC. Tais células mostraram sinalização intracelular e expressão proteica alteradas. Esses dados indicam que a aquisição de BCR-ABL1 no hemangioblasto coopera para a hemocitopoiese maligna, assim como para a endoteliopoiese (HOLYOAKE; VETRIE 2017).

A LMC pediátrica compartilha com a LMC adulta a mesma característica molecular: a translocação balanceada t (9; 22) (q34; q11), resultando no gene de fusão BCR-ABL que codifica uma tirosina-quinase constitutivamente ativa (ANDOLINA; NEUDORF; COREY 2012).

Diversos estudos afirmam que uma célula precursora da HSC, um hemangioblasto multipotente, dá origem às células hematopoiéticas e endoteliais, sendo possível analisar na figura 3 (HOLYOAKE; VETRIE 2017).

Figura 3. Hemocitopoese: processo de formação das células sanguíneas.



Fonte: Centro de Criogenia Brasil.

Estima-se que o fator etiológico definitivo na LMC é a radiação ionizante. Todavia, esta e outras exposições ambientais não demonstraram ser causais em crianças. Além disso, não há uma predisposição étnica e familiar confirmada, embora existam alguns casos isolados (ANDOLINA; NEUDORF; COREY 2012).

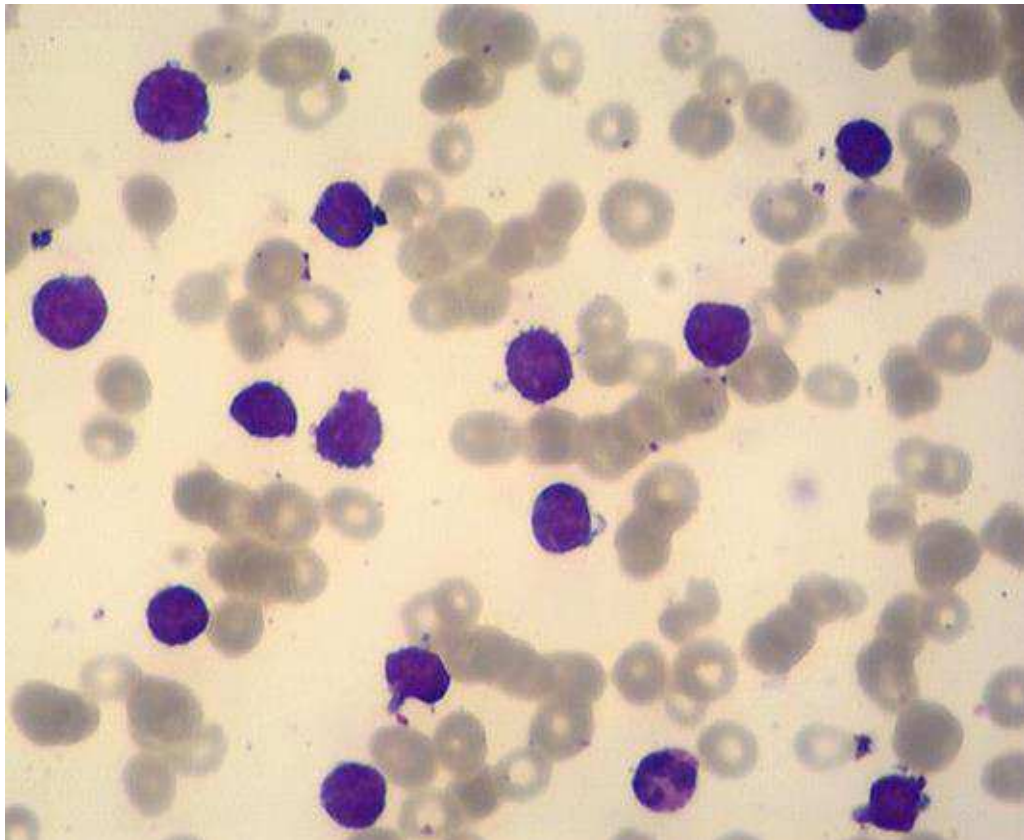
A LMC possui incidência anual de 1 a 2 casos por 100.000 indivíduos, demonstrando um pico na sexta e sétima décadas de vida do paciente. A progressão da doença varia de acordo com o indivíduo, já que alguns podem progredir em poucos meses enquanto outros permanecem estáveis por muito tempo. Essa variação pode estar associada às mutações no BCR-ABL1, variações na expressão gênica entre pacientes ou ao subtipo da célula-tronco hematopoiética, em que o BCR-ABL1 é expresso (HOLYOAKE; VETRIE 2017).

4.1.3 LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA (LLA)

A leucemia linfóide aguda – LLA é uma doença maligna de células linfocitárias, que resulta da proliferação clonal de precursores linfóides anormais na medula óssea, sangue, timo, gânglios linfáticos e outros órgãos. Essa doença possui maior incidência em crianças de 2-5 anos, do sexo masculino, diminuindo entre adolescentes e adultos jovens e crescendo após os 60 anos de idade. A LLA pode ser dos tipos B ou T, sendo mais frequente a leucemia do tipo B.

Na figura 4 é possível observar o esfregaço do sangue periférico de um indivíduo com LLA.

Figura 4. Esfregaço do sangue de um indivíduo portador de leucemia linfóide aguda.



Fonte: ALCÂNTARA et al., 2014.

A LLA é caracterizada por células leucêmicas com uma certa capacidade de multiplicação mas, que não se diferenciam até formas mais maduras e normais, acumulando uma enorme quantidade de linfoblastos em etapas diferentes de

maturação. A LLA causa dores nos ossos, hepatoesplenomegalia, linfonodomegalias e palidez, além das manifestações hemorrágicas.

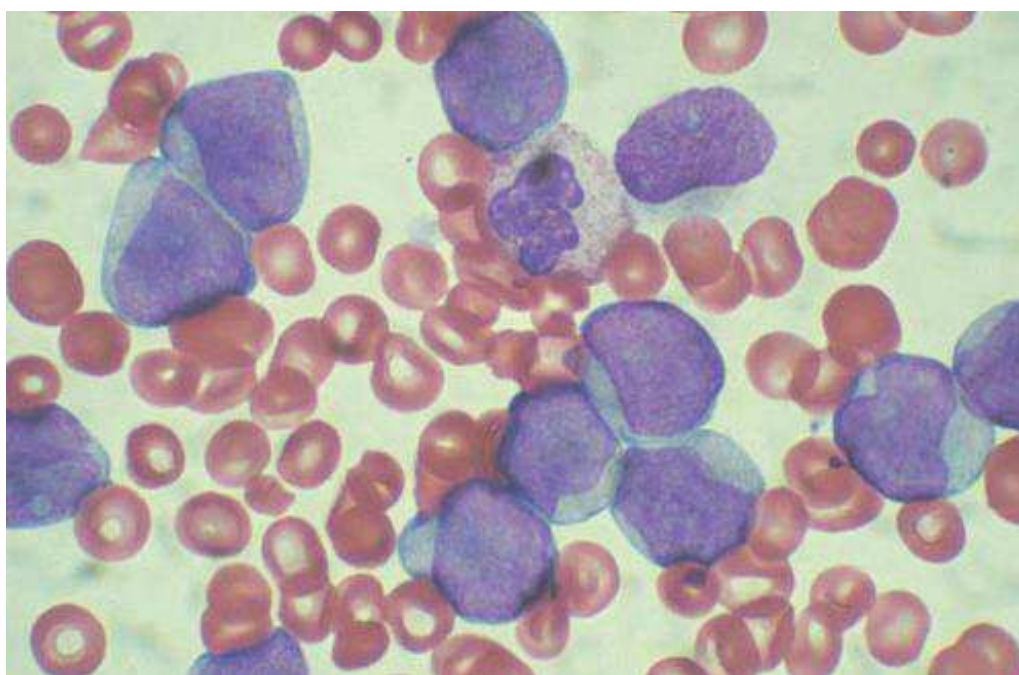
Alguns fatores associados a um risco significativo para LLA são exposição pré-natal a raios-x, exposição pós-natal a altas doses de radiação e condições genéticas bem específicas, como a Síndrome de Down dentre outras.

A LLA tem sua origem a partir de precursores hematopoiéticos das células B ou T. Infelizmente, por volta de 25 a 30% dos pacientes infantis e 50% dos adultos não exibem características genéticas com importância biológica ou clínica para a clara compreensão dos seus quadros clínicos (MONTAÑO et al., 2018).

4.1.4 LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA)

A leucemia mielóide aguda – LMA é uma doença clonal de natureza maligna do tecido hematopoiético, caracterizada pela proliferação anormal de células progenitoras da linhagem mielóide, mostrando uma maturação defeituosa ou ausente, resultando em um acúmulo de células jovens (blastos), devido à produção insuficiente de células sanguíneas maduras normais como eritrócitos, granulócitos, monócitos e plaquetas. Na figura 5 pode-se visualizar o sangue periférico de um indivíduo com LMA.

Figura 5. Esfregaço do sangue de um indivíduo portador de leucemia mielóide aguda.



Fonte: RYTTING 2018.

A LMA resulta do acúmulo de mieloblastos, interrompidos em seu estágio de desenvolvimento celular, na medula óssea e no sangue periférico, podendo causar anemia e fadiga, infecções e sangramentos devido à ausência de eritrócitos, leucócitos e plaquetas no sangue, respectivamente. A LMA é rara, porém é muito investigada por apresentar uma grande heterogeneidade, refletida na diversidade da apresentação clínica e nas características fenotípicas e genotípicas.

A idade do paciente ao diagnóstico é o fator prognóstico mais forte relacionado ao paciente na LMA, sendo bastante evidente a partir dos 50 anos de idade (JULIUSSON et al., 2009) ou em pacientes com menos de 30 anos (CREUTZIG et al., 2008). Diversos fatores colaboram para o prognóstico adverso em idosos com LMA, como alta frequência de comorbidades e contraindicações ao tratamento citotóxico intensivo, pior desempenho no momento do diagnóstico, maior incidência de LMA secundária após síndrome mielodisplásica antecedente e uma maior frequência de anomalias citogenéticas adversas com menor frequência de alterações favoráveis. Tudo isso resulta em um prognóstico sombrio para pacientes idosos com LMA (LIERSCH et al., 2014; JULIUSSON et al., 2009).

Indícios crescentes apontam um aumento na frequência de células-tronco leucêmicas em pacientes com LMA associado a um pior prognóstico. Isso deve-se ao fato de que as células-tronco leucêmicas são quiescentes, conferindo dessa forma, resistência à quimioterapia (SAITO et al., 2010).

Após a remissão completa, a carga da neoplasia no corpo é reduzida a níveis quase indetectáveis. No entanto, grande parte dos pacientes acaba cedendo à recidiva da doença. Diante desse fato, muitos estudiosos têm mostrado interesse em detectar e eliminar a doença residual mínima (DRM) prevenindo uma recaída (SAITO et al., 2010).

No organismo humano as células-tronco leucêmicas, assim como as células-tronco normais são enriquecidas de células sangüíneas CD34⁺CD38⁻. Sendo assim, possuem a capacidade de gerar LMA, dando origem às células leucêmicas heterogêneas com a capacidade de auto renovação. Essas células estão localizadas na região endosteal da medula óssea, sendo ciclo-quiescentes e resistentes à quimioterapia in vivo. Diante disso, é possível afirmar que a doença residual mínima (DRM) pode ser atribuída às CD34⁺CD38⁻ quiescentes raras remanescentes após a terapia (SAITO et al., 2010).

As enzimas isocitrato desidrogenase (IDH) funcionam no ciclo de Krebs, sendo responsáveis pela produção de nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) a partir de NADP^+ , catalisando a descarboxilação oxidativa do isocitrato em α -cetogluturato (α -KG). As enzimas IDH1 (localizadas no citoplasma) e IDH2 (localizadas nas mitocôndrias) exercem um papel significativo no metabolismo e diferenciação celular. Elas são agora descritas em múltiplos cânceres, incluindo gliomas, condrossarcomas e colangiocarcinomas, sendo mais freqüentes em neoplasias hematológicas, incluindo malignidades mieloides. As mutações no IDH2 ocorrem em cerca de 12% dos pacientes com LMA e 5% dos pacientes com síndromes mielodisplásicas. Na LMA, mutações heterozigotas por IDH2 a partir de uma das duas alterações de aminoácidos ocorrem frequentemente, a exemplo das mutações IDH2-R140 ou IDH 2-R172 (ABOU DALLE; DI NARDO 2018).

Há cerca de 10 anos, mutações somáticas recorrentes de IDH1 e IDH2 foram identificadas em casos de LMA (ABOU DALLE; DI NARDO 2018).

As mutações IDH2 são descritas como as fundadoras ou iniciadoras da malignidade mieloide mutante. Mutações IDH2 comumente surgem com outras mutações como DNMT3A, ASXL1, SRSF2 e STAG2, descritas em pacientes, possuindo uma idade mais avançada, com hematopoese clonal (ABOU DALLE; DI NARDO 2018).

4.2 A LEUCEMIA NO BRASIL

Atualmente, de acordo com dados do INCA, a leucemia encontra-se em uma posição de destaque no território brasileiro, garantindo uma vaga entre as neoplasias mais recorrentes no Brasil, sendo possível observar na tabela 1 (INCA 2017).

Tabela 1. Estimativas para o ano de 2018 das taxas brutas e ajustadas* de incidência por 100 mil habitantes e do número de casos novos de câncer, segundo sexo e localização primária*

Localização Primária Neoplasia Maligna	Estimativa dos Casos Novos											
	Homens						Mulheres					
	Estados			Capitais			Estados			Capitais		
	Casos	Taxa Bruta	Taxa Ajustada	Casos	Taxa Bruta	Taxa Ajustada	Casos	Taxa Bruta	Taxa Ajustada	Casos	Taxa Bruta	Taxa Ajustada
Próstata	68.220	66,12	67,82	15.720	70,76	66,31	-	-	-	-	-	-
Mama Feminina	-	-	-	-	-	-	59.700	56,33	51,29	19.920	80,33	63,96
Colo do Útero	-	-	-	-	-	-	16.370	15,43	17,11	4.620	18,66	17,58
Traqueia, Brônquio e Pulmão	18.740	18,16	16,97	4.520	20,33	21,05	12.530	11,81	9,22	3.710	15,06	11,44
Colon e Reto	17.380	16,83	20,03	5.630	25,34	25,16	18.980	17,90	18,40	6.820	27,49	20,84
Estômago	13.540	13,11	14,98	3.240	14,55	10,95	7.750	7,32	5,96	2.210	8,92	5,34
Cavidade Oral	11.200	10,86	11,22	2.770	12,38	12,03	3.500	3,28	2,86	1.010	3,89	2,80
Laringe	6.390	6,17	6,31	1.540	6,86	8,44	1.280	1,20	0,96	420	1,30	0,92
Bexiga	6.690	6,43	7,79	1.920	8,59	9,20	2.790	2,63	2,21	890	3,42	2,61
Esôfago	8.240	7,99	6,73	1.450	6,46	7,04	2.550	2,38	1,67	540	1,85	1,38
Ovário	-	-	-	-	-	-	6.150	5,79	4,80	2.140	8,46	6,54
Linfoma de Hodgkin	1.480	1,43	1,14	550	2,19	1,93	1.050	0,96	0,92	400	1,33	1,19
Linfoma não Hodgkin	5.370	5,19	5,42	1.480	6,59	6,81	4.810	4,55	4,19	1.520	6,10	5,44
Glândula Tireoide	1.570	1,49	1,50	500	1,87	1,76	8.040	7,57	5,88	2.490	10,01	7,02
Sistema Nervoso Central	5.810	5,62	5,49	1.340	6,10	6,55	5.510	5,17	5,17	1.400	5,63	4,70
Leucemias	5.940	5,75	5,51	1.480	6,69	6,58	4.860	4,56	4,29	1.190	4,72	4,59
Corpo do Útero	-	-	-	-	-	-	6.600	6,22	5,44	2.370	9,46	7,46
Pele Melanoma	2.920	2,82	2,69	800	3,34	3,31	3.340	3,16	2,15	880	3,42	2,74
Outras Localizações	41.480	40,17	35,26	9.470	42,62	43,45	36.230	34,17	29,04	8.920	36,00	28,39
Todas as Neoplasias, exceto Pele não Melanoma	214.970	208,32	217,27	52.410	235,91	226,91	202.040	190,61	191,78	61.450	247,95	199,05
Pele não Melanoma	85.170	82,53	-	17.020	76,60	-	80.410	75,84	-	17.230	69,60	-
Todas as Neoplasias Malignas	300.140	290,86	-	69.430	312,52	-	282.450	266,47	-	78.680	317,47	-
Todas as Neoplasias Malignas Corrigidas para Sub-Registro	324.580	314,55	-	-	-	-	310.300	292,74	-	-	-	-

*População padrão mundial (1960). / *Números arredondados para múltiplos de 10.

Fonte: INCA 2017.

No tocante à população do sexo masculino foram diagnosticados cerca de 7.420 casos, sendo 5.940 espalhados pelos 27 estados do Brasil e 1.480 apontados nas capitais brasileiras. Já em relação à população feminina no Brasil, foram relatados, aproximadamente, 6.050 casos de leucemias, sendo 4.860 nos estados em geral e 1.190 nas capitais.

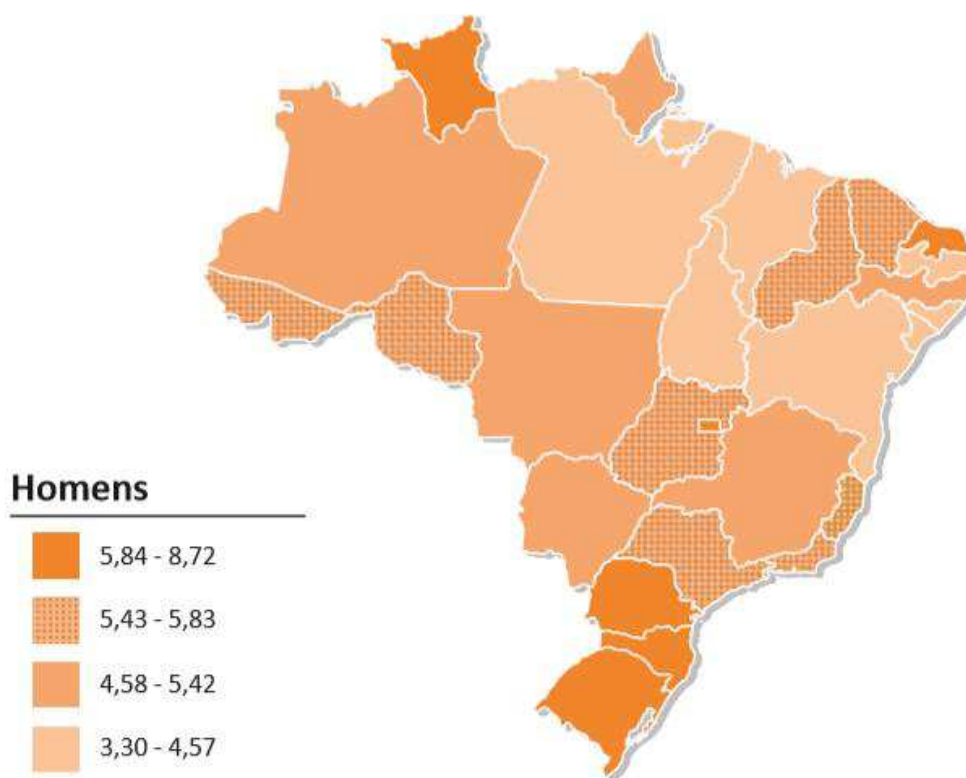
Em relação à população da região Nordeste do sexo masculino foram diagnosticados cerca de 1.740 casos, sendo 1.380 espalhados pelos 9 estados da referida região e 360 apontados nas capitais nordestinas. Já em relação à população feminina no Nordeste, foram relatados aproximadamente 1.340 casos de leucemias, sendo 1.090 nos estados e 250 nas capitais.

Analisando a figura 6 é possível mencionar os estados do Rio Grande do Norte, Roraima, Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul, vistos com maior

chance de apresentar uma alta representatividade de indivíduos do sexo masculino diagnosticados com algum tipo de leucemia no biênio de 2018-2019.

Existem diversos fatores que podem estar atrelados ao aumento do índice de casos de leucemias nos estados brasileiros, em destaque nas figuras 6 e 7, como, por exemplo, sexo, fatores genéticos, função imune, altura, exposição à radiação UV, exposições à agrotóxicos e produtos capilares com alto teor de substâncias químicas. No entanto, novas pesquisas abordando a relevância desses fatores no desenvolvimento de leucemias são necessárias para aumentar a veracidade dessas afirmações (SLAGER et al., 2014).

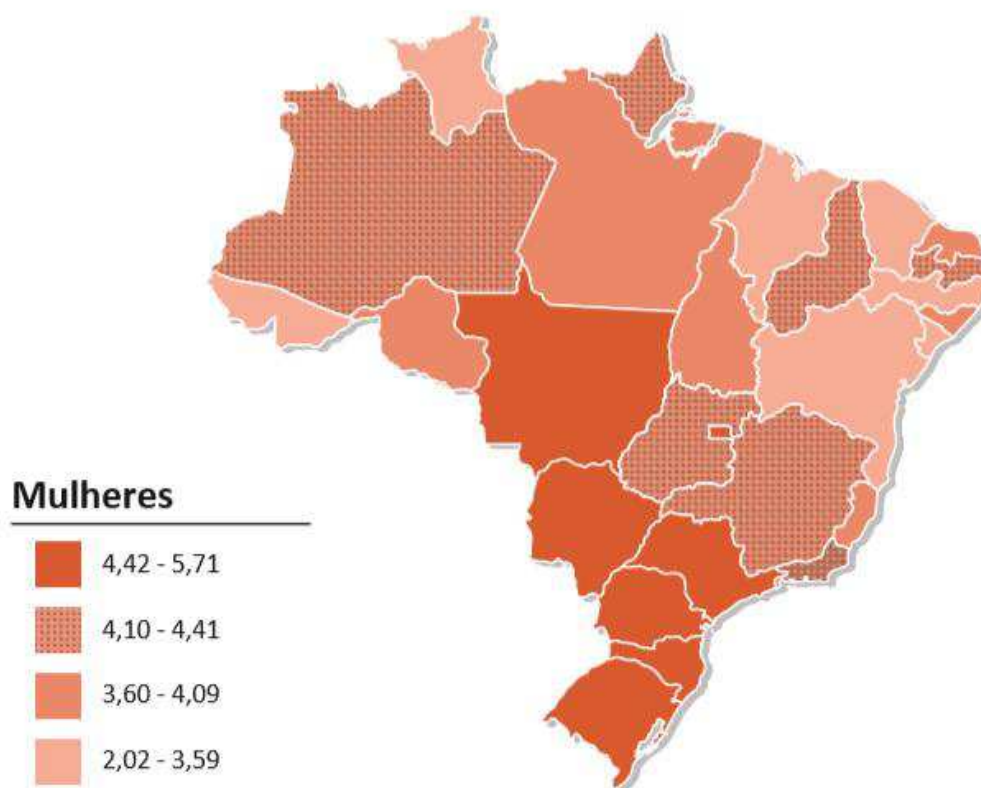
Figura 6. Representação espacial das taxas ajustadas de incidência de leucemia por 100 mil homens, estimadas para o ano de 2018, segundo Unidade da Federação (leucemias)



Fonte: INCA 2017.

Dados recentes demonstram que os estados da região Sul, Centro-Oeste (com exceção do Goiás) e o estado de São Paulo possuem uma maior chance de desenvolvimento de algum tipo de leucemia em mulheres para o biênio de 2018-2019, como é possível analisar na figura 7.

Figura 7. Representação espacial das taxas ajustadas de incidência de leucemia por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2018, segundo Unidade da Federação (leucemias).



Fonte: INCA 2017.

4.3 TRATAMENTO PARA LEUCEMIAS

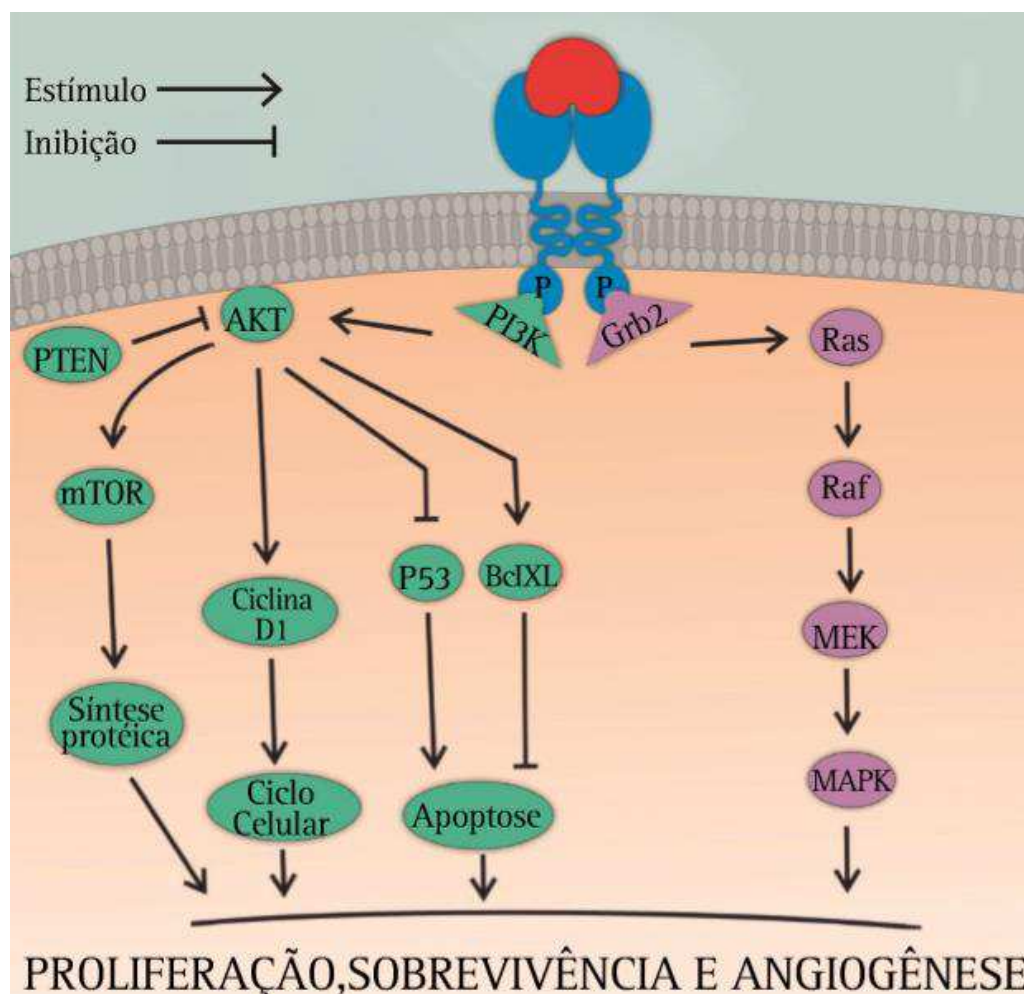
A identificação de novos alvos terapêuticos do câncer foi possível com a descoberta de vias de transdução de sinais manifestados pela junção de receptores com seus respectivos ligantes em células tumorais. Isso tem proporcionado a produção de novos fármacos que atuam como um instrumento para aperfeiçoar os tratamentos convencionais como a quimioterapia, constituindo assim as terapias alvo (LEITE et al., 2012)

A terapia-alvo está voltada aos ligantes (fatores de crescimento) e aos seus receptores. Os fatores de crescimento atuam no controle dos processos celulares básicos como, proliferação, metabolismo, diferenciação, sobrevivência e ciclo celular. Em algum momento da vida, esses receptores podem sofrer alguma alteração que resulta no desenvolvimento de determinadas patologias a exemplo do

câncer. Estas alterações estão ligadas intimamente a características como, resistência a morte celular e escape a destruição imune (LEITE et al., 2012).

Dentre as principais vias de sinalização dos fatores de crescimento está a via PI3K/Akt (Fosfatidilinositol 3-quinase/ proteína quinase b), ilustrada na figura 8 (LEITE et al., 2012).

Figura 8. Vias de transdução de sinais dos fatores de crescimento.



Fonte: LEITE 2012.

As terapias voltadas para a área da oncologia médica, nos últimos anos, estiveram focadas nos anticorpos monoclonais (Mabs) e inibidores de tirosina quinase (TKIs). Ambos atuam como anti-EGFR (receptor do fator de crescimento epidérmico), inibindo o crescimento, proliferação e a sobrevivência das células responsáveis pelo desenvolvimento do câncer (LEITE et al., 2012). Logo abaixo, no quadro 2, é possível analisar as diversas substâncias que se enquadram em algum dos grupos de anti-EGFR, citados acima.

Quadro 2. Terapias alvo e suas indicações terapêuticas em oncologia clínica.

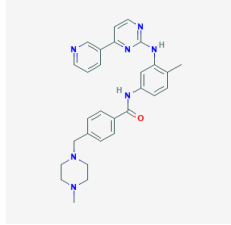
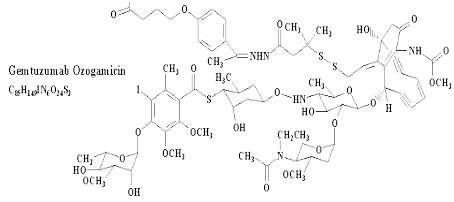
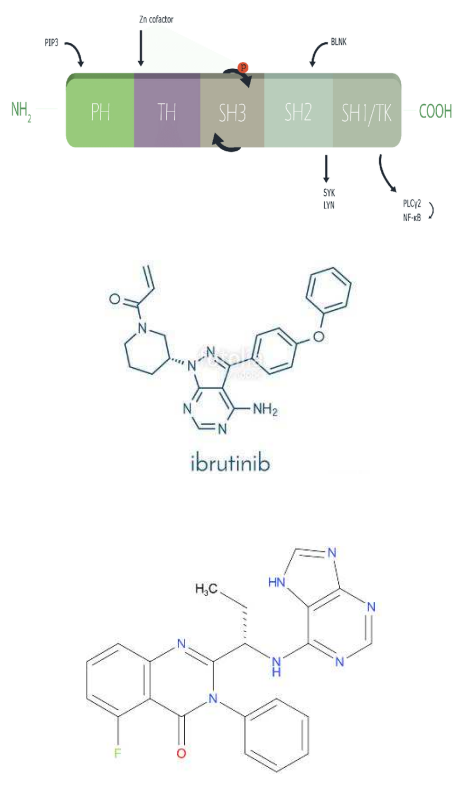
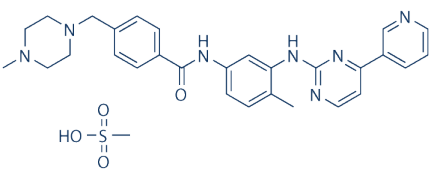
SUBSTÂNCIA	CLASSE	ALVO	INDICAÇÃO
Gefitinibe	TKI	HER 1	CPNPC
Erlotinibe	TKI	HER 1	CPNPC, câncer de pâncreas
Lapatinibe	TKI	HER 1/2	Câncer de mama HER 2+
Canertinibe	TKI	HER 1/2/3/4	–
Cetuximabe	Mab	HER 1	CCR, câncer de cabeça e pescoço
Panitumumabe	Mab	HER 1	CCR
Matuzumabe	Mab	HER 1	–
Nimotuzumabe	Mab	HER 1	–
Trastuzumabe	Mab	HER 2	Câncer de mama, adenocarcinoma gástrico e de junção GE
Pertuzumabe	Mab	HER 2/3	–
Bevacizumabe	Mab	VEGF-A	Câncer de mama HER2-, CPNPC, glioblastoma, RCC, CCR
Imatinibe	TKI	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR- α/β	GIST
Sunitinibe	TKI	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR- α/β , VEGFR-1/2/3, FLT3, CSF-1R, RET	GIST, RCC, PNET
Sorafenibe	TKI	VEGFR-1/2/3, PDGFR- β , c-KIT, FLT-3 e RET, CRAF	HCC, RCC
Vandetanibe	TKI	VEGFR-2, HER 1, RET	Câncer de tireóide
Pazopanibe	TKI	c-KIT, PDGFR α/β , VEGFR-1/2/3	RCC

Fonte: LEITE et al., 2012. TKI (inibidor de tirosina quinase); Mab (anticorpo monoclonal).

Existem diversos procedimentos terapêuticos já disponíveis para a utilização em indivíduos portadores de algum tipo de leucemia, apresentados no quadro 3, visando proporcionar aos pacientes um possível estágio de cura. No entanto, há um número considerável de casos que apresentam resistência às terapias acessíveis, provocando assim, o desenvolvimento de recidivas.

No momento em que o paciente começa a exibir certas características que sugerem uma possível recidiva, imediatamente, ele deve ser submetido a biópsia para que haja a confirmação. Ademais, a histologia deve ser levada em consideração, já que a doença recidivada pode se manifestar com novas características. Após a confirmação da recidiva, o indivíduo deve sujeitar-se novamente a uma bateria de exames necessários para o diagnóstico (PEREIRA 2012).

Quadro 3. Substâncias envolvidas nos procedimentos terapêuticos atuais de neoplasias hematológicas (leucemias).

LEUCEMIA	SUBSTÂNCIA QUÍMICA	ESTRUTURA MOLECULAR	REFERÊNCIA
LMC (Leucemia Mielóide Crônica)	Imatinibe		(EGAN; BEPPU; RADICH 2016)
LMA (Leucemia Mielóide Aguda)	Gemtuzumab Ozogamicina (GO)		(WATTS; NIMER 2018)
LLC (Leucemia Linfóide Crônica)	Tirosina Quinase de Bruton (BTK) Ibrutinibe Idelalisib		(FERRER; MONTERRAT 2018)
LLA (Leucemia Linfóide Aguda)	Mesilato de Imatinibe		(SOVERINI et al., 2011)

Fonte: CÂNDIDO 2018.

4.3.1 TRATAMENTO PARA LMC

A terapia mais indicada para pacientes diagnosticados com LMC envolve a utilização de inibidores de tirosina quinase (TKIs). No entanto, existem casos de pacientes que exibem uma forte resistência aos TKIs, especificamente ao Imatinibe, como uma consequência ao desenvolvimento de clones no domínio ABL quinase de BCR-ABL, com a presença de mutações (EGAN; BEPPU; RADICH 2016).

4.3.2 TRATAMENTO PARA LMA

Constantemente, os pesquisadores e cientistas voltados para o estudo e elaboração de novos tratamentos e fármacos de patologias estão envolvidos em tal propósito. Recentemente, foram aprovados pela Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (FDA) alguns medicamentos para tratar a LMA, a exemplo do gemtuzumab ozogamicina (GO) (WATTS; NIMER 2018).

Essa inovação no mercado de fármacos, voltados para a LMA, tem exibido excelentes resultados, junto com a utilização de tratamentos quimioterápicos, TKIs e outros tratamentos de cunho epigenético. Outras perspectivas para melhorar o tratamento de pacientes com LMA envolvem inibidores de IDH2 e FMS, fator estimulador de colônia de macrófagos (like tyrosine kinase), também conhecido por FLT3 (WATTS; NIMER 2018).

4.3.3 TRATAMENTO PARA LLC

No tocante à LLC, trata-se de uma patologia em parte incurável, mas, que vem aos poucos apresentando avanços, em relação ao tratamento, referentes à sinalização de receptores de células B (BCR), proteínas anti- e pró-apoptóticas e o microambiente. Ademais, é possível citar diversos alvos e agentes que atuam no bloqueio do receptor de células B como tirosina quinase de Bruton (BTK), Ibrutinibe, PI3K (fosfoinosítídeo-3-quinase), Idelalisib, Alvos e agentes que regulam a apoptose da LLC, BCL-2 (célula B de linfoma 2) e Venetoclax (FERRER; MONTSERRAT 2018).

4.3.4 TRATAMENTO PARA LLA

O tratamento para indivíduos portadores de LLA envolve a utilização do Mesilato de Imatinibe (um tipo específico de TKI). Porém, o resultado apresentado por essa terapia exhibe uma curta duração, favorecendo assim, uma maior probabilidade de recaídas nos pacientes, como consequência às mutações no domínio da quinase BCR-ABL, surgindo em subclones pequenos, concorrentes, com sobrevivência impulsionada por anormalidades adicionais, prejudicando a ação do inibidor (SOVERINI et al., 2011).

4.3.5 QUIMIOTERAPIA: VANTAGENS E DESVANTAGENS

A quimioterapia é um método utilizado para o tratamento de cânceres malignos, utilizando substâncias químicas isoladas ou em combinações. O tratamento por quimioterápicos na leucemia envolve 4 fases para alcançar a desejada remissão completa. São estas: indução da remissão, sendo necessária a hospitalização do indivíduo; consolidação, que compreende a utilização de substâncias não utilizadas anteriormente; reindução, que consiste na reaplicação das substâncias utilizadas na fase de indução da remissão e, por fim, a fase de manutenção, com um tratamento leve e contínuo, podendo chegar a 1 ou 2 anos, de acordo com o tipo de leucemia (VISACRE et al., 2011).

As toxicidades encontradas na quimioterapia e radioterapia, infelizmente, criam uma certa barreira para uma total eficácia e aceitabilidade dos pacientes ao tratamento. Existem alguns agentes que atuam inibindo ou diminuindo essas toxicidades, como por exemplo, os compostos de Selênio (Se), oferecendo ótimos resultados no tratamento como também, uma alta tolerância do paciente ao tratamento químico (LOBB et al., 2018).

Estudos apontando a eficácia do Se na prevenção de neoplasias malignas vem sendo realizados recentemente. Esta eficiência está associada aos efeitos anticancerígenos que os compostos de Se apresentam, mediados por capacidade oxidativa, respostas imunológicas, angiogênese e vias de reparo de DNA (ácido desoxirribonucleico), contribuindo assim para o sucesso do tratamento quimioterápico e redução das toxicidades no organismo (EVANS; KHAIRUDDIN; JAMESON 2017).

O Se atua na proteção de células normais contra a quimioterapia e, conseqüentemente, em oposição a toxicidade da radiação, fortalecendo a ação terapêutica sobre as células malignas (LOBB et al., 2018).

4.4 TRANSPLANTES DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS NO TRATAMENTO DE LEUCEMIAS

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é um tratamento já utilizado e aceito para uma série de doenças, incluindo as neoplasias malignas, como é o caso das leucemias.

Nas últimas décadas foi possível notar um progresso significativo no uso de doadores alternativos não aparentados. Vantagens sobre o uso das células-tronco do sangue do cordão umbilical em relação às células encontradas na medula óssea já são bem discriminadas, incluindo a diminuição de riscos para o doador, assim como a redução da transmissão de doenças virais como citomegalovírus (CMV) e Epstein Barr (EBV) para o hospedeiro. Todavia, o baixo número de células progenitoras hematopoiéticas encontradas no sangue do cordão umbilical ainda é o principal problema para eficácia dessa terapia, resultando em problemas como a falência do enxerto, além do retardo no enxerto hematopoiético e na reconstituição imune (MARINHO et al., 2015).

4.4.1 TIPOS DE TRANSPLANTES

Existem quatro tipos de transplante envolvendo a utilização de células-tronco para o tratamento de diversas neoplasias, a exemplo das leucemias. São eles Autogênico, alogênico, singênico e haploidêntico – apontados no quadro 4.

Quadro 4. Informações gerais sobre os tipos de transplantes.

TRANSPLANTE	CARACTERÍSTICA GERAL	POTENCIAL CURATIVO	REFERÊNCIA
Autogênico ou Autólogo	O paciente é o doador.	Extremamente elevado, oferecendo baixos índices de complicações.	VISACRE et al., 2011; ESKIAN et al., 2018; SALVINO; RUIZ 2016.
Alogênico	O doador e o paciente são pessoas distintas.	Apresenta uma baixa mortalidade, sendo indicado para pacientes idosos e com condições físicas extremamente frágeis.	KARADURMUS et al., 2018; VISACRE et al., 2011.
Singênico	O doador trata-se de um irmão gêmeo idêntico	Geralmente não há casos de rejeição.	< http://www.hucff.ufrj.br/assistencia/145-especialidades/hematologia/orientacoes-ao-paciente-de-transplante-de-medula-ossea/238-tipos-de-transplantes >
Haploidêntico	Doadores familiares parcialmente compatíveis.	Pode ocorrer o desenvolvimento de infecções oportunistas.	BAYRAKTAR; LIMA; CIUREA 2011.

Fonte: CÂNDIDO 2018.

Os transplantes autólogos ou autogênicos (o paciente é o doador) e alogênicos (as células são doadas por outro indivíduo após a realização de testes de

compatibilidade), têm sido realizados utilizando a medula óssea e o sangue como fontes de células-tronco, permitindo assim a recuperação hematológica após a realização de um tratamento quimioterápico (VISACRE et al., 2011).

A partir da década de 70 o transplante autogênico surgiu como alternativa para substituir o transplante alogênico, já que existe uma grande dificuldade em encontrar doadores compatíveis para os pacientes portadores de leucemia, evitando o desenvolvimento da doença do enxerto contra o hospedeiro – DECH (VISACRE et al., 2011).

O transplante autólogo de células-tronco (TACT) possui um potencial curativo extremamente elevado, principalmente para indivíduos portadores de leucemia, comprovado através de inúmeros estudos realizados recentemente. O sucesso dessa terapia está associado ao regime de condicionamento realizado antes do transplante. Um exemplo de regime de condicionamento é a radioimunoterapia (RIT), baseada na separação de antígenos tumorais e anticorpos radiomarcados, apresentando resultados satisfatórios quando combinados ao TCTH. Todavia, é necessário haver mais estudos sobre essa associação, para assim, extinguir algumas dúvidas que possam existir nesta associação (ESKIAN et al., 2018).

O transplante autólogo oferece baixos índices de complicações (5 a 10%), além de uma sobrevida livre de doença em cinco anos de 20 a 25% (VISACRE et al., 2018). A combinação do procedimento quimioterápico em altas doses com transplante autólogo de células progenitoras hematopoiéticas é uma possibilidade eficiente no tratamento de diversas neoplasias hematológicas. Nesse caso, geralmente, são utilizadas as células progenitoras do sangue periférico (SALVINO; RUIZ 2016).

O transplante alogênico (o doador e o paciente são pessoas distintas) é indicado para indivíduos com neoplasias hematológicas de alto risco. Os princípios desse tipo de transplante vão desde a citorredução tumoral com a quimioterapia até uma imunossupressão, contribuindo para o enxerto de células-tronco do doador (KARADURMUS et al., 2018).

As novas abordagens de transplantes alogênicos nos pacientes surgiram após resultados contraditórios de pesquisas a respeito das altas doses de tratamentos quimioterápicos combinadas com transplantes de células-tronco autólogas (KARADURMUS et al., 2018).

O transplante alogênico tornou-se uma terapia atraente para tratar neoplasias malignas devido às taxas positivas de enxerto, além de apresentar uma baixa mortalidade, sendo bastante indicado para pacientes idosos e com condições físicas extremamente frágeis (KARADURMUS et al., 2018).

O transplante alogênico de doador aparentado tem mortalidade associada ao procedimento de 15 a 20% e sobrevida livre de doença em cinco anos de 35 a 45%. Este procedimento com doador não aparentado tem mortalidade de 30% e sobrevida em cinco anos de 30% (VISACRE et al., 2011).

Em ambos os transplantes (autogênico e alogênico) pode ser evidenciada uma alta taxa de contaminação no material coletado. Todavia, a maior parte das recidivas ocorre por persistência da neoplasia no próprio paciente (VISACRE et al., 2011).

O processo de criopreservação pode ser aplicado nesses transplantes, congelando as células-tronco, oriundas da medula óssea ou sangue periférico, e que poderão ser utilizadas meses ou até anos depois da coleta. O sucesso dessa técnica é evidenciado após a utilização de células-tronco, antes congeladas, desempenhando excelentemente o seu papel de reconstituição hematopoiética no indivíduo com leucemia (VISACRE et al., 2011).

Outro tipo de transplante é denominado de Singênico. Nesse transplante o doador trata-se de um irmão gêmeo idêntico. Dessa forma, é considerado um transplante extremamente raro, levando em consideração a baixa frequência de gêmeos na população. Geralmente rejeições não são desenvolvidas nos transplantes singênicos.

O transplante haploidêntico é aquele realizado por doadores familiares parcialmente compatíveis. Em décadas passadas, a maioria dos transplantes haploidênticos realizados acarretavam no desenvolvimento da DECH. Durante muitos anos a depleção do inóculo da medula óssea (BM) foi uma técnica utilizada no intuito de prevenir uma possível DECH, construindo no indivíduo uma resposta imune eficiente. Outra técnica, proposta nos últimos anos, envolve a utilização de células T reguladoras de doadores (Tregs), cuja função é manter a tolerância a determinados antígenos, cancelando a atividade imunológica (BAYRAKTAR; LIMA; CIUREA 2011).

Algumas medidas podem ser tomadas para evitar a incidência de infecções oportunistas após a realização do transplante haploidêntico como, por exemplo, a

aplicação de ciclofosfamida em altas doses, inibindo o desenvolvimento da DECH. A ciclofosfamida atua inativando as células T, responsáveis pela rejeição do enxerto no paciente pós-transplante (BAYRAKTAR; LIMA; CIUREA 2011).

4.4.2 TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

Em se tratando de pacientes com risco ou neoplasias hematológicas extremamente avançadas, a terapia mais indicada está enredada ao transplante de células-tronco hematopoiéticas. Todavia, a maior dificuldade deste tratamento está pautada na localização de um doador pareado acessível ao transplante. Nesses casos, é possível a indicação do transplante de doador não relacionado (MUD), embora o período de tempo gasto nesse procedimento chega a ser bem maior do que em um transplante de doador aparentado (BAYRAKTAR; LIMA; CIUREA 2011).

O transplante de células-tronco hematopoiéticas é uma terapia utilizada nos últimos anos no intuito de restaurar a função hematopoiética de indivíduos submetidos a algum tipo de tratamento intensivo e até mesmo agressivo, na tentativa de aniquilar o câncer, acelerar a função imunológica e auxiliar o processo de substituição da medula óssea defeituosa por uma considerada normal, não apresentando desordens (PASSWEG et al., 2016).

O TCTH tem sido alvo de muitos pesquisadores por seu alto potencial curativo no tocante a diversas patologias como, leucemias – em conformidade com o quadro 5, linfomas, tumores de células germinativas, neuroblastoma, sarcomas, anemias, talassemia (doença caracterizada por defeito na síntese de hemoglobina) e imunodeficiência grave (ESPINOZA; WADASAKI; TAKAMI 2018). O TCTH é indicado para indivíduos portadores de LNH, principalmente para aqueles que apresentam recidiva ou que estão em primeira remissão (FONSECA-HIAL; PARISIO; OLIVEIRA 2016).

Durante muito tempo esse procedimento terapêutico tinha a BM como única fonte de células-tronco. Todavia, nos últimos anos algumas modificações aconteceram, a exemplo da retirada de células-tronco do sangue periférico, por se tratar de uma técnica mais fácil, proporcionando ao paciente uma recuperação mais rápida. Dentre os fatores que se podem elencar como essenciais para caracterizar um possível doador estão a idade, disponibilidade de submissão ao processo e a própria saúde do indivíduo (GRATWOHL et al., 2010).

Normalmente, é retirada uma certa quantidade de células-tronco do doador que pode ser transplantada imediatamente no hospedeiro ou submetida ao processo de criopreservação (congelamento de materiais biológicos) para ser utilizada em outros pacientes que por ventura venham a surgir (ESPINOZA; WADASAKI; TAKAMI 2018).

Quadro 5. Eficiência dos transplantes de células-tronco hematopoiéticas no tratamento de leucemias.

LEUCEMIA	EFICIÊNCIA DO TRANSPLANTE	REFERÊNCIA
LMC (Leucemia Mielóide Crônica)	Indicado em casos de mutações do tipo ABL, apresentando uma resistência aos agentes de TKIs.	EGAN; BEPPU; RADICH 2016.
LMA (Leucemia Mielóide Aguda)	Indicado para pacientes acima dos 65 anos de idade, diminuindo as chances de complicações após o TCTH.	MUELLER et al., 2018; MORANDO et al., 2012.
LLC (Leucemia Linfóide Crônica)	Benefício temporário e sujeito a questionamentos com o transplante autólogo.	VISACRE et al., 2011.
LLA (Leucemia Linfóide Aguda)	Terapia extremamente eficaz, embora haja alguns casos de recaídas, principalmente nos dois primeiros anos após o TCTH.	ZHOU et al., 2014.

Fonte: CÂNDIDO 2018.

4.4.3 CADASTRO DE DOADORES PARA TRANSPLANTE

Existem alguns critérios para tornar-se doador em casos de transplantes de medula óssea, como por exemplo, ter uma faixa etária em torno de 18 e 55 anos de idade, apresentando condições saudáveis em seu organismo (REDOME 2018).

Normalmente o cadastro é realizado nos hemocentros, espalhados por todo o Brasil, com atendimentos pela manhã, seguindo até o início da tarde (REDOME 2018).

A doação inicia com a coleta de sangue, submetido à análise em laboratório para verificar se há compatibilidade entre o doador e o paciente. Confirmada a compatibilidade, o doador é submetido a outros exames (REDOME 2018).

O processo de doação de células-tronco da BM requer a submissão do doador à realização de uma cirurgia que exige um período de repouso pós-cirurgia (REDOME 2018).

O doador precisa manter sempre o seu cadastro atualizado (REDOME 2018).

4.4.4 RESPOSTA IMUNE AO TRANSPLANTE

Quando falamos em imunidade, é inevitável lembrarmos do sistema imune, o qual possui extrema importância para a saúde do organismo ao atuar na identificação, inativação e destruição de agentes agressores.

Basicamente existem dois tipos básicos de respostas imunitárias que contam com a ação de citocinas (glicoproteínas ou peptídios) para promover a comunicação intercelular. A imunidade celular envolve a ação de células imunológicas com a competência de exterminar moléculas estranhas (imunógenos ou antígenos) na superfície celular. Já a resposta humoral é caracterizada pela ação de anticorpos (glicoproteínas) que circulam no sangue e atuam na destruição de células estranhas por meio do processo de fagocitose.

As células apresentadoras de antígenos (APC) como, células dendríticas, macrófagos, e linfócitos, digerem parcialmente proteínas, formando pequenos peptídios que são ligados à complexos proteicos conhecidos por MHC (complexo principal de histocompatibilidade), caracterizando assim esse tipo celular.

No tocante à transplante de órgãos, existem quatro tipos específicos: autólogo (próprio indivíduo), isólogo (gêmeo idêntico), homólogo (indivíduos diferentes, no entanto da mesma espécie) e heterólogo (espécies diferentes).

Os resultados positivos vislumbrados nos transplantes autólogo e isólogo são consequências de uma circulação sanguínea eficiente que contribui para a ação eficaz dos anticorpos. Em contrapartida, isso não acontece nos transplantes homólogo e heterólogo, tendo em vista que as células do transplante contendo determinadas aglomerações de proteínas nas membranas são identificadas pelo hospedeiro como estranhas, sendo então destruídas por grupos celulares específicos.

O CXCL10 é um gene envolvido na resposta imune a infecções, sendo produzido por diversos tipos celulares como células imunes, endoteliais, pericitos vasculares, astrócitos e fibroblastos. O CXCL10 é visto como um fator relevante para as doenças autoimunes, sendo apontada como biomarcador para possíveis complicações após o TCTH, a exemplo da DECH (ESPINOZA; WADASAKI; TAKAMI 2018).

Os Toll-like (TLRs) são proteínas transmembrana que se situam na superfície de células imunes, ativando a síntese de citocinas e mediadores. Dessa forma, os receptores TLRs constituem uma linha de defesa contra patógenos embora, em alguns casos, estimulam respostas imunológicas exorbitantes, ocasionando danos aos tecidos, instigando o desenvolvimento da DECH, além de outras complicações em receptores de TCTH (HEIDEGGER et al., 2014).

O haplótipo S4 pode estar enredado ao risco de aspergilose invasiva após o TCTH (BOCHUD et al., 2008).

Pacientes submetidos ao TCTH estão suscetíveis a infecções de origem bacteriana ou fúngica. A Dectina-1 é um gene expresso em granulócitos imunitários, desempenhando função imunológica no tocante aos patógenos fúngicos, incluindo espécies dos gêneros *Candida* e *Aspergillus* (ESPINOZA; WADASAKI; TAKAMI 2018).

4.4.5 TRANSPLANTES DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS NO TRATAMENTO DE LMC

Os transplantes de células-tronco hematopoiéticas em pacientes afetados pela LMC são indicados em casos de mutações do tipo ABL, apresentando uma resistência aos agentes de TKIs (EGAN; BEPPU; RADICH 2016)

Neste caso de resistência associada à presença de mutações do tipo ABL é possível denotar um nítido exemplo de seleção, de acordo com os princípios darwinianos sobre a seleção natural. Diversos estudiosos já apontaram uma íntima relação envolvendo os TKIs e as mutações em pacientes com Ph + ALL. Através dos esforços de tais pesquisadores é possível mencionar a importância da administração de TKIs no tratamento de LMC no combate às mutações recorrentes após o transplante de células-tronco no paciente (EGAN; BEPPU; RADICH 2016)

No entanto, não é necessário esperar a manifestação de mutações resistentes no indivíduo para aplicar os TKIs. Logo após o transplante esse procedimento já pode ser realizado, no intuito de evitar efeitos contrários. Desse modo, pode-se afirmar que terapias anti-leucêmicas possuem uma maior eficácia se aplicadas logo no período pós-transplante. A escolha do TKI correto é uma etapa da terapia que exige precisão, já que existem casos de pacientes que apresentam recidivas, mesmo sendo submetidos a um tratamento com TKIs (EGAN; BEPPU; RADICH 2016).

Atualmente, diversos pesquisadores investigam respostas para a compreensão do processo de evolução clonal e mutações no período pós-transplante, a exemplo das mutações no domínio ABL quinase, bastante relacionada com a resistência a TKIs (EGAN; BEPPU; RADICH 2016).

4.4.6 TRANSPLANTES DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS NO TRATAMENTO DE LMA

O TCTH autólogo é bastante indicado para pacientes com LMA em uma faixa etária acima dos 65 anos, por resultar em um maior tempo livre de progressão (PFS), assim como uma sobrevida global (MUELLER et al., 2018).

Os profissionais na área da saúde, encarregados de direcionar os pacientes com LMA ao melhor tratamento possível, tendem a indicar o TCTH autólogo após a

análise do quadro clínico, evidenciando as características de risco, como também uma tolerância significativa ao tratamento. No entanto, é necessário haver uma seleção minuciosa entre os pacientes, no intuito de evitar a ocorrência de certos riscos, a exemplo da submissão a uma nova quimioterapia (MUELLER et al., 2018).

O TCTH autólogo acaba dirimindo as chances de complicações como, infecções ou hemorragias, se comparando a submissão do paciente à uma quimioterapia que envolve, por exemplo, a utilização de Mitoxantrona e Etoposídeo (MUELLER et al., 2018).

Infelizmente, o principal risco do TCTH autólogo no indivíduo é a chance de recaída (MUELLER, et al., 2018). Logo após o TCTH, é normal que o número de células natural killer (NK) aumente abruptamente, sendo responsáveis pelo efeito precoce do enxerto versus leucemia. A recuperação lenta está associada ao aumento do risco de recidiva da doença (MORANDO et al., 2012).

No tocante à coleta de células-tronco para a realização do transplante autólogo, ocorre normalmente após uma recuperação hematológica do paciente (MUELLER et al., 2018).

O regime de condicionamento indicado para TCTH autólogo em pacientes com LMA envolve a combinação de Busulfan (16 mg/kg) administrada durante quatro dias e a cada seis horas, juntamente com Ciclofosfamida (120 mg/kg), aplicada em dois dias consecutivos (MUELLER et al., 2018).

4.4.7 TRANSPLANTES DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS NO TRATAMENTO DE LLC

Os transplantes de células progenitoras hematopoiéticas, tanto de BM como do sangue periférico, são alternativas terapêuticas para casos muito bem selecionados na LLC. O transplante autólogo é um procedimento viável até os 70 anos de idade, apresentando baixa mortalidade. O principal critério para a utilização do transplante autólogo é de pacientes em remissão. Pacientes com LLC têm demonstrado benefício temporário e sujeito a questionamentos com o transplante autólogo (VISACRE et al., 2011).

4.4.8 TRANSPLANTES DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS NO TRATAMENTO DE LLA

Para o tratamento de pacientes com LLA, o transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas tem se mostrado uma terapia extremamente eficaz, embora haja alguns casos de recaídas, principalmente nos dois primeiros anos após o transplante. Diante disso, estudiosos da área tem se esforçado em pesquisas no intuito de proporcionar uma melhor intervenção terapêutica ao paciente que apresenta probabilidade de recidiva, evitando assim, consequências mais desastrosas (ZHOU et al., 2014).

Um dos sinais indicativos de uma possível recaída é a DRM antes do TCTH, principalmente em pacientes na fase infantil. Essa descoberta foi possível utilizando uma amplificação por reação em cadeia da polimerase (PCR), além de sondas específicas para pacientes com leucemia (ZHOU et al., 2014).

Rearranjos de imunoglobulina e de receptor de células T são alguns marcadores clonais utilizados em diversos estudos para detectar a DRM como a precursora de uma recidiva (ZHOU et al., 2014).

Em pacientes com Ph+, com a presença de DRM acaba sendo indicado o uso de TKIs, enquanto que em indivíduos com Ph- são necessários outros tratamentos (ZHOU et al., 2014).

4.4.9 POSSÍVEIS COMPLICAÇÕES PÓS-TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

Após um procedimento como o transplante de células-tronco hematopoiéticas é normal que existam alguns casos de complicações envolvendo o período pós-terapia. Os pacientes aumentam suas chances de adquirir diferentes tipos de infecções devido à redução da vigilância imunológica. No entanto, uma prática comum, nesses casos, é a aplicação de medicamentos profiláticos como antibióticos, antivirais e antifúngicos (SANTOS et al., 2016).

O regime de condicionamento administrado antes do TCTH é um fator relevante para prevenir possíveis complicações após o transplante, através da utilização de quimioterapia em altas doses (mieloablativo) ou doses reduzidas (não-mieloablativo) (ESPINOZA; WADASAKI; TAKAMI 2018).

A exposição de receptores de TCTH a uma diversidade de antibióticos aumenta a probabilidade de os pacientes desenvolverem complicações infecciosas graves, ao romper a composição da microbiota intestinal (ESPINOZA; WADASAKI; TAKAMI 2018).

Diversas bactérias comensais, fungos derivados do trato gastrointestinal, organismos oportunistas que entram no sangue, colonizando a pele, são algumas causas de morbidade e mortalidade em receptores de TCTH (ESPINOZA; WADASAKI; TAKAMI 2018).

Normalmente, a pega do enxerto equivale a um período de 6 a 84 dias após o TCTH. Durante esse intervalo de tempo o paciente é acompanhado para ver se realmente o procedimento obteve êxito ou não (ESPINOZA; WADASAKI; TAKAMI 2018).

Três fases estabelecem a reconstituição imunológica após o TCTH: fase de pré-enxerto (até 30 dias após o transplante), fase inicial de pós-enxerto (30 a 100 dias após o TCTH) e a fase tardia de pós-enxerto (mais de 100 dias após o enxerto). Em todas essas fases é possível o desencadeamento de diversas infecções, principalmente devido à neutropenia, mucosite grave e cateter venoso central. Na fase de pré-enxerto é comum o desenvolvimento de infecções por *Clostridium difficile* e fungos. Além disso, nessa fase também pode ocorrer a ativação do vírus Herpes Simplex (HSV). Na fase inicial de pós-enxerto as complicações mais comuns variam de pneumonias até infecções gastrointestinais. No tocante à fase tardia de pós-enxerto, é normal o desenvolvimento de infecções provocadas por bactérias encapsuladas, CMV e vírus Varicela-Zoster (VZV), além de infecções fúngicas invasivas (CHO; LEE; LEE 2018).

A Infecção por *Clostridium difficile* é um exemplo de complicação que se desenvolve no momento que procede o transplante. O *Clostridium difficile* trata-se de um bacilo anaeróbio gram-positivo formador de esporos (PILCANTE et al., 2015). A infecção é desenvolvida após o transplante de células-tronco hematopoiéticas (sendo mais recorrente na primeira semana após o transplante) como consequência à hospitalização prolongada, danos provenientes do tratamento quimioterápico e uso de antibióticos, chegando, em alguns casos, a levar certos indivíduos a óbito. Além disso, existem casos de pacientes que adquiriram a infecção antes mesmo do transplante (PILCANTE et al., 2015).

Os sintomas manifestados nos pacientes que se tornam vítimas dessa infecção são distúrbios no trato gastrointestinal que afetam as mucosas entéricas, deixando o indivíduo mais propenso à diarreia (PILCANTE et al., 2015).

Desse modo, é necessário investir em medidas de prevenção contra esse tipo de infecção, incluindo suspeita precoce e uso apropriado de antibióticos de acordo com a gravidade da doença (PILCANTE et al., 2015).

Uma das infecções causadas pela ação de vírus recebe o nome de Herpes Zoster (HZ), caracterizada por uma erupção vesicular dolorosa, sendo comum em indivíduos que foram submetidos ao TCTH (aproximadamente em um ano após o transplante). Dentre as medidas utilizadas para combater o HZ é possível citar a utilização de aciclovir como profilaxia contra a reativação do vírus (SANTOS et al., 2016).

A infecção ativada pelo CMV é uma importante causa de mortalidade em pacientes submetidos ao TCTH. Geralmente, a monitorização do CMV é realizada utilizando o ensaio de antigenemia por imunofluorescência indireta com a finalidade de detectar a proteína pp65. Essa detecção precoce da infecção pelo CMV permite a ação do tratamento preventivo no indivíduo, melhorando assim, a qualidade de vida dos pacientes transplantados (PINHEIRO et al., 2013).

5. DISCUSSÃO

Após analisar essa vasta sequência de resultados, é possível reconhecer a leucemia como uma neoplasia hematológica de extrema relevância para o setor responsável pela saúde nacional. Com o passar dos anos, a leucemia vem ganhando força no território brasileiro, granjeando novas vítimas dessa neoplasia maligna. Isto tem voltado à atenção de diversos estudiosos e pesquisadores para o estudo aprimorado dos diversos tipos de leucemia, como também para os procedimentos terapêuticos utilizados para combater essa patologia nos dias de hoje.

As leucemias linfóide e mielóide crônica possuem em comum alguns sintomas como perda de peso e cansaço, atingindo em sua maioria um público do sexo masculino, com predominância na fase adulta.

Já as leucemias linfóide e mielóide aguda compartilham certos sintomas como, palidez e possíveis sangramentos. Normalmente, atingem, em conjunto, indivíduos mais próximos ou que já estão na faixa etária dos idosos.

Nacionalmente as leucemias vêm sendo diagnosticadas em todas as cinco regiões do país. No entanto, é notável um aumento de casos nas regiões Centro-Oeste, Sudeste e Sul do Brasil. Os fatores responsáveis por esses dados incluem o sexo, herança genética, função imune, altura, exposição à radiação UV, exposições à agrotóxicos e produtos capilares com alto teor de substâncias químicas. Assim como em todo o Brasil, na região Nordeste é possível destacar um aumento de vítimas do sexo masculino para o biênio de 2018-2019.

O tratamento farmacológico do câncer recebeu significativos avanços nas últimas décadas. Dentre os procedimentos terapêuticos utilizados na tentativa de proporcionar aos pacientes, portadores de leucemia, um estágio de cura, merecem destaque os TKIs, atuando na inibição dos receptores responsáveis pela proliferação desenfreada de células defeituosas ou imaturas no sangue. Imatinibe, Ibrutinibe e Idelalisib são alguns TKIs utilizados em terapias contra leucemias. Além disso, os Mabs também são utilizados no combate a outros tipos de câncer.

A quimioterapia se mantém como o tratamento clássico, não só para leucemias como para vários tipos de neoplasias malignas. Por se tratar de uma terapia que envolve a utilização em massa de substâncias químicas (isoladas ou em

combinações), muitos pacientes acabam criando uma certa resistência ao tratamento, inibindo a eficácia e aceitabilidade do procedimento quimioterápico.

A utilização de células-tronco, da medula óssea ou do sangue periférico, como alternativa para tratar indivíduos portadores de neoplasias hematológicas tem apresentado resultados positivos nos últimos anos.

O procedimento mais simples e bastante utilizado consiste na utilização de células-tronco hematopoiéticas do sangue do cordão umbilical, embora haja uma pequena quantidade das referidas células disponível nesse local. Nesse caso, é possível indicar um meio de cultura como uma alternativa biotecnológica para solucionar essa problemática de baixo número de células progenitoras encontradas no sangue do cordão umbilical.

No tocante à leucemia, tem sido estudada a eficiência do transplante de células-tronco hematopoiéticas para tratar essa doença. Em relação a LMC esse procedimento terapêutico tem sido frequentemente indicado, principalmente para pacientes que exibem mutações do tipo ABL, embora existam casos de resistência aos TKIs.

Em relação aos indivíduos com LMA, o TCTH é mais indicado para pacientes acima dos 65 anos de idade, diminuindo as chances de risco após o transplante, garantindo assim, uma ótima recuperação hematopoiética acompanhada de uma sobrevida livre para os pacientes.

O procedimento terapêutico envolvendo o TCTH para indivíduos vítimas da LLC ainda é uma incógnita nos dias de hoje. Essa terapia chega a apresentar resultados positivos, porém, são muitos os casos de recidivas que colocam esse tratamento em uma posição de questionamentos quanto a sua eficiência.

Resultados satisfatórios são apontados no TCTH para indivíduos com LLA. No entanto, existem casos de recaídas, principalmente nos dois primeiros anos após o transplante, período em que o paciente é acompanhado de forma mais minuciosa, justamente por se tratar de um espaço de tempo em que infecções e complicações são fáceis de se desenvolver nos pacientes.

A terapia envolvendo o TCTH para o tratamento de leucemias no Brasil tem sido realizada nos últimos anos de forma constante, sendo possível avaliar a sua eficiência além de apontar os pontos a serem melhorados nesse procedimento terapêutico.

É notório o número de casos que já foram beneficiados após a submissão a um tratamento dessa espécie. No entanto, não podemos fechar os olhos para as deficiências ainda presentes nessa terapia, bem como a acessibilidade aos dados relativos ao número de transplantes hematológicos no estado da Paraíba como também de outras regiões do Brasil, o que dificulta a análise da evolução dessa terapia.

Muitos são os casos de infecções e complicações nos indivíduos após o TCTH. Isso é um resultado da real situação atual da saúde no Brasil, sendo de suma importância o investimento em iniciativas que priorizem o melhoramento das práticas de saúde em nosso país, para assim, garantir que práticas inovadoras como o TCTH possam surtir o efeito esperado nos pacientes que almejam uma solução para esta grave patologia.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tendo em vista todos os resultados apresentados é possível concluir que as leucemias linfóide e mielóide vêm ocupando posição de destaque, levando em consideração um ranking com as neoplasias malignas mais recorrentes no Brasil.

A quimioterapia é a terapia clássica utilizada no tratamento de cânceres malignos, utilizando substâncias químicas isoladas ou em combinações. No entanto, as toxicidades desses compostos, bem como o desenvolvimento de resistência à ação dos fármacos anticâncer usados na quimioterapia, criam uma barreira para uma total eficácia e aceitabilidade dos pacientes ao tratamento.

O transplante de células-tronco hematopoiéticas, nos últimos anos vem se destacando como uma alternativa para o tratamento de neoplasias malignas, especificamente as leucemias. Todavia, após um procedimento como o transplante de células-tronco hematopoiéticas é normal que existam alguns casos de complicações como, o desenvolvimento da DECH, infecção por *Clostridium difficile* e o Citomegalovírus.

O transplante de células-tronco hematopoiéticas tem apresentado muitos resultados positivos, porém, é necessário estudar alguns pontos que precisam ser melhorados para garantir uma melhor eficácia desse tipo de terapia.

7. REFERÊNCIAS

ABOU DALLE, I.; DI NARDO, C. D. The role of enasidenib in the treatment of mutant IDH2 acute myeloid leukemia. **Ther Adv Hematol**. v.9, p.163-173, 2018.

ALCÂNTARA, K. C. de. et al. **Atlas de Hematologia**. Universidade Federal de Goiás (UFG), 2014.

ANDOLINA, J. R.; NEUDORF, S. M.; COREY, S. J. How I treat childhood CML. **Blood**. 2012.

BAYRAKTAR, U. D.; LIMA, M. de; CIUREA, S. O. Advances in haploidentical stem cell transplantation. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. p. 237-241, 2011.

BOCHUD, P. Y. et al. Toll-like receptor 4 polymorphisms and aspergillosis in stem-cell transplantation. **N. Engl. J. Med**. p. 1766–1777, 2008.

CENTRO DE CRIOGENIA BRASIL. Disponível em: < <https://ccb.med.br/texto/celula-tronco-hematopoietica>>. Acesso em 10 set. 2018.

CHO, S. Y.; LEE, H. J.; LEE, D. G. Infectious complications after hematopoietic stem cell transplantation: current status and future perspectives in Korea. **Korean J. Intern. Med**. p. 256–276, 2018.

CREUTZIG, U. et al. Significance of age in acute myeloid leukemia patients younger than 30 years: a common analysis of the pediatric trials AML-BFM 93/98 and the adult trials AMLCG 92/99 and AMLSG HD93/98A. **Cancer**. p. 562–571, 2008.

DE LA FUENTE, J. et al. Managing children with chronic myeloid leukaemia (CML): recommendations for the management of CML in children and young people up to the age of 18 years. **Br J Haematol**. p. 33-47, 2014.

DOURADO, G. G. V. **Transplante haploidêntico no tratamento da Leucemia Mieloide Aguda**. Universidade Federal da Bahia. 2017.

EGAN, D. N.; BEPPU, L.; RADICH, J. P. Patients with Philadelphia-Positive Leukemia with BCR-ABL Kinase Mutations Prior to Allogeneic Transplantation Predominantly Relapse with the Same Mutation. **Biol Blood Marrow Transplant**. p. 184-189, 2016.

ESKIAN, M. et al., Radioimmunotherapy-based conditioning regimen prior to autologous stem cell transplantation in non-Hodgkin lymphoma. **Int J Hematol Oncol**. 2018.

ESPINOZA, J. L.; WADASAKI, Y.; TAKAMI, A. Infection Complications in Hematopoietic Stem Cells Transplant Recipients: Do Genetics Really Matter? **Front Microbiol**. 2018.

ESTIMATIVA 2018: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Coordenação de Prevenção e Vigilância**. – Rio de Janeiro: INCA, 2017.

EVANGELISTI, C. et al. Therapeutic Targeting of mTOR in T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: An Update. **Int J Mol Sci.** 2018.

EVANS, S. O.; KHAIRUDDIN, P. F.; JAMESON, M. B. Optimising Selenium for Modulation of Cancer Treatments. **Anticancer Res.** 2017.

FERREIRA, C. G.; ROCHA, J. C. C. da. Cap. 26: Neoplasias Hematológicas do Adulto. In: **Oncologia Molecular.** 2. ed. Atheneu, 2010.

FERRER, G.; MONTSERRAT, E. Critical molecular pathways in CLL therapy. **Mol Med.** 2018.

FONSECA-HIAL, A. M. R.; PARISIO, K.; OLIVEIRA, J. S. R. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with advanced indolent lymphoproliferative disorders. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** p. 99-105, 2016.

GOLDIN, L.R. et al. Elevated risk of chronic lymphocytic leukemia and other indolent non-Hodgkin's lymphomas among relatives of patients with chronic lymphocytic leukemia. **Haematologica.** p. 647-653, 2009.

GRATWOHL, A. et al. Hematopoietic stem cell transplantation: a global perspective. **JAMA.** p. 1617-1624, 2010.

HEIDEGGER, S. et al. The role of pattern-recognition receptors in graft-versus-host disease and graft-versus-leukemia after allogeneic stem cell transplantation. **Front. Immunol.** 2014.

HOLYOAKE, T. L.; VETRIE, D. The chronic myeloid leukemia stem cell: stemming the tide of persistence. **BLOOD**. v. 129. n. 12, 2017.

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO FRAGA FILHO. Disponível em: <<http://www.hucff.ufrj.br/assistencia/145-especialidades/hematologia/orientacoes-ao-paciente-de-transplante-de-medula-ossea/238-tipos-de-transplantes>>. Acesso em 28 set. 2018.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/>> Acesso em 22 abr. 2018.

JULIUSSON, G. et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. **Blood**. 2009.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. Cap. 11: Sistema Circulatório. In: **Histologia Básica**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. Cap. 12: Células do Sangue. In: **Histologia Básica**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. Cap. 13: Hemocitopoese. In: **Histologia Básica**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

KARADURMUS N. et al. A Review of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Metastatic Breast Cancer. **Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.** p. 111-116, 2018.

LEITE, C. A. V. G. et al. Receptor tyrosine kinases: therapeutic implications in cancer. **Revista Brasileira de Oncologia Clínica.** v. 8, 2012.

LIERSCH, R. et al. Prognostic factors for acute myeloid leukaemia in adults – biological significance and clinical use. **Br J Haematol.** 2014.

LOBB, R. J. et al. The Interaction of Selenium with Chemotherapy and Radiation on Normal and Malignant Human Mononuclear Blood Cells. **Int J Mol Sci.** 2018.

MARCUCCI, F.; MELE, A. Hepatitis viruses and non-Hodgkin lymphoma: epidemiology, mechanisms of tumorigenesis, and therapeutic opportunities. **Blood.** p. 1792–1798, 2011.

MARINHO, D. H. et al. Unrelated hematopoietic stem cell transplantation in the pediatric population: single institution experience. **Rev Bras Hematol Hemoter.** p. 236-241, 2015.

MARTINS, G. V. F. **Potencial anticâncer e anti-inflamatório de adutos de Morita Baylis-Hillman.** Tese (Doutorado) - UFPB/CB. 152 f. João Pessoa, 2015.

MONTAÑO, A. et al. Targeted genome editing in acute lymphoblastic leukemia: a review. **BMC Biotechnol.** 2018.

MORANDO, J. et al. Early lymphocyte recovery as a predictor of outcome, including relapse, after hematopoietic stem cell transplantation. **Rev Bras Hematol Hemoter.** p. 430-435, 2012.

MUELLER, B. U. et al. Autologous Transplantation for Older Adults with AML. **Cancers (Basel).** 2018.

NAING, P. T.; ACHARYA, U. Cancer, Leukemia, Hairy Cell. **StatPearls.** 2018.

PASSWEG J. R. et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. **Bone Marrow Transplant.** p. 786–792. 2016.

PEREIRA, J. Autologous bone marrow transplantation in patients relapsed one year after R-CHOP? **Rev Bras Hematol Hemoter.** p. 227-230, 2012.

PEREIRA, A. C. L. O papel da histocompatibilidade em transplantes de células-tronco hematopoiéticas – revisão da literatura. Natal, 2016.

PILCANTE, J. et al. *Clostridium difficile* infection in Chilean patients submitted to hematopoietic stem cell transplantation. **Rev Bras Hematol Hemoter.** p. 388–394, 2015.

PINHEIRO, S. G. et al. Late cytomegalovirus infection after hematopoietic stem cell transplantation: case reports. **Rev Bras Hematol Hemoter.** p. 435-437, 2013.

REGISTRO NACIONAL DE DOADORES VOLUNTÁRIOS DE MEDULA ÓSSEA (REDOME). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (**INCA**), 2018.

RYTTING, M. E.; Leucemia mieloide acuta. Versione per i professionisti. **Manuale MSD**, 2018.

RYTTING, M. E.; Leucemia mieloide crônica (LMC). Versione per i professionisti. **Manuale MSD**, 2018.

SAITO, Y. et al. Identification of therapeutic targets for quiescent, chemotherapy-resistant human leukemia stem cells. **Sci Transl Med**. 2010.

SALVINO, M. A.; RUIZ, J. Hematopoietic progenitor cell mobilization for autologous transplantation – a literature review. **Rev Bras Hematol Hemoter**. p. 28-36, 2016.

SANTOS, K. B. et al. Herpes zoster after autologous hematopoietic stem cell transplantation. **Rev Bras Hematol Hemoter**. p. 298–301, 2016.

SCARFÒ, L.; FERRERI, A. J.; GHIA, P. Chronic lymphocytic leukaemia. **Crit Rev Oncol Hematol**. 2016.

SLAGER, S.L. et al. Genetic susceptibility to chronic lymphocytic leukemia. **Semin. Hematol**. p. 296–302, 2013.

SLAGER, S.L. et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. **J. Natl. Cancer Inst. Monogr.** p. 41–51, 2014.

SOVERINI, S. et al. Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia patients already harbor BCR-ABL kinase domain mutations at low levels at the time of diagnosis. **Haematologica.** p. 552–557, 2011.

VISACRE, P. H. M. et al. O TRANSPLANTE AUTÓLOGO COMO FORMA DE TRATAMENTO DA LEUCEMIA. **Revista Saúde e Pesquisa**, v. 4, n. 2, p. 289-298, 2011.

WATTS, J.; NIMER, S. Recent advances in the understanding and treatment of acute myeloid leucemia. **F1000Res.** 2018.

ZHOU, Y. et al. The effect of peritransplant minimal residual disease in adults with acute lymphoblastic leukemia undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Clin Lymphoma Myeloma Leuk.** p. 319-326, 2014.