

# LMC

► MANUAL ABRALE

TUDO SOBRE A  
LEUCEMIA MIELOIDE  
CRÔNICA



**Manual - LMC. Tudo sobre a Leucemia Mieloide Crônica**

Conteúdo traduzido do manual da Leukemia and Lymphoma Society.

Revisado pelo Dr. Nelson Hamerschlak, onco-hematologista do Hospital Israelita Albert Einstein.

Realização: ABRALE - Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia

IMAGENS E VETORES

Arquivo Abrale, Blink Studio e Shutterstock

ABRIL / 2021

# Índice

A ABRALE .....	pág.04
Conhecendo a medula óssea e as células sanguíneas .....	pág.06
Introdução .....	pág.08
O que é a Leucemia .....	pág.09
O que é Leucemia Mieloide Crônica .....	pág.10
Sinais e sintomas .....	pág.16
Diagnóstico .....	pág.17
Fases da LMC .....	pág.21
Tratamento .....	pág.24
Tratando a LMC por fase .....	pág.40
Medindo a resposta ao tratamento .....	pág.43
Análise da mutação do gene BCR-ABL .....	pág.46
Crianças e jovens adultos com LMC .....	pág.48
Fertilidade, gravidez e os inibidores de tirosina quinase .....	pág.50
Pesquisa e estudo clínico .....	pág.52
Cuidados de acompanhamento .....	pág.56
Equipe multiprofissional .....	pág.57
O que você deve perguntar ao seu médico .....	pág.58
Lidando com as emoções / Direitos do paciente .....	pág.59

# A ABRALE

## 100% de esforço onde houver 1% de chance

A ABRALE (Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia) é uma organização sem fins lucrativos, criada em 2002 por pacientes e familiares, **com a missão de oferecer ajuda e mobilizar parceiros para que todas as pessoas com câncer e doenças do sangue tenham acesso ao melhor tratamento.**

Para alcançar esses objetivos, a ABRALE atua em todo o país em quatro frentes:

- **Apoio ao paciente** – O departamento é formado por profissionais especializados para atender a todos os pacientes do Brasil, auxiliar no esclarecimento de dúvidas quanto à doença e seu tratamento, e também oferecer apoio psicológico, jurídico e nutricional.
- **Políticas públicas** – Atua na área de advocacy para, junto aos órgãos responsáveis, aprimorar a atenção às doenças hematológicas. Nosso propósito é melhorar o desfecho dos tratamentos das doenças do sangue no país.
- **Educação e informação** – Por meio de diferentes canais (revista, redes sociais, site, manuais) mantém os pacientes e familiares informados sobre as doenças do sangue e seus tratamentos. As campanhas de conscientização buscam alertar toda a população sobre a importância do diagnóstico precoce. Com o projeto de educação à distância, OncoEnsino, também oferece capacitação aos profissionais da saúde.
- **Pesquisa e monitoramento** – O Observatório de Oncologia, plataforma on-line desenvolvida pela Abrale para o monitoramento de dados públicos, possibilita avaliar as políticas de saúde e sua aplicação na sociedade. As pesquisas com os pacientes, profissionais da saúde e médicos, trazem informações relevantes sobre a terapêutica aplicada no país.

Sempre que precisar, entre em contato conosco pelo 0800 773 9973, (11) 3149 5190 ou [abrale@abrale.org.br](mailto:abrale@abrale.org.br). Também será um prazer recebê-lo em nossa sede, localizada na **Rua Dr. Fernandes Coelho, 64 - 13º andar - Pinheiros, São Paulo/SP**.

Mais informações em [www.abrale.org.br](http://www.abrale.org.br)



*Siga a  
@abraaleoficial*

O **Manual Abrale - Tudo sobre a LMC** é um material completo sobre a leucemia mieloide crônica, com informações que vão desde o momento do diagnóstico até o tratamento. Agora você também é parte da família Abrale e pode contar conosco para o que precisar.

Ligue para 0800 773 9973 ou mande um e-mail para [abraale@abrale.org.br](mailto:abraale@abrale.org.br).

Mais informações em [www.abrale.org.br](http://www.abrale.org.br).

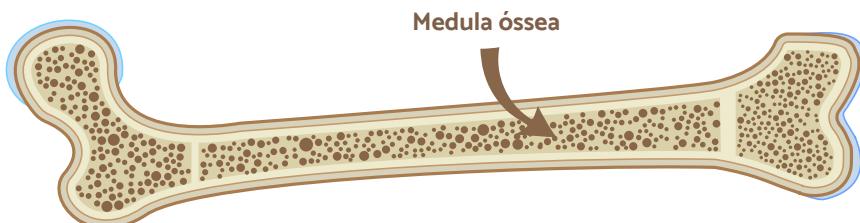
# Conhecendo a medula óssea

O primeiro passo para compreender a **leucemia mieloide crônica (LMC)** é conhecer como funciona a **medula óssea**.

A medula óssea é um tecido esponjoso que ocupa o centro dos ossos, onde ocorre o desenvolvimento de células maduras que circulam no sangue. Todos os ossos apresentam medula ativa ao nascimento.

Entretanto, quando a pessoa alcança a idade adulta, a medula óssea é ativa nos ossos das vértebras, quadris, ombros, costelas, esterno e crânio, sendo capaz de produzir novas células sanguíneas, processo chamado de hematopoese.

Um pequeno grupo de células denominadas células-tronco hematopoéticas é responsável por produzir todas as células sanguíneas no interior da medula óssea. Estas se desenvolvem em células sanguíneas específicas por um processo denominado diferenciação.



## Sobre o sangue e células sanguíneas

O sangue é um tecido vivo que circula pelo corpo, levando oxigênio e nutrientes a todos os órgãos. Ele é produzido na medula óssea e é formado por uma parte líquida (plasma) e uma parte celular (**glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas**). Para entender melhor:



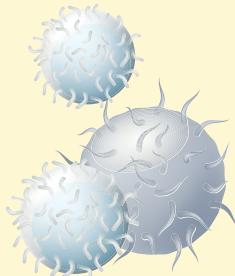
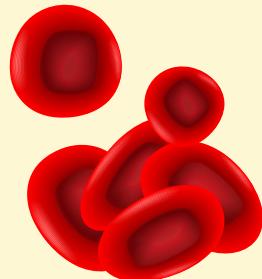


### Plasma

Com uma coloração amarelo palha, é constituído por 90% de água, proteínas e sais minerais. Através deles circulam por todo o organismo as substâncias nutritivas necessárias às células.

### Glóbulos Vermelhos

Também conhecidos como hemácias, eles são chamados assim devido ao alto teor de hemoglobina, uma proteína avermelhada que contém ferro. A hemoglobina, por sua vez, capacita os glóbulos vermelhos a transportar oxigênio a todas as células do organismo.

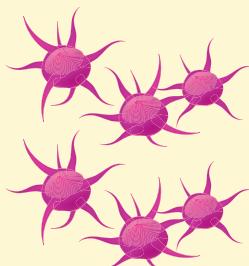


### Glóbulos Brancos

Também conhecidos por leucócitos, essas células são responsáveis por combaterem as infecções, destruindo diretamente as bactérias e vírus no sangue, além de produzirem globulinas, que fortalecem o sistema imunológico frente às doenças.

### Plaquetas

Pequenas células que tomam parte no processo de coagulação sanguínea, pois se acumulam ao redor de uma lesão (cortes) e formam um “tampão” para interromper a perda de sangue.



# Introdução

Desde o lançamento da terapia com inibidores da tirosina quinase em 2001, a leucemia mieloide crônica (LMC) passou a ser uma doença crônica e controlável para a maioria dos pacientes. As pessoas estão vivendo normalmente com a LMC e com menos efeitos colaterais. Podemos praticamente afirmar que o uso contínuo destas medicações conferiu uma espécie de “cura funcional” aos pacientes. Isto é, a grande maioria fica em remissão completa enquanto em uso desta medicação.

Quanto mais você souber sobre a sua doença, melhor você poderá cuidar de si mesmo, da sua mente, do seu corpo e da sua saúde.

Esse manual oferece informações sobre a LMC, sobre o sangue e a medula óssea saudáveis, explica termos complicados, exames e tratamentos que você pode encontrar e lista opções de pesquisas e estudos clínicos.

Nós acreditamos que as informações contidas nesse manual irão lhe fornecer um conhecimento útil ou irão reforçar o que você já sabe. Nós esperamos que você o mantenha em mãos e caso se sinta sozinho, enfrentando problemas relacionados à doença, poderá usá-lo para obter informações, orientações e assistência para localizar o suporte e os recursos que precisa.

**Nós estamos aqui para ajudar!**



# O que é a leucemia

A leucemia é um câncer que tem início nas células-tronco da medula óssea.

Na leucemia, as células sanguíneas doentes (câncer) se formam e atrapalham a produção das células sanguíneas saudáveis da medula óssea, diminuindo seu número normal.

**Os quatro principais tipos de leucemias são:**

- Leucemia mieloida aguda (LMA)
- Leucemia mieloide crônica (LMC)
- Leucemia linfoide aguda (LLA)
- Leucemia linfoide crônica (LLC)

A leucemia pode ser classificada como “aguda” ou “crônica” de acordo com a velocidade de crescimento das células doentes assim como de sua funcionalidade. A leucemia aguda progride rapidamente e produz células que não estão maduras e não conseguem realizar as funções normais. A leucemia crônica, entretanto, normalmente progride lentamente e os pacientes têm um número maior de células maduras. No geral, essas poucas células maduras conseguem realizar algumas das funções normais.

A leucemia também é classificada a partir do tipo de célula do sangue que está doente. As células doentes da leucemia são os glóbulos brancos produzidos na medula óssea. Um tipo de glóbulo branco doente é chamado de “mieloide” e o outro tipo de “linfoide”.

O nome dos quatro tipos de leucemias descreve quão rápido (aguda) ou devagar (crônica) a doença progride e identifica o tipo de glóbulo branco que está envolvido (mieloide ou linfoide).



# O que é a leucemia mieloide crônica (LMC)?

A LMC é um tipo de leucemia que progride devagar (crônica) e envolve as células mieloides da medula óssea.

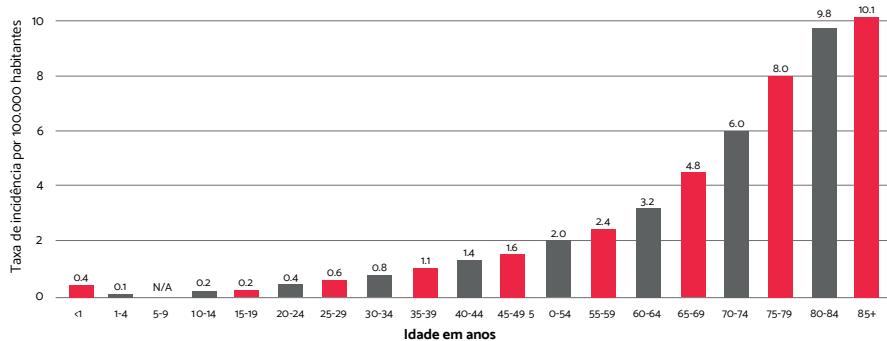
A LMC é classificada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma “neoplasia mieloproliferativa” (quando a medula óssea produz células sanguíneas em excesso).

Pacientes com LMC apresentam uma super produção de glóbulos brancos e normalmente têm uma evolução lenta no crescimento das células doentes ao longo do tempo. Isso pode causar anemia, fadiga, infecções, sangramentos e outros problemas. Mas alguns pacientes são completamente assintomáticos e a doença é descoberta em um exame comum de sangue.

## Incidência:

A LMC é uma doença relativamente rara. É um pouco mais comum em homens do que em mulheres e a maioria dos casos ocorre em adultos. Poucas crianças desenvolvem essa doença.

## Incidência específica por idade. Entre 2009-2013 nos Estados Unidos.



As linhas horizontais mostram as taxas de incidência. As barras verticais mostram a frequência de novos casos de LMC a cada 100 mil pessoas, por faixa etária.

**Fonte:** SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013.



Como mostrado na Figura 1, a frequência de LMC aumenta com a idade. Aos 65 anos, a frequência é de 4,8 em 100 mil pessoas e aumenta para 10,1 em 100 mil pessoas aos 85 anos ou mais. Nos próximos anos, a incidência da LMC pode aumentar, já que a população está envelhecendo. O INCA (Instituto Nacional do Câncer) estima 10.800 casos novos de leucemia no Brasil em 2019. Como a LMC representa 15% das leucemias no adulto, pode-se estimar 1.620 casos novos de LMC no Brasil em 2019.

#### **Causas:**

Ninguém nasce com LMC. Ela não é hereditária. Ela acontece quando ocorre uma alteração do cromossomo na medula óssea. A célula alterada se multiplica incontrolavelmente e elimina os glóbulos vermelhos, os glóbulos brancos e as plaquetas saudáveis da medula óssea. As células da LMC então espalham-se pela corrente sanguínea. Como a LMC é uma leucemia de progressão lenta, o desenvolvimento das células maduras normais não é totalmente comprometido, independente se elas forem vermelhas, brancas ou plaquetas. Como resultado disso, a LMC é, no geral, menos agressiva que as leucemias agudas, e normalmente os pacientes ainda não apresentam sintomas quando diagnosticados.

#### **Fatores de risco:**

Um fator de risco é qualquer fator que possa aumentar a chance de alguém desenvolver uma doença. Os fatores de risco da LMC são:

##### **- Sexo**



A LMC é um pouco mais comum em homens que em mulheres.

---



**- Idade.**



A chance de desenvolver LMC aumenta com a idade.

.....

**- Exposição à radiação.**



Em um pequeno número de pacientes, a LMC é causada devido à exposição a altas doses de radiação (como ser sobrevivente de um ataque atômico ou de um acidente de reator nuclear). Um pequeno aumento também ocorre em algumas pessoas submetidas a altas doses de radioterapia como tratamento para outros cânceres, como linfoma. Porém, a maioria das pessoas que trataram um câncer com radioterapia não desenvolve LMC, e a maioria das pessoas que tem LMC não foram expostas a altas doses de radiação. Exposição a radiografia odontológica ou médica não foi associada com o aumento do risco de desenvolver LMC.

.....



## O cromossomo Filadélfia e o gene de fusão BCR-ABL:

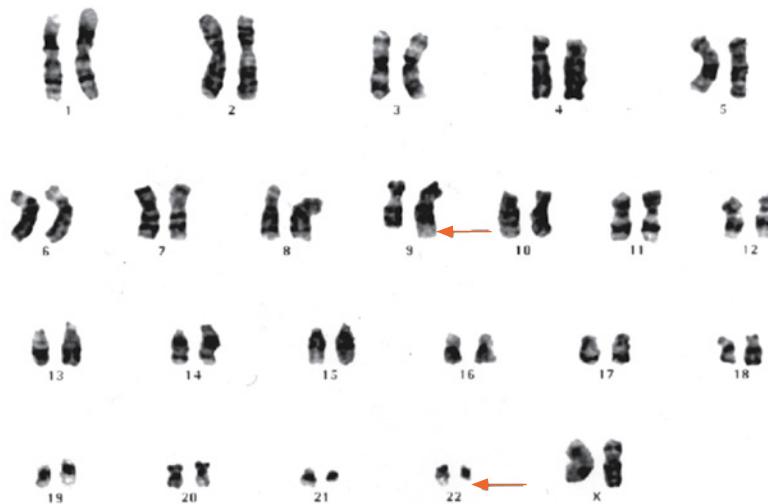
Um cromossomo é um grupo organizado de DNA, substância encontrada no núcleo de cada célula e que contém as instruções genéticas que coordenam o seu desenvolvimento e funcionamento. Uma célula humana, normalmente, possui 23 pares de cromossomos, totalizando 46 cromossomos: cada par é diferente do outro e é identificado numericamente. Cada par de cromossomo é composto de um cromossomo vindo da mãe e outro vindo do pai. Vinte e dois desses pares são chamados de autossomos, e são iguais tanto em homens quanto em mulheres. O 23º par é o chamado cromossomo sexual e é diferente em homens e mulheres. O par nos homens é feito a partir de um cromossomo X e um cromossomo Y, enquanto o par nas mulheres é feito a partir de dois cromossomos X.

Todos os casos de LMC são causados pela fusão dos genes BCR-ABL. O gene ABL (Abelson Leukemia Gene, nomeado a partir de Herbert Abelson, o cientista que descobriu esse gene) está localizado no cromossomo 9 e o gene BCR (“breakpoint cluster region” em inglês = região de ponto de quebra) no cromossomo 22. O gene BCR-ABL é formado durante uma divisão celular dentro da medula óssea devido a uma translocação entre os cromossomos 9 e 22. Na translocação ocorre quebra dos cromossomos e os pedaços quebrados se juntam (rearranjo) de forma errada. No caso da LMC ocorre quebra errada no cromossomo 9, junto com a quebra errada no cromossomo 22. Quando os pedaços quebrados que tem o gene BCR e o gene ABL desses cromossomos se juntam, formam o gene BCR-ABL no chamado cromossomo Philadelphia (tem este nome porque foi descoberto no Instituto Winstar na Philadelphia). “Ph” é a abreviação para o cromossomo Philadelphia.

A abreviação Ph com o sinal positivo + (Ph+) indica que a pessoa tem o cromossomo Ph anormal. A abreviação Ph junto com o sinal negativo - (Ph-) indica que a pessoa não tem o cromossomo Ph (veja a figura 2).

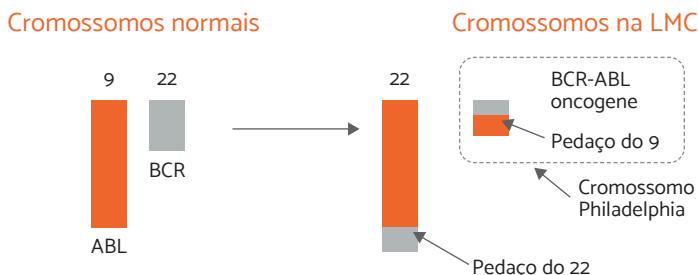


**Figura 2. Cromossomos Celulares da Medula.**



Conjunto de cromossomos de uma célula-tronco de uma mulher paciente de LMC. Quanto maior a numeração do cromossomo, menor ele é. A seta na quarta coluna indica o cromossomo 22 com um dos braços encurtados (o chamado cromossomo Philadelphia), característico das células da medula dos pacientes com LMC. A seta na segunda fileira indica o braço do cromossomo 9 que foi alongado. Essas duas mudanças refletem a translocação do material cromossômico entre os cromossomos 9 e 22.

**Figura 3. Evento Causador de Leucemia Mielóide Crônica - Como o gene causador de câncer BCR-ABL (Oncogene) é formado**



Evento Causador de Leucemia Mieloide Crônica – Formação do gene BCR-ABL causador da LMC (Oncogene). A parte do gene ABL do cromossomo 9 se transloca e se funde com a parte restante da porção do gene BCR do cromossomo 22. A parte translocada do cromossomo 9 resulta em uma fusão chamada BCR-ABL. A fusão do gene BCR-ABL dá início à produção de uma proteína anormal (mutante), uma enzima chamada BCR-ABL tirosina quinase. A presença dessa proteína enzimática anormal é que causa a mutação na célula-tronco, transformando-a em uma célula de leucemia.

O gene anormal BCR-ABL estimula as células a produzirem uma proteína anormal chamada “BCR-ABL tirosina quinase”. Essa proteína manda sinais para as células dizendo para elas crescerem e se dividirem, sinalizando para as células-tronco do sangue produzirem muitos granulócitos (glóbulos brancos). Esses granulócitos específicos com o gene BCR-ABL são chamados de “células leucêmicas” ou “células da LMC”. Esses granulócitos não são normais e não se tornarão glóbulos brancos saudáveis. Eles produzem novas células muito rápido e não morrem quando deveriam. Eventualmente, os granulócitos se agrupam na medula óssea e eliminam os glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas saudáveis. Quando isso acontece, anemia, infecções ou hemorragias podem acontecer.

Mais de 95% dos pacientes com LMC tem o cromossomo Philadelphia. Esses pacientes têm LMC Ph+. Entretanto, um número muito pequeno de pacientes tem o gene BCR-ABL, mas o cromossomo Philadelphia é indetectável. Estes pacientes fazem Ph-negativo (Ph-). Os pacientes com LMC Ph- que têm o gene BCR-ABL rearranjado tem o mesmo tratamento que os pacientes Ph+.

Alguns pacientes podem ter um tipo de leucemia em que muitos granulócitos são fabricados na medula óssea, mas são Ph- e não têm o gene BCR-ABL. Esses pacientes são diagnosticados como tendo “LMC atípica” e podem ter outros oncogenes desconhecidos causando a doença. Esses pacientes, no geral, respondem menos ao tratamento e têm menor sobrevida.



# Sinais e Sintomas

Diferente das outras formas de leucemia, a LMC é uma doença com progressão lenta e não interfere completamente no desenvolvimento das células normais da medula óssea (glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas). Portanto, pacientes podem ter LMC, mas não apresentarem sinal ou sintoma.

Aqueles que apresentam sintomas relatam sentir:

- Fraqueza
- Fadiga
- Diminuição do fôlego durante as atividades diárias
- Febre
- Dores nos ossos
- Perda de peso sem motivo aparente
- Dores abaixo da costela ou no lado esquerdo, devido ao baço aumentado
- Suor noturno



Quando os sintomas ocorrem, é porque a produção das células normais da medula óssea está comprometida pelas células da LMC. Anemia é a falta de glóbulos vermelhos, podendo causar cansaço, fadiga e diminuição do fôlego. A falta de glóbulos brancos pode aumentar a chance de ter uma infecção. A ausência de plaquetas pode levar a sangramentos ou ao aparecimento de hematomas. Os sintomas também podem acontecer porque as células da LMC se acumulam em órgãos como o baço.



# Diagnóstico

Como muitas pessoas com LMC não apresentam sintomas, o diagnóstico muitas vezes acontece apenas quando, em exames de rotina, um número muito alto de glóbulos brancos são detectados no sangue.

O diagnóstico definitivo da LMC inclui estudos nas células do sangue e da medula óssea. O hematologista e o patologista são os médicos especialistas capacitados para identificar doenças, estudando as células do sangue e da medula óssea com um microscópio.

O conjunto de exames para diagnosticar a LMC é:

## **Hemograma completo com contagem diferencial**

Esse exame é usado para medir o número de glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas em uma amostra de sangue. Também mede a quantidade de hemoglobina dentro das células vermelhas e a porcentagem de glóbulos vermelhos na amostra. O hemograma completo deve incluir a contagem diferencial dos diferentes tipos de glóbulos brancos. Pessoas com LMC costumam ter:

- a) Aumento na contagem dos glóbulos brancos, muitas vezes a níveis muito altos
- b) Redução na contagem dos glóbulos vermelhos
- c) Possível redução ou aumento no número de plaquetas, dependendo da gravidade da LMC



## **Esfregaço periférico**

As células do sangue são colocadas em uma lâmina, tingidas e examinadas com um microscópio. Este exame mostra:

- a) O número, tamanho, forma e tipo das células sanguíneas
- b) A forma específica dos glóbulos brancos
- c) A proporção de células imaturas (blastos) comparadas com a proporção de células amadurecendo e glóbulos brancos totalmente maduros. Os blastos não devem estar presentes no sangue de pessoas saudáveis.

## **Aspirado e biópsia da medula óssea**

Esses exames são usados para examinar as células da medula óssea em busca de anormalidades. Normalmente a coleta dos dois exames é feita ao mesmo tempo. O hematologista faz uma anestesia local no osso do quadril do paciente para que ele não sinta dor. Para fazer a aspiração da medula óssea (mielograma), uma agulha oca é inserida no osso do quadril até a medula óssea e coleta-se uma amostra de sangue com as células. Para a biópsia da medula óssea, uma agulha mais larga é usada para remover um pequeno pedaço de osso que contenha medula óssea. Ambas as amostras são examinadas em um microscópio para procurar células doentes.

## **Análise citogenética**

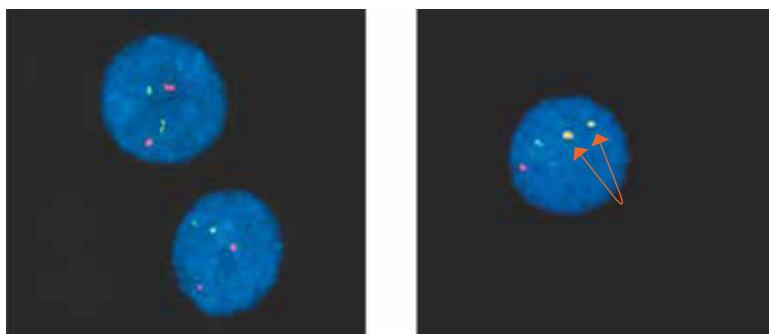
Citogenética é o estudo dos cromossomos e suas possíveis anormalidades. Amostras da medula óssea são examinadas em um microscópio para encontrar mutações cromossômicas como as do cromossomo Philadelphia (Ph). A presença do cromossomo Ph na medula óssea, juntamente com o aumento da contagem dos glóbulos brancos e outros achados característicos do hemograma e da medula óssea confirmam o diagnóstico de LMC. Como já comentado, uma pequena porcentagem das pessoas que tem LMC não apresentam o cromossomo Ph detectável por citogenética, mas quase sempre eles têm um teste positivo para a fusão do gene BCR-ABL no cromossomo 22 por meio de outros tipos de exames.



## FISH (Hibridização in situ fluorescente)

FISH é um exame laboratorial usado para examinar genes e cromossomos nas células. O FISH é um método mais sensível para detectar o cromossomo Ph do que testes normais de citogenética e pode identificar a presença do gene BCR-ABL (veja figura 4). No caso da LMC, o FISH usa sondas de cor que se ligam a segmentos específicos do DNA dos genes BCR e ABL nos cromossomos. Os genes BCR e ABL são marcados com diferentes substâncias químicas, cada uma das quais libera uma cor diferente, permitindo sua identificação. A cor aparece no cromossomo que contém o gene, isto é, no cromossomo 9 para ABL e no cromossomo 22 para BCR e, portanto, pode detectar o pedaço do cromossomo 9 que se moveu para o cromossomo 22 nas células de LMC. A fusão do gene BCR-ABL é mostrada pela sobreposição de cores nas duas sondas.

**Figura 4. Identificando o Gene BCR-ABL nas células usando o FISH.**

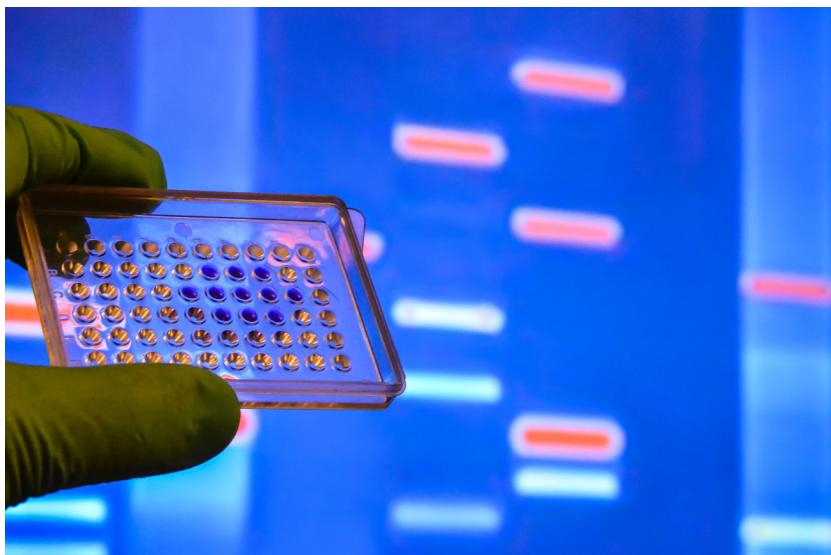


Hibridização in situ fluorescente, ou FISH, é um método de teste que usa moléculas fluorescentes para marcar o gene BCR-ABL na LMC. Nas células normais, dois sinais vermelhos e dois verdes indicam a localização normal do gene ABL e BCR, respectivamente. Nas células anormais, a fusão BCR-ABL é visualizada por meio da fusão dos sinais verde e vermelho. É frequentemente detectado como amarelo fluorescente (mostrado por setas).

## **Reação em Cadeia da Polimerase Quantitativa (PCR)**

PCR é o teste mais sensível para detectar e medir a quantidade de genes BCR-ABL na amostra de sangue ou de medula óssea. Pode detectar quantidades muito pequenas do gene BCR-ABL, mesmo quando o cromossomo Ph não pode ser detectado pelo teste de citogenética. O nível de sensibilidade deste exame é alto, uma vez que pode detectar uma célula de LMC em uma quantidade de 100.000 a 1.000.000 de células normais.

A contagem das células do sangue, exames de medula óssea, FISH e PCR também podem ser usados para medir como a pessoa está reagindo ao tratamento depois que ele já tiver começado. É recomendado fazer o teste PCR a cada 3 meses durante os primeiros 2 anos de tratamento. Depois de 2 anos, se o paciente estiver reagindo bem, o teste deve ser feito a cada 6 meses.



# Fases da LMC

Para a maioria dos tipos de cânceres, médicos definem um “estágio da doença” baseado no tamanho do tumor e se o câncer se espalhou para os gânglios linfáticos ou para outras partes do corpo. Entretanto, o “estágio” da LMC não é definido do mesmo jeito como a maioria dos cânceres, mas sim por fases. Existem três fases da LMC e saber em qual fase a LMC está ajuda os médicos a determinarem o tratamento apropriado e prever o prognóstico (chance de recuperação) do paciente. As três fases da LMC são:

- Fase crônica
- Fase acelerada
- Fase blástica (também chamada de “crise blástica”)

Hoje, com o uso dos inibidores de tirosíno quinase raramente observamos as fases mais avançadas da doença.

Os médicos usam os testes do diagnóstico para determinar em qual fase o paciente de LMC está. A determinação da fase da LMC tem como base o número de glóbulos brancos imaturos no sangue e na medula óssea do paciente.

**- Fase Crônica:** a maioria dos pacientes são diagnosticados com a fase crônica da LMC e se apresentam:

- Com ou sem sintomas
- Com aumento no número de glóbulos brancos do sangue
- Normalmente respondem bem ao tratamento padrão (os sintomas desaparecem, a contagem dos glóbulos brancos volta ao normal, a concentração de hemoglobina melhora e o baço volta ao tamanho normal). Se não tratada, a fase crônica, eventualmente, irá evoluir à fase acelerada.

**- Fase acelerada:** nesta fase ocorre aumento no número de células imaturas e, às vezes, novas mutações cromossômicas podem acontecer, além do cromossomo Ph. Pessoas na fase acelerada podem ter:

- Mais de 20% de basófilos (tipo de glóbulo branco) no sangue
- Alta contagem de glóbulos brancos no sangue
- Contagem muito alta ou muito baixa de plaquetas
- Aumento do tamanho do baço
- Anemia



- Outras anormalidades cromossômicas
- Novas mutações cromossômicas nas células de LMC.

Na fase acelerada, o número de células de LMC cresce mais rápido e causa sintomas como fadiga, febre, perda de peso e baço aumentado. Se não tratada, a fase acelerada irá evoluir para a fase blástica.

**- Fase blástica (também chamada de “crise blástica”):** a fase blástica aparece e se comporta como a forma aguda da leucemia mieloide. A pessoa que tiver a fase blástica da LMC pode ter:

- Anemia
- Contagem muito alta de glóbulos brancos no sangue.
- Contagem muito alta ou muito baixa de plaquetas
- Blastos no sangue, medula óssea ou outros órgãos
- Células de LMC com novas anormalidades cromossômicas
- Sintomas como fadiga, fôlego diminuído, dor abdominal, dores no osso, baço aumentado, falta de apetite e perda de peso, hemorragias e infecções.

### Fatores prognósticos:

Juntamente com as fases da LMC, existem outros fatores que interferem na decisão do tratamento e preveem o prognóstico do paciente (chance de recuperação). Esses são conhecidos como “fatores prognósticos” e são definidos no momento do diagnóstico. Nos pacientes com LMC, consideram-se fatores prognósticos menos favoráveis:

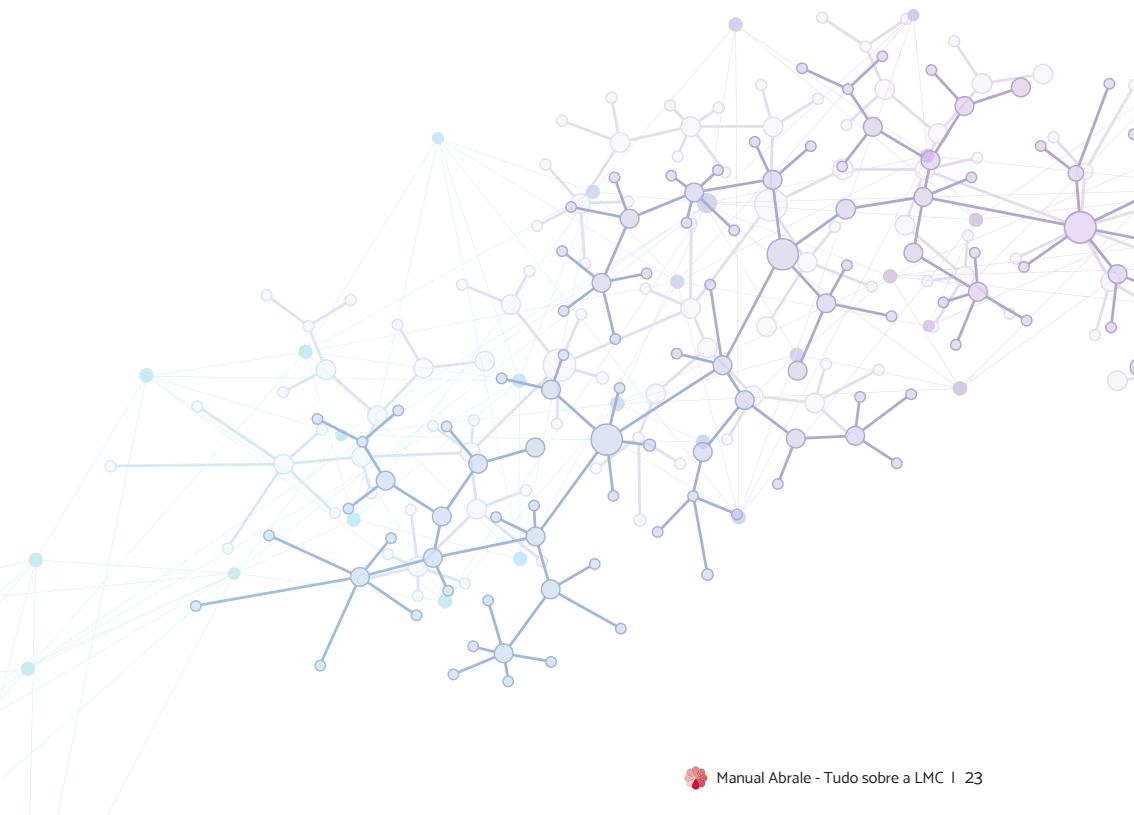
- Fase da LMC: fase acelerada ou blástica
- Idade: 60 anos ou mais
- Tamanho do baço: baço aumentado
- Contagem de plaquetas: muito alta ou muito baixa
- Blastos no sangue: alto número de blastos
- Basófilos e eosinófilos no sangue: aumento destas células

Muitos desses fatores são usados no sistema de pontuação do prognóstico para prever o resultado do tratamento para os pacientes de LMC. Atualmente, existem três sistemas de pontuação usados para determinar a pontuação de risco de um paciente:



- **Sokal:** baseado na idade do paciente, tamanho do baço, contagem de plaquetas e porcentagem de blastos circulando no sangue periférico (sangue circulando pelo corpo)
- **Hasford:** usa os mesmos fatores que o sistema Sokal, mas também inclui o número de eosinófilos e basófilos circulando no sangue periférico
- **Estudo Europeu de Tratamento e Resultado (EUTOS):** usa apenas a porcentagem de basófilos circulando no sangue periférico e o tamanho do baço.

Os médicos usam a pontuação de risco para determinar o tratamento. Os sistemas Sokal e Hasford categorizam os pacientes em três grupos: baixo risco, risco intermediário e alto risco. Já o EUTOS categoriza os pacientes apenas como baixo ou alto risco. Geralmente, é mais provável que um paciente de LMC de baixo risco tenha melhores respostas ao tratamento.





## Tratamento

Os médicos especializados para diagnosticar e tratar pacientes com cânceres do sangue, como a LMC, são chamados de “onco-hematologistas”.

Esses médicos definem as opções de tratamento mais apropriadas para cada paciente. A LMC não é curável com as terapias atualmente disponíveis, mas com os medicamentos existentes atualmente, cada vez mais pacientes alcançam remissões extremamente profundas. Por isto usamos o termos cura funcional.

Com estes medicamentos, a maioria das pessoas diagnosticadas com LMC em fase crônica tem uma boa qualidade de vida por muitos anos. O tratamento da LMC melhorou significativamente desde a introdução dos inibidores de tirosina quinase, como o mesilato de imatinibe (Glivec®), dasatinibe (Sprycel®) e nilotinibe (Tasigna®).

A introdução dos inibidores da tirosina quinase mudou potencialmente a forma fatal da doença para algo que pode ser controlado. Nem todos os pacientes, entretanto, respondem aos inibidores da tirosina quinase e é possível que os pacientes desenvolvam resistência a esses medicamentos.

O caminho do tratamento de cada paciente é baseado na fase da LMC no momento do diagnóstico, pontuação dos riscos, idade e outros problemas de saúde que o paciente possa ter.



## **Diminuindo o alto número de glóbulos brancos do sangue**

Alguns pacientes podem ter o número de glóbulos brancos do sangue alto no momento do diagnóstico. Essa contagem elevada pode, algumas vezes, prejudicar a circulação do sangue para o cérebro, pulmões, olhos e outros órgãos e pode também danificar pequenas veias sanguíneas.

A Hidroxiureia (Hydrea®) pode ser usada para abaixar rapidamente essa contagem até que o diagnóstico de LMC seja confirmado por meio de exames de sangue e medula óssea. A hidroxiureia é um remédio em cápsula tomado via oral. Abaixar o número alto de glóbulos brancos pode ajudar a diminuir o tamanho do baço.

Uma vez feito o diagnóstico de LMC, os médicos, provavelmente, irão dar início ao tratamento com um inibidor da tirosina quinase e interromper a hidroxiureia. Leucoaférese é um procedimento que usa um equipamento parecido com o da hemodiálise para remover os glóbulos brancos do sangue. A leucoaférese é usada para diminuir a alta contagem de glóbulos brancos se a LMC crônica for diagnosticada durante os primeiros meses da gravidez porque outros tratamentos podem ser prejudiciais ao desenvolvimento do feto.

## **Tratamento com os inibidores da tirosina quinase**

Também conhecidos como terapia alvo, os inibidores da tirosina quinase identificam e atacam tipos específicos de células de câncer, causando menos danos às células saudáveis.

## **Como devem ser usados**

Os inibidores aprovados no Brasil são todos de administração oral, permitindo que sejam tomados em casa.

Os protocolos de tratamento seguem uma sequência, partindo do medicamento mais seguro/mais conhecido, para os remédios mais novos.

Assim, a terapia deve sempre começar com o que chamamos de “tratamento de primeira linha”, o conjunto de remédios e procedimentos pelo qual inicia-se o tratamento.



Caso o primeiro tratamento não funcionar, por conta da intolerância (efeitos colaterais intoleráveis) a um remédio em particular ou devido à resistência ao medicamento (LMC não está respondendo ao tratamento), um tratamento de segunda linha deve ser indicado.

Se tanto o primeiro quanto o segundo tratamento falharem, uma terceira opção terapêutica pode ser oferecida.

No Brasil, os medicamentos de primeira linha são:

- Imatinibe    • Dasatinibe    • Nilotinibe

Normalmente, inicia-se com imatinibe e, na falha ou intolerância a ele, tenta-se o dasatinibe ou o nilotinibe como segunda linha.

Se ainda houver resistência e/ou intolerância ao tratamento de segunda linha, uma outra opção de tratamento com inibidor da tirosina quinase é o ponatinibe (Iclusig®), aprovado no Brasil em 2019.

Há ainda uma última opção, caso o Iclusig não possa ser indicado, que é o Bosutinibe (Bosulif®), porém, este ainda não está aprovado no Brasil.

O paciente com histórico de doenças cardíacas ou doença vascular periférica precisa ser monitorado cuidadosamente e frequentemente durante o tratamento com inibidores da tirosina quinase. É raro, porém, alguns pacientes que foram tratados com esses inibidores desenvolveram sérios efeitos colaterais cardíacos, incluindo insuficiência cardíaca congestiva e prolongamento do intervalo QT (mudança no ritmo cardíaco). Muitos pacientes que desenvolveram efeitos colaterais cardíacos já possuíam previamente outros problemas e fatores de risco incluindo idade avançada e histórico médico de doença cardíaca.

### **Mesilato de imatinibe (Glivec®)**

Foi aprovado em 2001 nos Estados Unidos para o tratamento de primeira linha para LMC. Como foi o primeiro inibidor da tirosina quinase desenvolvido, é conhecido como inibidor da tirosina quinase de primeira geração.

No Brasil também foi aprovado em 2001 e atualmente, na LMC, está indicado para: pacientes adultos e pediátricos (acima de 2 anos) com LMC Ph+ recém-diagnosticada e sem tratamento anterior, pacientes adultos com LMC Ph+ em



crise blástica, fase acelerada ou fase crônica após falha ou intolerância à terapia com alfainterferona.

- É altamente eficaz e promove remissão estável na maioria das pessoas
- É usado como terapia inicial padrão para LMC crônica desde 2001
- Atualmente, o imatinibe precisa ser tomado por tempo indeterminado ou até parar de fazer efeito
- Deve ser tomado junto com a refeição e com um copo grande de água
- É bem tolerado tanto em pacientes jovens quanto em pacientes mais velhos, embora a maioria das pessoas sintam efeitos colaterais. É importante que os pacientes digam para os seus médicos qualquer efeito colateral pois a maioria deles pode ser amenizado

- Os efeitos colaterais comuns do imatinibe são:
  - Náusea, vômito e diarreia
  - Câibras musculares e dores nos ossos
  - Fadiga
  - Erupções cutâneas



O tratamento  
pode causar  
efeitos colaterais

Embora raros, outros efeitos colaterais mais sérios do imatinibe são:

- Baixa contagem de células do sangue, como glóbulos vermelhos (anemia), glóbulos brancos (infecções) e plaquetas (hemorragia)
- Edema (retenção de líquidos), com inchaço ao redor dos olhos, pés, pulmões ou coração
- Insuficiência cardíaca congestiva (capacidade do coração de bombear sangue prejudicada) e disfunção do ventrículo esquerdo (lado esquerdo do coração com as funções prejudicadas), principalmente em pacientes com outros problemas de saúde e fatores de risco. Pacientes que tenham propensão ou tenham doenças do coração devem ser monitorados e tratados para esse problema
- Problemas graves no fígado

Alguns pacientes apresentam resistência ao imatinibe, isto é, não conseguem tolerar os efeitos colaterais ou a medicação para de fazer efeito. Quando ocorre resistência, é preciso mudar o tratamento para outros inibidores da tirosina quinase.

### **Dasatinibe (Sprycel®)**

Foi aprovado em 2006 nos Estados Unidos tanto para o tratamento de primeira linha para LMC, quanto de segunda linha. Como foi desenvolvido depois do imatinibe, é conhecido como inibidor da tirosina quinase de segunda geração.



No Brasil foi aprovado em 2007 e atualmente, na LMC, está indicado para: pacientes adultos com LMC Ph+ na fase crônica recém-diagnosticada, pacientes adultos com LMC Ph+ em crise blástica, fase acelerada ou fase crônica com resistência ou intolerância à terapia anterior incluindo imatinibe.

O dasatinibe é tomado uma vez ao dia, de manhã ou de noite, podendo ou não ser acompanhado de comida. Os comprimidos não devem ser esmagados ou cortados. Eles devem ser ingeridos inteiros. Pacientes não devem tomar suco de toranja (grapefruit) 2 horas antes e depois de tomar o dasatinibe, pois o suco de toranja (grapefruit) pode aumentar a concentração plasmática de dasatinibe devendo, portanto, ser evitado. A Erva de São João pode diminuir as concentrações plasmáticas de dasatinibe de maneira imprevisível e também deve ser evitada.

Estudos do dasatinibe mostram que ele é mais potente e que induz a uma resposta molecular mais rápida que as respostas do imatinibe. Até hoje, o dasatinibe não mostrou aumento da taxa de sobrevida quando comparado com o imatinibe.

Os possíveis efeitos colaterais comuns do dasatinibe são:

- Náusea
- Diarreia
- Dores de cabeça
- Fadiga
- Fôlego encurtado
- Febre
- Erupção cutânea

O Dasatinibe pode causar efeitos colaterais mais sérios como:

- Baixa contagem de células do sangue, levando a anemia, infecções e sangramentos
- Retenção de líquidos ao redor dos pulmões, coração ou estômago

Pacientes devem ligar imediatamente para o médico em caso de qualquer um desses sintomas: suor por todo o corpo, ganho de peso, falta de fôlego e tosse especialmente com pouca atividade física ou no repouso, e dor no peito quando respirar profundamente.

Raramente pode desenvolver “hipertensão arterial pulmonar”, que é a pressão alta nas artérias dos pulmões. O médico deve checar os pulmões e o coração

do paciente antes e depois do tratamento com dasatinibe. Se um paciente é diagnosticado com hipertensão arterial pulmonar durante o tratamento, a medicação deve ser descontinuada permanentemente. A hipertensão arterial pulmonar pode ser revertida depois da descontinuação do medicamento.

### **Nilotinibe (Tasigna®)**

Foi aprovado em 2007 nos Estados Unidos tanto para o tratamento de primeira linha para LMC, quanto de segunda linha. Como foi o desenvolvido depois do imatinibe, é conhecido como inibidor da tirosina quinase de segunda geração.

No Brasil foi aprovado em 2009 e atualmente, na LMC, está indicado para: pacientes adultos com LMC Ph+ na fase crônica recém-diagnosticada, pacientes adultos com LMC Ph+ em fase crônica ou fase acelerada após falha ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo imatinibe.

O nilotinibe normalmente é tomado duas vezes ao dia, com o estômago vazio. Não ingerir nilotinibe com alimentos. Tomar as cápsulas pelo menos duas horas após a ingestão de qualquer alimento e, após tomá-las, esperar pelo menos uma hora para se alimentar novamente. Tomar o nilotinibe com alimentos pode aumentar sua quantidade de no sangue, o que pode ser prejudicial.

Não comer ou beber produtos e sucos contendo grapefruit (toranja), carambola, romã, laranjas de Seville e outras frutas similares a qualquer momento durante o tratamento, pois podem aumentar a quantidade de nilotinibe no sangue, aumentando o risco de efeitos colaterais sérios. Sempre que tiver dúvidas, consulte seu médico.

Estudos do nilotinibe mostram que ele é mais potente e que induz a uma resposta molecular mais rápida que as respostas do imatinibe. Até hoje, o nilotinibe não mostrou aumento da taxa de sobrevida quando comparado com o imatinibe.

Um efeito colateral grave é que ele pode causar problemas no ritmo cardíaco. Às vezes isso acontece quando o nilotinibe interage com outros medicamentos ou suplementos, então é muito importante que o paciente fale para o médico sobre qualquer medicamento que esteja tomando, incluindo os que são vendidos sem receita médica.

Pacientes que precisam tomar antiácido (medicamentos que tratam azia)

não devem tomá-lo junto com o nilotinibe. Pacientes que tomam antiácido contendo hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio ou simeticona, devem tomá-lo duas horas antes ou depois de tomar o nilotinibe.

Pacientes que tomam bloqueadores de H<sub>2</sub> (bloqueadores do receptor de histamina tipo 2) devem tomar esse medicamento cerca de 10 horas antes de tomar o nilotinibe ou duas horas depois de tomar.

Efeitos colaterais comuns incluem:

- Náusea, vômito, diarreia
- Erupção cutânea
- Dor de cabeça
- Fadiga
- Coceira
- Tosse
- Constipação
- Dores no músculo e juntas
- Nariz escorrendo ou entupido, espirros, dor de garganta
- Febre
- Suor noturno

Efeitos colaterais sérios do nilotinibe incluem:

- Baixa contagem de células de sangue, levando a anemia, infecções e sangramentos
  - Prolongamento do intervalo QT, um problema cardíaco sério que pode alterar o ritmo cardíaco. Essa condição pode ser fatal. Os pacientes devem contactar imediatamente o médico em caso de tontura, desmaio ou arritmia cardíaca enquanto estiverem tomando o nilotinibe. Antes e durante o tratamento com esse medicamento, o médico deve avaliar a condição cardíaca do paciente através de um exame chamado eletrocardiograma (ECG)
  - Diminuição do fluxo sanguíneo para as pernas, coração e cérebro
  - Sintomas de mau funcionamento do fígado, incluindo pele e olhos amarelados
- Inflamação do pâncreas, os sintomas incluem dor no estômago com náusea e vômito
- Hiperglicemia (aumento do açúcar no sangue)
  - Retenção de líquido. Sintomas incluem perda de fôlego, rápido aumento de peso e suor

## **Ponatinibe (Iclusig®)**

Ponatinibe é um inibidor da tirosina quinase de segunda geração aprovado pelo FDA em 2012 e no Brasil em 2019..

É indicado para pacientes adultos com leucemia mieloide crônica (LMC) de fase crônica, de fase acelerada ou de fase blástica, que sejam resistentes ao dasatinibe ou nilotinibe. Também é indicado para pacientes intolerantes ao dasatinibe ou nilotinibe, para aqueles que o tratamento subsequente com imatinibe não é clinicamente apropriado ou que apresentam a mutação T315I.

Este é um medicamento oral, que deve ser engolido por inteiro e que pode ser tomado antes ou após a alimentação.

Dentre as principais reações adversas estão:

- Infecção do trato respiratório superior
- Anemia
- Sangramentos
- Olhos secos e visão desfocada
- Problemas cardíacos e nos pulmões
- Hipertensão
- Desconforto abdominal
- Diarreia ou constipação (intestino preso)
- Erupções na pele
- Dores ósseas e musculares
- Fadiga

Embora esteja aprovado pela ANVISA, ainda não é parte do ROL da ANS (planos de saúde) e CONITEC (SUS).

Os efeitos colaterais graves ou fatais incluem:

- Coágulos de sangue nos vasos sanguíneos (artérias e veias). Pacientes devem procurar ajuda médica urgente caso sintam dor ou pressão no peito, dor nos braços, pernas, costas, pescoço ou mandíbula, perda de fôlego, dormência ou fraqueza na lateral do corpo, inchaço nas pernas, dor de cabeça, forte dor no estômago, tontura, perda total ou diminuição da visão e/ou problema para falar
- Problemas cardíacos incluindo insuficiência cardíaca, batimentos cardíacos rápidos ou lentos, ataque cardíaco. Os médicos devem checar o coração do paciente antes e durante o tratamento com ponatinibe. Pacientes com risco

cardiovascular devem ser encaminhados para um cardiologista

- Procure ajuda médica imediatamente caso tenha algum dos seguintes sintomas: perda de fôlego, dor no peito, batimentos cardíacos irregulares, tontura ou desmaios

Problemas no fígado incluindo insuficiência hepática. Sintomas podem incluir amarelamento da pele ou da parte branca dos olhos, urina de cor escura, hemorragia ou contusões, perda de apetite e de sono.

Outros problemas graves podem incluir:

- Pressão alta
- Pancreatite (inflamação do pâncreas)
- Neuropatia (dano aos nervos nos braços, cérebro, mãos, pernas ou pés)
- Problemas sérios nos olhos que podem levar à cegueira ou a visão embaçada
- Retenção de líquido
- Hemorragia

### **Bosutinibe (Bosulif®)**

Bosutinibe é um inibidor da tirosina quinase de segunda geração aprovada pelo FDA em 2012 para o tratamento de adultos com LMC em qualquer uma das três fases que tenham desenvolvido resistência ou intolerância à terapia anterior. Esse medicamento só pode ser usado para tratar pacientes de LMC que o primeiro inibidor não esteja mais funcionando ou tenha causado efeitos colaterais graves.

Não está aprovado no Brasil.

Os efeitos colaterais desse medicamento incluem:

- Dor no estômago, diarreia, náusea e vômito
- Retenção de líquidos
- Erupções cutâneas
- Fadiga

Os efeitos colaterais mais graves incluem:

- Baixa contagem de células de sangue, levando a anemia, infecções e sangramentos
- Problemas no fígado



- Retenção de líquidos ao redor dos pulmões, coração e estômago
- Problemas nos rins

### **Resistência ao inibidor da tirosina quinase**

A “resposta ao tratamento” é um termo usado para descrever a melhora alcançada pelo paciente devido ao tratamento que ele está fazendo.

“Resistência ao medicamento” é o termo usado para descrever o motivo da doença não estar melhorando com o tratamento administrado.

A resistência ao medicamento acontece na LMC quando as células do câncer não respondem ao medicamento que está sendo usado para matá-las ou enfraquecê-las. Isto é, mesmo que o paciente esteja tomando o remédio, as células cancerígenas continuam crescendo.

“Resistência primária” é o termo que descreve a resistência a um medicamento que está sendo tomado pela primeira vez no tratamento. Esse tipo de resistência é mais rara em pacientes com LMC.

“Resistência secundária” é o tipo mais comum de resistência a um medicamento no paciente de LMC e acontece quando a célula cancerígena inicialmente responde ao tratamento mas depois para. Na LMC é comum por causa da mutação genética BCR-ABL. Essa mutação altera a forma da proteína BCR-ABL que pode afetar a ação bloqueadora dos inibidores da tirosina quinase, permitindo que as células cancerígenas cresçam novamente.

Às vezes, a resistência a um inibidor da tirosina quinase pode ser revertida ao aumentar a dose do medicamento ou ao trocar para outro inibidor. Um inibidor de tirosina quinase de segunda geração pode ser mais efetivo em tratar pacientes com mutações resistentes ao imatinibe. A análise da mutação do gene BCR-ABL é um teste que identifica as mutações no gene BCR-ABL que são responsáveis pela resistência ao inibidor da tirosina quinase. Essa informação pode ajudar um médico a decidir qual medicamento prescrever.

### **Interações medicamentosas**

Alguns medicamentos, suplementos de ervas e até comidas podem afetar o modo como um inibidor da tirosina quinase trabalha no corpo. Corticoides,

medicação anticonvulsiva, antiácidos e o suplemento erva de São João podem fazer alguns inibidores da tirosina quinase menos efetivos. Por outro lado, alguns antibióticos, medicamentos anti-fungos e produtos de toranja podem aumentar muito os níveis dos inibidores no sangue, tornando-o inseguro com efeitos colaterais sérios e até fatais. O paciente deve sempre dizer ao médico quais outros medicamentos, suplementos e vitaminas eles tomam para se ter certeza que é seguro tomar produtos com os inibidores. É importante perguntar ao médico sobre todas as comidas que devem ser evitadas.

### **Adesão ao inibidor de tirosina quinase**

É importante que os pacientes tomem o seu inibidor da tirosina quinase como prescrito pelo médico. Adesão a uma terapia oral significa que o paciente:

- Toma corretamente a dose do medicamento
- Toma o medicamento no horário correto
- Nunca esquece uma dose
- Nunca toma uma dose extra
- Não toma o medicamento com líquidos, comidas e outros medicamentos não autorizados

Na maioria dos casos, os inibidores da tirosina quinase conseguem controlar a LMC. Os pacientes não devem reduzir as doses para tentar diminuir os efeitos colaterais do medicamento. Deve-se falar ao médico qualquer efeito colateral sentido. Os médicos podem recomendar tratamento de suporte para ajudar os pacientes a lidarem com esses efeitos.

Os pacientes devem tomar a medicação como prescrita para conseguir a melhor resposta ao tratamento. A má adesão ao medicamento é o principal motivo por resposta inadequada ao tratamento. Assim, nunca pare de tomar o medicamento ou tome uma dose menor do que a indicada pelo médico.



**TABELA 1. Medicamentos usados para tratar a LMC aprovados no Brasil**

Nome genérico (marca)	Classe de medicamentos	Aprovado para
Mesilato de imatinibe (Glivec®)	Inibidor de tirosina quinase	1. Adultos e crianças recém-diagnosticados na fase crônica 2. Adultos nas fases crônica, acelerada ou blástica após a terapia com interferon-alfa não ter funcionado
Dasatinibe (Sprycel®)	Inibidor de tirosina quinase	1. Adultos recém- diagnosticados na fase crônica 2. Adultos com resistência ou intolerância à terapia anterior nas três fases
Nilotinibe (Tasigna®)	Inibidor de tirosina quinase	1. Adultos recém- diagnosticados na fase crônica 2. Adultos com resistência ou intolerância à terapia anterior nas fases crônica ou acelerada
Ponatinibe (Iclusig®)	Inibidor de tirosina quinase	1. Adultos com leucemia mieloide crônica (LMC) de fase crônica, de fase acelerada ou de fase blástica 2. Adultos resistentes ao dasatinibe ou nilotinibe.



**TABELA 1.1. Medicamentos usados para tratar a LMC NÃO aprovados no Brasil**

Nome genérico (marca)	Classe de medicamentos	Aprovado para
Bosutinibe (Bosulif®) (não é aprovado no Brasil)	Inibidor de tirosina quinase	Adultos nas fases crônica, acelerada ou blástica com resistência ou intolerância à terapia anterior
Ormacetaxina mepesuccinato (Synribo®) (não é aprovado no Brasil)	Inibidor de síntese proteica	Adultos nas fases crônica ou acelerada que não estejam mais respondendo ou não conseguiram tolerar dois ou mais inibidores de tirosina quinase

Os seguintes medicamentos eram usados como terapia inicial antes dos inibidores da tirosina quinase serem introduzidos. Alguns pacientes podem ter indicação destas medicações:

- Interferon-alfa (Roferon-A®, Intron A®)
- Interferon-alfa peguilhada
- Hidroxiureia (Hydrea®)
- Ciperabina (Cytosar-U®)
- Bussulfano (Myleran®)

## Quimioterapia

A quimioterapia normalmente é usada em pacientes na fase blástica como uma forma de fazer a LMC regredir à fase crônica. Às vezes, altas doses de quimioterapia são ministradas para preparar o paciente para um transplante alógênico de células-tronco.



Tratamento com  
quimioterapia

## Imunoterapia

A imunoterapia é um tipo de medicamento que estimula o sistema imunológico. O interferon é uma substância produzida naturalmente pelo sistema imunológico, mas também pode ser fabricada em laboratório. Ele reduz o crescimento e a divisão das células do câncer.

Antes da introdução dos inibidores da tirosina quinase, o interferon era considerado tratamento de primeira linha para pacientes que não podiam receber o transplante alógênico de células-tronco. Atualmente, essa terapia é menos usada para tratar LMC porque os inibidores da tirosina quinase são mais eficientes e causam menos efeitos colaterais. O interferon pode ser uma opção para alguns pacientes que não conseguem tolerar os efeitos colaterais dos inibidores ou mulheres grávidas.



O interferon pode causar efeitos colaterais significativos como:

- Problemas de concentração e memória
- Mudanças de humor
- Sintomas parecidos com gripe como dores no músculo, fadiga, febre, dor de cabeça, náusea, vômito e arrepios
- Baixa contagem de glóbulos brancos, vermelhos e plaquetas

Esses efeitos colaterais continuarão enquanto o paciente usar esse medicamento, mas com o tempo, podem ficar mais fáceis de serem tolerados. Muitos pacientes, entretanto, não conseguem lidar com esses efeitos colaterais todo dia e precisam descontinuar o tratamento.

### **Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH)**

O transplante alógênico de células tronco (infusão de células-tronco de um doador em um paciente) é uma opção para alguns pacientes de LMC. É o tratamento curativo para eles. Esse tipo de transplante, entretanto, pode causar sérios, ou até fatais, complicações e efeitos colaterais, e normalmente não é uma boa opção para pacientes mais velhos ou pacientes com outros problemas de saúde. Os resultados são muito semelhantes se o doador compatível for um parente ou uma pessoa sem parentesco.

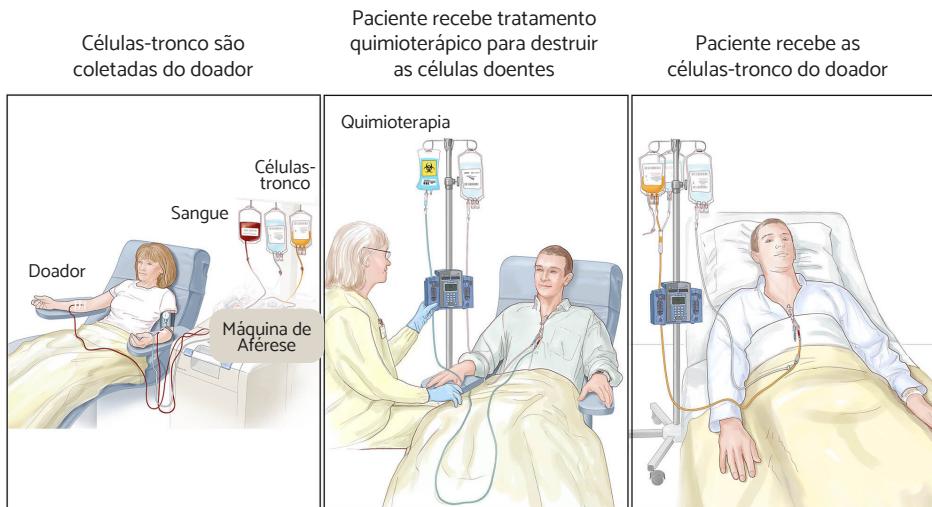


Imagem: [www.cancer.gov](http://www.cancer.gov) | Terese Winslow LLC



A opção pelo transplante alogênico é cada vez mais rara porque muitos pacientes têm uma resposta muito boa aos inibidores de tirosina quinase, controlando a doença por um longo período e preservando a qualidade de vida sem os sérios riscos do transplante.

O médico irá considerar muitos fatores importantes ao decidir se o transplante alogênico é a melhor escolha de tratamento para um paciente. Esses fatores incluem a idade do paciente, saúde em geral, a fase da LMC, a resposta a outros tratamentos e a disponibilidade de um doador compatível. O transplante é considerado no caso de pacientes que tenham resistência a, pelo menos, dois tipos de inibidores de tirosina quinase, para pacientes que a LMC esteja na fase acelerada ou blástica e para pacientes que sejam intolerantes a todos os tipos de inibidores de tirosina quinase.

O fator prognóstico mais importante para a sobrevida após o transplante é a fase da LMC. Aproximadamente 90% dos pacientes com LMC crônica estarão livres da doença por 5 anos. Já os pacientes com LMC acelerada, de 40 a 50% deles estarão livres da doença após 5 anos e, apenas 10 a 20% dos pacientes com LMC blástica estarão livres da doença após 5 anos.



# Tratando a LMC por fase

Cada fase da LMC requer um tipo diferente de tratamento.

## - Tratamento da LMC na fase crônica:

---

A terapia com inibidores da tirosina quinase é padrão para a LMC na fase crônica pois a resposta ao tratamento é boa por longos períodos de tempo. Três tipos de inibidores da tirosina quinase estão aprovados no Brasil para o tratamento primário para LMC fase crônica. Eles são:

- Imatinibe 400 mg uma vez ao dia
- Dasatinibe 100 mg uma vez ao dia
- Nilotinibe 300 mg duas vezes ao dia

Ao escolher um inibidor de primeira linha, os médicos devem considerar fatores como condições de saúde pré-existentes, idade, pontuação de risco, cronograma de dose e custo. Depois de iniciada a terapia, o médico irá monitorar o paciente para determinar quão bem ele está respondendo ao tratamento. Um paciente que estiver respondendo bem, continuará com o seu tratamento atual. Se o paciente não estiver correspondendo às expectativas, o médico precisará descobrir o porquê.

Uma análise de mutação genética deve ser realizada para investigar as mutações no gene BCR-ABL. O médico também analisará se o paciente está ou não aderindo ao plano de tratamento. Se o tratamento atual não estiver funcionando, existem várias outras opções. Elas incluem:

- Alertar aos pacientes que não estão tomando a medicação como prescrita sobre a importância da adesão consciente ao tratamento
- Aumentar a dose do medicamento (se possível)
- Trocar por outro inibidor da tirosina quinase. Por exemplo, trocar o imatinibe pelo dasatinibe ou nilotinibe.
- Tentar quimioterapia
- Avaliar se o transplante alogênico de células-tronco é uma opção



### **- Tratamento da LMC na fase acelerada:**

---

O objetivo de tratar a LMC na fase acelerada, assim como na fase crônica, é eliminar todas as células que contêm o gene BCR-ABL, levando à remissão. Se isso não for possível, o objetivo é fazer a doença regredir à fase crônica. Realizar o tratamento em um centro especializado, com médicos que tenham experiência em tratar essa patologia, é recomendado para pacientes que estejam na fase acelerada.

Na fase acelerada da LMC, as células do câncer normalmente adquirem novas mutações genéticas que podem fazer com que os tratamentos sejam menos efetivos. Os pacientes devem passar pela análise da mutação do gene BCR-ABL antes de começar o tratamento para determinar qual opção de tratamento é melhor.

As opções de tratamento para a fase acelerada da LMC dependem dos tratamentos anteriores do paciente. Se a LMC for diagnosticada na fase acelerada e o paciente ainda não tentou um inibidor de tirosina quinase, uma das opções é tentar essa terapia. Isso inclui:

- Tomar Imatinibe 600 mg uma vez ao dia, ou
- Tomar Dasatinibe 140 mg uma vez ao dia, ou
- Tomar Nilotinibe 400 mg duas vezes ao dia

Se a LMC passar da fase crônica para a fase acelerada durante o tratamento com a terapia de inibidor da tirosina quinase, o paciente pode tentar aumentar a dose inicial (se possível) trocar por outro inibidor que ainda não tenha sido tentado. Outras opções incluem:

- O inibidor ponatinibe para pacientes que não tenham respondido a dois ou mais inibidores ou que tenham a mutação T315I
- Transplante alogênico de células-tronco

Outra opção para pacientes com LMC acelerada é se submeter a um tratamento experimental, em estudo clínico - uma pesquisa feita por médicos para avaliar novos medicamentos ou novos usos para medicamentos já aprovados para outros casos. Estudos clínicos são um meio do paciente conseguir o mais novo tratamento para câncer. O objetivo da pesquisa clínica para LMC é melhorar o tratamento, melhorar a qualidade de vida e achar a cura. Os pacientes devem discutir com o médico os possíveis benefícios e riscos de participar em um ensaio clínico.



## **Tratamento da fase blástica:**

---

Pacientes com LMC blástica têm um número maior de blastos. A doença na fase blástica age como uma leucemia aguda, com uma contagem de células do sangue mais alta e sintomas mais graves. É recomendado que o paciente se trate em um local especializado, com médicos que tenham expertise com pacientes de LMC em fase blástica.

É preciso fazer dois importantes testes antes de iniciar o tratamento para a LMC blástica. O primeiro teste determina se a fase blástica envolve blastos mieloides ou linfoides. Esse exame é necessário porque o tipo de célula define o tratamento. O segundo teste, uma análise da mutação do gene BCR-ABL, procura por mutações na parte BCR-ABL do gene que produz a proteína BCR-ABL. Diferentes mutações podem fazer a proteína BCR-ABL mais ou menos resistente aos inibidores de tirosina quinase.

Uma opção para os pacientes com LMC blástica é receber o tratamento em um estudo clínico. Os pacientes devem discutir com o médico os benefícios e riscos de participar de um estudo clínico.

Outra opção de tratamento é receber os inibidores de tirosina quinase, com ou sem quimioterapia, e depois fazer o transplante alogênico de células-tronco. No geral, na fase blástica da LMC é preferível usar inibidores de segunda geração porque são mais potentes, como o ponatinibe, por exemplo. Mesmo respondendo à essa terapia, os pacientes podem precisar do transplante alogênico de células-tronco. O resultado do transplante alogênico de células-tronco tem mais chance de ser bem sucedido quando se consegue regredir da fase blástica para a fase crônica antes do transplante.



# Medindo a resposta ao tratamento

Após o início do tratamento o seu médico irá pedir, periodicamente, exames de sangue e medula óssea para determinar a sua resposta ao tratamento. Monitorar essa resposta é uma das estratégias chaves para administrar a LMC. Em geral, quanto melhor a resposta ao medicamento, mais tempo a doença ficará controlada. A tabela 2 mostra os diferentes tipos de respostas ao tratamento.

Existem três tipos de respostas: hematológica, citogenética e molecular.

- **Resposta hematológica** - essa resposta é classificada como “parcial” ou “completa” dependendo dos resultados dos hemogramas. Esse exame mede a quantidade de glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas no sangue.

**Resposta hematológica parcial** - os valores de cada tipo de células do sangue começam a voltar ao normal

**Resposta hematológica completa** - os valores das células do sangue voltam ao normal

A maioria dos pacientes sob tratamento com os inibidores de tirosina quinase tem uma resposta hematológica completa dentro de três meses desde o começo do tratamento.

- **Resposta citogenética** – avalia o número de células na medula óssea que contém o cromossomo Ph. Tanto o teste citogenético quanto o FISH podem ser usados para fazer essa medição.

**Resposta citogenética completa** - nenhuma célula com o cromossomo Ph é detectada na medula óssea

**Resposta citogenética parcial** - o cromossomo Ph é achado em 1 a 35% das células

**Resposta citogenética maior** - o cromossomo Ph é achado em mais de 35% das células da medula óssea.

A citogenética da medula óssea é avaliada na consulta de acompanhamento de 3 e de 6 meses para verificar a resposta do paciente ao tratamento se o PCR não estiver disponível.



**- Resposta molecular** - a resposta molecular avalia a diminuição na quantidade de células com o gene BCR-ABL. O teste PCR conta o número de células no sangue periférico que contém o gene BCR-ABL. A resposta molecular inicial do paciente ao tratamento é importante para prever o resultado e para determinar as futuras opções de tratamento.

**- Resposta molecular precoce** - quando o nível do gene BCR-ABL é menor do que 10% no 3º e no 6º mês após o início do tratamento, significa que menos de 10% das células (10 a cada 100 células) têm o gene BCR-ABL

**- Resposta molecular maior** - quando o nível do gene BCR-ABL é menor do que 0,1%, significa que 1 a cada 1.000 células têm o gene BCR-ABL, conhecido como “redução de 3 logs”.

**- Resposta molecular completa** - quando nenhuma célula tem o gene BCR-ABL, também conhecido como “resposta molecular profunda”.

**- Escala internacional** - é uma escala padrão para medir os resultados do teste PCR, isto é, medir o número de células que têm o gene BCR-ABL e determinar quão bem o tratamento está funcionando. A Escala Internacional define a linha de base padrão como BCR-ABL 100%. Uma redução de log indica que o nível de BCR-ABL diminuiu uma certa quantidade a partir da linha de base padrão.

- Redução de 1 log indica que o nível do BCR-ABL diminuiu 10 vezes abaixo da linha de base padrão. Isso significa que 10% das células (10 a cada 100 células) têm o gene BCR-ABL, também conhecido como “BCR-ABL 10%”. Essa redução é equivalente a resposta molecular precoce.

- Redução de 2 log significa que o nível de BCR-ABL diminui 100 vezes abaixo da linha padrão. Isso significa que 1% das células (1 a cada 100 células) têm o gene BCR-ABL, também conhecido como “BCR-ABL 1%”.

- Redução de 3 log significa que BCR-ABL diminuiu 1.000 vezes abaixo da linha padrão. Isso significa que 0,1% das células (1 a cada 1.000 células) têm o gene BCR-ABL, também conhecido como “resposta molecular maior”.

- Redução de 4,5 log significa que 0,0032% das células têm o gene BCR-ABL. Redução de 4,5 log é chamado de “resposta molecular completa” ou “resposta molecular profunda”. Alcançar a resposta molecular profunda é um sinal de que a

doença está em remissão. Pacientes que alcançam e mantêm a resposta molecular profunda por um período significativo de tempo podem ser considerados como candidatos para descontinuar o medicamento em um estudo clínico.

O teste de PCR pode não estar padronizado entre os laboratórios, uma vez que estes estabelecem seus próprios padrões. Consequentemente, uma mesma amostra pode apresentar resultados diferentes se analisada em laboratórios distintos. Assim, para obter resultados mais consistentes, é melhor fazer os testes sempre no mesmo lugar. Isso ajudará os pacientes e a sua equipe de saúde a monitorarem com mais eficácia as respostas ao tratamento.

É recomendado realizar o teste de PCR a cada três meses nos dois primeiros anos. Após dois anos, se o paciente estiver apresentando uma resposta ao tratamento satisfatória , o teste poderá ser feito a cada três ou seis meses.



# Análise da mutação do gene BCR-ABL

Algumas vezes, ocorrem mutações no gene BCR-ABL que produz a proteína BCR-ABL. Essas mutações alteram a forma da proteína BCR-ABL, podendo afetar como os inibidores de tirosina quinase ligam-se à proteína BCR-ABL para bloquear os sinais de crescimento.

A análise da mutação genética BCR-ABL é um teste que procura por mutações nesse gene que podem fazer com que certos inibidores de tirosina quinase parem de funcionar. O teste da mutação do gene BCR-ABL deve ser realizado em caso de:

- Resposta inadequada a terapia inicial com inibidores de tirosina quinase
- Falha em cumprir a meta do tratamento
- Perda de resposta hematológica, citogenética, aumento de 1 log nos níveis de BCR-ABL ou a perda da resposta molecular maior
- Progressão para a fase acelerada ou blástica

Uma análise de mutação não precisa ser feita em pacientes que estejam trocando de medicamento devido a efeitos colaterais.



**Tabela 2 - resposta ao tratamento**

<b>Tipo de resposta</b>	<b>Fatores</b>	<b>Testes usados para medir a resposta</b>
Hematológica (resposta hematológica completa)	Contagem de glóbulos sanguíneos voltam ao normal Nenhum blasto no sangue periférico Nenhum sinal ou sintoma da doença - baço volta ao tamanho normal	Hemograma completo com diferencial
Citogenética		Citogenética da medula óssea ou FISH
Resposta citogenética completa	Cromossomo Ph não detectado	
Resposta citogenética parcial	1% a 35% das células tem cromossomo Ph	
Resposta citogenética maior	0% a 35% das células tem cromossomo Ph	
Resposta citogenética menor	Mais de 35% das células tem cromossomo Ph	
Molecular	Nenhum gene BCR-ABL detectável	PCR usando a escala internacional
Resposta molecular completa	Redução de, pelo menos, 1 log nos níveis BCR-ABL	
Resposta molecular maior		



Para as pessoas que sofreram uma perda de resposta ao inibidor de tirosina quinase, ou para aqueles que não alcançaram a resposta esperada dentro de um período de tempo, as opções mais comuns são trocar de inibidor ou participar de um estudo clínico.

Cada paciente responde de forma diferente à terapia de LMC. Estas diretrizes gerais para a terapia medicamentosa da LMC estão disponíveis on-line através da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) e da European Leukemia Net (ELN). A resposta de um indivíduo ao tratamento é comparada com os seus próprios resultados do começo da terapia, chamado de resultados de “linha de base”. Portanto, se uma pessoa tem uma alta contagem de glóbulos brancos no início da terapia, uma “resposta hematológica completa e uma melhora citogenética” podem demorar mais de três meses após o início da terapia. Uma resposta molecular completa é ótima, mas apenas alguns pacientes conseguem atingi-la. Mesmo sem uma resposta molecular completa, a LMC pode ser controlada através dos medicamentos.

## Crianças e jovens adultos com LMC

Uma pequena porcentagem dos pacientes diagnosticados com LMC são crianças e jovens adultos. A LMC representa cerca de 3% das leucemias em pediatria. Como a LMC é rara em crianças, existem poucos estudos pediátricos avaliando o uso dos inibidores de tirosina quinase em crianças. Consequentemente, o tratamento em crianças com LMC não é padronizado. Muitas vezes é seguido o guia desenvolvido para adultos, apesar de existirem diferenças entre a LMC em pediatria e a em adultos em termos de apresentação e progressão. Crianças com LMC devem ser tratadas por médicos que sejam especializados em tratar crianças com câncer no sangue.

Embora não existam muitos estudos focados no tratamento de pacientes pediátricos com LMC, existe uma evidência de que o imatinibe pode desacelerar o crescimento do câncer, especialmente em crianças que são tratadas antes de alcançarem a puberdade. Outros efeitos colaterais raros do imatinibe visto em adultos, como cardiotoxicidade e disfunção da tireoide, parecem ser extremamente raros em crianças. Como crianças com LMC podem receber os inibidores de tirosina quinase por muito mais tempo que os adultos, e durante a

fase de crescimento, o cuidado de acompanhamento é muito importante. Além de testar as respostas dos pacientes pediátricos à terapia, os médicos também devem monitorar:

- Altura e peso
- Puberdade: os médicos devem encaminhar os pacientes a um endocrinologista se ocorrer um atraso na puberdade
- Funções da tireoide
- Coração: pacientes devem fazer um eletrocardiograma anualmente

Má aderência à terapia, particularmente em adolescentes e jovens adultos, é uma preocupação adicional. Com os inibidores tomados via oral, é importante seguir as indicações dadas pelo médico e continuar tomando a medicação pelo tempo prescrito. A não-adesão aos inibidores tem o potencial de fazer com que o tratamento não funcione.

Levando em consideração as possíveis preocupações do tratamento dos inibidores de tirosina quinase ao longo da vida, pesquisadores estão estudando parar os inibidores depois de um período de resposta molecular profunda. Atualmente, há informações limitadas sobre os resultados a longo prazo dos pacientes com LMC após terem parado de tomar imatinibe. A dosagem intermitente dos inibidores é uma outra possibilidade de tratamento para reduzir os efeitos colaterais a longo prazo nos pacientes pediátricos de LMC, mas mais estudos precisam ser feitos para avaliar essa estratégia. Como não houve ensaios clínicos comparando o transplante de células-tronco e o imatinibe em crianças devido ao pequeno número de pacientes pediátricos, a decisão sobre como tratar LMC varia de caso para caso. O transplante de células-tronco deve ser avaliado devido às complicações associadas com o uso vitalício dos inibidores.

Converse com o médico do seu filho sobre o melhor tratamento para ele e discuta qualquer preocupação a respeito dos riscos das terapias. É importante que seu filho seja atendido por um médico especialista em leucemia pediátrica.



## Fertilidade, gravidez e os inibidores de tirosina quinase

Pacientes que estejam em idade fértil (ou pais de crianças com câncer) devem pedir a equipe de saúde para explicarem como o tratamento pode afetar a capacidade de ter filhos. Pacientes com LMC que irão tomar os inibidores devem discutir a preservação da fertilidade com o seu médico antes de começar a tomar o medicamento.

Um crescente número de pacientes com LMC em idade fértil estão vivendo com uma remissão estável e considerando ter filhos durante o tratamento com os inibidores. Pacientes homens devem considerar avaliar a fertilidade antes de conceber um filho. E, antes do tratamento, o homem pode querer considerar criopreservação (banco de esperma). Dependendo do inibidor, o médico pode recomendar descontinuar o medicamento de 3 a 4 semanas antes da concepção. Crianças nascidas de homens que tomam imatinibe no momento da concepção não correm o risco de transmitir anormalidades de Ph aos seus filhos.



Para mulheres que queiram engravidar, essas questões são mais complexas e os dados são limitados. Sabe-se que o imatinibe, dasatinibe e nilotinibe causam toxicidades embrionárias ou fetais em estudos com animais. Em alguns casos, pacientes mulheres que estão tomando os inibidores no momento da concepção tiveram um aborto espontâneo ou os bebês nasceram com anormalidades congênitas. A paciente deve se consultar com o seu hematologista, assim como com um obstetra de alto risco, para discutir os potenciais riscos de descontinuar a terapia com o inibidor durante a gravidez contra os potenciais riscos que o medicamento pode causar para o feto se o tratamento não for pausado.

Uma opção é descontinuar o inibidor durante a gravidez. Os médicos podem aconselhar a paciente a engravidar quando sua resposta ao tratamento for a mais profunda possível, pelo menos uma resposta molecular maior. A paciente pararia a terapia antes da concepção e durante a gravidez e voltaria a tomar o medicamento logo após o nascimento do filho. Durante a gravidez, é preciso monitorar de perto o sangue da paciente para procurar sinais de progressão da doença. Essa opção só deve ser feita sob observação constante do hematologista e de um obstetra.

Atualmente, nenhuma informação sugere que tanto o imatinibe quanto qualquer outro medicamento inibidor pode ser seguramente tornado durante a gravidez. Recomendações atuais incluem aconselhamento para que os possíveis pais entendam:

- Risco de recaída para as mães que param o tratamento durante a gravidez
- Risco de anormalidades congênitas para os bebês expostos aos inibidores durante a gravidez
- Que os bebês não podem ser amamentados se a mãe estiver usando inibidores
- Opções de tratamento, tanto durante quanto depois da gravidez



# Pesquisa e estudo clínico

Os pacientes com LMC podem participar de estudos clínicos. Esses estudos testam novos medicamentos e tratamentos antes de eles serem aprovados pelas agências regulatórias como tratamento padrão.

Todo novo medicamento ou regime de tratamento passa por uma série de testes chamados “estudos clínicos” antes de começarem a fazer parte da terapia padrão. Os estudos clínicos são cuidadosamente montados e revisados por clínicos especialistas e pesquisadores para garantir tanta segurança e precisão científica quanto possível. Participação em um estudo clínico cuidadosamente conduzido pode ser a melhor opção de tratamento disponível. A participação de pacientes em estudos clínicos feitos no passado resultou em terapias usadas hoje em dia.



Estudos clínicos são desenhados para serem precisos e muito seguros. Existem estudos clínicos para pacientes recém-diagnosticados, para pacientes com LMC em fase avançada, e para pacientes que são intolerantes ou que tenham resistência ao seu medicamento atual. Às vezes, o estudo clínico é uma grande promessa para aumentar as taxas de remissão da LMC e para achar a cura.

- Abordagens de pesquisa - os objetivos atuais das pesquisas com LMC são para:
  - Desenvolver terapias verdadeiramente curativas
  - Terapias que funcionem quando outras não tiverem dado certo
  - Diminuir os efeitos colaterais do tratamento

As seguintes abordagens estão sob estudo clínico para o tratamento de pacientes de LMC.

## **Melhorar os tratamentos atuais**

Apesar dos ótimos resultados da terapia com os inibidores na LMC crônica, muitos estudos estão buscando um resultado ainda melhor. A pesquisa inclui:

- Determinar quais pacientes devem receber quais tipos de inibidores de tirosina quinase como terapia inicial
- Estabelecer qual é o melhor momento para trocar o tratamento inicial para o de segunda linha
- Descobrir se as respostas profundas são alcançadas quando outros agentes são adicionados aos inibidores
- Prevenir e/ou prever efeitos colaterais a longo prazo dos inibidores
- Determinar quais pacientes podem, com sucesso, descontinuar os inibidores

## **Terapias com novas drogas**

Os inibidores de tirosina quinase tratam a LMC ao atacar a proteína BCR-ABL que coordena o crescimento das células de leucemia. É comum, entretanto, os pacientes de LMC não responderem total ou parcialmente ou tornarem-se resistentes a esses medicamentos. ABLOO1 é um medicamento experimental projetado para desativar a proteína BCR-ABL. Atualmente, os tratamentos com inibidores atacam a proteína BCR-ABL, mas o ABLOO1 tem como alvo um lugar diferente da proteína. Pesquisadores também estão estudando o medicamento rebastinibe. Rebastinibe é um novo inibidor que também é desenvolvido para superar a resistência ao imatinibe, ligando-se a um local diferente da proteína BCR-ABL. Rebastinibe pode funcionar contra mutações, incluindo a T315I.

## **Estratégias de erradicação da doença**

Mesmo depois de parecer que a LMC foi tratada com sucesso, um número muito pequeno de células-tronco da leucemia pode continuar no sangue e na medula óssea do paciente. Essa condição é chamada de “doença residual mínima”. Essas células-tronco parecem ser resistentes à terapia com os inibidores. Isto levou a criação de estratégias destinadas a direcionar as vias de sinalização de células-tronco que estão envolvidas na sobrevida das células. Pesquisadores estão tentando obter uma melhor compreensão dos mecanismos que levam à sobrevida das células-tronco leucêmicas de LMC. Uma das áreas de pesquisa envolve inibidores de uma proteína chamada “smoothened” (SMO). É esperado que os inibidores tenham como alvo a



proteína SMO achada nas células-tronco da LMC enquanto pouparam as células saudáveis do sangue. Alguns outros caminhos são estudados e existem esforços contínuos para avaliar a sua importância para pacientes com LMC.

### **Estudos de descontinuação dos inibidores de tirosina quinase**

O tratamento da LMC com os inibidores tem avançado a um ponto onde muitos pacientes alcançam níveis muito baixos ou indetectáveis do gene BCR-ABL no sangue. Pesquisadores estão estudando se alguns pacientes com resposta molecular profunda podem, com segurança, descontinuar o tratamento e ter uma remissão. Em um estudo clínico, aproximadamente 40% dos pacientes que alcançaram uma resposta molecular completa por pelo menos 2 anos estavam aptos a parar o tratamento com os inibidores sem uma recaída. Além disso, aqueles que tiveram uma recaída conseguiram restaurar a remissão ao retomar a sua terapia com os inibidores. Atualmente, descontinuar a terapia dos inibidores deve ser feita apenas dentro de estudos clínicos.

### **Terapia de vacina**

Várias formas de terapia com vacinas são estudadas para verificar se elas podem reduzir ou eliminar as células de leucemia remanescentes no paciente com LMC. Os inibidores de tirosina quinase destroem a maioria das células leucêmicas no corpo, mas, na maioria dos pacientes, algumas células cancerosas ainda permanecem. Essas células podem causar uma recaída, especialmente se a terapia dos inibidores for parada. Pesquisadores tentam achar maneiras de ajudar o sistema imunológico a reconhecer a diferença entre as células normais e as de LMC para que o organismo possa atacar as células que restaram após os inibidores de tirosina quinase.



## **Transplante de células-tronco com intensidade reduzida**

Uma forma modificada do transplante alógênico é conhecido como transplante alógênico de células-tronco com “intensidade reduzida” ou “não mieloablativo”. Ele pode ser uma opção para pacientes que não responderam aos outros tratamentos. Um paciente que está sendo preparado para um transplante de intensidade reduzida recebe doses menores de quimioterapia e/ou radioterapia na preparação para o transplante, comparado com as doses dadas aos pacientes que fazem o transplante alógênico comum. Os medicamentos imunossupressores são usados para prevenir que o corpo do paciente rejeite a doação das células-tronco do doador. As células do sistema imunológico do doador podem atacar as células da LMC do paciente (chamado “efeito transplante versus tumor”).

A teoria que é testada com o transplante de intensidade reduzida é que ao realizar procedimentos menos tóxicos antes do transplante, o corpo fica mais apto a resistir ao transplante, porém ainda com o efeito desejado “transplante versus tumor”.

Outros medicamentos estão sendo testados em estudos clínicos para aumentar o efeito enxerto versus leucemia do transplante de células-tronco e reduzir os riscos de doença do enxerto contra o hospedeiro.



# Cuidado de acompanhamento

Os cuidados de acompanhamento da LMC variam de paciente para paciente.

Pacientes com LMC:

- Precisam de controle médico regular para avaliar sua saúde, contagem de células do câncer, analisar a resposta molecular ao tratamento usando o exame PCR e, possivelmente, exames de medula óssea
- Devem receber certas vacinas, incluindo para gripe e pneumonia pneumocócica. As vacinas antipneumocócicas para adultos são a vacina pneumocócica polissacarídica 23 valente (PPSV23) e a vacina pneumocócica conjugada 13 valente (PCV13). Vacinas com organismos vivos ou com cargas virais altas, como a de herpes, não devem ser administradas. Seu médico pode te dar mais informação.
- Precisam guardar os registros e notas do tratamento, como:
  - Nome do médico e informações de contato
  - Histórico médico
  - Diagnóstico da LMC
  - Cópias do relatório de patologias
  - Todos os tratamentos
  - Nome dos medicamentos tomados
  - Informações sobre transplante
  - Qualquer outra informação importante



# Equipe multiprofissional

A confiança na equipe de saúde pode auxiliar no sucesso do tratamento, por isso, é muito importante que o paciente, seus familiares e toda a equipe estejam integrados. A equipe de saúde deve incluir:

- Médicos especialistas (hematologistas e oncologistas)
- Enfermeiros
- Nutricionistas
- Dentistas
- Terapeutas ocupacionais
- Fisioterapeutas
- Assistentes sociais
- Psicólogos



Equipe de saúde



# O que você deve perguntar ao seu médico?

Converse com o médico sobre a leucemia e como ele planeja tratá-la. Isto lhe ajudará a saber mais sobre a doença e o tratamento, além de deixá-lo mais envolvido e seguro para tomar decisões. Algumas perguntas para fazer ao seu médico são:

- O que mostram os testes sanguíneos e de medula óssea? Como esses resultados se comparam com o “normal”?
- Quando precisarei fazer estes exames novamente?
- Que tipo de tratamento será necessário?
- Existem diferentes tratamentos para meu caso?
- O tratamento será coberto pelo meu plano de saúde ou pelo SUS?
- Que efeitos colaterais posso esperar do tratamento?
- O que pode ser feito para lidar com esses efeitos colaterais?
- Com que frequência e por quanto tempo necessitarei acompanhamento médico?
- Precisarei alterar minha rotina ou evitar alguma atividade?
- Quantos pacientes com LMC você atende?
- Existe algum estudo clínico em andamento em que eu possa ser incluído?
- Quais as perspectivas após o tratamento?

Pode ser útil anotar as respostas às suas perguntas e revê-las depois. Você pode levar um membro da família ou um amigo à consulta médica, que poderá ouvir, fazer anotações e oferecer apoio. Os pacientes, bem como seus familiares, que não estiverem seguros sobre o tratamento, podem querer ouvir uma segunda opinião médica.

Além disso, é importante que pacientes com leucemia conversem com seus familiares e amigos sobre como se sentem.



# Lidando com as emoções

O diagnóstico de leucemia pode gerar sentimentos como apreensão, desânimo e não aceitação. Por isso, é extremamente importante que o paciente e seus familiares busquem apoio externo e mantenham-se esclarecidos e em contato com profissionais que possam apoiá-los nesse momento vulnerável.

## Busque apoio emocional com:

- Família e amigos
- Psicólogos, que são profissionais especializados na área
- Espiritualidade
- Bons livros e filmes

A psico-oncologia, uma especialidade dentro da Psicologia da Saúde, representa a área de interface entre a Psicologia e a Oncologia e atua justamente nas necessidades destes pacientes. **São diversos os momentos em que este profissional pode ajudar:**

- Suporte emocional diante do diagnóstico
- Suporte emocional durante o tratamento

O apoio psicológico também deve acontecer frente à impossibilidade de cura e a convivência com a doença crônica, que muitas vezes requer adaptabilidade a uma nova realidade.

# Direitos do paciente

“A saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação”. Art. 196, Constituição Federal Brasileira.

São diversos os direitos, como auxílio-doença, aposentadoria, saque do FGTS, por exemplo. Acesse [www.abrale.org.br](http://www.abrale.org.br) e veja a lista completa.



Realização:



# TODOS JUNTOS CONTRA OCÂNCER



/abrale



@abraleoficial



@abraleoficial



Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia



**www.abrale.org.br**

abrale@abrale.org.br

0800 773 9973