



SUSCETIBILIDADE GENÉTICA TERAPÊUTICA EM PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE: ATUALIZAÇÃO

MARCUS GRIMALDI; VIVIANNE GALANTE; MARCO ORSINI

RESUMO

O presente trabalho identificou por meio de artigos publicados no período de 2019 a 2023, os tratamentos utilizados na Leucemia Mielóide Aguda (LMA), destacando os achados relevantes e suas limitações acerca das alterações fisiológicas. Trata-se de uma revisão de literatura da LMA, com foco nos mecanismos genéticos e os tratamentos atualmente utilizados no enfrentamento à neoplasia maligna hematopoiética. Essa revisão literária é imprescindível para compreender avanços recentes, identificar lacunas no conhecimento e embasar pesquisas futuras, contribuindo para avanços no diagnóstico e tratamento dessa patologia hematológica. O levantamento foi baseado em 15 artigos selecionados que abordam sobre tratamento e prognóstico por grupos de idade, tratamento farmacológico e sobrevida de pacientes em tratamento, tal como seu polimorfismo genético, dos quais foram incluídos 4 artigos. É fundamental destacar que há diversas terapias direcionadas a vias metabólicas específicas. Entende-se, diante desse contexto que a LMA é uma doença heterogênea e multifatorial com diferentes subtipos genéticos e a análise do perfil genético do paciente é fundamental para determinar o tratamento mais apropriado, pois algumas mutações genéticas podem tornar o paciente mais sensível a certos medicamentos, enquanto outras podem indicar a necessidade de terapias específicas direcionadas. A terapia-alvo na leucemia mielóide, focando em anormalidades genéticas específicas, é inovadora e eficaz, notadamente em leucemia mielóides com BCR-ABL. Diferenciando-se da quimioterapia, os inibidores de tirosina quinase (TKIs) exemplificam essa abordagem personalizada, dependente de testes genéticos. Destaque para a Midostaurina, inibidor de FLT3, na LMA, melhorando sobrevida e prevenindo recidivas. Os inibidores de IDH e BCL-2, como enasidenib, ivosidenib e Venetoclax, mostram eficácia em mutações específicas, enquanto estratégias combinadas, como o Gemtuzumab Ozogamicina (GO), aprimoram respostas terapêuticas. Desafios persistem, principalmente na resistência aos inibidores de FLT3. A medicina personalizada traz esperança, especialmente em crianças, embora adultos enfrentam obstáculos na busca por tratamentos mais eficazes e menos tóxicos, como também, os idosos. Conclui-se que os tratamentos empregados no combate a LMA devem ser categoricamente analisados, com tendência à individualização, pois depende do estado clínico do paciente, do perfil genético e da resposta terapêutica.

Palavras-chave: leucemia mielóide aguda; leucemia mielóide crônica; terapia celular; terapia genética; inibidores enzimáticos

1 INTRODUÇÃO

A leucemia mieloide, caracterizada pela proliferação anormal de células neoplásicas na medula óssea, apresenta subtipos como a leucemia mieloide aguda (LMA) e a leucemia mieloide crônica (LMC). A incidência aumenta com a idade, sendo a 13ª entre os cânceres mais comuns globalmente (INCA, 2019). A LMA é subdividida em sete subtipos, diagnosticada pela presença de blastos mielóides na medula óssea ou sangue periférico. O tratamento principal envolve quimioterapia,

podendo incluir terapias-alvo como o imatinibe (DiNardo & Wei, 2020). O prognóstico desafiador motiva a busca por novos tratamentos, incluindo inibidores como midostaurina e gilteritinib, além de agentes como venetoclax. O presente estudo visa analisar propostas terapêuticas recentes para melhorar o prognóstico e a qualidade de vida em pacientes com leucemia, considerando crianças e adultos.

2 MATERIAL E MÉTODOS

O trabalho destaca-se como uma pesquisa baseada em revisão bibliográfica, construindo a fundamentação teórica ao longo do desenvolvimento. A revisão de literatura desempenha papel crucial ao contextualizar as problemáticas da pesquisa, identificar lacunas no conhecimento e fundamentar teoricamente o estudo (Dorsa, 2020). Realizadas em bases nacionais e internacionais, as buscas resultaram em 30 artigos, utilizando termos específicos. Os critérios de elegibilidade incluíram o período de 2019 a 2023, nos idiomas português, inglês e espanhol. A pesquisa ocorreu de agosto a outubro de 2023, utilizando descritores como "leucemia mieloide aguda", "suscetibilidade genética", "diagnóstico" e "terapia". A elegibilidade considerou artigos gratuitos, integrais e alinhados ao tema proposto. Após filtros, 15 artigos foram selecionados, excluindo duplicatas e trabalhos não pertinentes. A leitura criteriosa resultou na exclusão de 11 artigos, consolidando quatro para a revisão.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A terapia-alvo na leucemia mieloide é inovadora, visando anormalidades genéticas específicas e proporcionando tratamento mais direcionado. Inibidores de tirosina quinase (TKIs), como o imatinibe, são notáveis, especialmente em LMC. Para LMA, terapias direcionadas focam em mutações específicas, como FLT3, IDH1 e IDH2, com medicamentos como a Midostaurina e inibidores de IDH, resultando em tratamentos mais precisos e menos tóxicos (Shallis et al., 2021). A resistência aos inibidores de FLT3 é um desafio persistente, exigindo a exploração de opções terapêuticas adicionais. O Gemtuzumab Ozogamicina (GO) e inibidores de BCL-2, como o Venetoclax, representam abordagens promissoras em LMA, proporcionando melhorias nas respostas terapêuticas (Padmakumar et al., 2021).

Os desfechos terapêuticos na Leucemia Mielóide variam notavelmente entre crianças e adultos. Em crianças, a LMA é uma ocorrência relativamente rara, resultando geralmente em resultados mais favoráveis do que em adultos. Tratamentos intensivos, incluindo quimioterapia e transplante de medula óssea, frequentemente levam a taxas elevadas de remissão e cura, permitindo que muitas crianças alcancem remissões de longa duração e qualidade de vida excelente após o tratamento (Elgarten & Aplenc, 2020).

No caso de adultos, os resultados terapêuticos na LMA geralmente são menos promissores. A doença costuma ser mais agressiva e as recidivas são mais frequentes. Adultos podem também enfrentar dificuldades com terapias intensivas devido à sua saúde geral e comorbidades. As opções de tratamento são mais limitadas em adultos, resultando em menor probabilidade de cura em comparação às crianças (Minciacchi et al., 2021). No entanto, terapias direcionadas, como inibidores de FLT3 ou IDH, estão trazendo esperança ao melhorar as respostas terapêuticas em subgrupos específicos de pacientes (Kayser & Levis, 2021).

É relevante destacar que a medicina personalizada, baseada no perfil genético individual, está desempenhando um papel cada vez mais significativo no tratamento de adultos com LMA, abrindo caminho para resultados terapêuticos aprimorados (Cohen et al., 2021). No entanto, ainda existem obstáculos a serem superados na busca por tratamentos mais eficazes e menos tóxicos para essa doença em todas as faixas etárias.

4 CONCLUSÃO

Com base nos resultados deste estudo, fica evidente que as abordagens para o tratamento da

LMA combinadas com a quimioterapia devem ser cuidadosamente avaliadas, considerando o estado clínico do paciente, seu perfil genético e a monitorização da resposta ao tratamento. É essencial ponderar as vantagens e desvantagens dos medicamentos mencionados em crianças e adultos. Além disso, esta análise revela a necessidade de uma abordagem mais abrangente e aprofundada desse tema, dada a complexidade e a natureza multifatorial das doenças hematológicas relacionadas, destacando a importância da pesquisa contínua para esclarecer questões ainda não resolvidas. Portanto, um comprometimento constante com o avanço da pesquisa científica nesse campo é crucial, com o objetivo de fazer novas descobertas que possam proporcionar maior conforto e melhor qualidade de vida aos pacientes afetados por essas neoplasias hematológicas malignas.

REFERÊNCIAS

COHEN, P., CROSS, D., et al. Kinase drug discovery 20 years after imatinib: progress and future directions. **Nat Rev Drug Discov.** 2021 Jul;20(7):551-569.

DiNARDO, C., WEI A.H. How I treat acute myeloid leukemia in the era of new drugs. *Blood.* 2020 Jan 9;135(2):85-96.

DORSA, A.C. O papel da revisão de literatura na escrita de artigos científicos. Equipe Editorial. (2020). Editorial. *Interações (Campo Grande)*, 21(4), 681–684.

ELGARTEN, C.W., APLENC R. Pediatric acute myeloid leukemia: updates on biology, risk stratification, and therapy. **Curr Opin Pediatr.** 2020 Feb;32(1):57-66.

INCA (Instituto Nacional de Câncer), 2019.
<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/sintese-de-resultados-e-comentarios>, obtido em 19/11/2023.

KAYSER, S., LEVIS M.J. Updates on targeted therapies for acute myeloid leukaemia. **Br J Haematol.** Jan;196(2):316-328, 2022.

MINCIACCHI, V.R., KUMAR R., et al. Chronic Myeloid Leukemia: A Model Disease of the Past, Present and Future. **Cells.** Jan 10;10(1):117, 2021.

PADMAKUMAR, D., CHANDRAPRABHA, V.R., et al. A concise review on the molecular genetics of acute myeloid leukemia. **Leuk Res.** Dec 11;10:6727, 2021.

SHALLIS, R.M., WANG R., et al. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. **Blood Rev.** Jul; 36:70-87, 2019.