



ASPECTOS ETIOLÓGICOS, FISIOPATOLÓGICOS, DIAGNÓSTICOS E TERAPÊUTICOS DA LEUCEMIA MIELOIDE E LINFOCÍTICA CRÔNICA - UM ESTUDO INTEGRATIVO

**RENATO ARTHUR FRANCO RODRIGUES; LILIANE CAVALCANTE DA SILVA;
RAQUEL QUEIROZ E SILVA; LETÍCIA ANDRADE CORREIA; ISABELA MACHADO
RIOS**

RESUMO

A leucemia representa um grupo de doenças hematológicas caracterizadas pela proliferação descontrolada de células sanguíneas. O objetivo do presente estudo foi abordar as etiologias, fisiopatologia, fatores de risco, epidemiologia, formas de diagnóstico e o tratamento da Leucemia Mieloide Crônica (LMC) e Leucemia Linfocítica Crônica (LLC). O estudo foi realizado através de revisão bibliográfica do tipo integrativa em bases de dados no período entre 2005 e 2025. A etiologia da LMC está diretamente relacionada a uma alteração genética específica que ocorre durante a divisão celular, enquanto que a etiologia da LLC ainda não é completamente conhecida. Enquanto a LMC é uma doença mieloproliferativa com três fases bem definidas (crônica, acelerada e blástica), a LLC caracteriza-se por uma evolução geralmente mais lenta, com acúmulo progressivo de linfócitos. Para o diagnóstico da LMC, diversos exames laboratoriais são solicitados, sendo o hemograma o principal exame. Além desses exames, são utilizadas análises citogenéticas e moleculares para identificar as translocações e quantificar o número de cópias do oncogene BCR-ABL. Já para a LLC, busca-se no hemograma evidenciar uma possível linfocitose, com morfologia característica de células leucêmicas. Posteriormente, deve haver a confirmação da linhagem e do nível de maturação destas células, o que é feito mediante a imunofenotipagem por citometria de fluxo. Atualmente, o principal tratamento para o controle da LMC é a administração de inibidores de tirosina quinase, com destaque para o mesilato de imatinibe. Esse medicamento inibe especificamente a tirosina quinase BCR-ABL. Em relação à LLC, os principais medicamentos de escolha são o ibrutinibe e o acalabrutinibe, que são inibidores orais da tirosina quinase de Bruton (Btk). É comum a utilização de anticorpos monoclonais, como o obinutuzumabe, associados a esses inibidores orais. É preciso avançar na investigação dos fatores causais e dos fatores de risco dessas doenças, especialmente em relação à LLC, já que é uma condição mais prevalente do que a LMC. Além disso, é importante conscientizar a população acima de 65 anos para realizar exames de rotina, especialmente o hemograma, já que este consiste na principal ferramenta diagnóstica para a detecção precoce tanto da LMC, quanto da LLC.

Palavras-chave: Doença Crônica; Hematologia; Leucemia.

1 INTRODUÇÃO

A leucemia representa um grupo de neoplasias hematológicas caracterizadas pela proliferação descontrolada de células sanguíneas. Existem 12 tipos de leucemias documentados na literatura, mas são quatro os tipos mais frequentes, quais sejam - a Leucemia Mieloide Aguda, a Leucemia Linfocítica Aguda (LMA), a Leucemia Mieloide Crônica (LMC), bem como a Leucemia Linfocítica Crônica (LLC). Desta forma, o presente trabalho tem por objetivo descrever especificamente os dois tipos mais conhecidos de

leucemia crônica – a Leucemia Mieloide Crônica (LMC) e a Leucemia Linfocítica Crônica (LLC). Neste trabalho, serão abordadas as suas respectivas etiologias, sua fisiopatologia, os fatores de risco, as formas de diagnóstico e o tratamento de cada doença.

Apesar de serem crônicas, a Leucemia Mieloide Crônica e a Leucemia Linfocítica Crônica são doenças distintas que afetam diferentes linhagens celulares e apresentam características fisiopatológicas, manifestações clínicas e evolução específicas. A LMC é um tipo de leucemia mais comum em idosos, a partir dos 60 anos de idade e representa aproximadamente 15% a 20% de todas as leucemias, com incidência de um a dois casos em cada 100 mil indivíduos (Sossela; Zoppas; Weber, 2017). A etiologia da LMC está ligada à translocação entre os cromossomos 9 e 22, formando o oncogene BCR-ABL. Já a leucemia linfocítica crônica também é mais comum entre pessoas na terceira idade e é o tipo mais comum de leucemia no mundo ocidental, correspondendo a 22% a 30% nas leucemias em adultos, sendo mais raras em países asiáticos (Marinelli, 2020; Yamamoto e Figueiredo, 2005). No entanto, sua etiologia ainda não é totalmente conhecida. Os fatores ambientais não se mostraram com forte associação com o surgimento da doença. A principal hipótese é de que haja fatores genéticos hereditários que influenciam no surgimento da LLC familiar (Yamamoto e Figueiredo, 2005).

2 METODOLOGIA

O estudo foi realizado através de revisão bibliográfica do tipo integrativa, em que foram explorados artigos publicados entre os anos de 2005 a 2025 nas seguintes bases de dados: Google Acadêmico, Scielo e National Library of Medicine (PubMed). Foram utilizadas palavras-chaves disponíveis nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), como: epidemiologia; fisiopatologia; diagnóstico; tratamento em conjunto com os termos Leucemia Mieloide Crônica e Leucemia Linfocítica Crônica.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Etiologia e Fisiopatologia da LMC e da LLC

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma doença adquirida que se caracteriza pela produção descontrolada de células imaturas na medula óssea. Essas células acabam chegando à corrente sanguínea antes de estarem prontas para desempenharem suas funções. A etiologia da LMC está diretamente relacionada a uma alteração genética específica que ocorre durante a divisão celular. A maioria dos casos de LMC começa quando ocorre uma troca no DNA entre os cromossomos 9 e 22, fenômeno conhecido como translocação (Puggina, 2020). Esta alteração genética dá origem a um cromossomo 22 mais curto que o normal, denominado cromossomo Filadélfia, presente nas células de quase todos os pacientes com LMC (Sossela; Zoppas; Weber, 2017).

Essa translocação entre os cromossomos 9 e 22 leva à formação de um oncogene denominado BCR-ABL, que produz a proteína BCR-ABL que é uma tirosina quinase com atividade aumentada (Puggina, 2020). Esta proteína alterada é responsável por fazer com que as células da LMC cresçam e se reproduzam de forma descontrolada, escapando dos mecanismos normais de regulação celular. Em uma pequena porcentagem de pacientes, as células leucêmicas possuem o oncogene BCR-ABL, mas não apresentam o cromossomo Filadélfia visível, sugerindo que o gene pode se formar por mecanismos alternativos.

A evolução da LMC é caracterizada por três fases clínicas distintas – crônica, acelerada e blástica ou aguda. (Bortolheiro e Chiattonne, 2008). Inicialmente, a doença se apresenta na fase crônica, geralmente mais insidiosa e de evolução mais lenta. Com a progressão, a doença pode evoluir para a fase acelerada, caracterizada por aumento expressivo do baço e das células imaturas (Funke *et al.*, 2008). Finalmente, a doença pode progredir para

a fase blástica ou aguda, na qual predominam as células blásticas na medula óssea e no sangue, representando a fase mais agressiva da doença (Sossela; Zoppas; Weber, 2017).

A Leucemia Linfóide Crônica, por sua vez, é caracterizada pela proliferação e acúmulo progressivo de linfócitos B maduros no sangue, medula óssea e tecidos linfóides. Apesar de maduros, esses linfócitos não possuem funcionalidade, sendo que as células B CD5+ sofrem transformação maligna. (Gebrin; Zottmann; Silva, 2023) A causa exata da maior parte dos casos de LLC permanece desconhecida, apesar dos avanços na compreensão das diferenças entre linfócitos normais e células leucêmicas (Marinelli, 2020).

A etiologia da LLC ainda não é completamente conhecida (Yamamoto e Figueiredo, 2005). Os pesquisadores acreditam que a LLC se inicia quando os linfócitos B continuam a se dividir sem restrição após terem reagido com um antígeno, embora o mecanismo específico que desencadeia este processo ainda não seja completamente compreendido. Há evidências de que algumas pessoas herdam mutações do DNA de um dos pais, o que pode aumentar o risco para certos tipos de câncer, incluindo a LLC (Yamamoto e Figueiredo, 2005).

3.2 Manifestações Clínicas da LMC e LLC

Enquanto a LMC é uma doença mieloproliferativa com três fases bem definidas (crônica, acelerada e blástica), a LLC caracteriza-se por uma evolução geralmente mais lenta, com acúmulo progressivo de linfócitos. Assim como a LLC, o início da LMC é geralmente insidioso, com sintomas iniciais de caráter inespecífico, o que pode retardar o diagnóstico (Fernandes, 2012). Muitos pacientes são diagnosticados em fase assintomática durante exames de rotina, especialmente na fase crônica da doença.

Cerca de 20% a 40% dos pacientes são assintomáticos no momento do diagnóstico. No entanto, os pacientes sintomáticos podem apresentar esplenomegalia volumosa, hepatomegalia e leucocitose com desvio à esquerda (Bortolheiro e Chiattonne, 2008). No exame físico, o achado mais comum é a esplenomegalia, presente em grande parte dos pacientes. Quanto aos exames laboratoriais, tem-se que o hemograma pode revelar alterações características, como leucocitose, trombocitose e anemia normocítica discreta (Fernandes, 2012) O diagnóstico é frequentemente realizado através de um hemograma de rotina que demonstra leucocitose à custa do aumento do número de granulócitos imaturos e maduros (Fernandes, 2012).

Após um período de três a cinco anos, a doença pode evoluir para a fase acelerada, em que há aumento no número de células mielóides imaturas (blastos), bem como na quantidade de basófilos e presença de evolução clonal (Bortolheiro e Chiattonne, 2008). Como resultado dessa proliferação leucocitária, o paciente pode apresentar leucocitose persistente e esplenomegalia refratária ao tratamento (Bortolheiro e Chiattonne, 2008).

Por fim, na fase blástica ou aguda, o número de blastos aumenta de forma muito significativa, sendo um dos critérios o número de blastos estar acima de 30% (Bortolheiro e Chiattonne, 2008). Além disso, a proliferação pode ocorrer em múltiplas linhagens ou predominar em uma linhagem, seja ela mieloblástica, eosinofílica, basofílica, monocítica, megacarioblástica, eritroblástica ou uma combinação destas (Bortolheiro e Chiattonne, 2008).

Na fisiopatologia da LLC, ocorrem três fatores principais – alterações dos receptores dos linfócitos B (BCR), as mudanças genéticas e as alterações no balanço entre a proliferação celular e a apoptose (Marinelli, 2020). Além disso, os linfócitos B normais apresentam apenas um tipo de imunoglobulina em sua superfície, ao passo que as células da LLC costumam apresentar imunoglobulinas de superfície IgD e IgM ao mesmo tempo.

Assim como a LMC, a LLC apresenta evolução vagarosa, inicialmente, tornando muitos pacientes assintomáticos. No entanto, alguns pacientes podem evoluir para uma forma mais grave da doença, que é a Síndrome de Richter (Dobbin, 2005). Essa Síndrome faz com que a LLC se converta em enfermidades mais graves, tais como linfoma não-Hodgkin,

leucemia pró-linfocítica, doença de Hodgkin, mieloma múltiplo ou leucemia linfoblástica. A transformação de Richter ocorre em 2% a 6% dos casos de LLC (Dobbin, 2005).

3.3 Diagnóstico da LMC e LLC

O diagnóstico da LMC é clínico e laboratorial. Clinicamente, observa-se nas fases iniciais da doença sintomas como anemia, dor nas articulações (artralgia), hepatoesplenomegalia, além de fadiga, perda ponderal, sudorese noturna e febre (Sossela; Zoppas; Weber, 2017). Para o diagnóstico da LMC, diversos exames laboratoriais são solicitados, sendo o hemograma o principal exame. O hemograma no paciente com LMC em estágio inicial aponta leucocitose acima de 50 mil células por mm^3 com desvio à esquerda; aumento na contagem de basófilos e eosinófilos; redução na contagem de metamielócitos; além de anemia normocítica e normocrômica. Com o avanço da doença, a leucocitose fica cada vez mais elevada (acima de 100 mil células/ mm^3), com aumento significativo na proporção de blastos – acima de 10% para a fase acelerada e acima de 20% para a fase blástica (Sossela; Zoppas; Weber, 2017).

Além desses exames, são utilizadas análises citogenéticas e moleculares para detectar as translocações ou os resultados do cromossomo Philadelphia, como a reação em cadeia da polimerase (PCR) e a Hibridização in situ por fluorescência (FISH). Esses exames buscam respectivamente quantificar o número de cópias do oncogene BCR-ABL, bem como identificar a translocação do cromossomo 9 e 22 (Bonfim *et al*, 2022).

Diferentemente da LMC, a LLC não possui nenhuma alteração citogenética específica (Vasconcelos, 2005). Desta forma, o diagnóstico da LLC se dá mediante a interpretação de exames laboratoriais como o hemograma, já que em torno de 70% dos pacientes apresentam-se assintomáticos no momento do diagnóstico (Vasconcelos, 2005).

Desta forma, no hemograma, busca-se evidenciar uma possível linfocitose, com morfologia característica de células leucêmicas (Lira e Pereira, 2019). Após a detecção de tais achados, deve haver a confirmação da linhagem e do nível de maturação destas células, o que é feito mediante a imunofenotipagem por citometria de fluxo (Lira e Pereira, 2019).

3.4 Tratamento da LMC e LLC

Atualmente, o principal tratamento para o controle da LMC é a administração de inibidores de tirosina quinase, com destaque para o mesilato de imatinibe. Esse medicamento inibe especificamente a tirosina quinase BCR-ABL, bloqueando sua atividade e impedindo, assim, a proliferação descontrolada das células sanguíneas (Sossela; Zoppas; Weber, 2017).

A enzima tirosina quinase é uma das enzimas responsáveis por promover a fosforilação de proteínas. Como o oncogene BCR-ABL é ativado por meio de fosforilação, os inibidores de tirosina quinase interrompem essa cascata de ativação celular, impedindo a proliferação das células leucêmicas. Portanto, o mecanismo de ação dos inibidores de tirosina quinases é basicamente ocupar o local onde ocorreria a ligação da tirosina quinase com a molécula de ATP, impedindo a cascata de fosforilação (Cavalcante e Luna, 2024).

A introdução dos inibidores de tirosina quinase revolucionou o tratamento da doença, fazendo com que o prognóstico da doença fosse bastante alterado (Funke *et al*, 2008). Antes do desenvolvimento desses medicamentos, o tratamento dependia do transplante de medula óssea e a mortalidade por LMC era mais elevada. (Sossela; Zoppas; Weber, 2017). Outro medicamento que pode ser utilizado para tratamento de LMC e que era mais comum antes do advento dos inibidores de tirosina quinase é a hidroxiureia (Azevedo *et al*, 2017). Esse fármaco atua na interrupção da síntese de DNA, por meio da inibição da enzima ribonucleotídeo-reductase. A taxa de resposta desse fármaco pode chegar a 80%, valor inferior ao do mesilato de imatinibe, cuja resposta terapêutica fica próxima da totalidade (Funke *et al*, 2008).

Em relação à LLC, os principais medicamentos de escolha são o ibrutinibe (Bento *et al*, 2021) e o acalabrutinibe (Azevedo, *et. al*, 2017), que são inibidores orais da tirosina quinase de Bruton (Btk). É comum a utilização de anticorpos monoclonais, como o obinutuzumabe, associados a esses inibidores orais.

Assim como na LMC, anteriormente ao desenvolvimento do anticorpo monoclonal obinutuzumabe e dos Btk – ibrutinibe e o acalabrutinibe, o tratamento era realizado por meio da administração de uma combinação de medicamentos análogos da purina (fludarabina) com um agente alquilante (ciclofosfamida), associados ao anticorpo monoclonal rituximabe. No entanto, a atual estratégia terapêutica tem se mostrado mais efetiva do que a combinação desses três fármacos (Azevedo *et al*, 2017).

Outra estratégia de tratamento diz respeito à associação do ibrutinibe com o venetoclax, um antineoplásico indicado para o tratamento de LLC em caso de deleção 17p e/ou mutações no TP53 (Santiago *et al*, 2024). No entanto, a monoterapia com ibrutinibe ou a terapia de ibrutinibe associada ao rituximabe tem mostrado resultados terapêuticos satisfatórios em termos de sobrevida global do paciente e sobrevida livre de progressão, se comparada a outras abordagens farmacológicas como a combinação de rituximabe com venetoclax (Santiago *et al*, 2024).

4 CONCLUSÃO

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) e a Leucemia Linfóide Crônica (LLC) representam importantes desafios na hematologia. Desta maneira, a compreensão da etiologia, fisiopatologia, fatores de risco e epidemiologia dessas leucemias é fundamental para o desenvolvimento de estratégias de diagnóstico precoce e tratamentos mais eficazes.

A LMC tem uma etiologia genética relacionada à translocação que forma o cromossomo Filadélfia e o oncogene BCR-ABL. A compreensão das bases moleculares da doença permitiu o desenvolvimento de medicamentos altamente eficazes como o mesilato de imatinibe, transformando radicalmente o prognóstico da doença.

Em relação à LLC, ainda há importantes lacunas no conhecimento sobre sua etiologia e fatores de risco associados, em que pese os avanços na compreensão de seus mecanismos biológicos nos últimos anos. Portanto, a pesquisa continuada nesta área é essencial para desenvolver terapias mais específicas e eficazes para esta leucemia.

Ambas as doenças apresentam sintomas inicialmente inespecíficos, o que pode dificultar o diagnóstico precoce. No entanto, o desenvolvimento de métodos diagnósticos mais sensíveis e terapias direcionadas, como os Inibidores de Tirosina Quinase para a LMC, bem como os Inibidores de Tirosina Quinase de Bruton para a LLC, tem modificado significativamente o prognóstico destas patologias, especialmente quando diagnosticadas em fases iniciais.

É preciso avançar na investigação dos fatores causais e dos fatores de risco dessas doenças, especialmente em relação à LLC, já que é uma condição mais prevalente do que a LMC. Além disso, é importante conscientizar a população acima de 65 anos para realizar exames de rotina, especialmente o hemograma, já que este consiste na principal ferramenta diagnóstica para a detecção precoce tanto da LMC, quanto da LLC.

REFERÊNCIAS

AZEVEDO, Liviane D. de *et al*. Sínteses e propriedades de fármacos inibidores da tirosina quinase BCR-ABL, utilizados no tratamento da leucemia mieloide crônica. **Química Nova**, v. 40, p. 791-809, 2017.

BENTO, Andressa de Lucca *et al*. Ibrutinibe: eficácia no tratamento da leucemia linfocítica

crônica. In: **Ibrutinibe: eficácia no tratamento da leucemia linfocítica crônica**. 2021. p. 25-25.

BONFIM, Alice Cristina Santos et al. O papel da citogenética e da biologia molecular no diagnóstico da Leucemia Mieloide Crônica. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n. 2, p. 5153-5164, 2022.

BORTOLHEIRO, Teresa Cristina; CHIATTONE, Carlos S. Leucemia Mielóide Crônica: história natural e classificação. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 30, p. 3-7, 2008.

CAVALCANTE, Ana Beatriz Ribeiro; DE LIMA LUNA, Mylena. Inibidores de tirosina quinases no tratamento da Leucemia Mieloide Crônica (LMC)-revisão bibliográfica. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 7, n. 3, p. e69938-e69938, 2024.

DE ALMEIDA SANTIAGO, Isabel Cristina et al. ID073 Segurança e eficácia das terapias-alvo no tratamento da leucemia linfocítica crônica (LLC): ibrutinibe e venetoclax (monoterapia ou associados à imunoterapia/quimioimunoterapia) **JORNAL DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA E FARMACOECONOMIA**, v. 9, n. s. 1, 2024.

DOBBIN, Jane A. Transformação da LLC-B: síndrome de Richter. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 27, p. 287-289, 2005.

FERNANDES, Rosa Anita Rodrigues. Fisiopatologia, caracterização clínica e laboratorial da leucemia mielóide crônica BCR-ABL positiva. 2012. Trabalho de Conclusão de Curso (Mestrado Integrado em Medicina) – Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2012. Disponível em: <https://hdl.handle.net/10316/85277>. Acesso em 06 abr 25.

FUNKE, Vaneuza M. et al. O tratamento da Leucemia Mielóide Crônica com mesilato de imatinibe. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 30, p. 27-31, 2008.

LIRA, Andreza de Oliveira; PEREIRA, Adriano. Métodos laboratoriais utilizados para o diagnóstico da leucemia linfóide crônica: uma revisão. **Brazilian journal of health review**, v. 2, n. 4, p. 2847-2917, 2019, 2019.

MARINELLI, Mariana Reck. Leucemia Linfocítica Crônica: Uma Revisão de Literatura. **Ciência News [Online]**, 2020.

MATOS, Rafael; ALVARES-TEODORO, Juliana. Impacto orçamentário da incorporação do rituximabe para o tratamento de leucemia linfocítica crônica no SUS. **Jornal Brasileiro de Economia da Saúde**, v. 14, p. 124-134, 2022.

PUGGINA, Déborah Amaral Barcellos. Um Panorama Geral sobre as Leucemias. **Ciência News [Online]**, 2020.

SOSSELA, Fernanda Roberta; ZOPPAS, Barbara Catarina de Antoni; WEBER, Liliana Portal. Leucemia Mieloide Crônica: aspectos clínicos, diagnóstico e principais alterações observadas no hemograma. **RBAC**, v. 49, n. 2, p. 127-30, 2017.

VASCONCELOS, Yuri. Marcadores de prognóstico na leucemia linfocítica crônica. **Revista**

Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v. 27, p. 253-256, 2005.

YAMAMOTO, Mihoko; FIGUEIREDO, Vera LP. Epidemiologia da leucemia linfocítica crônica e leucemia linfocítica crônica familiar. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, v. 27, p. 229-232, 2005.