

EXAMES LABORATORIAIS PARA DIAGNÓSTICO E ACOMPANHAMENTO TERAPÊUTICO EM PACIENTES COM LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA

Antonia De Jesus Rosa Lopes*
Amilton Marques**

RESUMO

A Leucemia Mielóide Aguda trata-se de uma neoplasia de rápida evolução, onde ocorre uma série de mutações genéticas na linhagem mielóide granulocítica das células acarretando o estacionamento do amadurecimento e proliferação mitótica desregulada das células jovens. Sua etiologia não está totalmente elucidada e seu quadro clínico possui um desfecho geralmente fatal, possui incidência maior em adultos e idosos o que dificulta as vezes o diagnóstico precoce devido ao seu acesso clínico rápido, neste cenário o passo principal para seu diagnóstico são exames laboratoriais hematológicos, citoquímicos e biomoleculares. Este trabalho refere-se de uma revisão bibliográfica com intuito de demonstrar a importância dos exames laboratoriais que são essenciais para diagnóstico, classificação e acompanhamento terapêutico, obtendo assim maiores chances de cura e estadiamento da doença.

Palavras –chave: Leucemia Mielóide Aguda. Diagnóstico. Tratamento.

INTRODUÇÃO

O câncer no Brasil trata-se de uma diversidade de máxima complicação para Sistema Único De Saúde Pública desde seu diagnóstico precoce até mesmo o laudo final para os pacientes devido sua relevância epidemiológica e principalmente econômica, sendo que com diagnóstico precoce muito dos casos fatais poderiam ser evitados.

Leucemia é o termo usado para caracterizar a proliferação desregulada de célula hematopoiética na medula óssea, podendo ser resultado de uma hiperexpressão de um oncogene ou bloqueio de um gene supressor de tumor.

Sua fisiopatologia e classificação geral é definida de acordo com sua evolução e linhagem, a presença de células jovens no sangue periférico é decorrente da inibição do amadurecimento que associado a hiperproliferação celular na medula óssea, caracteriza a celularidade encontrada no hemograma. A presença acima de 20% de blastos muito jovens

¹Graduanda em Biomedicina pelo Centro Universitário do Sul de Minas (UNIS). E-mail: a-lobes14@outlook.com

²Professor Orientador do Centro Universitário do Sul de Minas (UNIS). E-mail: fc@farmaconsult.com.br

(mieloblastos) no sangue periférico, geralmente é caracteriza-se como leucemia mielóide aguda (LMA), confirmada pelo mielograma (LORENZI, 2006).

A LMA é uma neoplasia maligna, definida pela proliferação irregular dos percussores granulocíticos o que acarreta a parada ou objeção de maturação das células jovens, ou seja, ocorre uma paralização no processo de mitose o que inibe a granulogênese gerando um clone anômalo.

Sua etiologia relaciona-se a fatores genéticos, pois os genes responsáveis pelo crescimento das células (citocinas) e de seus receptores celulares (protooncogenes) podem sofrer mutações não respondendo ao sinal de paralização de mitose devido ao bloqueio no sinal de transdução do DNA para RNA no núcleo, outras doenças genéticas como síndrome Down e anemia Fanconi são predispostas ao desenvolvimento LMA. Fatores ambientais também favorecem o desenvolvimento da neoplasia sendo o vírus a influência externa maior.

A LMA é classificada de acordo com morfologia das células predominantes do esfregaço sanguíneo medular, a interrupção de maturação da granulocitogênese pode ocorrer em diferentes etapas variando de um indivíduo para outro.

A insuficiência medular das linhagens eritrocítica e megacariocítica, em decorrência do acúmulo de células tumorais e consumo do microambiente medular, gera um estado de anemia e plaquetopenia, inicialmente observado na maioria dos casos de LMA. A apoptose natural de células maduras mielóides no sangue periférico e o não amadurecimento das células jovens (blastos), acarreta a situação de neutropenia presente na maioria dos casos LMA em evolução. Assim, o diagnóstico laboratorial rápido é de suma importância e determinante para o tratamento e contenção dos efeitos provocados pela patologia. A complexidade de cada caso está relacionada ao tipo de mutação no clone celular anômalo e proliferação deste em cada paciente, tendo como base a análise morfológica do sangue periférico e medula óssea. (GRAZIELE et al., 2006).

Este trabalho abordou uma revisão bibliográfica através de artigos retirados *Pubmed* e *Scielo* de 2001 a 2020 onde não houve delimitação de idiomas, com intuito de demonstrar os exames laboratoriais utilizados para diagnóstico e acompanhamento no tratamento das leucemias agudas.

1 LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA

Estima que para cada ano do biênio 2019/2020 seja diagnosticado 10.810 novos casos gerais de leucemia sendo 5.920 em homens e 4.890 em mulheres, esses valores correspondem a um risco estimado de 7.218 óbitos (INCA, 2020).

Reconhecida pela proliferação anormal de células de origem mielóide granulocíticas a LMA se desenvolve devido a modificação na célula tronco hematopoiética tal processo estimula a elevação celular e anulação da diferenciação de células sua etiologia não é totalmente conhecida, porém estudos recentes ressaltam a protooncogene e mutações genéticas como fator inicial da neoplasia pela perda de certos mecanismos como a divisão celular, diferenciação e apoptose (BRAGA et al., 2016). Podendo ser classificada de acordo com sua linhagem e evolução (figura 1).

Figura 1- Classificação FAB para Leucemia Mielóide Aguda.

M0	MPO ⁺ por método imunológico ou ultra estrutural CD13 ⁺ ou CD33 ⁺ ou CD11b ⁺
M1	MPO ⁺ >3% blastos > 90% blastos das células nucleadas da M.O.
M2	%blastos M.O. >30% (*) e <90% células nucleadas da M.O. componente monocítico < 20%
M3	Predomínio de células M3 (Promielócitos)
M4	Similar a M2 Componente monocítico na M.O. entre 20% e 80% e/ou > 5.000 monócitos/mm ³ no sangue periférico
M5	Componente monocítico > 80% das células não-eritróides M5A: indiferenciada (monoblástica) M5B: diferenciada (monocítica)
M6	Eritroblastos > 50% das células nucleadas da M.O. Blastos > 30% das células não eritróides
M7	Megacarioblastos > 30% das células nucleadas da M.O.
(*) 30% na classificação FAB inicial, reavaliada para 20% pela classificação da OMS - 1999.	

FONTE: (MARTINS; FALCÃO, 2000)

A LMA é definida pela sua multiplicação irregular das células de origem mielóide granulocítica na medula óssea, o fato de existir células mieloblásticas proliferando em grande quantidade estabelece uma diminuição da plaquetogenese, eritropoese e neutropenia tal processo ocorre devido ao não amadurecimento das células mieloblásticas em mitose. Ocorre uma eternização das células no estado jovem, reduzindo assim, o número de células maduras (neutrófilos) no sangue periférico e MO (MELO; SILVEIRA,2013).

No momento em que ocorre a multiplicação das células neoplásicas na medula óssea e extravasamento para sangue periférico o quadro clínico laboratorial se torna evidente apresentando eritropenia, plaquetopenia e neutropenia visualizado no esfregaço sanguíneo e medula óssea. No quadro clínico depara-se com hemorragia, anemia, palidez, perda de peso, dor lombar, edema glandular, edema abdominal, visão turva e implicações no sistema nervoso central devido infiltração celular blástica neste sítio e possível quadro infeccioso secundário à imunodepressão. (SILVEIRA; ARRAES,2008).

Devido a não paralisação da mitose e não amadurecimento das células define-se como aguda sua evolução o que afeta rapidamente a saúde do indivíduo o diagnóstico e tratamento precoce se torna essencial (BABU, 2015).

O tratamento de um paciente com LMA inicia com a chamada quimioterapia de indução, cujo objetivo é controlar a doença e levar o doente ao estado de remissão completa (RC) (GABE et al., 2009).

Para diagnóstico e acompanhamento terapêutico é solicitado em todos os casos exames laboratoriais para avaliação do quadro clínico geral e nível de comprometimento imunológico advindo da leucemia.

1.2 Leucemia Mielóide Aguda: Diagnóstico

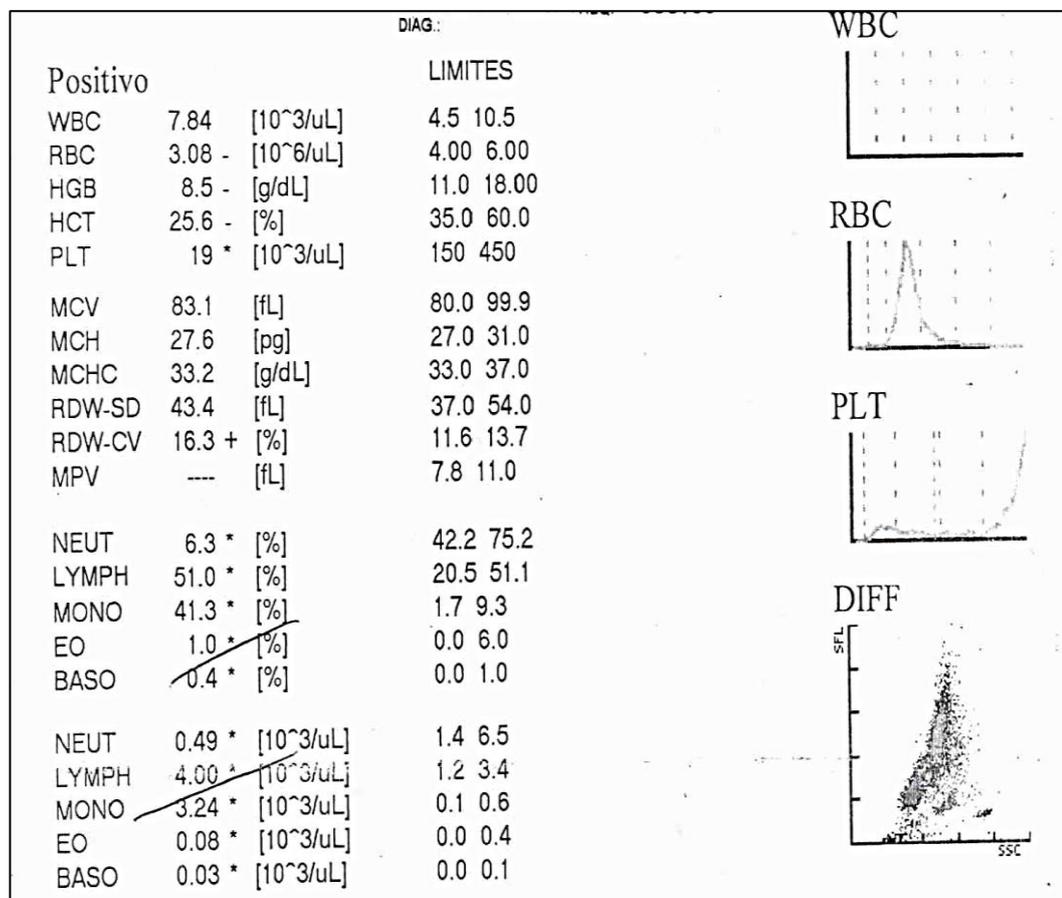
1.2.1 Hemograma e Mielograma

A solicitação do hemograma com análise do esfregaço sanguíneo, a partir dos sintomas clínicos apresentados, é caracterizado como passo principal para diagnóstico, pois o início da proliferação mitótica das células mielóide granulocíticas ocorre na medula óssea e as células posteriormente migram para o sangue periférico (DUTRA et al., 2020). O hemograma mostrará, na quase totalidade dos casos, anemia e plaquetopenia, justificando os sintomas apresentados pelo paciente, como episódios hemorrágicos. Este exame tem grande relevância, pois sendo executado como rotina laboratorial e através de amostra não invasiva, permite o direcionamento

médico para diagnóstico de diversas patologias com interfase sanguínea. Desta forma, em quase todos os casos de LMA, o hemograma com perfil celular característico induz a realização do mielograma para confirmação diagnóstica (LEWIS et al., 2006).

A figura 2 demonstra o hemograma de um paciente de 7 anos com diagnóstico de LMA, apresentando na contagem quantitativa leucocitária neutropenia, linfocitose e monocitose, na contagem geral hemácias apresenta um quadro de anemia e anisocitose, na contagem de plaquetas uma distribuição anormal e trombocitopenia com 41% blastos, 05% neutrófilos segmentados, 52% linfócitos, 02% eosinófilo e 03% eritroblastos. Todo quadro laboratorial apresentado ocorre-se devido ao processo mitótico desregulado e o não amadurecimento das células mielóides granulocíticas, associado a apoptose nas células maduras no sangue periférico, acaba reduzindo o número de neutrófilos circulantes no sangue e região medular.

Figura 2- Resultado do Hemograma de LMA.



FONTE: (OS AUTORES, 2020)

Adjacente o mielograma caracteriza-se por ser exame definitivo para concluir o diagnóstico LMA, na medula óssea após punção lombar consegue-se visualizar a proliferação

mitótica da linhagem mieloide granulocítica e o não amadurecimento das células sanguíneas (DANTAS et al., 2015).

O mielograma é solicitado somente quando a suspeita clínica é significativa por ser exame invasivo, auxilia no diagnóstico e prognóstico rápido e preciso da neoplasia.

Na figura 3 demonstra-se o resultado mielograma sustentando o quadro clínico laboratorial apresentado no hemograma com presença de 58% bastos de origem mielóide, citoplasma com granulações azurófilas núcleo volumoso e cromatina frouxa classificação FAB para M2/M3.

Figura 3- Resultado de Mielograma positivo para LMA.

MIELOGRAMA - 02020901	
DATA DA REALIZAÇÃO...	14/08/2017
MÉTODO.....	ESTUDO CITOLÓGICO EM ESFREGAÇO CORADO COM WRIGHT.
LOCAL DA PUNÇÃO.....	
COLETADO POR Dr. (a) ..	
MOTIVO.....	Leucemia aguda - CN
CELULARIDADE: Medula óssea levemente hipocelular, com presença de componente dilucional.	
SÉRIE ERITRÓIDE: Hipocelular	
SÉRIE GRANULOCÍTICA: Presença de 58% de blastos mielóide de grande tamanho, citoplasma com granulações azurófilas. Núcleo volumoso com cromatina frouxa (FAB M2/M3).	
RELAÇÃO G.E.: Prejudicada	
SÉRIE LINFOPLASMOCITÁRIA: 28% de linfócitos maduros.	
SÉRIE MEGACARIOCÍTICA: Não visualizada.	
OUTROS ACHADOS:	
CONCLUSÃO: Leucemia Mielóide Aguda (FAB M2/M3). Correlacionar com achados de imunofenotipagem e de citogenética.	

FONTE: (OS AUTORES, 2020)

1.2.2 Citogenética

A citogenética é aplicada para identificação de alterações cromossômicas clássicas da LMA através da cariotipagem, com visibilidade nítida em microscópio sendo a translocação a mutação mais evidente (TRESSO et al., 2015). Subdividida em dois grupos: alteração cromossômica estrutural e alteração na expressão gênica.

Através cariótipo podemos classificar a linhagem LMA e as translocações citogenéticas, a neoplasia origina genes classificados como de fusão modificados por fatores externos ou genéticos que acarretam complicações clinico-patológicas distintas e conseqüentemente o câncer (figura 4) (LLIMPE et al., 2013).

Auxilia no diagnóstico preciso da neoplasia recomenda-se a análise de 20 células cromossômicas em metáfase (condensadas) facilitando visualização, a figura abaixo apresenta a classificação da LMA por alteração cromossômica (QUIXABEIRA; SADDI, 2008).

Figura 4- Classificação da LMA apartir das alterações cromossômicas.

Anormalidades	Fusão de genes	Subtipo	Frequência	
			Crianças (%)	Adultos (%)
t(8;21)(q22;q22)	AML1-ETO	M2/M1	10-15	8-12
inv(16)(p13q22)	CBFB-MYH11	M4eo	6-12	8-12
t(15;17)(q22;q21)	PML-RAR α	M3/M3v	8-15	8-10
t(9;11)(p22;q23)	MLL-AF9	M5a	8-10	1-2
t(3;21)(q26;q22)	AML1-EAP/EV11	-	1	<1
t(6;9)(p23;q34)	DEK-CAN	M1/M2	1-2	Rara
inv(3)(q21;q26)	EV11	-	<1	1-2
t(1;22)(p13q13)	OTT-MAL	M7	2	<1
Trissomia do 8		-	1-4	3-5
Trissomia do 11		M1/M2	-	<1
Complexo		-	6	10-20

FONTE: (SILVA et al., 2006)

1.2.3 Citoquímica

Na LMA, as colorações citoquímicas da mieloperoxidase e sudan black são essências para confirmação da linhagem mielóide granulocítica corando o citoplasma das células, facilitando a diferenciação, contagem e confirmação, importante no diagnóstico preciso da neoplasia quando ainda a irrelevância no resultado (FADEL et al., 2017).

Segundo Silva (2006) as colorações afirmam a linhagem mielóide granulocítica dos blastos em 65% dos pacientes e não altera estrutura das células na figura 5 a classificação de LMA através de colorações citoquímicas positivas.

Figura 5- Classificação LMA através da coloração de citoquímica.

M0	MPO ⁻ ; SBB ⁻ ; esterases ⁻
M1	MPO/SBB ⁺ em $\geq 3\%$ das células
M2	MPO ⁺ ; SBB ⁺
M3	MPO ⁺⁺ ; SBB ⁺⁺
M4	MPO ⁺ ; SBB ⁺ ; esterase inespecífica ⁺ com inibição pelo NaF; ANAE ⁺
M5	MPO ⁻ ; esterase ⁺⁺
M6	MPO ⁻ ; SBB ⁻ ; ANAE ⁺⁺
M7	MPO ⁻ ; SBB ⁻ ; ANAE ⁺ na zona de Golgi

FONTE: (SILVA et al., 2006)

1.2.4 Citometria de Fluxo e Imunofenotipagem

Caracterizada pela presença de suas moléculas na superfície das células sanguíneas alteradas os marcadores CDs confirmam um resultado de LMA, juntamente com a técnica de citometria de fluxo declara a linhagem da célula, se torna essencial quando não há diagnóstico preciso através da morfologia celular. Os marcadores celulares de superfície mais utilizados são: CD17, CD13, CD33, CD65, CD14, CD64, CD41, CD61 (MENEZES et al.,2016). A fluorescência apresentada no exame ocorre quando os anticorpos monoclonais conjugados com fluorocromos após serem estimulados pelo laser absorvem a luz, podendo serem detectados através de microscopia de imunofluorescência ou quantitativamente através da citometria de fluxo (MARTINS; GLANGLIANI, 2008).

Segundo Silveira e colaboradores (2008) os marcadores são específicos para cada classificação CD14 é o mais relevante para diferenciação monocítica, CD15 encontrasse presente na maior parte dos casos de M2 e M4, na M3 encontra-se expresso antígenos CD9 e CD68 e inexistência da HLA-DR, já os marcadores CD2, CD11, CD19 e CD20 são raramente expressos, a LMA indiferenciada e megacariócitos são marcadas pelos marcadores CD411, CD42 e CD61

1.2.5 Reação em cadeia da polimerase (PCR)

O teste molecular acentua o diagnóstico pela sua alta sensibilidade e especificidade, na hematologia é possível detectar a LMA através de transcritos (mRNA) com apenas uma fração do gene específico tornando assim o método bastante relevante para monitoramento, prognóstico e diagnóstico (MELENDEZ, 2015).

Segundo Santos e colaboradores (2019) se torna possível detectar alteração no sequenciamento genético apresentando nucleotídeos deletados os inseridos no DNA estabelecendo assim o tipo de alteração através amplificação do DNA ou RNA.

A figura 6 apresenta o diagnóstico de um paciente 7 anos positivo para Leucemia Promielocítica Aguda (PML-RARA) após amplificação e detecção translocação cromossomos t (15;17), este exame pesquisou a presença dos dois transcritos de fusão (Bcr3) e (ex4), sendo assim a presença em grande quantidade destes transcritos indica evolução da doença, a diminuição destes transcritos apresentado no resultado conclui-se a remissão da doença e eficácia da terapia.

Figura 6- Resultado de método de PCR para detectar a eficácia no tratamento para PML-RARA.

Resultado		
Transcrito de fusão	DRM	Sensibilidade
PML-RARA (Bcr3)	$8,16 \times 10^{-1}$	-----
RARA-PML (ex4)	$1,14 \times 10^{-0}$	-----

FONTE: (OS AUTORES,2020)

1.2.6 Hibridização Fluorescente in situ (FISH)

De acordo com Stonoga e colaboradores (2019) a técnica trouxe a possibilidade de limitar o bandeamento, facilitando a localização de sequencias específicas em quantidades mínimas no cromossomo ou em ácidos nucleicos da célula, a técnica tem como fundamento sinalizar genes de fusão presentes LMA, a partir da hibridização de anticorpos mutados, o método consiste em sondas marcadas com fluorocromo ou com molécula posicionada na célula,

o método é classificado como direto ou indireto hoje na hematologia o exame é utilizado para denotar proliferação da neoplasia em qualquer tecido, a figura 7 apresenta resultado positivo para PML-RARA a partir da sinalização genes de fusão.

Figura 7- Resultado do método de FISH para PML-RARA.



FONTE: (OS AUTORES, 2020)

Diante a grande variedade de métodos apresentados para detecção LMA, concluímos a importância de conscientizar a população exames rotineiros para detectar neoplasia em sua fase inicial de proliferação (TRESSO, 2015).

2 EXAMES LABORATORIAIS PARA ACOMPANHAMENTO TERAPÊUTICO

Considerando a rápida proliferação das células leucêmicas o hemograma levanta em primeiro momento a hipótese da doença, posteriormente o mielograma conclui o diagnóstico da neoplasia o que torna tais exames essenciais para monitoramento terapêutico e confirmação da recidiva da neoplasia (ROSA, 2019).

No acompanhamento terapêutico além dos testes hematológicos hemograma e mielograma são solicitados para consumir o protocolo exames como: glicemia, estudo hemostasia, ureia, creatinina, eletrólitos, transferases hepáticas, ácido úrico, desidrogenase láctica, beta2 microglobulina, parasitológico de fezes, amilase, HIV, HTLV, hepatite B e C e sífilis (INCA, 2001).

Pós tratamento é essencial o monitoramento laboratorial para comprovar a baixa células mielóide granulocítica no sangue periférico onde solicita-se mielograma, imunofenotipagem e citogenética pela alta especificidade dos testes (CREMESP, 2014).

Segundo NUNES (2016) na LMA as anormalidades citogenéticas apresentam índices elevados, testes moleculares se tornam essenciais para classificação da LMA, determinação do

tratamento e confirmação da eficácia do protocolo estabelecido para paciente. Entendendo melhor as mutações genéticas presentes na LMA, aumenta a possibilidade de surgir novos meios de tratamento de nível molecular nos últimos anos novos compostos como tirosina cinase, agentes epigenéticos e compostos ligados ao anticorpo inovam e aumentam o índice de cura (PEREIRA,2016).

Embora as técnicas atuais de genômica empregadas no acompanhamento terapêutico e diagnóstico sejam o padrão ouro em caracterização genérica, ainda há limitações consideradas, principalmente relativo a técnica de execução e estrutura laboratorial disponível de forma ampla. (UMUT et al., 2019).

A quimioterapia é o protocolo inicial para tratamento LMA, porém em alguns casos não apresenta resultado significativo o que torna o paciente recidivo a neoplasia, o transplante de célula tronco hematopoiética se torna essencial para cura, exames de biologia molecular e citogenéticos apontam o possível risco de reaparecimento da doença no diagnóstico inicial (CAMPREGHER et al., 2017).

Segundo SILLAS (2017), a imunoterapia com células NK pode revolucionar o tratamento do câncer com uma expansão *in vitro* de células do sistema imunológico que vão atingir o tumor sem causar danos aos outros tecidos do organismo. Em estudos produziu-se um número suficiente dessas células para levar à remissão de alguns tipos de câncer, como a leucemia mielóide.

Avanços na tecnologia de sequenciamento e análise computacional do DNA permitiram determinar a posição cromossômica e a sequência de bases dos genes de diversas espécies, incluindo a humana. Esse conhecimento, chamado genômica estrutural, facilitou enormemente a detecção de mutações nos genes humanos, as quais são as causas primárias de diversas doenças (MOREIRA; OKAMOTO, 2004).

O extraordinário avanço da biologia molecular, bioquímica e informática permite analisar o genoma no estudo das patologias tumorais possibilitando a identificação de genes envolvidos nos processos tumorais, como aqueles que normalmente inibem a proliferação celular (genes supressores de tumor), os que ativam a proliferação (oncogênes) e os envolvidos no reparo do DNA (SEUANEZ, 2005).

O termo “medicina genômica” já aparece com regularidade nas principais revistas médicas do mundo. A genômica é um ramo da genética que estuda a natureza física e o funcionamento do material genético contido no conjunto de cromossomos de cada espécie. Avanços nas tecnologias de sequenciamento e análise computacional do DNA permitirão

determinar a posição cromossômica e a sequência de bases dos genes de diversas espécies, incluindo a humana.

Conclui-se que LMA se classifica como uma neoplasia heterogênea sendo assim métodos de quimioterapia intensiva se torna ineficaz, os marcadores imunofenotípicos são estratégias novas que aumentam as chances de um tratamento plausível (MENEZES, 2016).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Devido rápida evolução da doença com prognóstico grave e agressivo, é de suma importância o diagnóstico na sua fase inicial. Esta doença incide mais frequentemente em pessoas adultas, o que possibilita a detecção mais rápida dos sinais e sintomas e conseqüentemente a intervenção médica. Esta neoplasia não tende a formar massas tumorais localizadas, mas afeta toda medula óssea, o que pode comprometer rapidamente a celularidade sanguínea de forma rápida e permitir o comprometimento de outros órgãos por metástase. Neste contexto, torna-se importante a classificação da leucemia, seus subtipos leucêmicos, para se propor um prognóstico e tratamento.

Os exames laboratoriais são o passo principal, pós apresentação clínica do paciente o hemograma e mielograma destacam-se por serem exames de baixo custo e por sua alta especificidade.

A citocímica exige maior cuidado e uma boa coloração por se tratarem de células jovens e sensíveis, conseqüentemente necessita de um profissional qualificado e um bom controle de qualidade.

A biologia molecular auxilia no diagnóstico e tratamento terapêutico, as mutações genéticas estão cada vez mais ligadas a LMA, o que torna o paciente exposto a recidiva, conclui-se a importância de novos métodos para tratamento neoplasia e estadiamento da neoplasia. Através da biologia molecular consegue-se entender melhor a origem dos genes modificados e aumentar a taxa de cura da neoplasia.

Analisando de ponto de vista clínico o diagnóstico da neoplasia não é de fácil determinação pelo fato de não haver uma afirmação concreta de sua etiologia, destaca-se então a importância do diagnóstico laboratorial e da inovação frequente dos métodos.

Os exames laboratoriais auxiliam não só para diagnóstico mais também para acompanhamento pré e pós tratamento o que torna essencial a qualidade e comprometimento laboratorial desde a coleta até liberação resultado.

A leucemia mielóide aguda por se tratar de uma neoplasia de evolução rápida, o diagnóstico precoce e preciso se torna essencial para um bom desfecho clínico, tratamento e cura do paciente. Os exames laboratoriais de base imunológica e biologia molecular tendem a se tornarem cada vez mais rotina como suporte e acompanhamento evolutivo no tratamento da doença. A genômica estrutural sem dúvida será o recurso futuro implementado na classificação mais assertiva da patologia, possibilitando um tratamento mais eficaz.

Analisando o tratamento pode-se verificar que existe a partir de pensamentos clínicos dois essenciais objetivos no tratamento, sempre aumentar a taxa de cura procurando minimizar os efeitos colaterais do tratamento e reintegrar o paciente na sociedade com boa qualidade de vida. Neste contexto, o quanto mais precoce o diagnóstico da LMA, partindo-se da análise inicial do hemograma e mielograma, já acessível nos serviços ambulatoriais, mas também o acompanhamento laboratorial pós-diagnóstico através exames genéticos-moleculares, sem dúvida tendem a contribuir para sobrevida do paciente.

LABORATORY EXAMS FOR DIAGNOSIS AND THERAPEUTIC FOLLOW-UP IN PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA

ABSTRACT

Acute Myeloid Leukemia is a rapidly evolving neoplasm, where a series of genetic mutations occur in the granulocytic myeloid cell line causing the parking in maturation and unregulated mitotic proliferation of young cells (blasts). Its etiology is not fully understood and its clinical picture has a generally fatal outcome. It has a higher incidence in adults and the elderly, which sometimes makes early diagnosis difficult, due to rapid clinical access. In this scenario, the initial and main step for its diagnosis are hematological, cytochemical and biomolecular laboratory tests essences for classification and early treatment initiation with greater chances of cure and staging of the disease.

Keywords: *Acute Myeloid Leukemia. Diagnosis. Treatment.*

4 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BABU, N.S.V; KAVYASHREE, B.S. Comparative Evaluation of Oral Health Status in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. **International Journal of Scientific Study.**, v.2, n.10, 2015.

Braga, A. A. G. Leucemia Mielóide Aguda: Revisão de Literatura., 2016.

CAMPREGHER, V.P.; MATOS, P.R.V.; SALUNO, A.M.; SANTOS, S.P.F.; HANERSCHEAK, N. Tratamento bem-sucedido de leucemia mielóide aguda recorrente após transplante com duplicação interna em tandem FLT3 usando combinação de indução pós quimioterapia, infusão de linfócitos de doador, soferanib e azcitalina relato de três casos. **Einstein**. Vol.15, n.3, 2017.

CONSELHO DE MEDICINA DO ESTADO DE SÃO PAULO. **DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPEUTICAS LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DO ADULTO**. CREMESP. Disponível em:

<<http://www.cremesp.org.br/?siteAcao=PesquisaLegislacao&dif=a&ficha=1&id=12460&tipo=PORTARIA&orgao=Secretaria%20de%20Assist%EAncia/Aten%E7%E3o%20%E0%20Sa%FAde/Minist%E9rio%20da%20Sa%FAde&numero=834&situacao=SEM%20EFEITO&data=05-09-2014>> Acesso em: 11 dez. 2020.

DANTAS, S.K.G.; SILVA, A. T.L.; PASSOS, S.V.; CARNEIRO, C.C. Diagnóstico diferencial da leucemia linfóide aguda em pacientes infanto-juvenis. **Rev. Vale do Rio Verde.**, v.13, n.2, p.3-18,2015.

DUTRA, A.R.; ABRAHÃO, A.C.; LOPES, M.F.; ROCHA, S. F. R.; JUNIOR, R. P.S. A importância do hemograma no diagnóstico precoce da leucemia. **Rev. Eletrôn. Acerv. Saúde.**, v.12, n.1, p.1-8, 2020.

FADEL, P. A. Investigação laboratorial LLA. **Ciêncianews.**, p.1-10,2017.

GRAZIELE C. S.; DIOGO A. P.; SIMONE M. C.; SANDRINE C. W. Diagnóstico laboratorial das leucemias mielóides agudas. **J Bras Patol Med Lab.**, v.42, n.2, p.77-84, 2006.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **LEUCEMIA AGUDA**. INCA. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/leucemia>> Acesso em: 30 jun. 2020.

LEWIS, S.M.; BAIN, B.J.; BATES, I. **Hematologia prática Dacie e Lewis**. 9ª. ed. Porto Alegre: Artmed, 2006, 572p.

LLIMPE, Y.; MONTEZA, R.; TICLALAUANCA, J.; RUBIO, P.; ORTÍZ, C.; ARIAS, A. Leucemia mielóide aguda subtipo M2 con variante de la translocación t (8;21) y expresión AMLI/ETO. **Rev. Peru Med. Exp. Salud Publica.**, v.30, n.1, p. 58-142, 2013.

LORENZI, T.F. **Manual de Hematologia: Propedêutica e Clínica**. 4ª ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2006. 722p.

MARTINS, M.D., GAGLIANI, H.L. Importância da citometria de fluxo no diagnóstico diferencial das leucemias. **Rev. Unil. Ens. e Pesq.**, v.5, p.1-8, 2020.

MARTINS, R.L.S.; FALCÃO, P. R. A importância da imunofenotipagem na leucemia mielóide aguda. **Assoc. Med. Bras.**, v.46, n.1, 2.000.

MELENDEZ, C.L.C. Detección y evolución por RT-PCR del transcrito PML.RARA producido por la t (15;17) (q: 22: 21), en pacientes con Leucemia Mielóide Aguda., p.1-95,2012.

MENEZES, L.D. Avaliação dos estudos de corte sobre novos marcadores imunofenotípicos em leucemias mielóides agudas. **Centro De Ciências Biológicas e Saúde.**, p.1-31,2016.

OKAMOTO, O.K.; MOREIRA FILHO, C.A. Células-Tronco: genômica funcional e aplicações terapêuticas. **Genômica.**, p.311-327, 2004.

NUNES, L. A. Análise das alterações citogenéticas e sua associação com características clínicas e evolução das crianças e adolescentes com leucemia mielóide aguda., p-1-96,2016.

PEREIRA, R. C. T. Leucemia mielóide aguda na criança: Do diagnóstico ao prognóstico. **IPOPORTO.**, p .1-30, 2013.

QUEIXABEIRA, L. B. V.; SADDI, A.V. A importância da imunofenotipagem e da citogenética no diagnóstico das leucemias: Uma revisão da literatura. **RBAC.**, v.40, n.3, p. 199-2020, 2008.

SANTOS, F. M. M.; JESUS, P.C.; FERREIRA, P.L.; FRANÇA, F.R. Leucemia mielóide aguda e crônica diagnóstico e possíveis tratamentos. **Rev. Saúde Em Foco.**, v.11, p. 279-294, 2019.

SILVA, C.G.; PELGER, A.D.; CASTRO, S.M.; WAGNER, C.S. Diagnóstico laboratorial das leucemias mielóides agudas. **Brass Patol Med Lab.**, v.42, n.2, p77-84, 2006.

SILVEIRA, A. N.; ARRAES, A.A.M.S. A imunofenotipagem no diagnóstico diferencial das leucemias agudas: Uma revisão. **ArqMudi.**, v.12, n.1, p. 5-14, 2008.

SILVEIRA, CRISTINA. MELO, MARCIO. Leucemia e linfomas. 2º ed São Paulo; Rubio Ltda,2013

SILLA, L. Imunoterapia com células naturais killer um caminho possível para tratamento da leucemia mielóide aguda também no brasil. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v.62, n.1, p. 23-24,2006.

STONOGA, C. L.; STROPARO, E. Leucemia mielóide aguda – Genética molecular e mutações revisão. **Rev. Eletrôn. Biociências, Biotec. E Saúde.**, n.20, p. 70-77, 2019.

UMUT, AYPAR *et al.* Mate pair sequencing improves detection of genomic abnormalities in acute myeloid leucemia. **Eur J Haematol.** n.20, p.87–96, 2019.

TRESSO, M. Métodos e diagnósticos da leucemia mielóide aguda., p.1-8, 2015.

