



Leucemias: Um Panorama Geral das Manifestações Clínicas, Abordagens Diagnósticas e Estratégias de Tratamento

Guilherme Hastenreiter Aleixo, Marianna Barbosa Neiva Mota, Guilherme de Moraes Veras, Renata Maria Aguiar de Oliveira, Vania Geraldine Flores Cunha, João Matheus Girão Uchôa, Gabriel Sá Figueiredo, Luísa de Alvarenga Dantas Pinheiro, Maria Eduarda Oliveira Amorim, Ananda Cristina Silva Alcoforado, Lucas Rodrigues Clímaco, Dalma Adriana Araujo Arguello, Marília Gabriela de Oliveira Rodrigues, Ana Rafaela De Oliveira Rodrigues, Raquel da Silva Raimundo Lima, Roberta Brito Bezerra da Silva, Gabriela Akemi Matubara, Sinária Leite Silva, Matheus Henrique Scarcelli Boigues, Williany Alves de Assis, Eduardo Yasuo Ueti, Thiago Meneghini Kobori, Gabriela de Freitas Oliveira, Caio da Rocha Monnerat, Beatriz Corrêa Lyrio, Alice Raphaela Camara Limas, Argus Constâncio de Carvalho, Thaiane de Oliveira Pinheiro

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

RESUMO

Introdução: As leucemias são neoplasias hematológicas que se originam na medula óssea e causam proliferação descontrolada de células precursoras hematopoiéticas. Classificadas em agudas e crônicas, as leucemias variam em progressão e tratamento. O diagnóstico precoce e o uso de exames laboratoriais e tecnologias avançadas são essenciais para personalizar o tratamento, que evoluiu com terapias direcionadas e CAR-T. **Metodologia:** Este estudo revisou artigos de 2014 a 2024, encontrados em bases como PubMed e SCIELO, utilizando palavras-chave dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Os artigos selecionados abordavam manifestações clínicas, diagnóstico, e tratamento de leucemias, com foco em terapias recentes. A análise crítica avaliou a qualidade metodológica e a aplicabilidade prática dos achados no manejo das leucemias. **Resultados:** Os avanços no diagnóstico e tratamento das leucemias têm melhorado significativamente os desfechos dos pacientes, com a personalização das abordagens terapêuticas sendo fundamental. Técnicas como citometria de fluxo, PCR, e NGS permitem uma caracterização detalhada das leucemias, identificando mutações genéticas que guiam o tratamento. Terapias inovadoras, como TKIs e CAR-T, mostraram-se eficazes, embora desafios como toxicidade, resistência, e custos elevados ainda precisem ser enfrentados para melhorar o acesso e o manejo. **Considerações Finais:** As leucemias são neoplasias hematológicas complexas, com avanços em diagnóstico e tratamento, como NGS, citometria de fluxo, TKIs, e CAR-T, que melhoraram o prognóstico. Apesar disso, o prognóstico depende de fatores como subtipo, idade, e mutações, com desafios em toxicidade e custo.

Palavras-chave: Leucemias, Manifestações Clínicas, Diagnóstico, Tratamento, Abordagens Terapêuticas, Terapias direcionadas.

Leukemias: An Overview of Clinical Manifestations, Diagnostic Approaches, and Treatment Strategies

ABSTRACT

Introduction: Leukemias are hematological neoplasms that originate in the bone marrow and cause uncontrolled proliferation of hematopoietic precursor cells. Classified as acute and chronic, leukemias vary in progression and treatment. Early diagnosis and the use of laboratory tests and advanced technologies are essential to customize the treatment, which has evolved with targeted therapies and CAR-T. **Methodology:** This study reviewed articles from 2014 to 2024, found in bases such as PubMed and SCIELO, using keywords from the Descriptors in Health Sciences (DeCS). The selected articles addressed clinical manifestations, diagnosis, and treatment of leukemias, focusing on recent therapies. The critical analysis evaluated the methodological quality and practical applicability of the findings in the management of leukemias. **Results:** Advances in the diagnosis and treatment of leukemias have significantly improved the outcomes of patients, with the customization of therapeutic approaches being fundamental. Techniques such as flow cytometry, PCR, and NGS allow a detailed characterization of leukemias, identifying genetic mutations that guide the treatment. Innovative therapies, such as TKIs and CAR-T, have been shown to be effective, although challenges such as toxicity, resistance, and high costs still need to be addressed to improve access and management. **Final Considerations:** Leukemias are complex hematological neoplasms, with advances in diagnosis and treatment, such as NGS, flow cytometry, TKIs, and CAR-T, which have improved the prognosis. Despite this, the prognosis depends on factors such as subtype, age, and mutations, with challenges in toxicity and cost.

Keywords: Leukemias, Clinical Manifestations, Diagnosis, Treatment, Therapeutic Approaches, Targeted Therapies.

Dados da publicação: Artigo recebido em 02 de Julho e publicado em 22 de Agosto de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n8p-3714-3724>

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

As leucemias representam um grupo diversificado de neoplasias hematológicas que se originam na medula óssea e se caracterizam pela proliferação descontrolada de células precursoras hematopoiéticas. Essa proliferação anômala resulta na substituição da medula óssea normal por células malignas, levando à disfunção da produção de células sanguíneas e a uma variedade de manifestações clínicas, que podem variar de sintomas inespecíficos, como fadiga e perda de peso, a complicações graves, como hemorragias e infecções recorrentes (Emiliano et al., 2023). As leucemias são classificadas principalmente em dois grandes grupos: agudas e crônicas, cada uma com subtipos específicos que diferem em termos de patogênese, manifestações clínicas, e prognóstico. As leucemias agudas, como a Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) e a Leucemia Mieloide Aguda (LMA), são caracterizadas por uma rápida progressão e requerem intervenção imediata. A LLA é a forma mais comum em crianças, enquanto a LMA é mais prevalente em adultos e está associada a mutações genéticas específicas que influenciam o prognóstico e a resposta ao tratamento (INSTITUTO NACIONAL DO C NCER, 2023). Por outro lado, as leucemias crônicas, como a Leucemia Mieloide Crônica (LMC) e a Leucemia Linfocítica Crônica (LLC), seguem um curso mais lento e muitas vezes são diagnosticadas incidentalmente durante exames de rotina. A LMC, notoriamente associada à translocação cromossômica t(9;22), que resulta no gene de fusão BCR-ABL1, mudou drasticamente em termos de tratamento com o advento dos inibidores de tirosina quinase, transformando uma doença anteriormente fatal em uma condição crônica controlável (Xiang et al., 2024; Ai et al., 2024).

O diagnóstico precoce das leucemias é crucial para o manejo eficaz da doença, permitindo a estratificação dos pacientes e a personalização do tratamento. A combinação de exames laboratoriais, incluindo hemograma completo, biópsia de medula óssea, imunofenotipagem e testes moleculares, desempenha um papel central na caracterização da doença. Além disso, a introdução de tecnologias de sequenciamento de nova geração (NGS) tem permitido a identificação de mutações genéticas específicas que não apenas auxiliam no diagnóstico, mas também guiam as decisões terapêuticas, como a escolha de terapias direcionadas ou a consideração de



transplantes de células-tronco hematopoiéticas em casos de alto risco (Molica *et al.*, 2024). As abordagens terapêuticas para as leucemias evoluíram significativamente nas últimas décadas, com a quimioterapia convencional sendo complementada por terapias direcionadas, imunoterapias e, mais recentemente, terapias baseadas em células CAR-T, que têm mostrado grande promessa em leucemias recidivantes ou refratárias (Olejarz *et al.*, 2024).

METODOLOGIA

Para este estudo, foram realizadas buscas online em bases de dados científicas, como Google Scholar, National Library of Medicine (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Scientific Electronic Library Online (SCIELO). Utilizamos palavras-chave baseadas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Leucemia, Manifestações Clínicas, Diagnóstico, Tratamento, Abordagens Terapêuticas.

Os artigos selecionados para a revisão deveriam atender aos seguintes critérios de inclusão: serem artigos originais, abordar o tema pesquisado, permitir acesso integral ao conteúdo do estudo e terem sido publicados no período de 2014 a 2024. Artigos com mais de 10 anos de publicação ou que não se enquadram no escopo da pesquisa foram excluídos. A seleção priorizou publicações que discutem as manifestações clínicas, as abordagens diagnósticas e as estratégias de tratamento de leucemias, com enfoque nas terapias mais recentes e nos avanços na prática clínica.

Foi realizada uma análise crítica dos dados, avaliando a qualidade metodológica dos estudos, os resultados apresentados e as conclusões obtidas. Esta análise teve como objetivo avaliar os achados e sua aplicabilidade prática no manejo das leucemias, garantindo que a revisão bibliográfica fosse abrangente, confiável e relevante para a área de estudo.

RESULTADOS

As manifestações clínicas das leucemias variam amplamente, dependendo do tipo específico da doença e do grau de comprometimento medular. Fadiga e palidez são frequentemente associadas à anemia, enquanto a febre pode indicar infecções

secundárias ou a própria atividade neoplásica. Perda de peso e dor óssea são sintomas mais inespecíficos, mas podem ser exacerbados pela liberação de citocinas próinflamatórias. A pancitopenia, resultante da falência medular, leva a infecções frequentes, sangramentos inexplicáveis e a presença de petéquias e hematomas devido à trombocitopenia, sintomas comuns em leucemias agudas, como a LLA e a LMA, onde o início dos sintomas é rápido e a progressão agressiva (Kale et al., 2021; Nayak et al., 2023).

Além disso, a infiltração de órgãos extramedulares, como o fígado, baço e linfonodos, é mais comum em leucemias linfoides, especialmente na LLA, podendo resultar em hepatomegalia, esplenomegalia e linfadenopatia. No sistema nervoso central, a infiltração leucêmica pode causar cefaléia, vômitos e déficits neurológicos, especialmente em casos de LLA (Hoversten et al., 2017).

O diagnóstico de leucemias é complexo e requer uma abordagem multidisciplinar que combina exames clínicos, laboratoriais e técnicas avançadas de imagem e biologia molecular. Inicialmente, o hemograma completo pode revelar leucocitose, anemia e trombocitopenia, que são indicadores sugestivos de leucemia. A biópsia de medula óssea é o padrão-ouro para o diagnóstico, permitindo a avaliação da celularidade medular e a identificação morfológica das células leucêmicas. A citometria de fluxo é amplamente utilizada para a caracterização imunofenotípica das células leucêmicas, permitindo a distinção entre leucemias mieloides e linfoides e a identificação de subtipos específicos (Pagliaro et al., 2024).

Técnicas de biologia molecular, como a reação em cadeia da polimerase (PCR) e o sequenciamento de próxima geração (NGS), são cruciais para a detecção de alterações genéticas e moleculares, como a presença do cromossomo Filadélfia em pacientes com LMC ou mutações específicas em FLT3, NPM1 e CEBPA na LMA (Loo et al., 2022).

O tratamento das leucemias varia significativamente conforme o tipo e a agressividade da doença. Nas leucemias agudas, o tratamento é iniciado imediatamente após o diagnóstico e frequentemente inclui quimioterapia intensiva com múltiplos agentes. A terapia de indução visa a erradicação das células leucêmicas e a indução da remissão completa. No entanto, a alta taxa de recaída em leucemias agudas levou ao desenvolvimento de terapias de consolidação, incluindo o transplante de células-tronco

hematopoéticas (TCTH), que pode ser curativo em muitos casos (Liu et al., 2022).

Para leucemias crônicas como a LMC, os inibidores de tirosina quinase (TKIs) revolucionaram o tratamento, permitindo o controle eficaz da doença e aumentando drasticamente a sobrevivência dos pacientes. O imatinib, o primeiro TKI aprovado, continua a ser o tratamento de primeira linha para LMC, com novos TKIs sendo desenvolvidos para casos resistentes ou intolerantes (Alves et al., 2021).

A imunoterapia, incluindo o uso de anticorpos monoclonais, terapias com células CAR-T e inibidores de checkpoint, tem emergido como uma nova fronteira no tratamento das leucemias. Estas abordagens não apenas melhoraram os resultados terapêuticos, mas também abriram novas perspectivas para o tratamento de leucemias refratárias e recidivantes (Chandra et al., 2024; Hao et al., 2021).

O prognóstico das leucemias varia amplamente, dependendo do subtipo específico, da idade do paciente, do estado geral de saúde e da resposta ao tratamento. As leucemias agudas, embora agressivas, podem ser curadas em muitos casos, especialmente em crianças, onde a LLA tem taxas de cura superiores a 80%. No entanto, leucemias crônicas, embora tratáveis, geralmente requerem manejo ao longo da vida, com um foco crescente na manutenção da qualidade de vida e no manejo de efeitos colaterais a longo prazo (Grimaldi et al., 2024).

Em resumo, as leucemias representam um desafio clínico significativo, exigindo uma abordagem diagnóstica precisa e tratamentos personalizados. Com os avanços contínuos na pesquisa e no desenvolvimento de novas terapias, há uma esperança crescente de melhorar ainda mais os resultados para os pacientes com estas doenças devastadoras .

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As leucemias representam um grupo complexo e diversificado de neoplasias hematológicas, caracterizadas por manifestações clínicas variadas e uma patogênese distinta entre seus subtipos. o manejo dessas doenças tem evoluído consideravelmente, com avanços significativos nas abordagens diagnósticas e terapêuticas. as tecnologias de ponta, como o sequenciamento de nova geração (NGS) e a citometria de fluxo, têm permitido uma caracterização mais precisa das leucemias, possibilitando uma estratificação eficaz dos pacientes e a personalização do tratamento. Essas inovações,



juntamente com o desenvolvimento de terapias direcionadas, como os inibidores de tirosina quinase (TKIs) e as imunoterapias com células CAR-T, têm transformado o prognóstico de muitas formas de leucemia, especialmente aquelas que anteriormente eram fatais.

Apesar desses avanços, o prognóstico das leucemias continua a depender de vários fatores, como o subtipo específico da doença, a idade do paciente, e a presença de mutações genéticas. Enquanto as leucemias agudas podem ser curadas em muitos casos, especialmente em pacientes pediátricos, as formas crônicas da doença geralmente requerem um manejo contínuo ao longo da vida. Além disso, os desafios relacionados à toxicidade e ao custo elevado das terapias emergentes, como as terapias CAR-T, ainda precisam ser enfrentados para garantir a acessibilidade e a eficácia dos tratamentos.

Em síntese, o campo do tratamento das leucemias está em constante evolução, impulsionado pelos avanços na pesquisa e no desenvolvimento de novas terapias. Com a contínua inovação e aprimoramento das abordagens terapêuticas, há uma esperança crescente de que os desfechos para os pacientes com leucemia continuarão a melhorar, oferecendo uma melhor qualidade de vida e, em muitos casos, a possibilidade de cura.



REFERÊNCIAS

- Al, K. *et al.* **Inhibition of Tumoral VISTA to Overcome TKI Resistance via Downregulation of the AKT/mTOR and JAK2/STAT5 Pathways in CML.** *Biomolecules & Therapeutics*, 6 ago. 2024. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39104205/>>. Acesso em: 9 ago. 2024
- ALVES, R. *et al.* **Resistance to Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia—From Molecular Mechanisms to Clinical Relevance.** *Cancers*, v. 13, n. 19, p. 4820, 26 set. 2021. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2072-6694/13/19/4820>>. Acesso em: 10 ago. 2024
- CHANDRA, D. J. *et al.* **The Immune Resistance Signature of Acute Myeloid Leukemia and Current Immunotherapy Strategies.** *Cancers*, v. 16, n. 15, p. 2615–2615, 23 jul. 2024. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2072-6694/16/15/2615>>. Acesso em: 10 ago. 2024
- EMILIANO, E. *et al.* **IMPACTO DA NOVA CLASSIFICAÇÃO DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (2022) NO TRATAMENTO DA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA -DADOS PRELIMINARES.** *Hematology Transfusion and Cell Therapy*, v. 45, p. S1003–S1003, 1 out. 2023. Disponível em: <<https://www.htct.com.br/pt-impacto-da-nova-classificacao-da-articulo-resumen-S2531137923019776>>. Acesso em: 10 ago. 2024.
- FLORES, D. M. *et al.* **Gemtuzumab Ozogamicin and Stem Cell Mobilization for Autologous Stem Cell Transplantation in Favorable Risk Acute Myeloid Leukemia.** *Biomedicines*, v. 12, n. 7, p. 1616, 1 jul. 2024. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2227-9059/12/7/1616>>. Acesso em: 10 ago. 2024
- GRIMALDI, M. *et al.* **Suscetibilidade genética terapêutica em pacientes com leucemia mieloide: atualização.** *Sociedade Científica*, v. 7, n. 1, p. 558–577, 5 fev. 2024. Disponível em: <<https://revista.scientificsociety.net/wp-content/uploads/2024/02/Art.33-2024.pdf>>. Acesso em: 10 ago. 2024
- HAO, F. *et al.* **The Role of T Cell Immunotherapy in Acute Myeloid Leukemia.** *Cells*, v. 10, n. 12, p. 3376, 1 dez. 2021. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2073-4409/10/12/3376>>. Acesso em: 10 ago. 2024
- HOVERSTEN, K. *et al.* **Extramedullary Manifestations in World Health Organization-Defined Chronic Myelomonocytic Leukemia: Clinical, Molecular and Prognostic Correlates.** *Blood*, v. 130, p. 4272, 8 dez. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl_1.4272.4272>. Acesso em: 9 ago. 2024
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil.** Rio de Janeiro: INCA, 2023. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf>>.



Acesso em: 10 ago. 2024.

KALE, A. *et al.* **A Cross-Sectional Study of Etiology and Clinico-Hematological Profile of Pancytopenia in Children at Tertiary Care Centre in Western India.** *International Journal of Recent Surgical and Medical Sciences*, v. 0, p. 1–6, 22 fev. 2021. Disponível em: <<https://ijrsm.com/a-cross-sectional-study-of-etiology-and-clinico-hematological-profile-of-pancytopenia-in-children-at-tertiary-care-centre-in-western-india/>>. Acesso em: 9 ago. 2024

LIU, J. *et al.* **More than two courses of pre-transplant consolidation therapy benefits patients with acute myeloid leukemia in the first complete remission who underwent human leukocyte antigen-matched sibling allografts: a multicenter study.** *Chinese Medical Journal*, v. 136, n. 15, p. 1855–1863, 8 nov. 2022. Disponível em: <https://journals.lww.com/cmj/fulltext/2023/08050/more_than_two_courses_of_pre_transplant.9.aspx>. Acesso em: 10 ago. 2024

LOO, S. *et al.* **Pretransplant FLT3-ITD MRD assessed by high-sensitivity PCR-NGS determines posttransplant clinical outcome.** *Blood*, v. 140, n. 22, p. 2407–2411, 1 dez. 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1182/blood.2022016567>>. Acesso em: 10 ago. 2024

MOLICA, M. *et al.* **Is there a better therapeutic time window from diagnosis to treatment elderly acute myeloid leukemia patients receiving hypomethylating agents?** *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, v. 16, n. 1, p. e2024055–e2024055, 29 jun. 2024. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11232675/>>. Acesso em: 9 ago. 2024

NAYAK, S. *et al.* **Clinical and hematological evaluation of pancytopenia: A cross-sectional study in a tertiary care center in Western Odisha.** *Panacea Journal of Medical Sciences*, v. 13, n. 3, p. 612–618, 15 dez. 2023. Disponível em: <<https://10.18231/j.pjms.2023.113>>. Acesso em: 9 ago. 2024

OLEJARZ, W. *et al.* **Advancements in Personalized CAR-T Therapy: Comprehensive Overview of Biomarkers and Therapeutic Targets in Hematological Malignancies.** *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, n. 14, p. 7743–7743, 15 jul. 2024. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1422-0067/25/14/7743>>. Acesso em: 9 ago. 2024

PAGLIARO, L. *et al.* **Acute lymphoblastic leukaemia. Nature reviews. Disease primers**, v. 10, n. 1, 13 jun. 2024. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41572-024-00525-x>>. Acesso em: 9 ago. 2024

XIANG, W. *et al.* **Gallic Acid Enhances the Efficacy of BCR::ABL1 Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia through Inhibition of Mitochondrial Respiration and Modulation of**



Oncogenic Signaling Pathways. International Journal of Molecular Sciences, v. 25, n. 14, p. 7958–7958, 21 jul. 2024. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1422-0067/25/14/7958>>. Acesso em: 10 ago. 2024.