

LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA: ACOMPANHAMENTO DA TERAPIA DESDE O USO DE MEDICAMENTOS AO TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE MEDULA ÓSSEA DE UMA PACIENTE DIAGNOSTICADA

Giuliano da Conceição Pereira¹

Rodrigo Alves do Carmo²

RESUMO

As Leucemias são um tipo de doença onco-hematológica com 2,6% de incidência entre os cânceres no Brasil, portanto estudos de casos são importantes para melhor compreensão da doença em indivíduos distintos e auxílio ao fornecimento de dados à sociedade científica. Esta pesquisa objetivou a análise sobre o caso de uma mulher diagnosticada com Leucemia Mieloide Crônica (LMC), que realizou tanto terapia medicamentosa quanto um tratamento possivelmente curativo, o Transplante de Medula Óssea (TMO) alogênico. Discutiu-se também sobre quais os pontos positivos, negativos de cada tratamento, trazendo a hipótese de que se o tratamento realizado foi a melhor opção. Para obtenção dos dados da pesquisa foi aplicado um questionário à paciente e uma avaliação dos exames laboratoriais e laudos médicos para comparação entre os resultados e as fases do tratamento, além de consulta à literatura. Verificou-se que a enferma obteve uma melhora parcial ao tratamento medicamentoso, visto que foi perdendo a resposta aos fármacos havendo a necessidade de realização do TMO alogênico, que possibilitou uma melhora nas taxas sanguíneas, próximas a de um indivíduo saudável, direcionando a paciente possivelmente à cura. Concluiu-se que o TMO alogênico foi o tratamento mais eficaz aplicado à mulher, entretanto é um procedimento arriscado que deve ser realizado somente caso haja necessidade e que o acompanhamento de um farmacêutico seria imprescindível devido à grande quantidade de medicamentos utilizados após o transplante.

Palavras-chave: Leucemia. Transplante. Medicamento.

ABSTRACT

Leukemias are a type of onco-hematological disease with a 2.6% incidence among cancers in Brazil, so case studies are important to better understand the disease in different individuals and help provide data to the scientific society. This research aimed to analyze the case of a woman diagnosed with Chronic Myeloid Leukemia (CML), who underwent both drug therapy and a possibly curative treatment, the allogeneic Bone Marrow Transplant (BMT). It was also discussed about the positive and negative points of each treatment, suggesting that if the treatment performed was the best option. To obtain the research data, a questionnaire was applied to the patient and an evaluation of laboratory tests and medical reports for comparison between the results and the treatment phases, in addition to consulting the literature. It was found that the patient had a partial improvement in drug treatment, since she was losing her response to drugs, with the need to perform allogeneic BMT, which enabled an improvement in

¹ Graduando do 10º período do curso de Farmácia do Centro Universitário – Unisales, e-mail: giuliano.pereira@sounisales.br

² Farmacêutico-bioquímico, Mestre em Ciências Fisiológicas e professor do Centro Universitário Salesiano - Unisales, e-mail: rcarmo@unisales.br

blood rates closer to that of a healthy individual, possibly directing the patient the cure. It was concluded that allogeneic BMT was the most effective treatment applied to women, however it is a risky procedure that should be performed only if necessary and that the monitoring of a pharmacist would be essential due to the large amount of drugs used after the transplant.

Keywords: Leukemia. Transplant. Drug.

1. INTRODUÇÃO

A leucemia mieloide crônica é um tipo de câncer que atinge a medula óssea e trás diversas complicações sanguíneas para o portador. Pode atingir pacientes de todas idades, mas é mais comum em pacientes que possuem entre 40 e 60 anos. Um dos principais desafios para o portador é a diminuição em sua qualidade de vida. (ABRALE, 2020).

A doença caracteriza-se principalmente por uma translocação cromossômica entre os cromossomos 9 e 22 originando o cromossomo Filadélfia e por consequência, uma oncoproteína de fusão, a BCR-ABL1. Essa proteína apresenta atividade de tirosina quinase excessiva, causando a produção de células hematopoiéticas imaturas e com perda de função (HOFFBRAND, 2013).

Dentre os sintomas provocados pela doença, os que mais se destacam são anemia profunda devido a hiperprodução de células cancerosas imaturas de defesa que “atrapalha” a produção das hemácias, a baixa imunidade devido à perda de função das células de defesa mesmo que em grande quantidade e ao risco de hemorragia por causa da trombocitopenia gerada pela deficiência na maturação dos megacariócitos (HOFFBRAND, 2013).

Geralmente detecta-se a doença em exames periódicos tais como hemograma de rotina, mas o diagnóstico confirmatório só é possível com a realização de pelo menos um desses exames: mielograma para cariótipo normal ou detecção da translocação Filadélfia que é feita pelo método molecular de hibridização *in situ* ou reação da cadeia da polimerase em tempo real (PCR) (BRASIL, 2013).

Sobre o tratamento, a leucemia mieloide crônica podem ser utilizadas algumas drogas fornecidas pelo Sistema Único de Saúde (SUS), tais como: alfa interferona isolada ou combinada com citacarabina, hidroxiureia, inibidores de tirosina quinase (imatinibe, dasatinibe ou nilotinibe) sendo o transplante alogênico de medula óssea o único tratamento possivelmente curativo da moléstia (BRASIL, 2013).

A paciente acompanhada nesta pesquisa utilizou todas as linhas terapêuticas determinadas pelo protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da leucemia mieloide crônica do adulto, exceto alfa-interferona, durante os onze anos posteriores ao diagnóstico definitivo da doença. No entanto, como apresentou resistência a todas opções de medicamentos incluídas no tratamento, como última opção, devido ao risco, foi submetida ao transplante alogênico de medula óssea.

De acordo com as informações levantou-se as hipóteses dos seguintes questionamentos: O tratamento medicamentoso realmente é eficaz contra a leucemia mieloide crônica, tendo em vista todos os efeitos colaterais desagradáveis, sabendo-se que o paciente pode adquirir resistência? O transplante de medula óssea vale a pena, considerando todo o risco e o caso de não ser garantia de cura?

A leucemia mieloide crônica é uma doença de bastante relevância devido sua incidência no Brasil. Os tratamentos tiveram uma grande evolução ultimamente mas ainda não são a garantia de que os pacientes terão uma vida normal e saudável. Nem para todos o transplante de medula óssea é uma opção, pois depende de um doador compatível, do estado da pessoa, da idade e do estágio da doença.

O acompanhamento de pacientes com essa comorbidade para observação das respostas aos tratamentos atuais é importante devido ao auxílio a pesquisas científicas que buscam desenvolver novos alvos terapêuticos e fármacos.

Acompanhar o histórico terapêutico de uma paciente diagnosticada com leucemia mieloide crônica e os motivos que acarretaram a realização do transplante alogênico de medula óssea, mais especificamente: Acompanhar a resposta da paciente aos diversos tratamentos propostos, avaliar os efeitos adversos dos tratamentos a qual a paciente foi exposta, comparar entre os efeitos terapêuticos dos tratamentos, estimar se a linha terapêutica utilizada foi realmente a mais adequada para a paciente são os objetivos desta pesquisa.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 CÂNCER

Câncer é uma doença que se caracteriza pelo aumento desordenado no número de células de determinado tecido ou órgão que se multiplicam rapidamente, podendo deslocar-se para outros locais do organismo de maneira agressiva, provocando danos. Os diversos tipos de câncer são diferenciados pela sua origem, capacidade de crescimento e de invasão a outros sítios (metástase) (OPAS, 2020).

Estima-se que em 2020 ocorrerão 625.370 novos casos de neoplasias malignas no Brasil, sendo principalmente câncer de mama em pessoas do sexo feminino (66.280 casos) e câncer de próstata em homens (65.840 casos), como mostrados na figura 1 (INCA, 2020).

Figura 1 - Estimativa de novos cânceres no Brasil em 2020.

Localização primária	Casos	%		Localização primária	Casos	%
Próstata	65.840	29,2%		Mama feminina	66.280	29,7%
Cólon e Reto	20.520	9,1%		Cólon e Reto	20.470	9,2%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	17.760	7,9%		Colo do útero	16.590	7,4%
Estômago	13.360	5,9%		Traqueia, Brônquio e Pulmão	12.440	5,6%
Cavidade Oral	11.180	5,0%		Glândula Tireoide	11.950	5,4%
Esôfago	8.690	3,9%		Estômago	7.870	3,5%
Bexiga	7.590	3,4%		Ovário	6.650	3,0%
Linfoma não Hodgkin	6.580	2,9%		Corpo do útero	6.540	2,9%
Laringe	6.470	2,9%		Linfoma não Hodgkin	5.450	2,4%
Leucemias	5.920	2,6%		Sistema Nervoso Central	5.220	2,3%

* Números arredondados para múltiplos de 10

Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020 por sexo, exceto pele não melanoma*. Fonte: INCA, 2020.

Dentre os cânceres, destacam-se as leucemias e estima-se 5.920 novos casos em homens no Brasil (INCA, 2020).

2.2 LEUCEMIA

A leucemia é um dos cânceres de origem hematopoiética mais incidente, inicia-se na medula óssea (tecido responsável pela produção das células sanguíneas) sendo caracterizada pela produção descontrolada e perda de função dos leucócitos, responsáveis pela defesa imunológica do corpo (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMA E LEUCEMIA - ABRALE, 2016).

Estima-se que em 2020, surgirão 10.810 novos casos de leucemia, sendo 5.920 em homens e 3.890 em mulheres, no Brasil (INCA, 2020).

A medula óssea elabora múltiplas linhagens de células e a leucemia é classificada conforme a linhagem leucocitária que ela afeta, a velocidade de aumento e quantidade de células criadas. As que afetam a linhagem linfóide são denominadas leucemia linfocítica, linfoblástica ou linfóide, porém as que atingem a linhagem de células mielóides são denominadas de leucemia mielóide ou mieloblástica. Quando há crescimento abrupto de células imaturas com o avanço rápido e perda de função geral das células desde o início da moléstia, a leucemia é classificada como aguda. Todavia, se o aumento for de células maduras anormais, e no início as células ainda conseguirem cumprir sua função além do avanço ser gradual e o aparecimento dos sintomas forem progressivos, a doença é classificada como crônica (ABRALE, 2016; INCA, 2020).

Figura 2 – Células progenitoras e suas respectivas linhagens.

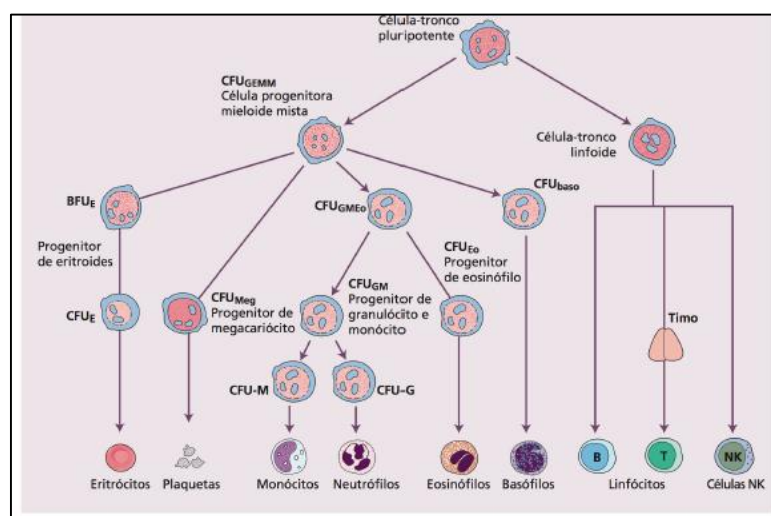


Diagrama mostrando a célula tronco pluripotente e as linhagens de células que dela se originam (linhagem linfóide e mielóide). Fonte: HOFFBRANT, 2012.

Uma classificação mais específica de leucemia é a leucemia mielóide crônica, que atinge a linhagem mielóide de células hematopoiéticas e possui avanço gradual (HOFFBRAND, 2013).

2.2.1 LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

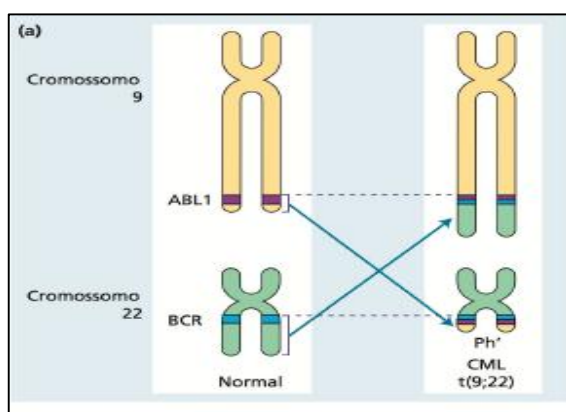
A leucemia Mielóide crônica é um tipo de câncer que atinge as células da medula óssea, mais especificamente da linhagem mielóide, sendo a sua evolução mais lenta e aparecimento dos sintomas e complicações mais graduais. Os casos atingem majoritariamente adultos na faixa etária dos 50 anos e apenas 4% dos casos são

infantis. O motivo do surgimento desse tipo de câncer é desconhecido, mas os pesquisadores acreditam que é adquirido durante a vida, não estando presente durante o nascimento e não sendo hereditário (ABRALE, 2016).

Uma diferença das outras leucemias é que na LMC uma mutação genética está presente nos glóbulos brancos e nas células tronco pluripotentes, denominada cromossomo Filadélfia (Ph⁺ de Filadélfia positivo). As células humanas normais possuem 22 pares de cromossomos autossomos e um par de cromossomos sexuais, totalizando 46 cromossomos, organizados em números, já os portadores da doença possuem em seus leucócitos uma translocação (mudança de posição) do cromossomo 9 fundida com uma parte do cromossomo número 22 (ABRALE, 2016).

Parte do oncogene ABL1 é transferida nessa translocação para o gene BCR (do inglês *breakpoint cluster region*) no cromossomo 22 e uma parte do cromossomo 22 transloca-se para o cromossomo 9, sendo essa fusão de genes denominada de BCR-ABL1 e o cromossomo 22 com a anormalidade é o cromossomo Filadélfia (HOFFBRANT, 2013).

Figura 3 – Translocação do oncogene ABL1 para o gene BCR e formação do cromossomo Filadélfia.

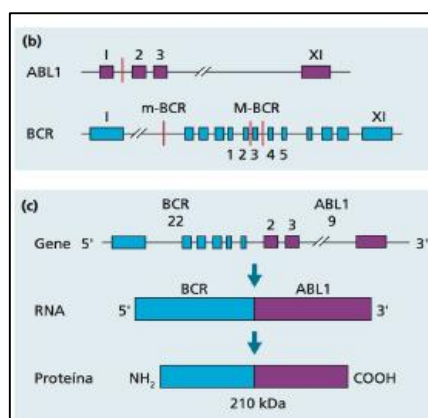


(a). Ocorre translocação de parte do braço longo do cromossomo 22 para o braço longo do cromossomo 9 e translocação concomitante de parte do braço longo do cromossomo 9 para o cromossomo 22, novo Filadélfia. Essa translocação concomitante leva maior parte do gene ABL1 para região do gene BCR do cromossomo 22, e parte do gene BCR em justaposição com a porção restante do ABL1 no cromossomo 9.

Fonte: HOFFBRANT, 2012.

Na translocação Ph, éxons 5' do gene BCR do cromossomo 22 são fundidos com éxons 3' do oncogene ABL1 do cromossomo 9. O gene mutante resultante dessa fusão, BCR-ABL1, codifica uma proteína de 210 kDa (quilodaltons) com atividade de tirosinoquinase excessiva comparando ao produto normal de 145 kDa do gene ABL1 normal. (HOFFBRANT, 2013, p.194).

Figura 4 – Ponto de ruptura dos genes ABL1 e BCR.



O ponto de ruptura no gene ABL é entre os éxons 1 e 2. No gene BCR é em um de dois pontos na região do principal grupo de ruptura (M-BCR) na LMC e em alguns casos de LLA Ph+. Fonte: HOFFBRANT, 2012.

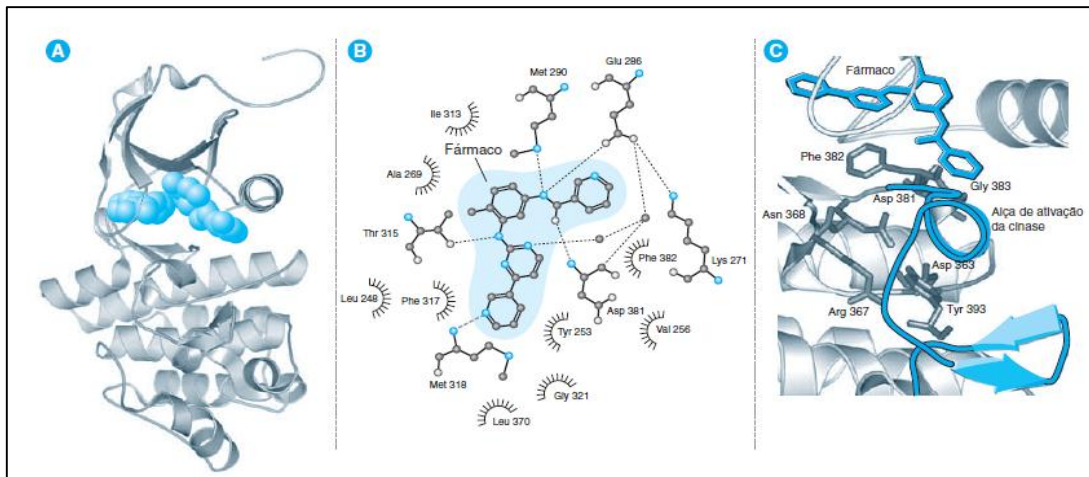
2.3 RECEPTORES TIROSINOQUINASE

Receptores tirosinoquinase (RTQ) são uma grande variedade de receptores da membrana plasmática com ação quinásica interna, que transduzem sinais de fora da célula. Os RTQ têm sítio de ligação com os ligantes na face extracelular da membrana plasmática e um sítio ativo enzimático na face citoplasmática (intracelular), ligados por apenas um segmento transmembrana. O sítio citoplasmático é uma proteína quinase que fosforila fragmentos de tirosina em proteínas-alvo específicas: uma tirosinoquinase (LEHNINGER, 2014).

2.3.1 INIBIDORES DE TIROSINOQUINASE

Os inibidores da tirosinoquinase (ITQ) BCR-ABL específicos ligam-se à proteína BCR-ABLtirosinoquinase (TQ) induzindo que ela assuma uma conformação enzimática inativa, inibindo a função quinase do receptor, ou seja, neutralizam a capacidade da proteína de fosforilar substratos. Em alguns casos de câncer as células cancerosas necessitam de determinados oncogenes para sobreviverem, no caso da LMC, o oncogene BCR-ABL contido no cromossomo Filadélfia (que nem todos os pacientes de LMC apresentam no exame de cariótipo, todavia é muito raro não apresentar o cromossomo), logo, inibindo a ação do receptor tirosinoquinase contendo a proteína BCR-ABL promove-se a morte das células neoplásicas (GOLAN, 2009).

Figura 5 - Base estrutural da inibição enzimática específica: interação de um ITQ com a BCR-ABL.



Em **A**, é demonstrado a porção quinase da BCR-ABL tirosinoquinase em formato de fita (cor cinza). Um ITQ específico da BCR-ABL tirosinoquinase é demonstrado na forma de modelo espacial (cor azul). **B**. Interações intermoleculares entre o fármaco inibidor (azul) e os resíduos de aminoácidos da BCR-ABL, que ocorrem por ligações de Hidrogênio (linhas tracejadas) e ligações de Van der Waals (halos em torno do aminoácido e sua posição na proteína). **C**. Inibição da fosforilação de uma alça de ativação crítica (fita de cor azul mais intenso), impedindo a atividade catalítica através da interação fármaco (azul)-BCR-ABL (cinza). Fonte: GOLAN, 2009.

Dentre os inibidores de TQ, tem-se o Mesilato de Imatinibe (MI), que age inibindo o domínio tirosinoquinase da oncoproteína BCR-ABL, impedindo a adenosina trifosfato (ATP) de fosforilar o substrato de quinase. Além de ser utilizado no tratamento da LMC, apresenta efetividade no tratamento de tumores de estroma gastrintestinais que expressam a c-kit. Também inibe outras tirosinoquinasas receptoras para receptor do fator de crescimento derivados de plaquetas (PDGRF), fator de células-tronco e c-kit (KATZUNG, 2013).

Dasatinibe age inibindo várias tirosinoquinasas (BCR-ABL, Src, c-kit e PDGFR-alfa). Diferencia-se do imatinibe por ser usado no tratamento da LMC e da LLA cromossomo Filadélfia positivo e por se ligar às conformações ativa e inativa do domínio de ABLquinase, superando a possível ocorrência de mecanismos de resistência por MI. O terceiro fármaco de escolha, o Nilotinibe, consiste em uma molécula de fenilamino-pirimidina, que enquadra-se como uma classe de segunda geração que atua inibindo as mesmas tirosinoquinasas que a do Dasatinibe, diferenciando-se apenas pela maior afinidade de ligação ao sítio da ABLquinase, quando comparado ao mesilato de Imatinibe (até 20 a 50 vezes). Pode ser utilizado tanto na fase acelerada com resistência ou intolerância à terapia anterior, quanto na fase crônica da doença (KATZUNG, 2013).

2.4 SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS)

De acordo com o Ministério da Saúde, o SUS é um dos mais complexos do mundo, fornecendo a toda população brasileira acesso integral e gratuito a serviços de saúde. Oferece desde serviços básicos como aferição da pressão arterial, consulta em Pronto Atendimento até aos serviços mais complexos, como por exemplo transplante de órgãos ou grandes cirurgias. Anteriormente ao SUS somente os trabalhadores

vinculados à previdência social possuía acesso a atendimentos hospitalares e o sistema foi baseado na Constituição Federal brasileira do ano 1988 onde diz que a saúde é um dever do Estado e direito de todos.

A estrutura do SUS é composta pelo Ministério da Saúde, pelas secretarias de saúde estaduais e municipais, cada um com suas alçadas. O ministério da Saúde, através do Conselho Nacional de Saúde, fiscaliza, normatiza, formula diretrizes e avalia políticas e ações de âmbito nacional. As secretarias estaduais participam das políticas e ações de saúde e administram o plano de saúde estadual, além de prestar apoio aos municípios. As secretarias municipais executam ações e serviços de saúde em articulação com a secretaria estadual para pôr em prática o plano municipal de saúde (BRASIL, 2013).

Um dos princípios do SUS é a universalização, pregando que a saúde é um direito de todos e cabe ao Estado assegurar o acesso do cidadão a essa dívida sem discriminação, independentemente de suas características. Outro princípio é a equidade e expõe sobre as diferentes necessidades das pessoas e igualdade no direito ao acesso, tendo que investir mais onde há maior carência. Por último mas não menos importante, tem-se a integralidade onde explana a ideia de pessoas como um todo, sendo necessário a integração intersetorial de ações com outras políticas públicas que tenha direta ou indiretamente uma repercussão na saúde para assegurar a qualidade de vida dos indivíduos (BRASIL, 2013).

Um dos serviços prestados pelo SUS é a assistência farmacêutica que visa a promoção, proteção e a recuperação da saúde através do uso racional de medicamentos. Os cidadãos que procuraram uma unidade de saúde que faz parte do sistema e necessita do uso de medicamentos para o tratamento têm direito ao acesso a esses medicamentos pelo SUS. Essa oferta é organizada em três componentes: básico, estratégico e especializado. A responsabilidade pelo fornecimentos desses componentes é de responsabilidade da União, dos estados e dos municípios, sendo cada um dividido de acordo com a sua necessidade e grau de dificuldade de acesso ao determinado medicamento (BRASIL, 2013).

2.3.1 PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

O protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto, lista como critérios de inclusão ao tratamento fornecido pelo SUS: Idade de 19 ou maior e diagnóstico inequívoco de LMC (BRASIL, 2013).

Apesar da LMC poder ser tratada com medicamentos de outra classe (hidroxiureia e alfa-interferona isolada ou em combinação com citarabina), o seguimento preconizado consiste na utilização dos inibidores de tirosinoquinase, sendo primariamente o Mesilato de Imatinibe, seguido por Dasatinibe e Nilotinibe. O tratamento curativo disponível consiste na realização do transplante de células-tronco hematopoéticas alogênicas (BRASIL, 2013).

2.5 DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO

O diagnóstico da Leucemia Mieloide Crônica necessita da demonstração da translocação genética BCR-ABL1 em exame citogenético, podendo ser utilizadas células, mais especificamente leucócitos, do sangue periférico ou da medula óssea. Tais procedimentos incluem a reação em cadeia da polimerase em tempo real (PCR

que é a sigla em inglês de *transcription polymerase chain reaction*) convencional ou por método molecular de hibridização *in situ* (BRASIL, 2013). O diagnóstico também é possível através da confirmação do cromossomo Filadélfia em exame de cariótipo normal das células da medula óssea ou leucócitos que permite observar os cromossomos de um indivíduo para detecção de alguma anomalia (UEM, 2011).

Todavia, não é em todos os casos da doença que há relação entre os achados citogenéticos e a expressão molecular BCR-ABL1 (denominados casos de leucemia mieloide crônica cromossomo Filadélfia negativo, Ph-), entretanto, leucocitose neutrofílica com ou sem desvio à esquerda, trombocitose, medula óssea hiper celular (com hiperplasia granulocítica) e esplenomegalia (aumento anormal no volume do baço) podem ser consideradas evidências da leucemia mieloide crônica, juntamente com quadro clínico de laboratório compatível, com ou sem sintomas constitucionais (BRASIL, 2013).

Nos exames confirmatórios para diagnóstico da leucemia mieloide crônica é utilizada uma técnica bastante simplória capaz de ampliar a quantidade de DNA ou RNA disponível em uma amostra, para melhor analisá-la, criada por Kary Mullis em 1983, a reação reversa *em cadeia da polimerase em tempo real* (do inglês, *transcription polymerase chain reaction*) conhecida no meio científico como PCR (LEHNINGER, 2014).

2.5.1 REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE EM TEMPO REAL (PCR)

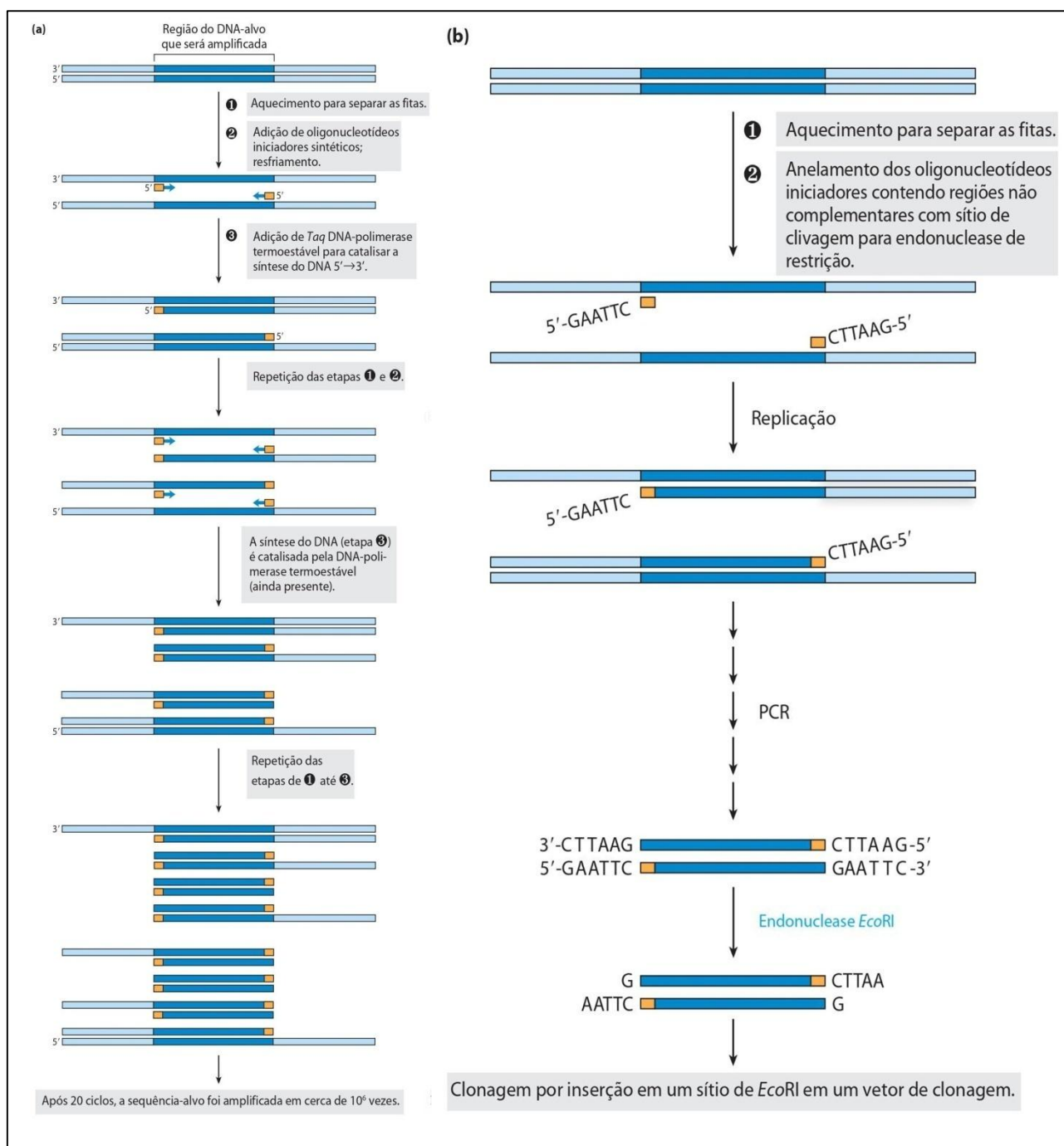
A reação reversa em cadeia da polimerase em tempo real visa simplificar o processo de amplificação de genes individuais para análises minuciosas. É necessário que uma parte da sequência gênica seja conhecida para que o número de cópias dessa sequência seja vastamente amplificada (LEHNINGER, 2014).

O processo necessita de quatro componentes: Uma amostra do ácido nucléico contendo a sequência a ser amplificada, a enzima DNA-polimerase, desoxinucleotídeos trifosfatos e o par de oligonucleotídeos iniciadores sintéticos. As DNA-polimerases sintetizam fitas de DNA a partir dos desoxinucleotídeos trifosfatos, sempre na direção 5' para 3', não sintetizando DNA novo, apenas replicando conforme o molde, adicionando-se nucleotídeos aos oligonucleotídeos iniciadores pré-existentes (*primers*) sintéticos (LEHNINGER, 2014).

Os *primers* sintéticos preparados complementam a fita de DNA-alvo do lado oposto em localizações que definem as extremidades do DNA a ser amplificado. A mistura da reação tem uma elevação de temperatura (que pode chegar até 95°C) para que ocorra a desnaturação do DNA-alvo e posteriormente resfriada para que os *primers* sintéticos possam renaturar-se com o DNA amplificado (LEHNINGER, 2014).

A maior concentração dos *primers* sintéticos aumenta a probabilidade de reação com o DNA desnaturado anteriormente com o aquecimento e posterior resfriamento, o que é realizado cerca de 25 a 30 vezes durante o procedimento, geralmente automatizado. Cada ciclo multiplica o DNA-alvo por um fator de 2, de modo que a concentração de DNA amplificado cresça exponencialmente. Após 20 ciclos de variação de temperatura, a sequência de DNA-alvo foi multiplicada mais de um milhão de vezes (LEHNINGER, 2014).

Figura 6 - Amplificação de um segmento de DNA pela reação em cadeia da polimerase (PCR).



Em (a) O processo de PCR é formado por três etapas. As fitas de DNA são (1) separadas pela temperatura, logo após (2) renaturadas sobre um excesso de iniciadores de DNA sintético curto (cor de laranja) que ficam ao lado da área que será amplificada (azul-escuro); (3) um DNA novo é sintetizado pela polimerização catalisada pela DNA-polimerase. As três etapas se repetem por 25 a 30 ciclos. Em (b) O DNA amplificado por PCR pode ser clonado. Os oligonucleotídeos iniciadores podem incluir extremidades não complementares que tenham um sítio para clivagem por uma endonuclease de restrição. Embora essas partes dos oligonucleotídeos iniciadores não se anelem ao DNA-alvo, o processo de PCR os incorpora no DNA que é amplificado. A clivagem dos fragmentos amplificados nesses sítios cria as extremidades adesivas, utilizadas na ligação do DNA amplificado com o vetor de clonagem. Fonte: LEHNINGER, 2013.

3. METODOLOGIA DA PESQUISA

3.1 CLASSIFICAÇÃO DA PESQUISA

Esta pesquisa trata-se de um estudo de caso qualitativo e descritivo que foi realizado entre o período de março à novembro de 2020 sobre o tratamento de uma paciente diagnosticada com leucemia mieloide crônica, que recebeu tratamento pelo Sistema Único de Saúde.

Os dados serão coletados através de avaliações dos exames laboratoriais, receituários, laudos médicos e aplicação de um questionário à paciente. Os resultados serão apresentados de forma descritiva, avaliando a evolução do caso até a realização do transplante alogênico de medula óssea.

Estudos de casos consistem em ensaios que consideram um paciente individual como a única unidade de observação em um estudo que investiga a eficácia ou efeitos colaterais de diferentes intervenções para determinar a intervenção ideal para um paciente individual usando critérios objetivos, orientado por dados (NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION, 2020)

3.2 SUJEITO DA PESQUISA

Paciente diagnosticada com leucemia mieloide crônica que foi tratada pelo sistema único de saúde de acordo com o protocolo e diretrizes de tratamento da leucemia mieloide crônica do adulto, desde o uso de medicamentos até o transplante alogênico de medula óssea.

3.3 INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS

Levantamento de dados da paciente e avaliação de exames laboratoriais: foram averiguados dados gerais da paciente como sexo, idade, data aproximada do início dos sintomas, data de diagnóstico e início do tratamento. Dentre os exames, foram avaliados exames que confirmaram o diagnóstico da paciente, levantamento de dados através de questionamentos à paciente de acordo com a quadro 1, avaliação de exames de acompanhamento médico e de medicamentos utilizados.

Foram explorados quais foram os exames de acompanhamento e qual período de tempo foram realizados, assim como se apurou quais medicamentos a paciente utilizou durante esses períodos, identificando através de questionamentos à paciente (quadro I), possíveis efeitos colaterais e quais foram os critérios que culminaram a troca da medicação. A comparação entre os métodos utilizados no tratamento foi realizada em forma de tabelas, demonstrando eficácia e discutindo sobre os efeitos indesejáveis.

A terapia realizada pela paciente foi comparada ao Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto, determinado pelo Ministério da Saúde.

Foi realizada a análise do avanço da doença e critério para realização do transplante alogênico de medula óssea através da consulta de exames e laudos médicos, define-se a progressão do avanço da doença e os critérios para realização do transplante alogênico de medula óssea.

3.4 ASPECTOS ÉTICOS

Para confirmar a participação do indivíduo na pesquisa, ele concordou e assinou um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Esse documento é responsável por assegurar a integridade do participante, garantindo que o estudo ofereça o mínimo de riscos e constrangimentos. Foram emitidas duas cópias, sendo que uma ficou em posse do participante.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Paciente do sexo feminino, com 37 anos na data do diagnóstico deu entrada no pronto socorro hospitalar dia 19/03/2009 com queixa de fraqueza intensa, dor abdominal, sem febre e sangramentos. Nos exames laboratoriais foi detectada anemia (Hb 8,8) e leucocitose (171.000 unidades/microlitro) com predomínio da linhagem Mieloide, esplenomegalia, hepatomegalia leve e presença de cistos hepáticos. Após internação com suspeita de Leucemia, obteve diagnóstico comprobatório de Leucemia Mieloide Crônica através da cariotipagem das células da medula óssea obtidas através de aspiração medular com a presença do cromossomo *Filadélfia*.

Figura 7 – Resultado de um mielograma com cariotipagem da paciente.

CARIÓTIPO	
Material: MEDULA ÓSSEA	Data Coleta: 26/08/2015
INFORMAÇÕES TÉCNICAS	Cultura de curta duração, sem agentes estimulantes.
NUMERO DE CELULAS ANALISADAS	20
RESULTADO	46,XX,t(9;22)(q34.1;q11.2)[4]/47,XX,+8[12]/46,XX[4]
Vz: 46,XX	
CONCLUSÃO	Presença de cromossomo Philadelphia em 20% e trissomia do cromossomo 8 em células Ph negativas. Recaida citogenética.

Fonte: Fotografia de exame laboratorial da paciente

Conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mieloide Crônica do adulto do Ministério da Saúde do Brasil, o diagnóstico é feito através da demonstração do cromossomo *Filadélfia* (22 q-) com translocação t(9;22)(q34; q11) e/ou rearranjo BCR-ABL. Os exames necessários para o diagnóstico são: Mielograma, cariotipagem e PCR (BRASIL,2013).

Após o diagnóstico, realizou-se terapia medicamentosa com inibidores de tirosino-quinase. Entretanto, a paciente nunca obteve resposta molecular suficiente a despeito do uso dos inibidores imatinibe, dasatinibe e nilotinibe, regredindo em relação à resposta farmacológica no ano de 2015, sendo necessário transplante alogênico de medula óssea com aparentado (irmã de primeiro grau) cujo par HLA (do inglês *Human*

Leukocyte Antigen, que em português significa antígeno leucocitário humano) era 100% compatível que foi realizado em 2018.

Um método importante de obtenção de dados para pesquisa é através do questionário sobre os aspectos que mais influenciam no tratamento. A seguir, o questionário aplicado à paciente no dia 05 de outubro de 2020.

Quadro 1 – Questionário aplicado à paciente com intuito de obtenção de dados.

1. O que levou a senhora a procurar ajuda médica antes de ser diagnosticada com LMC?	Resposta: Eu comecei a sentir desconforto abdominal com muitas dores que depois descobri que se tratava do inchaço no baço e no fígado. Sentia muita fraqueza, falta de ar ao realizar alguns tipos de atividades e de vez em quando tinha sangramentos na gengiva. Alimentava-me mal, conseguia tomar apenas água de coco, quando fui ao Pronto Socorro do hospital Cassiano Antônio Moraes, Em Vitória, ES.
2. Quais exames laboratoriais foram realizados para diagnosticar a LMC?	Resposta: Primeiramente me internaram no pronto socorro, pois não sabiam ao certo qual o motivo dos meus sintomas. O hemograma demonstrou-se completamente alterado e ao realizarem o exame físico, constaram o inchaço no baço e no fígado, onde o médico disse sobre a suspeita de Leucemia. Posteriormente foi realizado um exame muito doloroso onde aspiraram minha medula óssea com uma agulha muito calibrosa onde o material foi enviado ao INCA para análise e foi constatada que se tratava de LMC.
3. Qual o primeiro medicamento que a senhora utilizou após o diagnóstico para tratamento da LMC? Como foi a adesão ao tratamento? Sentiu algum efeito colateral? Se sim, quais?	Resposta: O primeiro medicamento tinha o nome de Glivec® (mesilato de imatinib). Eu tomava de acordo com a orientação médica porque estava assustada, se tratava de uma doença grave. No início do tratamento eu senti bastante desconforto abdominal e percebi que meus cabelos caíam mais que o normal e minhas unhas estavam frágeis, mas posteriormente fui me adaptando.
4. Foram utilizados outros medicamentos posteriormente para tratamento da LMC antes do transplante halotípico de medula óssea? Se sim, qual foi o motivo da troca? Como foi a adesão? Houve algum efeito colateral? Se sim, quais?	Resposta: Depois foram utilizados dois medicamentos: Dasatinibe e Nilotinibe, consecutivamente. O médico disse que o mesilato de imatinibe não estava mais surtindo o resultado esperado porque eu estava apresentando resistência à droga. A utilização desses medicamentos foi bastante desagradável porque dependiam de mais restrições. O nilotinibe só pode ser tomado em jejum 2h antes e 1h depois do medicamento conforme o médico, duas vezes por dia. O médico orientou a não consumir frutas como romã e toranja. Admito que deixei de tomar os medicamentos várias vezes por motivo de esquecimento e do mal estar que ele me causava. No primeiro dia de tratamento do nilotinibe senti uma dor de cabeça insuportável, pensei que não ia aguentar. Meu cabelo caía cada vez mais e minhas unhas estavam ainda mais frágeis com uso desses medicamentos.
5. Qual medicamento utilizado para tratar a LMC trouxe mais qualidade de vida?	Resposta: Eu me sentia melhor usando o primeiro medicamento, o mesilato de imatinibe devido aos efeitos colaterais mais brandos e menores restrições, mas ele não trazia os resultados esperados segundo o médico.
6. De quanto em quanto tempo eram realizadas as consultas médicas? Em qual hospital foi feito o tratamento e quem fornecia os medicamentos?	

	Resposta: Inicialmente de mês em mês. Logo depois da melhora à resposta do tratamento foram aumentando o espaço entre os períodos, marcando de 3 em 3 meses e até de 5 em 5 meses. Entretanto, quando a resposta ao tratamento diminuía o médico marcava em menos tempo para realização de exames laboratoriais como Hemograma e dosagem BCR-ABL, que era enviado ao INCA. E de aproximadamente 3 em 3 meses havia a necessidade da realização do mielograma, o exame desconfortável onde aspiravam minha medula óssea para análise.
7.	Por quais motivos o médico que acompanhava a senhora indicou o transplante de medula óssea? Resposta: Ele disse que eu não estava respondendo a nenhum medicamento de forma satisfatória e que ele já havia usado todos disponíveis fornecidos pelo SUS. Disse também que tinha medo que a doença evoluísse para crise blástica e que se continuasse com a baixa resposta, poderia evoluir a qualquer momento. As taxas dos exames estavam dando bastante baixas, foram necessárias até duas transfusões sanguíneas. Deixou claro que seria um processo penoso, mas era o melhor a ser feito e que todo esforço valeria a pena caso desse tudo certo.
8.	Qual o grau de parentesco do doador de medula óssea? Resposta: Irmã de primeiro grau. O exame de compatibilidade deu 100% compatível.
9.	Onde foi realizado o transplante? Quem custeou as despesas? Resposta: Em um hospital especializado, chamado Amaral de Carvalho, em São Paulo. O Governo do estado do Espírito Santo, através do TFD (tratamento fora de domicílio) custeou a viagem e a hospedagem minha, de um acompanhante e da doadora.
10.	Como foi realizado o transplante? O que a senhora sentiu durante o transplante? Resposta: Primeiramente eu passei por uma sessão muito forte de quimioterapia que segundo os médicos era para “matar” todas as células cancerosas mas que minhas células sanguíneas de defesa também morreriam, onde todos meus cabelos caíram. Eu senti muita fraqueza e muito desconforto intestinal durante a quimioterapia. Logo após, aspiraram cerca de 10% da medula óssea da minha irmã e foi feito algo semelhante a uma transfusão sanguínea para mim, mas contendo as células da medula óssea da minha irmã. Durante todo esse processo eu tive que ficar internada porque minha imunidade estava muito baixa e qualquer infecção para mim seria fatal. Após 15 dias aproximadamente internada, fui para uma casa de apoio (local onde ficavam pessoas recém transplantadas) e tinha que retornar ao hospital diariamente para acompanhamento. Após esse processo foi necessário a utilização de imunossupressores para evitar que meu novo sistema imunológico atacasse os tecidos internos. Após aproximadamente 5 meses na casa de apoio recebi alta para retornar à minha casa, utilizando vários medicamentos tais como antimicrobianos, antivirais, corticosteroides, cremes hidratantes, com intenção de prevenir infecções e evitar rejeições causadas pela nova medula.
11.	Como é realizado o acompanhamento após o transplante? Resposta: Eu retorno ao hospital Amaral de Carvalho em aproximadamente dois em dois meses, as viagens são custeadas pelo governo do estado. Lá são realizados acompanhamentos médicos e vários exames onde visam detectar se tenho alguma infecção, rejeição ou se é possível detectar células cancerosas na medula óssea.
12.	Houve uso de algum medicamento após a realização do transplante? Qual profissional fez o acompanhamento necessário ao uso dos medicamentos? Resposta: Sim, me passaram uma lista e um saco com vários medicamentos de uso oral, tópico, oftálmico e nasal para utilizar em casa após a alta. O médico orientou-me a como utilizá-los, mas não houve nenhum acompanhamento profissional.

Questionário direcionado à paciente no dia 05 de outubro de 2020 sobre o tratamento da LMC desde o início ao acompanhamento pós TMO alogênico.

Fonte: Respostas da paciente.

Muitos pacientes com LMC não apresentam sintomas iniciais e são detectados inicialmente através de exames de rotina, mas os que apresentam geralmente sentem: 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 e suor noturno. Os sintomas aparecem devido ao alto comprometimento das células sanguíneas (ABRALE, 2016).

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mieloide Crônica do adulto do Ministério da Saúde do Brasil, é sugerido o início do tratamento da LMC com imatinibe que é um inibidor de tirosinoquinase de primeira geração, todavia estudos avaliaram que os inibidores de tirosinoquinase de segunda geração (dasatinibe e nilotinibe) que também foram utilizados pela paciente na terapia medicamentosa promovem uma taxa maior de resposta precoce. Estudos a longo prazo certificaram a segurança apenas no imatinibe, portanto é o medicamento indicado para início do tratamento (BRASIL, 2013).

Conforme um estudo realizado com inibidores de tirosinoquinase (ITQ), o imatinibe é efetivo na maioria dos pacientes com LMC, porém há possibilidade de resistência primária (quando o paciente falha no tratamento desde o início) ou perde a resposta adquirida anteriormente (caso da paciente em questão, com perda de resposta farmacológica desde 2015). Em caso de resistência, a alternativa são os inibidores de tirosinoquinase de segunda geração (dasatinibe, nilotinibe) que são inibidores mais potentes, com maiores efeitos adversos, com chance de diminuição da resistência (DELAMAIN; CONCHON, 2008). Os três medicamentos foram utilizados na terapia da paciente do presente estudo, porém nenhum deles forneceu a resposta desejada.

O transplante de medula óssea (TMO) alogênico é indicado em caso de falha do tratamento de primeira linha sendo caracterizado por: Resistência ao imatinibe depende do perfil de mutação e segurança, e resistência em terceira linha (resistência ou intolerância à dois ITQs) de acordo com o protocolo de tratamento do SUS (BRASIL, 2013). A paciente não apresentou resposta favorável, portanto foi indicada ao TMO alogênico.

Um dos exames laboratoriais utilizados para acompanhamento da LMC é o hemograma comum que de acordo com a fase da doença pode estar alterado devido a LMC ser uma doença que afeta diretamente as taxas sanguíneas. É possível acompanhar o tratamento e medir sua efetividade através dos resultados dos hemogramas realizados na terapia (SOSSELA; ZOPPAS; WEBER, 2017).

A tabela a seguir foi construída através de dados obtidos através de exames laboratoriais da paciente:

Tabela 2 – Resultado de hemogramas coletados antes do diagnóstico, durante o tratamento com ITQs e após o TMO alogênico.

Antes do diagnóstico		Durante o tratamento com inibidor de tirosino quinase		Após o transplante alogênico de medula óssea		U.M.
Hemácias	3,29	Hemácias	3,01	Hemácias	3,91	milhões/ μ L
Hemoglobina	10,1	Hemoglobina	10,9	Hemoglobina	11,4	g/dL
Hematócrito	31,9	Hematócrito	32,9	Hematócrito	34,6	%
VCM	97	VCM	109,3	VCM	88,5	fL
HCM	30,6	HCM	36,2	HCM	29,16	pg
CHCM	31,6	CHCM	33,1	CHCM	32,95	g/dL
Leucócitos	139.000	Leucócitos	7180	Leucócitos	6290	/ μ L
Neutrófilos	18	Neutrófilos	23,9	Neutrófilos	53,7	%
Linfócitos	75	Linfócitos	65,7	Linfócitos	30,8	%
Monócitos	1,5	Monócitos	9,7	Monócitos	14,9	%
Plaquetas	800	Plaquetas	121	Plaquetas	205	$\times 10^3/\mu$ L
Anisocitose	+	Anisocitose	+	Anisocitose	-	
Macrocitose	+	Macrocitose	+	Macrocitose	-	

*U.M.: Unidade de medida.

Fonte: Exames laboratoriais da paciente.

Analisando-se a tabela é possível comparar as taxas sanguíneas antes do diagnóstico, durante o tratamento com ITQs e após o TMO alogênico. Nota-se a melhora da paciente após o TMO alogênico através da melhora da anemia (aumento das hemácias, da hemoglobina e do hematócrito) e diminuição considerável da leucocitose (que é um sintoma da LMC) quando iniciou-se o tratamento com ITQs que permaneceu-se a linfocitose mas normalizou-se após o TMO alogênico. Nota-se também a ausência de anisocitose (hemácias com variação de tamanho) e macrocitose (hemácias maiores que o normal) após o TMO alogênico e normalização na contagem de plaquetas. Os resultados laboratoriais que mais se equiparam com a de um paciente saudável, de acordo com a literatura conforme mostrado por Lehninger (2014), foram os resultados após o TMO alogênico.

Outro exame laboratorial utilizado para acompanhar a evolução do tratamento da LMC é o PCR do gene BCR-ABL de células sanguíneas, onde é feita uma relação em porcentagem de quantas células possuem o gene mutante e quantas estão normais (SOSSELA; ZOPPAS; WEBER, 2017). Tais exames são realizados apenas após o diagnóstico da LMC (BRASIL, 2013). A Tabela foi obtida através de consulta a resultados desses exames laboratoriais.

Tabela 3 – Resultados de PCR quantitativos para o gene BCR-ABL durante o tratamento com ITQs e após o TMO alogênico com a relação BCR-ABL/BCR em %.

PCR quantitativo para BCR-ABL (p-210) durante uso de ITQ		PCR quantitativo para BCR-ABL (p-210) pós transplante	
Data	Resultado	Data	Resultado
18/04/2017	Relação BCR-ABL/BCR em %: 4%	01/08/2018 (5 meses pós transplante)	Relação BCR-ABL/BCR em %: 1,3%
25/10/2017	Relação BCR-ABL/BCR em %: 4,77%	03/09/2018 (6 meses pós transplante)	Indetectável

Fonte: Exames laboratoriais da paciente.

Através da tabela percebe-se a diminuição considerável da relação BCR-ABL/BCR após o TMO alogênico o que significa uma resposta considerável ao TMO alogênico com consequente diminuição de células cancerosas na corrente sanguínea. Tal tabela demonstra também a pouca efetividade do tratamento com ITQs na paciente em questão. No último exame avaliado percebe-se um valor indetectável para relação BCR-ABL/BCR nas células analisadas o que se equipara a um paciente saudável sem ausência de LMC. Caso os próximos resultados sejam múltiplos indetectáveis significa que o tratamento foi curativo (BRASIL, 2013).

De acordo com um relato de caso realizado na Bahia, o TMO alogênico não foi suficiente para obter controle hematológico em três pacientes que porventura necessitaram do retorno da terapia com ITQs sendo que um deles necessitou de realizar um novo TMO alogênico que é um procedimento bastante arriscado devido à baixa abrupta da imunidade do paciente e da possibilidade de posterior rejeição da medula transplantada. Portanto, a realização do TMO alogênico não é uma garantia de cura da LMC, podendo até ocasionar a morte do paciente. A indicação deve ser avaliada com afinco pelo profissional responsável (PALLOTTA, 2006).

Após o transplante, o paciente passa por uma severa imunossupressão e corre o risco de contrair diversas infecções oportunistas. Além disso, como todo transplante, o novo órgão pode apresentar rejeições. Devido a esses fatores, o paciente necessita de um acompanhamento muito rigoroso juntamente com a administração de diversos medicamentos para prevenção das infecções oportunistas e prevenção de rejeições causadas pela nova medula óssea. Foram obtidos dados de medicamentos através de uma prescrição da paciente após o TMO alogênico (PALLOTTA, 2006).

Tabela 4 – Medicamentos prescritos após o TMO alogênico.

Medicamento	Quantidade	Frequência	Administração
Creme Lanette	70 g	Diário	Tópica
Protetor Solar 30 fps	120 g	Diário	Tópica
Polietilenoglicol 400 + Propileno	10 ml	2 gotas/olho/dia	Oftálmica
Cetoconazol 20 mg/ml	100 ml	Diário	Shampoo/ Tópica
Estriol creme	50 g	Diário	Tópica
Fludoxicortida 0,125 mg/g	30 g	Diário	Tópica
Dexpantenol pomada	30g	Diário	Tópica
Ondastrona 8 mg	15 comprimidos	DSDN	Oral
Cloreto de sódio 0.9%	10 ml	Diário	Nasal
Budesonida 32 mcg spray	1 frasco	Diário	Nasal
Hidrocortisona + Neomicina Ass.	10 g	Diário	Tópica
Dexametasona 0.5 mg/5ml	100 ml	Diário	Bochecho
Nistatina 100.000 UI/ml Susp. Oral	50 ml	Diário	Bochecho
Salmeterol+Fluticasona 50/250 ml	60 doses	Diário	Tópica
Aciclovir 200 mg	30 comprimidos	DSDN	Oral
Sulfametoxazol + Trimetopim 200/40 mg	30 comprimidos	DSDN	Oral
Prednisona 20 mg	30 comprimidos	DSDN	Oral

Fonte: Prescrição da paciente.

Destaca-se a importância da assistência farmacêutica devido ao grande número de medicamentos conforme a tabela 4, à complexidade de administração e a variedade de frequência da administração de cada medicamento. Um profissional capacitado especialista em medicamentos no acompanhamento faria toda a diferença no tratamento que necessita de uma constância para promover o resultado desejado.

De acordo com a RDC de número 585 do Conselho Federal de Farmácia o profissional farmacêutico visa a proteção, promoção da saúde e prevenção de doenças, seja em serviços públicos ou privados e possui o dever de contribuir com a aplicação de novos conhecimentos que promovam a saúde e o bem-estar de seus pacientes através da assistência farmacêutica, onde deverá prover a consulta farmacêutica em consultório farmacêutico prezando pela privacidade do paciente. No questionário a paciente responde que foi orientada em relação ao uso de medicamentos pelo médico e que às vezes esquecia de administrar o medicamento. Há possibilidade de que a paciente poderia apresentar melhores resultados no tratamento medicamentoso caso fosse acompanhada por farmacêutico prestando a assistência farmacêutica, considerando que a constância do tratamento define bastante na resposta do paciente e na qualidade de vida (CFF, 2013).

Baseado em estudos realizados para concretização desta pesquisa, pôde-se observar que atualmente o melhor tratamento para a LMC no Brasil é medicamentoso, mais especificamente com o ITQ de primeira geração imatinibe devido às volumosas pesquisas e testes de segurança realizados com a droga. Posteriormente utiliza-se os ITQs de segunda geração dasatinibe e nilotinibe, caso o imatinibe não ocasione a resposta esperada ao paciente, todos fornecidos pelo SUS. Os pontos negativos do tratamento medicamentoso, além dos inúmeros efeitos adversos causados pelas

drogas, é que trata-se de um tratamento não curativo e pode não ser efetivo caso o paciente apresente resistência às drogas, mas devido ao risco acarretado pelo TMO alogênico, continua sendo o principal tratamento conforme o protocolo e diretrizes terapêuticas (DELAMAIN; CONCHON, 2008)(BRASIL, 2013).

A paciente em questão perdeu resposta farmacológica progressivamente ao tratamento medicamentoso e foi necessária a realização do TMO alogênico para que a LMC não evoluísse. Devido à realização do transplante no momento correto e seguindo o protocolo, conforme os exames laboratoriais apresentados, a paciente estava caminhando à cura, que é o melhor resultado terapêutico possível do TMO alogênico. Pode-se concluir que esse foi o melhor método terapêutico para a paciente em questão. Todavia, conforme estudos realizados, há possibilidade de que mesmo com todo procedimento arriscado à vida do paciente, não obter-se um resultado favorável, podendo haver uma nova proliferação de células cancerosas no paciente transplantado e a necessidade de novamente utilizar os ITQs como forma de tratamento, mesmo com todos os efeitos adversos tanto do transplante quanto dos medicamentos, o que traria sofrimento e má qualidade de vida ao paciente. Conclui-se que caso não haja mais possibilidade de tratamento medicamentoso, o TMO alogênico é uma opção, porém não deve ser indicado de forma precoce, devido ao alto risco e todos os fatores negativos envolvidos (PALLOTTA, 2006).

Durante o todo o tratamento houve a utilização de vários medicamentos tanto antes do diagnóstico, quanto durante a terapia medicamentosa e após o transplante, não havendo nenhuma consulta farmacêutica, o que poderia ter trazido um desfecho diferente em questão, considerando os relatos da paciente sobre o esquecimento de administrar alguns medicamentos com frequência, ato que pode ter sido prejudicial à terapia medicamentosa. Percebe-se a necessidade de maior investimento do poder público na área, considerando que a constância é uma das principais características do tratamento e que o profissional farmacêutico, especialista em medicamentos, pode ajudar em suas consultas, identificando erros na prescrição, administração dos medicamentos e interações medicamentosas que interferem na terapia (CFF, 2013).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com as hipóteses consideradas para a paciente em questão, o TMO alogênico foi a melhor opção, considerando que o tratamento medicamentoso foi ineficiente e que ocorreria a possível evolução da doença caso o TMO não fosse realizado. Todavia, trata-se de um procedimento arriscado e pode não ser a melhor escolha para todos os pacientes portadores de LMC, devendo sua realização ser pensada com muito afinco pelos profissionais de saúde responsáveis. Caso o paciente apresente resposta ao tratamento medicamentoso, a recomendação é continuar realizando esse tratamento. O acompanhamento de um farmacêutico seria imprescindível após a realização do transplante devido a quantidade de medicamentos que devem ser utilizados pela paciente, a variação de vias de administração e alternância entre os dias, contudo, há necessidade de uma melhora no sistema de saúde para maior reconhecimento e investimento nesses profissionais indispensáveis à saúde.

Tal pesquisa poderá auxiliar profissionais de saúde, caso se deparem com pacientes portadores de LMC, considerando existir informações baseadas na experiência de uma paciente diagnosticada com a doença que passou por todo o tratamento preconizado no protocolo e diretrizes, além da comparação de dados obtidos em

exames laboratoriais com pesquisas bibliográficas realizadas sobre o assunto. O objetivo é fomentar o interesse à ciência e incentivar novos pesquisadores em seus trabalhos, demonstrando que o tratamento à LMC ainda é uma problemática e merece a atenção dos pesquisadores para que procurem novas alternativas e tragam mais qualidade de vida aos pacientes portadores da doença.

REFERÊNCIAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMA E LEUCEMIA - ABRALE. **Leucemia**. 2019. Disponível em: <<http://abrale.org.br/doencas/leucemia>>. Acesso em: 22 de março de 2020.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMA E LEUCEMIA - ABRALE. **Leucemia Mieloide Crônica - LMC**. 2019. Disponível em: <<https://www.abrale.org.br/lmc/o-que-e>>. Acesso em: 24 de março de 2020.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMA E LEUCEMIA - ABRALE. **Sinais e Sintomas**. 2019. Disponível em: <<https://azure.abrale.org.br/doencas/leucemia/lmc/sintomas/>>. Acesso em: 26 de outubro de 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **O Sistema Único de Saúde(SUS)**. 2013. Disponível em:<<https://www.saude.gov.br/sistema-unico-de-saude>>. Acesso em: 26 de março de 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto. **Portaria Nº 1.219**. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Sobre a assistência Farmacêutica**. 2013. Disponível em:<<https://www.saude.gov.br/assistencia-farmaceutica/sobre-a-assistencia-farmaceutica>>. Acesso em: 26 de março de 2020.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA - CFF. Relatório da comissão designada - **RDC Nº 585, de 29 de agosto de 2013**. Disponível em: <<https://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/585.pdf>> Acessado em: 27 de outubro 2020.

DELAMAIN, Márcia T.; CONCHON, Mônica. Os inibidores de tirosino quinase de segunda geração. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo , v. 30, supl. 1, p. 37-40, Apr. 2008 . Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842008000700010&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 26 de outubro de 2020.

GOLAN, DAVID E. Princípios de farmacologia. 2. ed. [s.l.]: **Guanabara Koogan**, 2009. p. 6, 13, 651.

HOFFBRAND, A.; MOSS, P.; PETIT, J. Fundamentos em hematologia. Tradução . 6. ed. Porto Alegre: **Artmed**, 2013. p. 194-199.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Câncer**. 2020. Disponível em:<<https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>>. Acesso em: 22 de março de 2020.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Estimativa 2020**. 2020. Disponível em:<<https://www.inca.gov.br/estimativa/estado-capital/brasil>>. Acesso em: 22 de março de 2020.

KATZUNG, BERTRAM G. Farmacologia básica e clínica. 12. ed. Porto Alegre: **Artmed**, 2014. p. 966-967.

LEHNINGER, ALBERT L, NELSON, DAVID NCOX, MICHAEL M. Princípios de bioquímica de Lehninger. 6. ed. Porto Alegre: **Artmed**, 2014. p.483, 327, 328.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. **Estudos de caso único como tópico**. 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi-nlm-nih.ez43.periodicos.capes.gov.br/mesh/2031029>>. Acesso em: 07 de Junho de 2020.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE – OPAS. **Câncer**.2020. Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=393:cancer&Itemid=463#:~:text=C%C3%A2ncer%20%C3%A9%20o%20nome%20dado,para%20outras%20regi%C3%B5es%20do%20corpo.>. Acesso em: 24 de março de 2020.

PALLOTTA, Ronald et al. Tratamento da recidiva da leucemia Mieloide crônica após transplante de medula óssea alogênico utilizando mesilato de imatinibe: relato de três casos. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São José do Rio Preto , v. 28, n. 2, p. 157-160, June 2006 . Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842006000200019&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 26 de outubro de 2020.

SOSSELA, Fernanda R.; ZOPPAS, Barbara C. A; WEBER, Liliana P. **Leucemia Mieloide Crônica: aspectos clínicos, diagnóstico e principais alterações observadas no hemograma**. 2017. Disponível em: < <http://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2017/08/RBAC-vol-49-2-2017-ref.-543-finalizado.pdf>>. Acesso em: 26 de outubro de 2020

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ – UEM. **Cariótipo normal**. 2011. Disponível em: < <http://www.pcs.uem.br/drigenetica/cariotipo/resultados/cariotipo-normal>>. Acesso em: 10 de dezembro de 2020.