

Aris Verdecia Peña
(Organizadora)

TÓPICOS EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Volume II

MEDICAL


Pantanal Editora

2020

Aris Verdecia Peña
(Organizadora)

TÓPICOS EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

VOLUME II



Pantanal Editora

2020

Copyright© Pantanal Editora
Copyright do Texto© 2020 Os Autores
Copyright da Edição© 2020 Pantanal Editora
Editor Chefe: Prof. Dr. Alan Mario Zuffo
Editores Executivos: Prof. Dr. Jorge González Aguilera
Prof. Dr. Bruno Rodrigues de Oliveira

Diagramação: A editora
Edição de Arte: A editora
Revisão: Os autor(es), organizador(es) e a editora

Conselho Editorial

- Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – OAB/PB
- Profa. Msc. Adriana Flávia Neu – Mun. Faxinal Soturno e Tupanciretã
- Profa. Dra. Albys Ferrer Dubois – UO (Cuba)
- Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – IF SUDESTE MG
- Profa. Msc. Aris Verdecia Peña – Facultad de Medicina (Cuba)
- Profa. Arisleidis Chapman Verdecia – ISCM (Cuba)
- Prof. Dr. Bruno Gomes de Araújo - UEA
- Prof. Dr. Caio Cesar Enside de Abreu – UNEMAT
- Prof. Dr. Carlos Nick – UFV
- Prof. Dr. Claudio Silveira Maia – AJES
- Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – UFGD
- Prof. Dr. Cristiano Pereira da Silva – UEMS
- Profa. Ma. Dayse Rodrigues dos Santos – IFPA
- Prof. Msc. David Chacon Alvarez – UNICENTRO
- Prof. Dr. Denis Silva Nogueira – IFMT
- Profa. Dra. Denise Silva Nogueira – UFMG
- Profa. Dra. Dennyura Oliveira Galvão – URCA
- Prof. Dr. Elias Rocha Gonçalves – ISEPAM-FAETEC
- Prof. Dr. Fábio Steiner – UEMS
- Prof. Dr. Gabriel Andres Tafur Gomez (Colômbia)
- Prof. Dr. Hebert Hernán Soto Gonzáles – UNAM (Peru)
- Prof. Dr. Hudson do Vale de Oliveira – IFRR
- Prof. Msc. Javier Revilla Armesto – UCG (México)
- Prof. Msc. João Camilo Sevilla – Mun. Rio de Janeiro
- Prof. Dr. José Luis Soto Gonzales – UNMSM (Peru)
- Prof. Dr. Julio Cezar Uzinski – UFMT
- Prof. Msc. Lucas R. Oliveira – Mun. de Chap. do Sul
- Prof. Dr. Leandro Argentel-Martínez – ITSON (México)
- Profa. Msc. Lidiene Jaqueline de Souza Costa Marchesan – Consultório em Santa Maria
- Prof. Msc. Marcos Pisarski Júnior – UEG
- Prof. Dr. Mario Rodrigo Esparza Mantilla – UNAM (Peru)
- Profa. Msc. Mary Jose Almeida Pereira – SEDUC/PA
- Profa. Msc. Nila Luciana Vilhena Madureira – IFPA
- Profa. Msc. Queila Pahim da Silva – IFB
- Prof. Dr. Rafael Chapman Auty – UO (Cuba)
- Prof. Dr. Rafael Felipe Ratke – UFMS
- Prof. Dr. Raphael Reis da Silva – UFPI
- Prof. Dr. Ricardo Alves de Araújo – UEMA
- Prof. Dr. Wéverson Lima Fonseca – UFPI

- Prof. Msc. Wesclen Vilar Nogueira – FURG
- Profa. Dra. Yilan Fung Boix – UO (Cuba)
- Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – UFT

Conselho Técnico Científico

- Esp. Joacir Mário Zuffo Júnior
- Esp. Maurício Amormino Júnior
- Esp. Tayronne de Almeida Rodrigues
- Esp. Camila Alves Pereira
- Lda. Rosalina Eufrausino Lustosa Zuffo

Ficha Catalográfica

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)	
P397t	Peña, Aris Verdecia. Tópicos nas ciências da saúde [recurso eletrônico] : volume II / Aris Verdecia Peña. – Nova Xavantina, MT: Pantanal, 2020. 104p.
	Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web ISBN 978-65-991208-7-9 DOI https://doi.org/10.46420/9786599120879
	1. Ciências da saúde. 2. Farmacológicos. 3. Saúde. I. Peña, Aris Verdecia. CDD 610
Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422	

O conteúdo dos livros e capítulos, seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva do(s) autor (es). O download da obra é permitido e o compartilhamento desde que sejam citadas as referências dos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Pantanal Editora

Rua Abaete, 83, Sala B, Centro. CEP: 78690-000.
Nova Xavantina – Mato Grosso – Brasil.
Telefone (66) 99682-4165 (Whatsapp).
<https://www.editorapantanal.com.br>
contato@editorapantanal.com.br

APRESENTAÇÃO

A Editora Pantanal atinge seu segundo volume do e-book “Tópicos em Ciências da Saúde” com novos temas no atuar da medicina. Aborda em seus capítulos o tratamento da doença crônica conhecida como Diabetes Mellitus, uma síndrome endócrino-metabólica da qual muitas coisas ainda precisam ser descobertas, mas como sempre lembre-os de que o mais importante é o controle da doença e a adesão ao tratamento com medicamentos hipoglicêmicos orais e insulino-terapia para evitar insuficiência renal, evitando a insuficiência renal crônica que pode aparecer não apenas no diabetes, mas também na pressão alta, tema também abordado neste livro, apresentando um modelo de otimização, tudo isso garantindo e desejando aumentar a qualidade de vida de nossos pacientes e pensando exatamente no estado de saúde de nossa população.

O e-book também aborda neste volume a questão da bioprospecção, que nada mais é do que a busca na natureza de organismos e substâncias com possíveis usos para benefícios à saúde, ao mesmo tempo que apresenta alguns fatores oncopatogênicos na incidência de câncer de pênis com os quais podemos trabalhar para reduzir sua incidência.

Finalmente, entramos no mundo das leucemias, uma doença que reivindica muitas vítimas no mundo de hoje, onde nos dá um grande conhecimento para diagnosticá-las; porque o seu tratamento e a vida de nossos pacientes dependem do seu diagnóstico rápido e preciso.

Aos autores dos capítulos, pela dedicação e esforços sem limites, que viabilizaram esta obra que retrata os recentes avanços na prospecção de doenças na área da Medicina, os agradecimentos dos Organizadores e da Pantanal Editora.

Por fim, esperamos que este e-book possa colaborar e instigar mais estudantes e pesquisadores na constante busca de novos avanços para a Medicina. Assim, garantir uma difusão de conhecimento fácil, rápido para a sociedade para quem nosso atuar é constante.

Aris Verdecia Peña


SUMÁRIO

Apresentação	5
Capítulo I.....	6
Percepções e sentimentos sobre a terapia dialítica entre indivíduos com doença renal crônica	6
Capítulo II	20
Aspectos oncopatogênicos e incidências do câncer de pênis por HPV no estado do Maranhão, Brasil	20
Capítulo III	31
Imunopatologia da insulino terapia: desafios no tratamento e progressos através de imunoterapias alternativas	31
Capítulo IV	57
Relação entre leucemias e o cromossomo filadélfia.....	57
Capítulo V.....	67
Bioprospecção como ferramenta para a descoberta de novos insumos farmacológicos	67
Capítulo VI	87
Otimização do tratamento anti-hipertensivo através do desenvolvimento de um novo software farmacoterapêutico aplicado a idosos de um centro de socialização	87
Índice Remissivo.....	103


Relação entre leucemias e o Cromossomo Filadélfia


Recebido em: 01/07/2020

Aceito em: 14/07/2020


 10.46420/9786599120879cap4

Derek Klinger Buás Pinto^{1*} 

Wellyson da Cunha Araújo Firmo² 

Fabricio Viana Sousa² 

Jonas Rodrigues Sanches³ 

Marina Cristine Silva Maranhão² 

INTRODUÇÃO

Leucemias abrangem um agrupamento de neoplasias malignas provenientes das células hematopoiéticas. A patogênese dá-se via de regra na medula-óssea, região de síntese das células sanguíneas, seguida de invasão do sangue periférico havendo a possibilidade de atingir inúmeros órgãos do paciente afetado (Bomfim et al., 2014). De forma geral, as leucemias em sua totalidade apresentam elementos prognósticos estabelecidos por fatores citogenéticos, sendo mais exato fatores estes que consistem em mutações adquiridas que, uma vez descobertas, permitem a abordagem mais pertinente do paciente (Lopes et al., 2012).

Os dois cientistas, Peter C. Nowell (*University of Pennsylvania School of Medicine*) e David Hungerford (*Fox Chase Cancer Center's Institute for Cancer Research*) foram os responsáveis por identificar e descrever no ano de 1960, acerca da translocação entre o cromossomo 9 e 22, eventualmente depois chamado de cromossomo Philadelphia ou Ph; Este foi o primeiro gene descrito como responsável por desenvolver câncer e, recentemente possuiu elevada contribuição na elaboração da droga imatinibe, tornando-se a primeira medicação a possuir alvo genético (Barbosa et al., 2015).

Cromossomo Filadélfia, translocação Filadélfia, anomalia Ph são termos que referem-se a uma translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22, t (9; 22) (q34; q11) a qual está presente nas células hematopoiéticas e ausente nas outras células da constituição humana (Almeida, 2015). Tal abnormalidade acontece na célula estaminal pluripotente, e compreende em sua maioria células com eritrócitos, mielócitos, monócitos e megacariócitos, além de, embora menos frequentemente linfócitos

¹ São Luís, Maranhão, Brasil;

² Faculdade Pitágoras, São Luís, Maranhão, Brasil;

³ Centro Universitário Dom Bosco, São Luís, Maranhão, Brasil.

* Autor de correspondência: ddklg377@gmail.com

B e T. O ponto de quebra do cromossoma 9 dá início a uma translocação do oncogene ABL1 em direção a uma região específica do cromossoma 22, o gene BCR (*Breakpoint Cluster Region*) (Martins, 2016).

MATERIAL E MÉTODOS

Produziu-se este trabalho por meio de revisão bibliográfica de materiais abrigados no BIREME; PubMed e Scielo utilizando como critérios de seleção: Trabalhos publicados entre 2008-2018, escritos em português, inglês e espanhol compreendendo os descritores: Cromossomo Filadélfia; Leucemia; Fisiopatologia, selecionando 43 trabalhos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

HEMATOPOIESE

Hematopoiese é o termo que compreende o processo de formação das variadas células sanguíneas, tal processo efetua-se essencialmente na medula óssea presente em ossos longos ou chatos, também presente, entretanto em escala reduzida, em alguns órgãos constituintes ao sistema imunitário sendo eles o baço e os gânglios linfáticos (FRIED, 2009). As Células-Tronco Hematopoéticas (CTHs) são as células responsáveis por gerar todas as diferentes linhagens hematopoéticas compreendendo eritroides, mieloides e linfóides; ainda apresentam a capacidade de reconstituir o processo hematopoético a longo prazo e de forma completa (Gonçalves, 2017).

As CTHs possuem a faculdade de gerar por meio de mitose células-filhas que mantêm suas principais e fundamentais características. Hematopoese é na verdade o termo que corresponde a um conjunto de eventos que abrange três básicas funções fisiológicas sendo elas: Automanutenção do pool indiferenciado de CTHs; Síntese e conservação do pool de células precursoras, isto é, envolvidas com uma linhagem hematológica; e Proliferação/Diferenciação de células precursoras para células diferenciadas e maduras, assim direcionando-se em direção a corrente sanguínea (Hoffbrand et al., 2018).

O processo hematopoético possui um pré-requisito: A presença de um microambiente normal, que possibilite a síntese de fatores essenciais à sobrevivência das células progenitoras, possibilitando as interações entre células de diferentes tipos e acomodar as células em desenvolvimento (Mansur, 2008). O controle da hematopoese necessita da interação célula-célula também como de fatores de crescimento solúveis situados nos inúmeros microambientes formando assim os nichos hematopoéticos. Os fatores de crescimento consistem em glicoproteínas secretadas por células estromais responsáveis pela sobrevivência, proliferação e diferenciação das células hematopoéticas (Hastreiter, 2014). Constitui-se de citocinas e hormônios a fim de ligarem-se a receptores específicos

localizados nas superfícies das células-tronco e células progenitoras assumindo funções modulatórias sobre elas. Tais fatores não executam uma atividade exclusiva, ora atuando na sobrevivência das células-tronco através de certa associação de citocinas, ora influenciando a função de células diferenciadas em outra nova combinação (Fried, 2009).

O resultado dessa associação, pode manifestar-se das seguintes maneiras: Possibilitando a multiplicação e diferenciação de células que dependem de seu estímulo, do contrário morreriam ou continuariam quiescentes; ou: Agindo em sinergismo na proliferação de uma subpopulação específica de células precursoras. Concomitante ao estágio embrionário, as linhagens estromais da AGM sintetizam consideráveis quantidades de fatores estimulantes do crescimento de células-tronco e a formação de precursores hematopoéticos (Costa, 2012). Comumente nesta etapa, a expressão de BMP-4 (*Bone Morphogenic Protein-4*), proteína pertencente a família do TGF- β ; do fator neurotrófico β -NGF (β -*Nerve Growth Factor*); e da quimiocina (C-C) MIP-1 (*Macrophage Inflammatory Protein-1*). No fígado fetal, angiopoietina 2 e 3 e IGFBP-2 (*Insulin Growth Factor Binding Protein-2*) foram observadas possuindo a função de responsáveis em possibilitar a autorrenovação das CTHs, ainda de sua expansão e diferenciação (Kaushansky, 2009). São responsáveis pela secreção de G-CSF (*Granulocyte Colony-Stimulating Factor*), GM-CSF (*Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor*) e interleucina 6 (IL-6) os osteoblastos, que ainda estimulam sobrevivência e diferenciação das CTHs, além de sintetizar angiopoietina, trombopoietina, WNT, Noct, N-caderina e esteopoietina os quais mesmo possuindo seus mecanismos de ação ainda desconhecidos, possuem o papel de regular quantitativamente o CTH no nicho (Fried, 2009).

Visando controlar a mielopoese, responsável pela síntese das hemácias, granulócitos, monócitos e megacariócitos, a IL-3 e o GM-CSF atuam em um amplo espectro de precursores não maturados, ao mesmo tempo em que o G-CSF e M-CSF são essenciais para a gênese de células granulocíticas e monocíticas maduras, respectivamente. Além do que, o GM-CSF impede a migração, estimula a atividade fagocítica e induz a Citotoxicidade Dependente de Anticorpos (*antibody-dependent cytotoxicity*, ADCC) de células como neutrófilos polimorfonucleares. Já o G-CSF estimula a síntese de superóxido e induz a ADCC dos neutrófilos, e o M-CSF ativa macrófagos maduros (Coskun, Hirschi, 2010).

A fim de regular o processo de eritropoese, a eritropoetina possui a função fundamental no desenvolvimento de maturação e apoptose dos precursores da linhagem eritróide. Tal processo é regido pelo teor de O₂ do sangue arterial que irriga as células peritubulares no córtex renal. Ademais, o ligante Kit, a IL-3 e o GM-CSF semelhantemente estão presentes na regulação da proliferação e diferenciação. A linfopoese é mediada principalmente através de interleucinas, a exemplo de IL-7 e IL-6, agindo influentemente na proliferação dos precursores de linfócitos B, ao passo que IL-2, IL-3 possuem maior atividade nos precursores de células T (Duarte et al., 2009).

A diferenciação das células T dá-se no timo, quando *In vitro*, a megacariocitopoese é regulada através de fatores diretamente ligados aos precursores imaturos envolvidos a várias linhagens, dentre eles IL-3, IL-6, GM-CSF e ligante Kit, o quantitativo de precursores megacariocíticos está diretamente ligado com a presença da combinação de tais fatores. Todavia, a diferenciação dos megacariócitos e a síntese plaquetária são controladas *in vivo* pelo quantitativo plaquetário em sangue periférico, o qual não afeta a produção desses fatores. O fator associado a modulação é a Trombopoetina (TPO), sintetizada principalmente por via hepática, atuando por via do receptor pertencente a família das citocinas chamado Mpl (Ribeiro, 2018).

LEUCEMIAS

A leucemia consiste em uma expansão celular clonal que dá-se na etapa da hematopoiese, tendendo a afetar precursores seja da série linfóide ou mielóide, induzindo uma diferenciação celular com proliferação e crescimento incontável das células hematopoiéticas e, ainda, uma substituição difusa da medula óssea por células neoplásicas (Goldman, 2009). As classificações leucêmicas dão-se em conformidade com o tipo celular envolvido e o grau de maturação das células com mutações malignas. As leucemias agudas definem-se a partir de sua evolução, relativamente rápida, além da proliferação de células gravemente indiferenciadas. Antagonicamente, as leucemias crônicas possuem como principal característica seu lento crescimento, fugaz evolução e células discretamente indiferenciadas. Levando em consideração as leucemias definidas como agudas ou crônicas, as tais podem ser, ainda, classificadas de acordo com a sua origem. Dividindo-se assim em linfóides e mielóides, chamando atenção ao fato de que as células mielóides originarão aos eritrócitos (hemácias), monócitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos e plaquetas, enquanto que as células linfóides aos linfócitos (Hamerschlag, 2008).

Devido a proliferação das células neoplásicas no âmago da medula óssea existe um suprimento na produção das células hematopoiéticas normais. Devido à redução no número de hemácias e, subsequentemente, da capacidade de transporte de oxigênio do sangue, os pacientes com leucemia irão apresentar anemia e fadiga. Os pacientes leucêmicos também apresentam problemas de sangramento devida à falta de plaquetas (trombocitopenia). A febre também é uma característica clínica comum e está associada à infecção devido à depleção de neutrófilos (GOMES, 2018). Assim sendo, existem quatro tipos principais de leucemias: Leucemia Linfocítica/Linfóide/Linfoblástica Aguda (LLA) - Leucemia Mielocítica/Mielóide Aguda (LMA) - Leucemia Linfocítica/ Linfóide/Linfoblástica Crônica (LLC) - Leucemia Mielocítica/Mielóide Crônica (LMC) (Wohlfahrt et al., 2015).

LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA (LLA)

Dentre as mais importantes características clínicas dos pacientes com LLA estão a febre, anemia, fadiga, anorexia e sangramento; Há ainda a dor óssea advinda do comprometimento da medula óssea, sendo um sintoma bem recorrente. Os pacientes leucêmicos apresentam maior quantitativo de células imaturas em sangue periférico, possibilitando sua identificação no hemograma e o diagnóstico final realizado através de punção aspirativa da medula óssea. No que tange ao tratamento preconizado para a LLA, a quimioterapia destaca-se, além de em alguns casos o transplante de medula óssea, objetivando substituir a medula “doente” por uma sadia (Mansur, 2008).

LEUCEMIA MIELOCÍTICA AGUDA (LMA)

Quanto às suas características clínicas, elas assemelham-se às da LLA, em que os pacientes demonstram febre, anemia, fadiga, no entanto com sangramentos bem mais frequentes nos pacientes com LMA do que com LLA. Seu diagnóstico também é realizado a partir do aspirado de medula óssea, e o seu tratamento possui maior complexidade que da LLA. Por meio da quimioterapia cerca de 60% dos pacientes demonstram remissão completa da doença, contudo, apenas 15 a 30% permanecem livres da doença por 5 anos. Assim sendo, o transplante de medula óssea constitui-se numa boa alternativa no tratamento da LMA (Alves, 2012).

LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA (LLC)

Tal leucemia possui maior manifestação, sendo quase que exclusiva em pacientes adultos, considerada até como o tipo mais comum nesta faixa etária em países Ocidentais. Tendo média etária de pacientes com 60 anos e discretamente predominantes no gênero masculino. Frequentemente esta leucemia é assintomática, possuindo diagnóstico através de exames de sangue de rotina. Muito raramente os pacientes podem demonstrar anorexia, perda de peso, linfadenopatia, hepatomegalia e esplenomegalia. Em cerca de 30% dos pacientes com LLC ocorre uma transformação da leucemia em outras neoplasias linfóides mais agressivas, em tais contextos apresentam tempo de vida de até 1 ano (Hamerschlak, 2008).

LEUCEMIA MIELOCÍTICA CRÔNICA (LMC)

A LMC também possui maior frequência em pacientes adultos; os sintomas iniciais consistem em perda de peso, fadiga, anorexia. A esplenomegalia é uma manifestação clínica bastante recorrente em pacientes com LMC. Sua evolução é de progressão dilatada, no entanto, após um período variável de 3 anos, cerca de 50% dos pacientes entram numa fase de crise, difícil de ser tratada, culminando num

quadro semelhante à leucemia aguda. O tratamento para a LMC é realizado através de quimioterapia e transplante de medula óssea, principalmente nos casos que entraram na fase de crise (Kantarjian; Cortes, 2014).

CROMOSSOMO FILADÉLFIA

Visando melhor compreender a relação existente entre o cromossomo Filadélfia e as leucemias, em especial a LMC, é de vital importância o entendimento do assim chamado dogma central da biologia molecular, que explica a maneira que nosso material genético (DNA) consegue transformar-se em nosso fenótipo. Fenótipo (aparência) consiste na manifestação visível ou detectável de um genótipo (DNA), a exemplo da cor dos olhos e da pele. Células musculares, do cérebro e da pele provenientes da mesma pessoa possuem o mesmo conteúdo de DNA, mas aparentam ser células distintas. Segundo o Dogma Central da Biologia Molecular, postulado no ano de 1958, o fluxo de informações do código genético segue sempre uma sequência na qual um ácido nucleico forma uma proteína, entretanto o contrário não é possível. Segundo esse dogma, o fluxo da informação genética sempre seguirá o sentido DNA - RNA - Proteínas. Inúmeros elementos conduzem a célula em direção a seus diferentes fenótipos (Silva et al., 2017).

O ser humano possui 46 cromossomos, 22 pares de cromossomos somados aos conhecidos cromossomos sexuais sendo dois X (na mulher) ou um X e um Y (no homem). O Cromossomo Philadelphia (Ph) consiste em uma anomalia genética resultante da translocação (troca) recíproca entre os braços longos dos cromossomos 9 e 22, tal evento leva ao desenvolvimento de um novo gene capaz de associar (grudar) o gene BCR com o proto-oncogene ABL. O referido novo gene de fusão é chamado de BCR-ABL. O BCR-ABL presente no DNA é convertido em um RNA de fusão e, este, em uma proteína de fusão bcr-abl. Tal proteína anômala, que é uma proteína quinase, ativa variados eventos intracelulares, avolumando a proliferação da célula, alterando sua adesão e desta forma, permitindo a esta célula anômala obter vantagens proliferativas em relação às células comuns, não portadoras do cromossomo Ph, tal comportamento culmina em uma proliferação da linhagem mielóide, principalmente dos neutrófilos. Além do que, o cromossomo Ph por meio de seu produto, a proteína bcr-abl, possibilita que a célula entre em uma divisão desordenada originando descendentes corrompidos a nível de DNA, permitindo que, à medida que a doença progrida, obtenha maior predisposição em transformar-se numa leucemia aguda, situação ainda mais grave e com risco iminente de vida (Zenteno, 2010).

O gene ABL1 é um homólogo do oncogene V-ABL derivado do vírus Abelson causador de leucemia em murganhos. A translocação na LMC em humanos, origina uma justaposição do segmento 5' BCR em 22q11 e do segmento 3' do oncogene ABL (ABL1) em 9q34, formando uma nova

oncoproteína, BCR-ABL com peso molecular de 210kDa (p210BCR-ABL). Tal proteína quimérica possui atividade cinase não controlada, causando uma proliferação em demasia e uma apoptose atenuada das células da LMC. As células estaminais normais, ainda que estejam suprimidas, persistem e reincidem, mesmo seguida de uma terapêutica eficaz (Martins, 2016). A ativação constitutiva da oncoproteína BCR-ABL dá origem ao processo de auto-fosforilação e ativação das vias, a jusante, que controlam a transcrição de genes, a apoptose, a organização do citoesqueleto, a citoadesão e degradação de proteínas inibidoras. Tais vias de transdução de sinal abrangem membros das principais vias de sinalização como RAS (Rat Sarcoma), proteína cinase ativada por mitogénos (MAPK), transdutores de sinal e ativadores da transcrição (STAT) e a Phosphatidilinositol-3 cinase (PI3K). Inúmeras interações semelhantes são mediadas pela via de sinalização dos recetores da tirosina cinase e necessitam da ligação do gene BCR-ABL a moléculas adaptadoras de proteínas, a exemplo da GRB-2, CRK-like protein (CRKL), e proteínas com domínios de homologia src (SHC) (Zenteno, 2010).

O gene de fusão BCR-ABL e a oncoproteína de P210 compõem a LMC morfológica típica, em dados enfermos, contudo, a t(9; 22) (q34; q11) pode não ser identificada. Nestes casos há uma resposta à terapêutica, da mesma forma também uma taxa de sobrevivência similar à que ocorre nos casos de Ph+. Relativamente aos pacientes que apresentam Ph- e LMC com o gene BCR-ABL-negativo, o prognóstico é ainda pior, e a LMC é designada como atípica (ALVES, 2017). O rearranjo BCR-ABL é típico da LMC encontrado em aproximadamente 90% destes casos, no entanto é também uma relevante anormalidade na LLA e raramente observado na LMA. Na LLA, a translocação BCR/ABL está associada a um prognóstico extremamente ruim (Ribeiro; Alves, 2018).

Leucemia Linfoblástica Aguda Filadélfia positiva ou LLA Ph1 ocorre predominantemente em adultos e está relacionada a uma sobrevida isenta de doença de apenas 10%-20% a despeito de tratamentos quimioterápicos demasiados intensos (HIROKI et al., 2016). Na LLA Ph1, o subtipo de transcrito BCR-ABL é o p190 em 60%-80% dos casos. O transcrito p210 está presente apenas de 20%-30% dos casos. Em menos de 5% dos casos, ambos os transcritos são identificados. Não observou-se qualquer tipo de diferença clínica ou laboratorial ao comparar os casos com diferentes transcritos. O subtipo de transcrito possui duas formas de determinação: Podendo de através da técnica de FISH ou pela técnica de biologia molecular (Schaffel; Simões, 2008).

A LLA Ph1 demonstra uma sobrevida global em cinco anos inferior a 20% se utilizar como tratamento os protocolos para LLA. Dentre os escassos casos de cura, estão os pacientes submetidos ao transplante alogênico de medula óssea (TMO). A utilização em conjunto do imatinibe à quimioterapia resultou em melhora na taxa de remissão completa, elevada taxa de remissão molecular completa, crescimento de pacientes aptos para realizar o TMO, aumento da sobrevida livre de eventos e maior sobrevida global, ainda que o tempo de seguimento seja ainda muito curto. No entanto, a taxa

de recaídas e o aparecimento de mutações do BCR-ABL resistentes ao imatinibe ainda preocupam (Cunha *et al.*, 2015).

A existência de pacientes com LMA Ph1 consiste em um fenômeno raro, sendo descrita em apenas 2% dos casos, em sua maioria estão associados aos subtipos FAB M1 e M2 (Sousa, 2011). Na LMA, há a possibilidade de ocorrerem dois tipos de rearranjo bcr-abl: Um em que existe o envolvimento da região M-BCR e idêntico ao encontrado nos casos de LMC, podendo ser do tipo b3-a2 ou b2-a2 (na presença ou não do exon b3), ambos causam a expressão da proteína p210, possuindo intensa atividade tirosina quinase; o outro tipo é aquele que envolve o primeiro intron do gene BCR ou região m-BCR, com expressão da p1905. Os rearranjos codificam p210, que deixa a LMA indistinguível da LMC em crise blástica mielóide, enquanto a expressão da p190 caracteriza a verdadeira LMA (Mello *et al.*, 2007).

CONCLUSÃO

O cromossomo Ph1 resulta da translocação balanceada entre o gene ABL no cromossomo 9, com o gene BCR no 22, o híbrido resultante (BCR-ABL) codifica uma proteína de fusão anormal contendo atividade tirosina quinase (TK) continuamente ativada na região ABL, responsável pelo desenvolvimento leucêmico. A importância do entendimento mais amplo possível acerca do cromossomo Filadélfia é fundamental para o tratamento de diversas leucemias, visto sua importância não apenas no diagnóstico correto, mas também no desenvolvimento de terapias bem mais efetivas uma vez que ele está diretamente relacionado com toda a fisiopatologia da leucemia, não restrita à LMC como se imaginava, mas de outras também.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Almeida SC (2015). *Leucemia promielocítica aguda: clínica diagnóstico e abordagem*. Tese de Mestrado (Mestrado em Hematologia). Universidade de Coimbra, Coimbra. 95p.
- Alves GVA (2012). *Caracterização hematológica e imunofenotípica em pacientes com leucemia linfoblástica aguda*. Tese de Doutorado (Doutorado em biotecnologia). Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal. 233p.
- Alves J (2017). Modulação epigenética de genes envolvidos na patogênese onco-hematológica em culturas celulares in vitro. Dissertação de mestrado (Mestrado em Biotecnologia). Centro Universitario Univates, Lajeado. 103p.
- Barbosa SFC (2015). Aspectos epidemiológicos dos casos de leucemia e linfomas em jovens e adultos atendidos em hospital de referência para câncer em belém, estado do pará, amazônia, brasil. *Revista pan-amazônica de saúde*, 6(3): 43-50.

- Bomfim CC (2014). Avaliação do potencial antileucêmico de adutos aromáticos de morita-baylis-hillman. Trabalho de Conclusão de Curso (Farmácia). Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa. 88p.
- Coskun S, Hirschi KK (2010). *Establishment and regulation of the hsc niche: roles of osteoblastic and vascular compartments. Birth defects res c embryo today.* 90(4): 229-42.
- Costa EBO (2012). Caracterização das células-tronco/progenitoras hematopoéticas obtidas de células-tronco embrionárias humanas in vitro em sistema de co-cultivo com fibroblastos de embriões murinos. Tese de doutorado. Universidade de São Paulo, São Paulo. 138p.
- Cunha EMT (2015). Incorporation of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of acute philadelphia chromosome-positive lymph. *Rev bras med*, 72(11).
- Duarte ASS (2009). Caracterização molecular e funcional de ankhd1 na hematopoese normal e neoplásica. Tese de Doutorado (Fisiopatologia Médica). Universidade Estadual de Campinas, Campinas. 193p.
- Fried W (2009). *Erythropoietin and erythropoiesis. Exp hematol.*, 37(9): 1007-1015.
- Goldman JM (2009). Chronic myeloid leukaemia. *Medicine*, 37(4): 195-197.
- Gomes ARVS (2018). *Células endoteliais progenitoras: interesse do seu estudo na hemato-oncologia.* Tese de doutorado. Universidade de Lisboa, Lisboa. 46p.
- Gonçalves AD (2008). *Caracterização das células natural killer (nk) circulantes no sangue periférico precocemente após o transplante de células-tronco hematopoéticas.* Dissertação de mestrado (Ciências médicas). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. 60p.
- Hamerschlak N (2008). *Leucemias e linfomas.* Temas em psico-oncologia, 1 Ed. Editora: Summus, São Paulo. 92p.
- Hamerschlak N (2008). Leukemia: genetics and prognostic factors. *Jornal de pediatria.* 84(4): S52-S57.
- Hastreite AA (2014). *Avaliação de aspectos regulatórios da hematopoese em desnutrição proteico-energética experimental: papel das células endoteliais derivadas das células tronco mesenquimais medulares.* Dissertação de mestrado. Universidade de São Paulo, São Paulo. 105p.
- Hiroki C (2016). Acute lymphoblastic leukemia and regulatory t cells: biomarkers and immunopathogenesis. *Current immunology reviews*, 12(1): 14-19.
- Hoffbrand AV, Moss PAH (2018). Fundamentos em hematologia de hoffbrand. *Artmed editora*, porto alegre, 7: 22-23.
- Kantarjian H, Cortes J (2014)- *chronic myeloid leukemia. Fifth edition* ed. [s.l.]: elsevier inc., 28: 20-22.
- Kaushansky K (2009). Determinants of platelet number and regulation of thrombopoiesis. *Hematology am soc hematol educ program*, 147-152.

- Lopes TC (2012). Leucemia linfóide aguda e avaliação da expressão anômala mieloide no prognóstico de crianças e adolescentes do maranhão. Dissertação de mestrado. Universidade Federal do Maranhão. São Luís. 75p.
- Mansur MB (2008). Mutações do gene notch e outras alterações moleculares relacionadas à etiopatogênese das leucemias linfoblásticas agudas de linhagem t (lla-t). Dissertação de mestrado. Instituto Nacional do Câncer. Rio de Janeiro. 102p.
- Martins SVR (2016). Cromossoma philadelphia e leucemia: biologia e terapêutica. Dissertação de mestrado. Universidade de Coimbra, Coimbra. 30p.
- Mello MRB (2007). Avaliação imunofenotípica, estudo do índice de dna e de alterações moleculares em células blásticas de pacientes portadores de leucemia linfóide aguda diagnosticados na fundação hemope. Dissertação de mestrado. Universidade Estadual de Campinas, Campinas. 152p.
- Ribeiro EKM, Alves GSA (2018). Painel das mutações para as síndromes mieloproliferativas. Programa de iniciação científica-pic/uniceub-relatórios de pesquisa, ed 4 uniCEUB, 25-26p.
- Ribeiro RS (2018). Investigação do efeito da inibição farmacológico de igf1r-irs1/2 no fenótipo de células leucêmicas bcr-abl1+. Tese de doutorado. Universidade de São Paulo, São Paulo. 126p.
- Schaffel R, Simões BP (2008). Leucemia linfoblástica aguda filadélfia positiva. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*, 30(Supl 1): 52-58.
- Silva AA. (2017) Conceitos e transposição didática de genótipo e fenótipo: uma análise de livros didáticos. Dissertação de mestrado. Universidade Estadual do Oeste do Paraná. Cascavel. 122p.
- Sousa DGM (2011) Caso de leucemia aguda agressiva com características clínico-patológicas distintas de leucemia mieloide crônica em fase blástica. Dissertação de mestrado. Instituto de ciências medicas Abel Salazar. Porto. 16p.
- Wohlfahrt AB (2015). The importance of immunophenotyping by flow cytometry in distinction between hematogones and b lymphoblasts. *Jornal brasileiro de patologia e medicina laboratorial*, 51(1): 7-12.
- Zenteno ME (2010). Relação entre o oncogene bcr-abl e os receptores de tipo toll (tlr). Tese de doutorado. Universidade de São Paulo. São Paulo. 78p.

ÍNDICE REMISSIVO

A

análise de conteúdo, 9, 11
anticorpos, 31, 33, 36, 37, 38, 45

C

câncer, 20, 21, 25, 26, 27, 28, 29, 57, 65, 73
 peniano, 20, 21, 25, 26
cromossomo filadélfia, 57
cromossomos, 24, 62

D

diabetes, 10, 18, 19, 31, 32, 33, 34, 36, 39, 40,
 43, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 100
 Mellitus, 7, 15, 32

E

enfermagem, 7, 18, 19, 52, 55, 85, 102

F

farmacêutico, 31, 50, 53, 88, 90, 91, 100

G

genes, 22, 23, 24, 39, 54, 63, 64

H

hematopoese, 58
hemodiálise, 8, 11, 12, 13, 16, 17, 18, 73
hipertensão, 10, 18, 34, 45, 52, 55, 87, 88, 89,
 94, 99, 101
 arterial sistêmica, 101
histocompatibilidade, 37, 39
HPV, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30

I

idosos, 12, 18, 87, 88, 89, 90, 93, 94, 95, 96, 97,
 98, 99, 100
imunologia, 56
imunopatologia, 31
incidência, 20, 21, 25, 27, 40, 45

insuficiência renal crônica, 18, 88
insulinoterapia, 31, 32, 40, 41, 43, 46, 48, 49,
 50
interações, 50, 58, 63, 89, 90

L

leucemias, 57, 60, 62, 64, 66

M

maranhão, 20, 21, 26, 27, 29, 31, 57, 66, 67, 76,
 83, 84, 85
medicamentos, 33, 35, 48, 50, 67, 71, 82, 88,
 89, 90, 92, 94, 95, 96, 99

N

nefrologia, 7, 8, 18, 19
neoplasia, 20, 21, 24, 25, 26, 27
neoplasma, 25

O

oncogene, 58, 62, 66
oncogênese, 22
oncoproteína, 63

P

papilomavírus, 22, 27
pênis, 20, 21, 25, 26, 27, 28, 29, 30
proteína, 22, 23, 24, 44, 47, 59, 62, 63, 64, 71

S

sensibilização, 44
sentimentos, 7, 11, 12, 13, 15, 16, 17
software, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 95, 96, 97,
 98, 99, 100, 102

T

terapias, 7, 31, 34, 47, 49, 64, 71
translocação, 57, 62, 63, 64

V

vírus, 20, 21, 22, 23, 24, 29, 36, 62, 73, 77, 79



Médica (Oftalmologista) especialista em Medicinal Geral (Cuba) e Familiar (Brasil). Mestre em Medicina Bioenergética e Natural. Professora na Facultad de Medicina # 2., Santiago de Cuba.



Pantanal Editora

Rua Abaete, 83, Sala B, Centro. CEP: 78690-000
Nova Xavantina – Mato Grosso – Brasil
Telefone (66) 99682-4165 (Whatsapp)
<https://www.editorapantanal.com.br>
contato@editorapantanal.com.br