



Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)

Medicina **e Biomedicina 2**

Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)

Medicina e Biomedicina 2

Atena Editora
2019

2019 by Atena Editora
Copyright © Atena Editora
Copyright do Texto © 2019 Os Autores
Copyright da Edição © 2019 Atena Editora
Editora Executiva: Prof^a Dr^a Antonella Carvalho de Oliveira
Diagramação: Lorena Prestes
Edição de Arte: Lorena Prestes
Revisão: Os Autores

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores. Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof^a Dr^a Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Prof^a Dr^a Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Prof^a Dr^a Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Prof^a Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof^a Dr^a Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof^a Dr^a Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alan Mario Zuffo – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Prof^a Dr^a Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Darllan Collins da Cunha e Silva – Universidade Estadual Paulista
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof^a Dr^a Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Prof.^a Dr.^a Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará

Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Conselho Técnico Científico

Prof. Msc. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo
Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba
Prof. Msc. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Prof.ª Drª Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Prof. Msc. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Msc. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará
Prof. Msc. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista
Prof.ª Msc. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia
Prof. Msc. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof.ª Msc. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal
Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)	
M489	Medicina e biomedicina 2 [recurso eletrônico] / Organizador Benedito Rodrigues da Silva Neto. – Ponta Grossa (PR): Atena Editora, 2019. – (Medicina e Biomedicina; v. 2) Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader. Modo de acesso: World Wide Web. Inclui bibliografia ISBN 978-85-7247-497-9 DOI 10.22533/at.ed.979192407 1. Biomedicina – Pesquisa – Brasil. 2. Medicina – Pesquisa – Brasil. I. Silva Neto, Benedito Rodrigues da. II. Série. CDD 610.69
Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422	

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná - Brasil
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

APRESENTAÇÃO

Temos o privilégio de apresentar o segundo volume do livro “Medicina e Biomedicina”, um e-book de amplo espectro formado por trinta capítulos que envolvem conceitos e fundamentos inerentes a cada uma dessas duas áreas relevantes na pesquisa científica da saúde brasileira.

É de conhecimento de todos que as ferramentas disponíveis para a pesquisa no campo da saúde nem sempre são adequados para resolver os problemas existentes, necessitando assim de inovações em áreas como a medicina e biomedicina que possam de gerar novas informações e desenvolver maneiras melhores, e mais efetivas, de proteger e promover a saúde.

Cada uma das áreas aqui representadas possui características específicas que podem ser visualizadas ao longo dos capítulos produzidos por profissionais biomédicos e médicos, assim como semelhanças em atividades que corroboram para um conceito de integração multidisciplinar, haja vista que novas tecnologias para prevenção, diagnóstico, e tratamento complementam essas duas grandes áreas.

O livro “Medicina e Biomedicina – volume 2”, aborda em cada capítulo, de forma específica conceitos aplicados à cada uma dessas duas grandes áreas evidenciando dados relevantes gerados em todo território nacional por acadêmicos e docentes destes dois cursos. Tendo em vista que são diversas as subáreas tanto da medicina quanto da biomedicina, neste livro agregamos conteúdo que abrange temáticas como proteômica, infecção fúngica, diagnóstico, acupuntura, esclerodermia sistêmica, tratamento, síndrome, saúde pública; serviços de atendimento, patologia clínica, unidade de terapia intensiva pediátrica, epidemiologia, infecção hospitalar, hipertensão pulmonar, lúpus eritematoso sistêmico, relatos de casos, febre reumática, Indicadores de morbimortalidade, anatomia por imagens de ressonância magnética, efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos e sistema nervoso.

Nossa expectativa é que esse material possa contribuir tanto com a comunidade acadêmica, quanto para com aqueles que pretendem ingressar em uma dessas duas áreas tão significativas. Parabenizamos cada autor pela teoria bem fundamentada aliada à resultados promissores, e principalmente à Atena Editora por permitir que o conhecimento seja difundido e disponibilizado para que as novas gerações se interessem cada vez mais pelo ensino e pesquisa em genética.

Desejo a todos uma excelente leitura!

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
ACUPUNTURA NA ESCLERODERMIA SISTÊMICA: RELATO DE CASO	
Carmindo Carlos Cardoso Campos	
Lígia Tomaz de Aquino	
Dayvson Diogo de Santana Silva	
José Luiz Gomes	
Emerson Luiz Ferreira de Lima	
Jaqueline Leite Batista	
Iaponan Macedo Marins Filho	
Fernando Leonel da Silva	
Rene Ribeiro Soares	
DOI 10.22533/at.ed.9791924071	
CAPÍTULO 2	9
AVALIAÇÃO DO ATENDIMENTO EM PATOLOGIA CLÍNICA SOB A VISÃO DOS USUÁRIOS DE UMA UNIDADE PÚBLICA DO INTERIOR BAIANO	
Samuel José Amaral de Jesus	
Eliane Oliveira da Silva	
Keyte Evans Carneiro de Almeida	
Camilla da Cruz Martins	
DOI 10.22533/at.ed.9791924072	
CAPÍTULO 3	21
CARACTERIZAÇÃO DAS INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE EM UMA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA DO EXTREMO NORTE DO BRASIL	
Manuela Mendes Andraos	
Naiá Lauria da Silva	
Andressa Rodrigues Ribeiro	
Ayslanne Medeiros de Oliveira	
Lana Akemy Lira Matsubara	
João Pedro Soares de Macedo	
Wallace Bruno Ferreira Garcia	
Wagner do Carmo Costa	
Fabiana Nakashima	
Ana Iara Costa Ferreira	
Leila Braga Ribeiro	
Bianca Jorge Sequeira	
DOI 10.22533/at.ed.9791924073	
CAPÍTULO 4	34
CARACTERIZAÇÃO DOS ACIDENTES POR ANIMAIS PEÇONHENTOS NOTIFICADOS NO INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL, ASSUNÇÃO PARAGUAI (2017)	
Elder Oliveira da Silva	
Denilson Pontes Guedes	
Geiel Silva dos Passos	
Maria Gorete do Nascimento Silva	
Jéssica Janayna Ferreira	
Marcos Antonio de Farias	
Patrícia Rojas Ruiz Diaz	
Pasionaria Rosa Ramos Ruiz Diaz	
DOI 10.22533/at.ed.9791924074	

CAPÍTULO 5	46
CONTROLE DE DISPOSITIVOS RESIDENCIAIS POR MEIO DA CAPTAÇÃO DE SINAIS ELETROMIOGRÁFICOS	
<p>Ingrid Alves de Paiva Barbosa Santa Rita do Sapucaí Juliano Teófilo Fonseca Filipe Bueno Vilela Ellen Pereira Zambalde Rani de Souza Alves</p>	
DOI 10.22533/at.ed.9791924075	
CAPÍTULO 6	57
DEFICIÊNCIA DE ENZIMA GLICOSE 6 FOSFATO DESIDROGENASE: EXSANGUÍNEOTRANSFUSÃO COMO TERAPIA	
<p>Fabiana Guerra Nogueira Rodrigues</p>	
DOI 10.22533/at.ed.9791924076	
CAPÍTULO 7	70
DOENÇAS RELACIONADAS ÀS MUTAÇÕES NO GENE <i>PLP1</i>	
<p>Tamyris Lima da Silva Weslly Palhano Paz Maria Lúcia Pereira Torres</p>	
DOI 10.22533/at.ed.9791924077	
CAPÍTULO 8	74
HIPERTENSÃO PULMONAR PRECOCE EM PACIENTE JOVEM PORTADORA DE DOENÇA MISTA DO TECIDO CONJUNTIVO	
<p>Igor André Telles da Cunha Fernando César da Costa Duarte Leandro Bonecker Lora João Renato Cardoso Mourão Priscilla Souza da Cruz Leonardo Motta Ramos Alessandra Cardoso Pereira</p>	
DOI 10.22533/at.ed.9791924078	
CAPÍTULO 9	78
EFEITOS VASORELAXANTES E HIPOTENSORES DA PIPERINA, COMPONENTE MARJORITÁRIO DA PIMENTA DO REINO, EM MODELOS ANIMAIS	
<p>Fátima Virgínia Gama Justi Juan de Sá Roriz Caminha Gabriella Araújo Matos Robson Salviano de Matos Júlio Cesar Chaves Nunes Filho Marília Porto Oliveira Nunes Cristhyane Costa Aquino Leonardo Lobo Saraiva Barros Ronaldo Pereira Dias Dyego Castelo Branco Holanda Gadelha Pereira Cássia Rodrigues Roque Daniel Vieira Pinto</p>	
DOI 10.22533/at.ed.9791924079	

CAPÍTULO 10 86

ESTUDO DESCRITIVO SOBRE MORTALIDADE POR CÂNCER DE COLO UTERINO EM MULHERES EM IDADE FÉRTIL E SUAS VARIAÇÕES REGIONAIS COM ENFOQUE PARA A REGIÃO NORTE DO BRASIL

Naiá Lauria da Silva
Manuela Mendes Andraos
Júlio Gomes do Nascimento Neto
Lucivan Sousa dos Santos
Andressa Rodrigues Ribeiro
Ayslanne Medeiros de Oliveira
Lana Akemy Lira Matsubara
Antônio Gelson de Oliveira Nascimento
Wagner do Carmo Costa
Ana Iara Costa Ferreira
Leila Braga Ribeiro
Bianca Jorge Sequeira

DOI 10.22533/at.ed.97919240710

CAPÍTULO 11 98

HISTOPATOLOGIA EM FÍGADO DE *Astyanax Lacustris* (TELEOSTEI, CHARACIDAE) COMO BIOMARCADOR DE POLUIÇÃO AMBIENTAL AQUÁTICA NO SUBMÉDIO SÃO FRANCISCO NORDESTE DO BRASIL

Geiza Rodrigues dos Santos
Edimária da Silva Braga
Leonardo Barros Ribeiro
Kyria Cilene de Andrade Bortoleti
Jadilson Mariano Damasceno
Vanúzia Gonçalves Menezes
Auriana Miranda Walker
Giancarlo Arrais Galvão
Ana Catarina Luscher Albinati

DOI 10.22533/at.ed.97919240711

CAPÍTULO 12 107

INCIDÊNCIA DE PROTOZOÁRIOS E HELMINTOS NO EXAME PARASITOLÓGICO REALIZADO NO LABORATÓRIO CENTRAL DE BIOMEDICINA NO PRIMEIRO SEMESTRE DE 2018

Luana Tenorio Olímpio
Flávia Karen Carvalho Garcia
Larissa Lisboa Rêgo Brito
Janaína Fontes Ribeiro
Marcos Emanuel Vilanova da Costa
Leonan Oliveira de Souza
José Hugo Romão Barbosa

DOI 10.22533/at.ed.97919240712

CAPÍTULO 13 113

INFECTION BY KOCH'S BACILLUS AS A CAUSE OF AORTITIS EXTENSIVE TUBERCULOSIS: A CASE REPORT

Thiago De Oliveira Silva,
Paula Araruna Bertão
Germana Ribeiro Araújo Carneiro De Lucena
Jeann Carlos De Oliveira Santiago
Thiago De Oliveira Silva

DOI 10.22533/at.ed.97919240713

CAPÍTULO 14	115
LUXAÇÃO CONGÊNITA DE JOELHO: UM RELATO DE CASO	
<p>Matheus Magno da Silva Néo Tânia Santi Monteiro do Amaral Michele Maria Martins Vasconcelos Frederico Eduardo Ribeiro Bezerra Monteiro Lucas Lima Ellery Francisco Wellington Lopes Guimarães Filho Felipe Câmara Barros Pinto Alexandre Mourão Feitosa Freitas Vitoria Souto Galvão de França</p>	
DOI 10.22533/at.ed.97919240714	
CAPÍTULO 15	119
MELORREOSTOSE: UM RELATO DE CASO MELORHEOSTOSIS: CASE REPORT	
<p>Hanna Beatriz Avelino de Andrade Isabella Cristina Muniz Honorato José Humberto de Oliveira Lisboa Júnior Vitor Henrique Campoy Guedes Rafaella Maria de Freitas Estrela Teresa Patricia Acebey Crespo Pablo Duarte Lima</p>	
DOI 10.22533/at.ed.97919240715	
CAPÍTULO 16	124
MORBIMORTALIDADE DE FEBRE REUMÁTICA E VALVULOPATIA REUMÁTICA NO PERÍODO DE 2008 A 2017 NO ESTADO DO PARÁ	
<p>Ana Carolina Fonseca Tavares Ana Paula Ramos de Souza Caio Henrique de Souza Almeida João Pedro Nunes Aquime Leonardo Teixeira de Mendonça Médico Reumatologista Vitória Silva Rodrigues</p>	
DOI 10.22533/at.ed.97919240716	
CAPÍTULO 17	129
NANOPARTÍCULAS: UTILIZAÇÃO NA INDUÇÃO DE MORTE EM CÉLULAS TUMORAIS E TERAPÊUTICA CONTRA O CÂNCER	
<p>Juliana Carvalho Lopes Maria Lúcia Pereira Torres</p>	
DOI 10.22533/at.ed.97919240717	
CAPÍTULO 18	141
O USO DE LINHAGENS LEUCÊMICAS E A SUA IMPORTÂNCIA NA ONCOLOGIA EXPERIMENTAL	
<p>Lívia de Oliveira Sales Beatriz Maria Dias Nogueira Emerson Lucena da Silva Maria Elisabete Amaral de Moraes Raquel Carvalho Montenegro Caroline de Fátima Aquino Moreira-Nunes</p>	
DOI 10.22533/at.ed.97919240718	

CAPÍTULO 19 153

PAPEL DO GENE *BCR-ABL* NO PROCESSO LEUCEMOGÊNICO

Beatriz Maria Dias Nogueira
Lívia de Oliveira Sales
Emerson Lucena da Silva
Maria Elisabete Amaral de Moraes
Raquel Carvalho Montenegro
Caroline de Fátima Aquino Moreira-Nunes

DOI 10.22533/at.ed.97919240719

CAPÍTULO 20 168

T1 E T1 IR GRE NA IDENTIFICAÇÃO DAS ESTRUTURAS ANATÔMICAS DA FACE LATERAL DO CÉREBRO

Sergio Murilo Georgeto
Heraldo de Oliveira Mello Neto
Munir Antônio Gariba
Luiz Roberto Aguiar

DOI 10.22533/at.ed.97919240720

CAPÍTULO 21 179

POLIFARMÁCIA: TABELA COMO FERRAMENTA PARA O USO ADEQUADO DE MEDICAMENTOS ENTRE IDOSOS

Bruna França Silva
André Ludolf Lacerda di Pierro Ortiz
Eduardo Serman Campos
Julia Busana da Costa
Rafael Correia Naletto
William Hideki Nishimura

DOI 10.22533/at.ed.97919240721

CAPÍTULO 22 185

PREVALÊNCIA DE ENTEROPARASIToses EM CRIANÇAS MATRICULADAS NAS CRECHES PÚBLICAS DE UM MUNICÍPIO DO RECÔNCAVO DA BAHIA

Jasielle Bastos de Souza
Taniele Correia Damasceno Santana
Shirley Nascimento Costa
Cássia Vargas Lordêlo
Lara Cristine da Silva Vieira

DOI 10.22533/at.ed.97919240722

CAPÍTULO 23 193

PREVALÊNCIA DE LOMBALGIA/CERVICALGIA EM ESTUDANTES DE MEDICINA EM UMA FACULDADE PARTICULAR DE TERESINA

Joelma Moreira De Norões Ramos
Gleycianne da Silva Oliveira Dumont Vieira
Angélica Maria Assunção da Ponte Lopes
Gabriela Grabowski Amorim
Guilherme Miranda Correia
Jôyce Reis Costa

DOI 10.22533/at.ed.97919240723

CAPÍTULO 24 210

PRIMEIRO CASO DE SÍNDROME DE BAGGIO-YOSHINARI NO ESTADO DE MATO GROSSO

Maíra Sant Anna Genaro

CAPÍTULO 25 217

PSORIATIC ARTHRITIS AND HYPEREOSINOPHILIC SYNDROME: A CASE REPORT

Ana Clara Carvalho De Oliveira,
Germana Ribeiro Araujo Carneiro De Lucena
Ana Carolina Montenegro Vieira Da Silva
Andre Rabelo Lafayette
Ana Carla Alves De Souza Lyra

DOI 10.22533/at.ed.97919240725

CAPÍTULO 26 218

RELATO DE CASO: SÍNDROME DE ATIVAÇÃO MACROFÁGICA EM PACIENTE COM LÚPUS ERITEMATOSO JUVENIL

Carla Rayssa Cristofolo Arruda
Jéssica dos Santos Andrade
Lindiane Gomes Crisostomo

DOI 10.22533/at.ed.97919240726

CAPÍTULO 27 221

SISTEMA NERVOSO HUMANO HUMAN NERVOUS SYSTEM

Flávia Melo Cunha de Pinho Pessoa
Joaquim José de Lima Silva

DOI 10.22533/at.ed.97919240727

CAPÍTULO 28 229

SYSTEMIC SCLEROSIS WITH ATYPICAL CUTANEOUS INVOLVEMENT: A CASE REPORT

Ana Clara Carvalho de Oliveira
Germana Ribeiro Araujo Carneiro de Lucena
Thiago Mendes Fonseca dos Santos
Andre Rabelo Lafayette
Anna Carolina de Castro Araújo Lessa

DOI 10.22533/at.ed.97919240728

CAPÍTULO 29 230

UMA NOVA FERRAMENTA ENTRE PROFISSIONAIS PARA ORGANIZAR OS MEDICAMENTOS DOS IDOSOS

Marina Valente Ribeiro
Daniela Parente Di Cunto
Lucas Fornaziero Celeste de Alencar
Luis Felipe Laganaro
Maria Carolina Brandão Morán
Mariana Garcia Prates Pessoa

DOI 10.22533/at.ed.97919240729

CAPÍTULO 30 233

A TECNOLOGIA PROTEÔMICA COMO ESTRATÉGIA APLICADA AO DIAGNÓSTICO DE INFECÇÕES FÚNGICAS

Bhruna Kamilla Dos Santos
Benedito R. Da Silva Neto

DOI 10.22533/at.ed.97919240730

SOBRE O ORGANIZADOR.....	239
ÍNDICE REMISSIVO	240

PAPEL DO GENE *BCR-ABL* NO PROCESSO LEUCEMOGÊNICO

Beatriz Maria Dias Nogueira

Universidade Federal do Ceará, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento em Medicamentos
Faculdade de Medicina. Fortaleza – Ceará

Lívia de Oliveira Sales

Universidade Federal do Ceará, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento em Medicamentos
Faculdade de Medicina. Fortaleza – Ceará

Emerson Lucena da Silva

Universidade Federal do Ceará, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento em Medicamentos
Faculdade de Medicina. Fortaleza – Ceará

Maria Elisabete Amaral de Moraes

Universidade Federal do Ceará, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento em Medicamentos
Faculdade de Medicina. Fortaleza – Ceará

Raquel Carvalho Montenegro

Universidade Federal do Ceará, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento em Medicamentos
Faculdade de Medicina. Fortaleza – Ceará

Caroline de Fátima Aquino Moreira-Nunes

Universidade Federal do Ceará, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento em Medicamentos
Faculdade de Medicina. Fortaleza – Ceará
Centro Universitário Christus – Unichristus
Faculdade de Biomedicina. Fortaleza-Ceará

RESUMO: O cromossomo Philadelphia (Ph⁺), foi a primeira alteração cromossômica associada a leucemia na qual auxilia em seu diagnóstico e prognóstico, sendo hoje uma das alterações

cromossômicas melhor caracterizada, conhecida classicamente como o marcador molecular da Leucemia Mielóide Crônica (LMC). No entanto, essa alteração cromossômica pode se apresentar frequente em casos de Leucemia Linfóide Aguda de células B (LLA-B) e também na Leucemia Neutrofílica Crônica (LNC). Em casos mais raros o cromossomo Ph⁺, pode também ser encontrado na Leucemia Mielóide Aguda (LMA) e na Leucemia Linfóide Crônica (LLC). Esta alteração cromossômica é resultante de uma translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22 – t(9;22), sendo o produto da fusão o gene quimérico *BCR-ABL*, produzindo uma oncoproteína que possui uma hiperatividade de tirosina-quinase, responsável por diversas alterações no ciclo celular promovendo a leucemogênese. Dependendo da região de quebra do gene *BCR*, diferentes isoformas de proteínas são expressas, diferindo quantitativamente à presença desse gene. Os pontos de quebra e fusão gênica ocorrem com maior frequência em duas regiões: na posição *e1* em fusão com *ABL* no éxon *a2*, resultando em uma proteína com 190kDa (p190), associada com a LLA Ph⁺. A quebra no gene *BCR*, pode ocorrer também, depois do éxon *b2* ou do éxon *b3*, resultando nos transcritos *b2a2* ou *b3a2*, ambos gerando uma proteína com 210kDa (p210). Destacamos nesse capítulo a importância do gene quimérico *BCR-ABL* na

origem da leucemogênese, apresentando como objetivo abordar o amplo papel do *BCR-ABL* e suas implicações clínicas nas doenças que possuem a presença desse marcador.

PALAVRAS-CHAVE: LEUCEMIA. *BCR-ABL*. TIROSINA-QUINASE.

ROLE OF *BCR-ABL* GENE IN LEUKEMOGENESIS

ABSTRACT: The Philadelphia chromosome (Ph⁺) was the first chromosomal alteration associated with leukemia that helps to determine its diagnosis and prognosis, being nowadays one of the best characterized chromosomal alterations, classically known as the molecular marker of Chronic Myeloid Leukemia (CML). However, this chromosomal alteration may occur frequently in cases of B-cell Acute Lymphoid Leukemia (B-ALL) and also in Chronic Neutrophilic Leukemia (LNC). In rarer cases Ph⁺ chromosome, it can also be found in Acute Myeloid Leukemia (AML) and Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). This chromosomal alteration results from a reciprocal translocation between chromosomes 9 and 22 -t(9;22), the fusion product originates the chimeric gene *BCR-ABL*, producing an oncoprotein that has a tyrosine kinase hyperactivity, responsible for several changes in the cell cycle promoting leukemogenesis. Depending on the breakpoint region of the *BCR* gene, different protein isoforms are expressed, differing quantitatively to the presence of this gene. The breakpoints and gene fusion occur more frequently in two regions: at the e1 position in fusion with *ABL* in a2 exon, resulting in a protein with 190kDa (p190), associated with Ph⁺ ALL. The break in the *BCR* gene may also occur after either b2 exon or b3 exon, resulting in the transcripts *b2a2* or *b3a2*, both yielding a 210kDa (p210) protein. We highlight in this chapter the importance of the *BCR-ABL* chimeric gene in the origin of leukemogenesis, aiming to address the broad role of *BCR-ABL* and its clinical implications in diseases that have the presence of this marker.

KEYWORDS: LEUKEMIA. *BCR-ABL*. TYROSINE KINASE.

1 | INTRODUÇÃO

O cromossomo Philadelphia (Ph⁺), foi a primeira alteração cromossômica associada a leucemia, sendo hoje uma das alterações cromossômicas melhor caracterizada, conhecida classicamente como o marcador molecular da leucemia mielóide crônica (LMC), pois encontra-se presente em 95% dos casos dessa doença, e ainda em 25-30% dos casos de leucemia linfóide aguda de células B (LLA-B) e em 5% dos casos de leucemia neutrofílica crônica (LNC) (YUANXIN et al., 2019; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

Esta alteração cromossômica, é originada por uma translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22 - t(9;22), sendo produto da fusão dos genes *BCR* (Breakpoint Cluster Region), localizado no cromossomo 22, com o *ABL* (Abelson Murine Leukemia) presente no cromossomo 9, originando um gene quimérico *BCR-*

ABL no cromossomo 22 (22q-), uma oncoproteína que possui uma hiperatividade tirosina-quinase, responsável por diversas alterações no ciclo celular, promovendo a leucemogênese. Enquanto, o gene híbrido, localizado no cromossomo 9 (9q+), apesar de possuir níveis de transcritos detectáveis, apresenta função desconhecida (BORTOLHEIRO; CHIATTONE, 2008; LOPES; ABREU, 2009; BOLMANN; GIGLIO, 2011; CHAUFFAILLE, 2015; MELO, 2003).

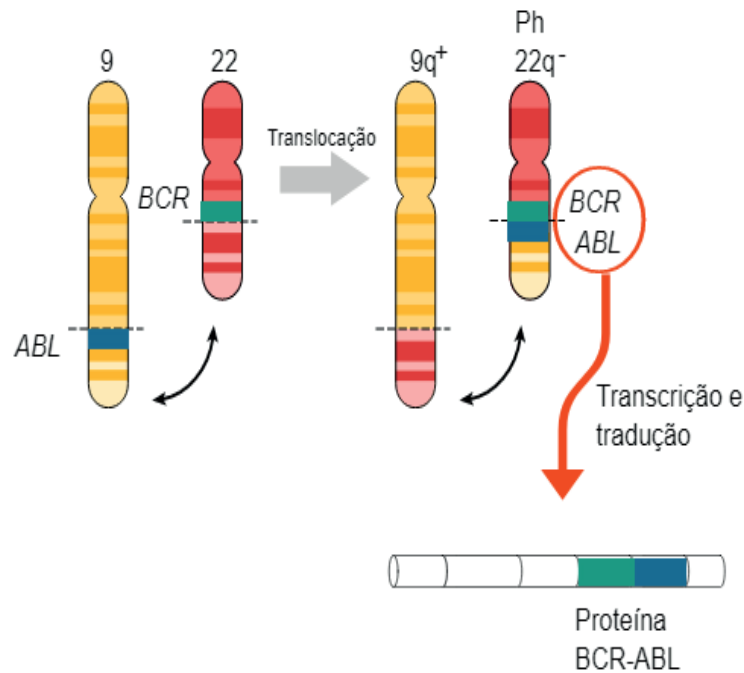


Figura 1 – Representação dos Cromossomos 9 e 22 e a formação, através da translocação, cromossômica do gene *BCR-ABL*.

Neste contexto, a importância do gene *BCR-ABL* na origem do processo leucemogênico é ímpar, uma vez que a instabilidade genômica causada pela presença desse oncogene é suficiente para desencadear o caráter neoplásico das células (CUTLER *et al.*, 2017).

O objetivo desse trabalho é então abordar o amplo papel do gene quimérico *BCR-ABL* no processo leucemogênico e suas implicações clínicas nas doenças que possuem a presença desse marcador.

1.1 Aspectos Moleculares do Gene *ABL*

O *ABL* é um proto-oncogene com 11 éxons e 230 kb de tamanho. A região codificante deste gene origina duas isoformas da proteína p145, provenientes do mecanismo de *splicing* alternativo, denominadas *a1* e *b1*. Estas isoformas estão presentes tanto no citoplasma, atuando no controle da maturação das células

hematopoiéticas, quanto no núcleo celular, auxiliando na regulação do ciclo celular e na resposta ao estresse genotóxico (CHAUFFAILLE, 2015; BOLMANN; GIGLIO, 2011).

Em termos estruturais, podemos especificar diferentes domínios ao longo do gene. Os domínios homólogos SCR (SH1, SH2 e SH3), localizados no terminal amínico (N), são os que apresentam maior relevância. O domínio SH1 transporta a função tirosina-quinase, responsável pela fosforilação de alvos proteicos; enquanto, o domínio SH2 liga-se à fosfotirosinas e intermédia as interações entre outras proteínas SRC-quinases. Já o SH3 atua na regulação negativa, suprimindo a função da tirosina-quinase. Além de um local de miristoilação, que permite a associação da proteína codificada com outras proteínas de membrana (ALI, 2016, HAI *et al.* 2014).

1.2 Aspectos Moleculares do Gene *BCR*

O gene *BCR* contém 23 éxons e tamanho total de 135 kb. Sua região 22q11 dispõe de *loci* dos pseudogenes *BCR2*, *BCR3* e *BCR4*, que consistem em diferentes cópias da porção 3' deste gene. Os RNA mensageiros (RNAm) produzidos codificam dois produtos principais, p160 e p130, que estão relacionados em grande parte com a sinalização intracelular (LAURENT, *et al.* 2001).

Estruturalmente, no terminal amínico (N), situa-se um domínio que permite a dimerização *in vivo* e outro que confere a atividade quinase de serina/treonina, envolvida em fenômenos que vão desde alterações químicas e estruturais da proteína até o controle transcricional (LAURENT, *et al.* 2001).

A porção central do gene codifica um fator de troca de guanosinas, GEF (*Guanine nucleotide exchange factors*), que exerce a ativação da RHO, uma proteína envolvida na ativação de transcrição. No terminal carboxílico (C), o *BCR* atua na ativação da proteína GTPase, atuante na regulação da polimerização da actina e da atividade da NAPH oxidase das células fagocíticas (SINA, *et al.* 2017, ADVANI; PENDERGAST 2002).

1.3 Aspectos Moleculares do Gene *BCR-ABL*

Dependendo da região de quebra no gene *BCR*, diferentes isoformas de proteínas são expressas, todas as formas contendo éxons do gene *ABL*, mas diferindo quantitativamente à presença do gene *BCR*. Os pontos de quebra e fusão gênica ocorrem com uma maior frequência em duas regiões: a primeira, na região denominada de menor (*m-bcr* ou *minor breakpoint cluster region*), localizado na posição *e1* em fusão com *ABL* no éxon *a2*, resulta em uma proteína com 190 kDa (p190), muito associada à LLA Ph+ (RECKEL *et al.*, 2017; ALI, 2016).

E a segunda, na região maior (*M-bcr* ou *major breakpoint cluster region*), com

a fusão do gene *ABL* no éxon *a2*, frequentemente expressa na LMC (POLAMPALLI *et al.*, 2008; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013). A cisão no gene *BCR*, pode ocorrer, ainda, depois do éxon *b2* ou do éxon *b3*, resultando em um transcrito que pode formar moléculas de RNAm *b2a2* ou *b3a2*, ambos gerando uma proteína de fusão citoplasmática de 210 kDa (p210) (RECKEL *et al.*, 2017; ALI, 2016). Além disso, diferentes estudos ressaltam a importância da identificação desses transcritos para uma melhor resposta dos pacientes ao tratamento (GEISLER *et al.*, 2017; SHARMA *et al.*, 2010).

Esporadicamente, o ponto de quebra do gene *BCR* pode acontecer em uma terceira região, denominada micro (*μ-bcr* ou *micro breakpoint cluster region*), correspondente ao éxon *e19* com a junção do segmento *a2* do gene *ABL*, originando uma proteína de 230 kDa (p230), correlacionada a LNC. Como resultado dessas regiões de interrupção variáveis, bem como de *splicing* alternativo entre os éxons *BCR* e *ABL*, diferentes quantidades de DNA de *BCR* são associadas aos éxons *ABL* (SOVERINI *et al.*, 2018).

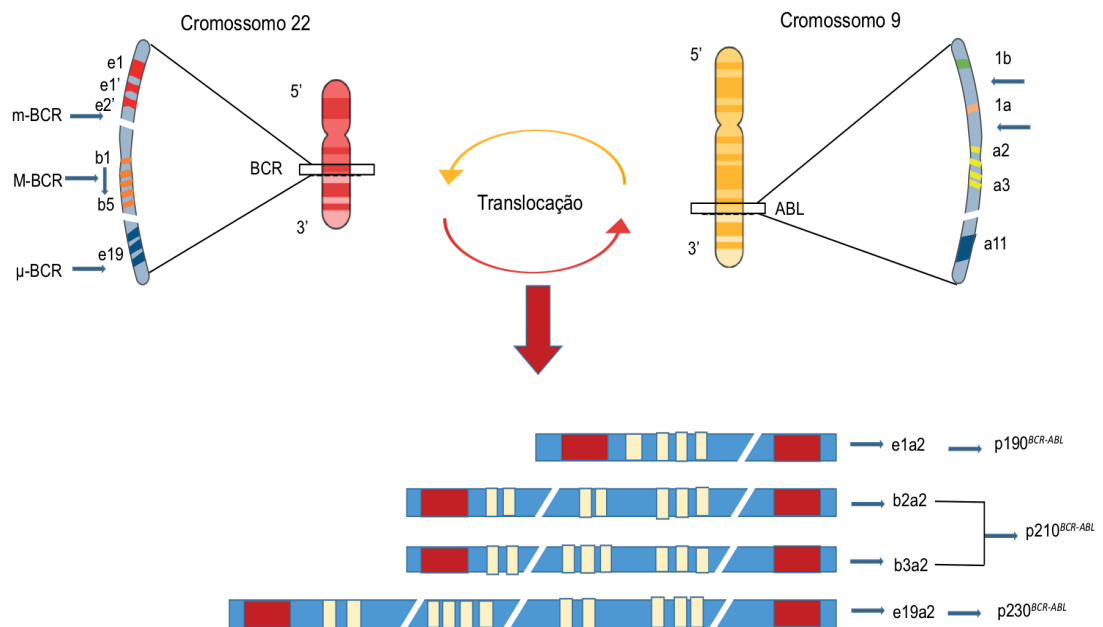


Figura 2 – Pontos de Quebra e Fusão dos genes *BCR* e *ABL* e seus respectivos transcritos gerados.

Além disso, de acordo com o estudo descrito por Ali (2016), o grau de atividade do *BCR-ABL* está correlacionado com o nível de atividade da tirosina-quinase. Ou seja, uma menor proteína (p190) contém menos *BCR* em comparação a uma proteína de maior peso molecular (p210). A primeira, associada ao desenvolvimento do fenótipo de leucemia aguda mais agressivo; enquanto, a segunda, desempenha um papel no caráter de leucemia crônica mais branda. Assim, os transcritos de *BCR-ABL* mais curtos dão origem a um fenótipo clínico mais agressivo devido à falta de importantes sequências reguladoras do gene *BCR*.

Características	<i>BCR</i>	<i>ABL</i>	<i>BCR-ABL</i>
Localização cromossômica	22q11	9q34	22q11
Tamanho do Gene	130 kb	230 kb	Variável
Número de éxons/íntrons	23/22	11/10	Variável
Peso molecular (em kDa)	p130 e p160	145	p190; p210 e p230
Principais produtos	p130 e p160	p145	P190; p210 e p230

Tabela 1 - Caracterização Molecular dos Genes *BCR*, *ABL* e *BCR-ABL*

1.4 Mecanismos de Transformação Leucemogênica Mediados Por *BCR-ABL*

Os produtos gênicos do *BCR-ABL* têm importantes implicações em mecanismos de vias regulatórias intracelulares, e estas garantem à célula instabilidade genômica e, como resultado, mutações que atuam no desequilíbrio do ciclo celular, promovendo principalmente um processo descontrolado de proliferação celular (LOPES; ABREU, 2009; BOLMANN; GIGLIO, 2011; SOSSELA *et al.*, 2017).

Dentre esses mecanismos, a perda de adesão celular, a independência de fatores de crescimento e o aumento da resistência a apoptose são algumas das mais relevantes alterações moleculares na célula, que evidenciam o poder transformante do gene quimérico *BCR-ABL* e mostram a importância deste nos estudos da área da oncologia (DANISZ; BLASIAK, 2013).

1.4.1 Perda de Adesão Celular

As células progenitoras hematopoiéticas normais aderem à matriz extracelular, e esta ligação é mediada por receptores de superfície, especialmente as integrinas, que são glicoproteínas de superfície celular compostas por duas subunidades, A e B. A cadeia A determina a especificidade do ligante, enquanto a cadeia B inicia as vias de transdução de sinal após a ligação (ALI, 2016; YANG; FU, 2015).

Porém, os transcritos do gene *BCR-ABL* estão relacionados com a perda dessa adesão em células hematopoiéticas. No qual, a proteína p210 adiciona um grupamento fosfato a proteínas do complexo de adesão celular, impedindo o reconhecimento

destas pelas integrinas-A. Desta forma, a célula hematopoiética passa a ter deficiência na adesão com a medula óssea, atuando de forma independente, induzindo a mieloproliferação (RECKEL, *et al.* 2017, CUTLER *et al.*, 2017, KURZROCK, *et al.* 2003).

1.4.2 Independência dos Fatores de Crescimento

Os fatores de crescimento (GF) apresentam um importante papel no desenvolvimento, na proliferação e na diferenciação de células hematopoiéticas. Nestas células, os fatores GF estão envolvidos na ativação de vias de sinalização de ligantes de receptores de superfície celular, estimulando uma cascata de fosforilação (INOUE *et al.*, 2015; DI BACCO *et al.*, 2000).

A expressão de *BCR-ABL* torna as células independentes desses fatores externos, podendo resultar de mecanismo como: (a) ativação de vias de transdução de sinais intracelulares; (b) expressão anormal de genes do controle do ciclo celular; (c) produção autócrina do fator de crescimento pela própria célula (REN, 2005).

1.4.3 Inibição Da Apoptose

De acordo com Sosiawan (2015), a apoptose é um mecanismo de morte celular controlado geneticamente, que pode ser ativado por uma célula após a detecção de desregulação oncogênica, estímulo indutor de estresse e agentes danificadores de DNA.

O oncogene *BCR-ABL* tem sido atribuído a atividade antiapoptótica, onde o aumento da atividade dessa quinase em células Ph⁺ leva à ativação da proteína STAT5 que, posteriormente, entram no núcleo e ativam a transcrição do gene antiapoptótico *BCL-X* (WAIBEL *et al.*, 2013; ALI, 2016).

Além disso, estudo recentes descrevem que a expressão gênica do *PAK1*, quando regulado negativamente, pode levar à superexpressão da proliferação celular e a inibição da apoptose através da fosforilação da STAT5. Assim, proporcionando a transformação celular e atuando em importantes mecanismos moleculares envolvidos no processo de desenvolvimento da leucemia (YUANXIN *et al.*, 2019).

2 | LEUCEMIAS E O GENE *BCR-ABL*

As leucemias constituem um grupo de neoplasias hematológicas, caracterizadas pela proliferação irregular de células progenitoras hematopoiéticas e o acúmulo excessivo destas células na medula óssea e no sangue periférico (GALLIPOLI *et al.*, 2014; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

Estes tipos de neoplasia, resultam da desregulação da proliferação, diminuição

da apoptose e/ou bloqueio da diferenciação das células hematopoiéticas (SOSSELA et al., 2017). De acordo com dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2018), as leucemias possuem uma incidência estimada em 5,75 a cada 100 mil homens e 4,56 a cada 100 mil mulheres na população brasileira.

O cromossomo Philadelphia (Ph+), descrito pela primeira vez em 1973, foi a primeira alteração cromossômica associada a uma doença oncológica. Desde sua evidenciação, houve um aprimoramento tanto no diagnóstico e prognóstico da doença, o que também possibilitou o desenvolvimento de terapias alvo-dirigidas com o intuito de bloquear a atividade tirosina-quinase do produto transcrito proveniente desta alteração cromossômica (ROWLEY, 1973; ROSSARI *et al.*, 2018; BOLLMANN; GIGLIO, 2011).

Essa alteração cromossômica, está presente em uma diversidade de doenças oncohematológicas, como por exemplo na leucemia linfóide crônica (LLC) e na leucemia mielóide aguda (LMA), porém, sua presença não é um fator determinante para o desenvolvimento destas patologias (REN, 2005).

No entanto a presença do cromossomo Ph+ é um marco de diagnóstico e de prognóstico para algumas leucemias, em destaque a Leucemia Linfóide Aguda, a Leucemia Mielóide Crônica e a Leucemia Neutrofílica Crônica.

2.1 Leucemia Linfóide Aguda

A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é uma neoplasia do sistema hematopoiético, definida como uma expansão clonal de uma célula anormal precursora de linfócitos (PIZZO *et al.*, 2015). O risco da leucemia, como outras doenças complexas, está sujeito tanto a influências de interações de genes, quanto de exposições ambientais (METAYER *et al.*, 2013).

A presença do cromossomo Ph+ e, por conseguinte a formação do gene quimérico *BCR-ABL*, é a anormalidade citogenética mais recorrente descrita na LLA de linhagem B em adultos (LLA-B), (BOMMANNAN *et al.*, 2016) e está frequentemente associada ao alto risco e a um prognóstico desfavorável nessa faixa etária (NEUENDORFF *et al.*, 2016).

Entre os pacientes pediátricos, o cromossomo Ph+ é observado em 3% a 5% dos casos e, dentre eles, 90% apresentam o transcrito p190^{*BCR-ABL*} (BOMMANNAN *et al.*, 2016). A proteína p190^{*BCR-ABL*} é a mais encontrada e é exclusiva da LLA-B, (MIAN *et al.*, 2019) mas a produção da proteína p210^{*BCR-ABL*} também pode estar presente devido a diferentes pontos de quebras (AZEVEDO *et al.*, 2014).

A causa mais comum de falha do tratamento é a recidiva da doença, que geralmente ocorre no primeiro ano após atingir a remissão completa (OHNO, 2006). Existe a necessidade de melhorar o tratamento da LLA, que apresenta baixa taxa de cura e alta de mortalidade especialmente em adultos (YAO, 2017).

O transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico (TCTH-alo) foi considerado, a única opção que potencializava a cura. A taxa de sobrevida aumenta

consideravelmente de 30% a 65% em pacientes que realizaram o transplante. Foi demonstrado em alguns estudos que a terapia combinada de quimioterápicos e inibidores de tirosina-quinase (TKIs), os mesmos utilizados na leucemia mielóide crônica, aumentam a taxa de remissão desses pacientes, principalmente se forem em pacientes mais jovens e quando administrado o tratamento precocemente (FAKIH *et al.*, 2017; OHNO, 2006).

2.2 Leucemia Mielóide Crônica

A Leucemia Mielóide Crônica (LMC) foi a primeira doença hematológica a ser associada a uma alteração genética adquirida, no qual, a sinalização da proteína tirosina-quinase *BCR-ABL* ativa alvos que reprogramam as células para causar a proliferação desordenada, resultando em uma hiperplasia mielóide (ALI, 2016; SOVERINI *et al.*, 2018). As manifestações clínicas características desta doença são: fadiga, perda ponderal involuntária, hemorragia e febre (JABBOUR; KANTARJIAN, 2016).

Quando não tratada, essa leucemia progride em três fases: (1) A fase crônica (FC) dura em média de 3 a 5 anos, marcada pela produção excessiva de granulócitos maduros, mantendo a capacidade de diferenciação e funcionalidade normais; (2) A fase acelerada (FA) pode ter duração variável de 1 a 2 anos e, é caracterizada pelo aparecimento de blastos indiferenciados no sangue periférico e na medula óssea, apresentando uma resposta menos favorável à terapia. A progressão da FA para a (3) crise blástica (CB) é determinada por um aumento na instabilidade genética, levando ao acúmulo de defeitos citogenéticos adicionais ao cromossomo Ph+ e o aumento da probabilidade de resistência aos medicamentos, apresentando sobrevida mediana de 18 semanas (SOVERINI *et al.*, 2018; WEISBERG *et al.*, 2007).

Como mencionado, vários estudos mostraram a importância dos transcritos *BCR-ABL* na resposta ao tratamento, e resultados contraditórios foram demonstrados em diferentes estudos que analisaram a expressão das variantes do transcrito *BCR-ABL*, mostrando uma vantagem para os pacientes com *b3a2* (CHAKRABARTI *et al.*, 2014; CASTAGNETTI *et al.*, 2017)

Pacientes que possuem o transcrito *b3a2* são mais propensos a alcançar uma resposta molecular maior (RM) devido a uma menor atividade de tirosina-quinase do que aqueles com o transcrito *b2a2* e, portanto, são mais sensíveis ao tratamento com TKIs. Em aparente contradição, Lemos *et al.* (2005) relataram que os pacientes *b2a2* tiveram melhor RM aos 6 meses, enquanto outro estudo não mostrou diferenças significativas entre os pacientes com *b3a2* e *b2a2* em RM aos 6 meses (DENGLER *et al.*, 2014; HANSFSTEIN *et al.*, 2014; LUCAS *et al.*, 2009; SALES *et al.*, 2019)

Particularmente, na LMC a presença do cromossomo Ph+ e do gene quimérico *BCR-ABL* são fatores de diagnóstico, prognóstico e de acompanhamento de remissão

da doença nos pacientes. Logo, uma série de estudos buscou demonstrar que a atividade desregulada do *BCR-ABL* era suficiente para induzir a leucemia, por conseguinte, a LMC tornou-se a primeira malignidade humana com terapia alvo-dirigida (SOVERINI *et al.*, 2018; ROSSARI *et al.*, 2018).

Neste contexto, a introdução dos TKIs promoveram uma mudança favorável para o cenário terapêutico da LMC, passando de uma doença fatal para uma desordem passível de medicação oral por toda a vida e compatível com uma sobrevida normal (CHEREDA; MELO, 2015).

Os TKIs atuam como inibidores competitivos do sítio de ligação do ATP na proteína quinase *BCR-ABL*, impedindo a habilidade dessa proteína de transferir grupos fosfato de ATP e resíduos de TK fosforilada, prevenindo assim, a transdução de sinais de energia necessários para a proliferação celular (Figura 3). Desse modo, os TKIs tem a capacidade de interromper o crescimento celular e induzir a apoptose nas células hematopoiéticas que expressam essa oncoproteína (CHAUFFAILLE, 2009; DRUKER *et al.*, 2000; GAMBACORTI-PASSERINI *et al.*, 1997; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

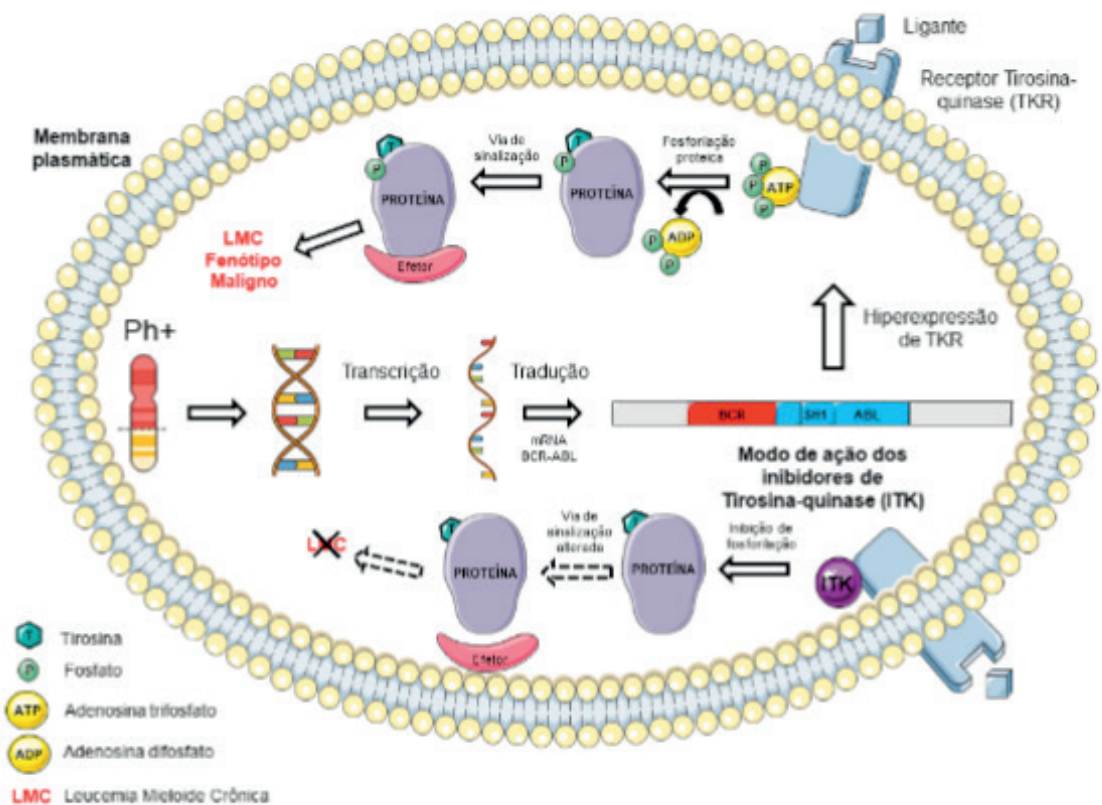


Figura 3 – Mecanismo de Ação dos Inibidores de Tirosina-quinase na Terapia-Alvo Dirigida contra a oncoproteína *BCR-ABL*.

No entanto, apesar dos avanços bem-sucedidos no tratamento da LMC, a refratariedade aos TKIs é observada em aproximadamente 25% dos pacientes (CHEREDA; MELO, 2015). Nesse contexto, torna-se ainda necessário o

desenvolvimento de novos TKIs, que demonstram eficácia nas terapias ou tratamentos alternativos para pacientes que não respondem a terapia (ALI, 2016).

Dentre as causas de resistência aos TKIs, a mais frequente é a mutação do domínio de quinase *BCR-ABL* que prejudica a ligação de TKI, seja por interferência com um sítio de ligação ou pela estabilização de uma conformação *BCR-ABL* com afinidade reduzida ao TKI específico (CHEREDA; MELO, 2015).

2.3 Leucemia Neutrofilíca Crônica

A Leucemia Neutrofilíca Crônica (LNC) é uma neoplasia com característica mieloproliferativa e potencialmente agressiva. É uma doença rara, apresentando neutrofilia do sangue periférico, hepatoesplenomegalia e hiperplasia na medula óssea, com predomínio de neutrófilos maduros e ausência de características histológicas de outras neoplasias mieloproliferativas (CASTELLI *et al.*, 2015; ELLIOTT; TEFFERI, 2018)

A ausência de marcadores específicos dificulta a caracterização da LNC principalmente na diferenciação de processos reativos (SENÍN *et al.*, 2015) porém existe uma mutação genética que ajuda na diferenciação entre a LNC e a leucemia mielóide crônica atípica (DAO; TYNER; GOTLIB, 2017).

O diagnóstico tem sido primariamente pela exclusão dos principais componentes facilmente confundidos, que são processos que causem uma reação neutrofilíca e reações leucemóides, excluindo também a presença de displasias (ELLIOTT; TEFFERI, 2018).

Como já dito anteriormente, o gene quimérico *BCR-ABL* apresenta outros pontos de quebra gerando outras proteínas. Na LNC a proteína p230^{*BCR-ABL*} é a mais prevalente e inicialmente foi associada a um curso melhor quando comparada na leucemia mielóide crônica (LÓPEZ-ANDRADE *et al.*; 2015, VERSTOVSEK *et al.*, 2002).

O tratamento para LNC utiliza quimioterápicos padrão, os mesmos utilizados na LMC, porém, até então, não foi relatada uma remissão completa. O transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico (TCTH-alo) é considerada a única alternativa curativa (ELLIOTT; TEFFERI, 2018).

3 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em conclusão, a influência do gene *BCR-ABL* no desenvolvimento do processo de leucemogênese é notória e merece destaque, uma vez que diferentes mecanismos de ação deste oncogene e seus produtos quiméricos atuam na transformação maligna de células hematopoiéticas através do desequilíbrio genômico ocasionado pela presença desta alteração.

Assim, o conhecimento cada vez maior dos mecanismos genéticos, biológicos

e moleculares de *BCR-ABL* e a sua relação com a leucemogênese tornam-se imprescindíveis para o desenvolvimento de novos tratamentos e terapias mais específicas. Fundamentais para a reversão do quadro clínico dos pacientes e, como resultado, proporcionando um aumento em sua taxa de sobrevivência.

4 | AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) por tornarem possível que este trabalho fosse realizado.

REFERÊNCIAS

ADVANI, Anjali S.; PENDERGAST, Ann Marie. Bcr–Abl variants: biological and clinical aspects. **Leukemia research**, v. 26, n. 8, p. 713-720, 2002.

ALI, Mohamed AM. Chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitors: an evolving paradigm of molecularly targeted therapy. **Molecular diagnosis & therapy**, v. 20, n. 4, p. 315-333, 2016.

AZEVEDO, Ilana de França *et al.* Frequency of p190 and p210 *BCR-ABL* rearrangements and survival in Brazilian adult patients with acute lymphoblastic leukemia. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [s.l.], v. 36, n. 5, p.351-355, set. 2014. Elsevier BV.

BOLLMANN, Patricia Weinschenker; GIGLIO, Auro del. Leucemia mieloide crônica: passado, presente, futuro. **Einstein (São Paulo)**, v. 9, n. 2 Pt 1, p. 236-243, 2011.

BOLLMANN, Patricia Weinschenker; GIGLIO, Auro Del. **Leucemia mieloide crônica: passado, presente, futuro**. Einstein, São Paulo, v. 9, n. 2, p. 236-243, 2011.

BOMMANNAN, Karthik *et al.* P210 *BCR-ABL1* positive pediatric B-lineage acute lymphoblastic leukemia presenting with hypercalcemia. **Leukemia & Lymphoma**, [s.l.], v. 58, n. 2, p.501-502, 24 jun. 2016. Informa UK Limited.

BORTOLHEIRO, Teresa Cristina; CHIATTONE, Carlos S. Leucemia Mielóide Crônica: história natural e classificação. **Rev. bras. hematol. hemoter**, v. 30, n. 1, p. 3-7, 2008.

CASTAGNETTI, Fausto *et al.* The *BCR-ABL1* transcript type influences response and outcome in Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients treated frontline with imatinib. **American Journal Of Hematology**, [s.l.], v. 92, n. 8, p.797-805, 30 maio 2017.

CHAKRABARTI, Prantar *et al.* Incidence of *BCR-ABL* transcript variants in patients with chronic myeloid leukemia: Their correlation with presenting features, risk scores and response to treatment with imatinib mesylate. **Indian Journal Of Medical And Paediatric Oncology**, [s.l.], v. 35, n. 1, p.26-40, 2014. Medknow.

CHAUFFAILLE, Maria de Lourdes Lopes Ferrari; BANDEIRA, Ana Carolina de Almeida; SILVA, Aline Schiavoni Guarnieri da. Diversity of breakpoints of variant Philadelphia chromosomes in chronic myeloid leukemia in Brazilian patients. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, v. 37, n. 1, p. 17-20, 2015.

CHEREDA, Bradley; MELO, Junia V. Natural course and biology of CML. **Annals of hematology**, v. 94, n. 2, p. 107-121, 2015.

- CUTLER, J. A. *et al.* Differential signaling through p190 and p210 *BCR-ABL* fusion proteins revealed by interactome and phosphoproteome analysis. **Leukemia**, v. 31, n. 7, p. 1513, 2017.
- DANISZ, Katarzyna; BLASIAK, Janusz. Role of anti-apoptotic pathways activated by BCR/ABL in the resistance of chronic myeloid leukemia cells to tyrosine kinase inhibitors. **Acta Biochimica Polonica**, v. 60, n. 4, 2013.
- DAO, Kim-hien T.; TYNER, Jeffrey W.; GOTLIB, Jason. Recent Progress in Chronic Neutrophilic Leukemia and Atypical Chronic Myeloid Leukemia. **Current Hematologic Malignancy Reports**, [s.l.], v. 12, n. 5, p.432-441, out. 2017. Springer Nature.
- DRUKER, Brian J.; LYDON, Nicholas B.. Lessons learned from the development of an Abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. **Journal Of Clinical Investigation**, [s.l.], v. 105, n. 1, p.3-7, 1 jan. 2000. American Society for Clinical Investigation.
- ELLIOTT, Michelle A.; TEFFERI, Ayalew. Chronic neutrophilic leukemia: 2018 update on diagnosis, molecular genetics and management. **American Journal Of Hematology**, [s.l.], v. 93, n. 4, p.578-587, 7 mar. 2018.
- FAKIH, Riad El *et al.* Current paradigms in the management of Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia in adults. **American Journal Of Hematology**, [s.l.], v. 93, n. 2, p.286-295, 31 out. 2017. Wiley.
- GAMBACORTI-PASSERINI, Carlo *et al.* Inhibition of the ABL Kinase Activity Blocks the Proliferation of BCR/ABL+Leukemic Cells and Induces Apoptosis. **Blood Cells, Molecules, And Diseases**, [s.l.], v. 23, n. 3, p.380-394, dez. 1997. Elsevier BV.
- GEISLER, Jan *et al.* Factors influencing adherence in CML and ways to improvement: Results of a patient-driven survey of 2546 patients in 63 countries. **Journal Of Cancer Research And Clinical Oncology**, [s.l.], v. 143, n. 7, p.1167-1176, 13 mar. 2017. Springer Nature.
- HAI, Abdul *et al.* Differences in structural elements of *BCR-ABL* oncoprotein isoforms in Chronic Myelogenous Leukemia. **Bioinformatics**, v. 10, n. 3, p. 108, 2014.
- HANFSTEIN, B. *et al.* Distinct characteristics of e13a2 versus e14a2 *BCR-ABL1* driven chronic myeloid leukemia under first-line therapy with imatinib. **Haematologica**, [s.l.], v. 99, n. 9, p.1441-1447, 16 maio 2014. Ferrata Storti Foundation (Haematologica).
- INOUE, Daichi *et al.* SETBP1 mutations drive leukemic transformation in ASXL1-mutated MDS. **Leukemia**, v. 29, n. 4, p. 847, 2015.
- JABBOUR, Elias; KANTARJIAN, Hagop. Chronic myeloid leukemia: 2016 update on diagnosis, therapy, and monitoring. **American journal of hematology**, v. 91, n. 2, p. 252-265, 2016.
- KURZROCK, Razelle *et al.* Philadelphia chromosomepositive leukemias: from basic mechanisms to molecular therapeutics. **Annals of internal medicine**, v. 138, n. 10, p. 819-830, 2003.
- LAURENT, Eunice *et al.* The BCR gene and Philadelphia chromosome-positive leukemogenesis. **Cancer research**, v. 61, n. 6, p. 2343-2355, 2001.
- LOPES, Nei R.; ABREU, M. T. Inibidores de tirosina quinase na leucemia mielóide crônica. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 31, n. 6, p. 449-53, 2009
- LÓPEZ-ANDRADE, Bernardo *et al.* Acute lymphoblastic leukemia with e13a2 BCR/ABL fusion protein. A report of two cases. **Experimental Hematology & Oncology**, [s.l.], v. 5, n. 1, p.1-5, dez. 2015. Springer Nature.
- LUCAS, C. M. *et al.* Chronic myeloid leukemia patients with the e13a2 *BCR-ABL* fusion transcript have

inferior responses to imatinib compared to patients with the e14a2 transcript. **Haematologica**, [s.l.], v. 94, n. 10, p.1362-1367, 27 ago. 2009. Ferrata Storti Foundation (Haematologica).

MELO, J. V.. Chronic Myeloid Leukemia. **Hematology**, [s.l.], v. 2003, n. 1, p.132-152, 1 jan. 2003. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2003.1.132>.

METAYER, Catherine *et al.* The Childhood Leukemia International Consortium. **Cancer Epidemiology**, [s.l.], v. 37, n. 3, p.336-347, jun. 2013. Elsevier BV.

MIAN, Afsar A. *et al.* The phosphatase UBASH3B/Sts-1 is a negative regulator of *BCR-ABL* kinase activity and leukemogenesis. **Leukemia**, [s.l.], p.1-5, 8 abr. 2019. Springer Nature.

NEUENDORFF, Nina Rosa *et al.* *BCR-ABL*-positive acute myeloid leukemia: a new entity? Analysis of clinical and molecular features. **Annals Of Hematology**, [s.l.], v. 95, n. 8, p.1211-1221, 14 jun. 2016. Springer Nature.

OHNO, Ryuzo. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia with imatinib in combination with chemotherapy. **Current Hematologic Malignancy Reports**, [s.l.], v. 1, n. 3, p.180-187, set. 2006. Springer Science and Business Media LLC.

PIZZO, Philip A.; POPLACK, David G.. **Principles and Practice of Pediatric Oncology**. 7. ed. [s.i]: Lww, 2015.

POLAMPALLI, S. *et al.* Analysis and comparison of clinicohematological parameters and molecular and cytogenetic response of two *Bcr/Abl* fusion transcripts. **Genet Mol Res**, v. 7, n. 4, p. 1138-49, 2008.

RECKEL, Sina *et al.* Differential signaling networks of *Bcr-Abl* p210 and p190 kinases in leukemia cells defined by functional proteomics. **Leukemia**, v. 31, n. 7, p. 1502, 2017.

REN, Ruibao. Mechanisms of *BCR-ABL* in the pathogenesis of chronic myelogenous leukaemia. **Nature Reviews Cancer**, v. 5, n. 3, p. 172, 2005.

ROSSARI, Federico; MINUTOLO, Filippo; ORCIUOLO, Enrico. Past, present, and future of *BCR-ABL* inhibitors: from chemical development to clinical efficacy. **Journal of hematology & oncology**, v. 11, n. 1, p. 84, 2018.

SALES, L. O *et al.* Comparison of *BCR-ABL* Transcript Variants Between Patients with Chronic Myeloid Leukaemia and Leukaemia Cell Lines. **In Vivo**, jul. 2019.

SENÍN, Alicia *et al.* Caracterización molecular de la leucemia mieloide crónica atípica y la leucemia neutrofilica crónica. **Medicina Clínica**, [s.l.], v. 144, n. 11, p.487-490, jun. 2015. Elsevier BV.

SHARMA, Pratibha *et al.* Response to Imatinib mesylate in chronic myeloid leukemia patients with variant *BCR-ABL* fusion transcripts. **Annals of hematology**, v. 89, n. 3, p. 241-247, 2010.

SILVA, BÁRBARA V. *et al.* Proteínas quinases: características estruturais e inibidores químicos. **Quim. Nova**, v. 32, n. 2, p. 453-462, 2009.

SOSIAWAN, Agung. ROLE OF BREAK CLUSTER REGION (*BCR*)-ABELSON MURINE LEUKIMIA (*ABL*) EXAMINATION IN CHRONIC MYELOGENOUS LEUKEMIA (*CML*). **Indonesian Journal of Tropical and Infectious Disease**, v. 5, n. 2, p. 37-40, 2015.

SOSSELA, Fernanda Roberta. Leucemia Mieloide Crônica: aspectos clínicos, diagnóstico e principais alterações observadas no hemograma. Volume 49/Volume 49 Número 2/Number 2, v. 49, n. 2, p. 127-30, 2017.

SOVERINI, Simona *et al.* Chronic myeloid leukemia: the paradigm of targeting oncogenic tyrosine kinase signaling and counteracting resistance for successful cancer therapy. **Molecular cancer**, v. 17, n. 1, p. 49, 2018.

VERSTOVSEK, Srdan *et al.* Neutrophilic-chronic myeloid leukemia. **Cancer**, [s.l.], v. 94, n. 9, p.2416-2425, 25 abr. 2002. Wiley.

WAIBEL, Michaela *et al.* Combined targeting of JAK2 and Bcl-2/Bcl-xL to cure mutant JAK2-driven malignancies and overcome acquired resistance to JAK2 inhibitors. **Cell reports**, v. 5, n. 4, p. 1047-1059, 2013.

WEISBERG, Ellen *et al.* Beneficial effects of combining nilotinib and imatinib in preclinical models of *BCR-ABL*+ leukemias. **Blood**, v. 109, n. 5, p. 2112-2120, 2007.

YANG, Ke; FU, Li-wu. Mechanisms of resistance to BCR–ABL TKIs and the therapeutic strategies: A review. **Critical reviews in oncology/hematology**, v. 93, n. 3, p. 277-292, 2015.

YAO, Chenjiao *et al.* Potent induction of apoptosis by givinostat in *BCR-ABL1*-positive and *BCR-ABL1*-negative precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia cell lines. **Leukemia Research**, [s.l.], v. 60, p.129-134, set. 2017. Elsevier BV.

YUANXIN, Ye *et al.* Pak1 gene functioned differentially in different *BCR-ABL* subtypes in leukemiogenesis and treatment response through STAT5 pathway. **Leukemia research**, v. 79, p. 6-16, 2019.

ZAGO, Marco Antonio; FALCÃO, Roberto Passetto; PASQUINI, Ricardo. Tratado de Hematologia. São Paulo: Atheneu, 2013.

SOBRE O ORGANIZADOR

BENEDITO RODRIGUES DA SILVA NETO Possui graduação em Ciências Biológicas pela Universidade do Estado de Mato Grosso (2005), com especialização na modalidade médica em Análises Clínicas e Microbiologia (Universidade Candido Mendes - RJ). Em 2006 se especializou em Educação no Instituto Araguaia de Pós graduação Pesquisa e Extensão. Obteve seu Mestrado em Biologia Celular e Molecular pelo Instituto de Ciências Biológicas (2009) e o Doutorado em Medicina Tropical e Saúde Pública pelo Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (2013) da Universidade Federal de Goiás. Pós-Doutorado em Genética Molecular com concentração em Proteômica e Bioinformática (2014). O segundo Pós doutoramento foi realizado pelo Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências Aplicadas a Produtos para a Saúde da Universidade Estadual de Goiás (2015), trabalhando com o projeto Análise Global da Genômica Funcional do Fungo *Trichoderma Harzianum* e período de aperfeiçoamento no Institute of Transfusion Medicine at the Hospital Universitätsklinikum Essen, Germany. Seu terceiro Pós-Doutorado foi concluído em 2018 na linha de bioinformática aplicada à descoberta de novos agentes antifúngicos para fungos patogênicos de interesse médico.

Palestrante internacional com experiência nas áreas de Genética e Biologia Molecular aplicada à Microbiologia, atuando principalmente com os seguintes temas: Micologia Médica, Biotecnologia, Bioinformática Estrutural e Funcional, Proteômica, Bioquímica, interação Patógeno-Hospedeiro.

Sócio fundador da Sociedade Brasileira de Ciências aplicadas à Saúde (SBCSaúde) onde exerce o cargo de Diretor Executivo, e idealizador do projeto “Congresso Nacional Multidisciplinar da Saúde” (CoNMSaúde) realizado anualmente, desde 2016, no centro-oeste do país.

Atua como Pesquisador consultor da Fundação de Amparo e Pesquisa do Estado de Goiás - FAPEG. Atuou como Professor Doutor de Tutoria e Habilidades Profissionais da Faculdade de Medicina Alfredo Nasser (FAMED-UNIFAN); Microbiologia, Biotecnologia, Fisiologia Humana, Biologia Celular, Biologia Molecular, Micologia e Bacteriologia nos cursos de Biomedicina, Fisioterapia e Enfermagem na Sociedade Goiana de Educação e Cultura (Faculdade Padrão). Professor substituto de Microbiologia/Micologia junto ao Departamento de Microbiologia, Parasitologia, Imunologia e Patologia do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP) da Universidade Federal de Goiás. Coordenador do curso de Especialização em Medicina Genômica e Coordenador do curso de Biotecnologia e Inovações em Saúde no Instituto Nacional de Cursos. Atualmente o autor tem se dedicado à medicina tropical desenvolvendo estudos na área da micologia médica com publicações relevantes em periódicos nacionais e internacionais. Contato: dr.neto@ufg.br ou neto@doctor.com

ÍNDICE REMISSIVO

A

Acupuntura 8
Administração de terapia medicamentosa 232
Amplificador e filtro
Anatomia por imagens de ressonância Magnética
Animais venenosos
Antineoplásicos

B

Bcr-abl.tirosina-quinase
Bioindicador 99
Borrelia burgdorferi 210, 211, 212, 215, 216

C

Câncer de Colo uterino
Capacitação em serviço 232
Captação de sinais eletromiográficos
Cervicalgia 197, 198

D

Deficiência de G6PD 57, 66
Diagnóstico 45, 68, 208, 239
Doença de Lyme-Símile Brasileira 210
Doença mista do tecido conjuntivo 75
Doenças 70, 89, 235

E

Efeitos Cardiovasculares 79
Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos
Eletromiografia 56
Enteroparasitoses 107, 112
Epidemiologia 22, 32, 33, 34, 44, 45, 97, 195, 215
Eritema migratório
Esclerodermia limitada 75
Esclerodermia sistêmica
Estruturas anatômicas cerebrais 168
Exsanguíneotransfusão 57, 67

F

Febre Reumática 124, 126

G

Gene 70, 71, 113, 155, 156, 158

Glicose 6 fosfato desidrogenase 57

H

Hemofagocitose reativa

Hepatócitos 99, 103

Hiperostose 120

Hipertensão pulmonar 75

Hipotensor 79

I

Idosos 232

Incidência 107

Indicadores de Morbimortalidade 124

Infecção fúngica

Infecção hospitalar 22

Infecções 23, 33, 64, 87

L

Leucemias 141

Lombalgia 197

Lúpus eritematoso sistêmico 75, 220

Lúpus eritematoso sistêmico juvenil 220

Luxação congênita de quadril 116

M

Má postura 197

Melorreostose 120, 123

Miocardite 124

Mortalidade 33, 86, 87, 89, 97

Mutação 70, 72

N

Nanopartículas 129, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 139, 140

Neoplasia maligna de colo uterino 87

Neurônios 222, 223

O

Oncologia experimental

Ortopedia 116

Osteosclerose 120

P

Patologia 9, 10, 11, 19, 99, 195, 235, 241

Patologia Clínica 9, 10, 11, 19

Pediatria 32, 69, 116, 221

Peixes 99

Pimenta do reino 79

Piperina 79, 81, 82, 84

PLP1 6, 70, 71, 72, 73

PMD 70, 71, 72

Polifarmacia 232

Polimiosite 75

Prevenção 107

Profilaxia 107

Proteômica 235, 239, 241

Pública 9, 19, 34, 39, 40, 41, 44, 45, 96, 97, 179, 195, 235, 241

R

Reabilitação

Relatos de casos 120

Ressonância Magnética 168

Rio São Francisco 99, 103

S

Sedentarismo 197

Serviços de Atendimento 9

Síndrome 72, 209, 210, 212, 213, 214, 219

Síndrome de ativação macrofágica

Sistema nervoso 222

Sistema Nervoso Central 43, 222

Sistema Nervoso Periférico 222

T

Teste do pezinho 57, 61

Tratamento 101, 102, 104, 105, 139, 208

U

Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica 21, 22, 33

V

Vasorelaxante 79

Agência Brasileira do ISBN
ISBN 978-85-7247-497-9

