


HEMATOLOGIA ONCOLÓGICA: O PAPEL DAS CÉLULAS TRONCO NO TRATAMENTO DA LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÔNICA (LMMC)

ONCOLOGICAL HEMATOLOGY: THE ROLE OF STEM CELLS IN THE TREATMENT OF CHRONIC MYELOMONOCYTIC LEUKEMIA (CMML)

HEMATOLOGÍA ONCOLÓGICA: EL PAPEL DE LAS CÉLULAS MADRE EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA (LMMC)

 <https://doi.org/10.56238/arev7n11-336>

Data de submissão: 26/10/2025

Data de publicação: 26/11/2025

Antonio Loris Carvalho de Lima da Rocha

Graduando em Biomedicina

Instituição: Faculdade Metropolitana (FAMETRO)

E-mail: carvalholoris2@gmail.com

Maria Luiza Cavalcante

Graduanda em Biomedicina

Instituição: Faculdade Metropolitana (FAMETRO)

E-mail: marialuizacavalcante0311@gmail.com

Sabrina Gabriela de Sales Campos Ayres

Graduanda em Biomedicina

Instituição: Faculdade Metropolitana (FAMETRO)

E-mail: Sabrina.ayres2323@gmail.com

RESUMO

A Hematologia Oncológica, também conhecida como Onco-hematologia, é uma subespecialidade médica voltada para o diagnóstico e tratamento de doenças malignas relacionadas ao sangue, destacando-se a Leucemia Mielomonocítica Crônica (LMMC), uma desordem clonal de células-tronco hematopoéticas. A LMMC, que representa cerca de 20% das leucemias, é caracterizada pela presença do cromossomo Philadelphia e pela hiperatividade da proteína resultante dessa mutação, o que favorece a proliferação celular e inibe a apoptose. O transplante de células-tronco hematopoéticas tem se mostrado uma importante alternativa terapêutica para pacientes com LMMC, especialmente aqueles com resistência aos tratamentos convencionais. O objetivo deste estudo é analisar a eficácia do transplante de células-tronco no tratamento da LMMC, explorando suas interações com o microambiente tumoral e os avanços recentes na terapia celular. A pesquisa adotou uma metodologia qualitativa, com revisão bibliográfica integrativa, baseada em artigos e livros científicos das bases de dados PUBMED, SCIELO e Google Acadêmico, publicados entre 2020 e 2025. A coleta de dados será realizada entre fevereiro e novembro de 2025, com a análise de fontes que abordem a LMMC e o uso de transplantes de células-tronco. Espera-se identificar as abordagens mais eficazes e os mecanismos biológicos envolvidos, como a interação entre as células-tronco e o microambiente tumoral. Além disso, a pesquisa buscará evidenciar os impactos clínicos do transplante, como a melhora nos índices hematológicos e o controle da progressão da doença, além de apontar os avanços terapêuticos recentes. A análise crítica das evidências também pode revelar lacunas no conhecimento atual, sugerindo direções para futuras investigações. Com isso, a pesquisa visa contribuir para o aprimoramento das práticas clínicas e o avanço no tratamento da LMMC.

Palavras-chave: Leucemia Mielomonocítica Crônica. Células-Tronco Hematopoéticas. Terapia Celular. Microambiente Tumoral. Cromossomo Philadelphia.

ABSTRACT

Oncologic Hematology, also known as Onco-hematology, is a medical subspecialty focused on the diagnosis and treatment of malignant blood-related diseases, notably Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML), a clonal disorder of hematopoietic stem cells. CMML, which represents about 20% of leukemias, is characterized by the presence of the Philadelphia chromosome and the hyperactivity of the protein resulting from this mutation, which favors cell proliferation and inhibits apoptosis. Hematopoietic stem cell transplantation has proven to be an important therapeutic alternative for patients with CMML, especially those resistant to conventional treatments. The objective of this study is to analyze the efficacy of stem cell transplantation in the treatment of CMML, exploring its interactions with the tumor microenvironment and recent advances in cell therapy. The research adopted a qualitative methodology, with an integrative literature review, based on scientific articles and books from the PUBMED, SCIELO, and Google Scholar databases, published between 2020 and 2025. Data collection will be carried out between February and November 2025, with the analysis of sources that address CMML and the use of stem cell transplants. It is expected to identify the most effective approaches and the biological mechanisms involved, such as the interaction between stem cells and the tumor microenvironment. In addition, the research will seek to highlight the clinical impacts of transplantation, such as the improvement in hematological indices and the control of disease progression, as well as pointing out recent therapeutic advances. Critical analysis of the evidence may also reveal gaps in current knowledge, suggesting directions for future investigations. Thus, the research aims to contribute to the improvement of clinical practices and the advancement in the treatment of CMML.

Keywords: Chronic Myelomonocytic Leukemia. Hematopoietic Stem Cells. Cell Therapy. Tumor Microenvironment. Philadelphia Chromosome.

RESUMEN

La Hematología Oncológica, también conocida como Oncohematología, es una subespecialidad médica centrada en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades malignas hematológicas, en particular la Leucemia Mielomonocítica Crónica (LMMC), un trastorno clonal de las células madre hematopoyéticas. La LMMC, que representa aproximadamente el 20% de las leucemias, se caracteriza por la presencia del cromosoma Filadelfia y la hiperactividad de la proteína resultante de esta mutación, lo que favorece la proliferación celular e inhibe la apoptosis. El trasplante de células madre hematopoyéticas ha demostrado ser una importante alternativa terapéutica para pacientes con LMMC, especialmente aquellos resistentes a los tratamientos convencionales. El objetivo de este estudio es analizar la eficacia del trasplante de células madre en el tratamiento de la LMMC, explorando sus interacciones con el microambiente tumoral y los avances recientes en terapia celular. La investigación adoptó una metodología cualitativa, con una revisión bibliográfica integradora, basada en artículos científicos y libros de las bases de datos PUBMED, SCIELO y Google Scholar, publicados entre 2020 y 2025. La recopilación de datos se llevará a cabo entre febrero y noviembre de 2025, con el análisis de fuentes que abordan la LMMC y el uso de trasplantes de células madre. Se espera identificar los enfoques más eficaces y los mecanismos biológicos implicados, como la interacción entre las células madre y el microambiente tumoral. Además, la investigación buscará destacar los impactos clínicos del trasplante, como la mejora de los índices hematológicos y el control de la progresión de la enfermedad, así como destacar los avances terapéuticos recientes. El análisis crítico de la evidencia también puede revelar lagunas en el conocimiento actual, sugiriendo líneas de investigación futuras.

Por lo tanto, la investigación pretende contribuir a la mejora de las prácticas clínicas y al avance en el tratamiento de la LMMC.

Palabras clave: Leucemia Mielomonocítica Crónica. Células Madre Hematopoyéticas. Terapia Celular. Microambiente Tumoral. Cromosoma Filadelfia.

1 INTRODUÇÃO

A Hematologia Oncológica que também é chamada de Onco hematologia se trata de uma subespecialidade médica que se dedica ao diagnóstico e tratamento de enfermidades malignas relacionadas ao sangue. Conforme mencionado pelo INCA, um dos tipos de doenças malignas sanguíneas mais reconhecidas é a Leucemia. Dentre várias categorias a leucemia mielomonocítica crônica (LMMC), é uma desordem clonal de células-tronco hematopoéticas caracterizada por motocitose no sangue periférico. (Baccarani M, 2009)

O transplante de células tronco hematopoéticas é identificado como um tipo de terapia celular no qual células tronco são empregadas no tratamento de determinadas doenças, especialmente as onco hematológicas, é uma opção terapêutica para pacientes com LMMC, principalmente aqueles que não respondem a tratamentos convencionais. O prognóstico do paciente varia amplamente de fatores como idade, estado geral de saúde, mutações genéticas e resposta ao tratamento inicial. (Tefferi A, 2008).

A leucemia mielomonocítica crônica é um tipo de neoplasia mieloproliferativa maligna que representa cerca de 20% de todas as leucemias. Em 90 a 95% das ocorrências, essa condição está relacionada ao cromossomo Philadelphia. A hiperatividade criada pela proteína que se origina da expressão desse gene leva à produção de agentes que favorecem a proliferação celular e inibem a apoptose, sendo um fator chave na oncogênese inicial da LMMC. (Raya Sánchez, 2004) Os transplantes de células tronco desempenham um papel crucial no tratamento da LMMC, pois possuem um caráter parcialmente curativo e ajudam na recuperação da função da medula óssea. (Caldato, T. C. Alves, J. C. P. 2024)

A relevância desse assunto revela a capacidade das células-tronco de revolucionar o tratamento de enfermidades hematológicas, proporcionando novas oportunidades para pacientes que lidam com doenças crônicas e severas, como a LMMC. O estudo da utilização das células-tronco, suas interações com o microambiente tumoral e os resultados clínicos alcançados são fundamentais para entender a eficácia e as vantagens dessa terapia no enfrentamento das leucemias e outras patologias hematológicas malignas.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Analisar a eficácia do transplante de células tronco no tratamento da Leucemia Mielomonocítica Crônica (LMMC).

2.2 ESPECÍFICOS

- Identificar as características clínicas e patológicas da Leucemia Mielomonocítica Crônica;
- Avaliar os resultados clínicos do transplante de células-tronco em pacientes com LMMC;
- Discutir as interações entre as células-tronco e o microambiente tumoral;
- Investigar as novas perspectivas e avanços na terapia celular para o tratamento da LMMC.

3 METODOLOGIA

A presente pesquisa caracteriza-se como qualitativa, de natureza exploratória e descritiva. Optou-se por uma revisão bibliográfica integrativa, que permite o mapeamento e a análise crítica de estudos já publicados, com o objetivo de reunir evidências sobre a eficácia do transplante de células-tronco no tratamento da Leucemia Mielomonocítica Crônica (LMMC).

3.1 TIPO DE ESTUDO

Este estudo será uma **revisão crítica da literatura**, com abordagem descritiva e qualitativa. O objetivo é reunir, analisar e discutir as evidências científicas disponíveis sobre o tratamento da Leucemia Mielomonocítica Crônica (LMMC) com transplante de células-tronco hematopoéticas, focando principalmente nas interações entre as células-tronco e o microambiente tumoral, além da eficácia e avanços terapêuticos recentes.

3.2 BASES DE DADOS CONSULTADAS

A pesquisa será realizada com base em fontes científicas de qualidade, como as seguintes bases de dados:

- **PUBMED** – Banco de dados de artigos científicos da área biomédica.
- **SCIELO (Scientific Electronic Library Online)** – Biblioteca eletrônica que inclui periódicos científicos da América Latina.
- **Google Acadêmico** – Plataforma de busca acadêmica que oferece acesso a artigos científicos, teses e livros.
- **Acervo da Biblioteca Setorial da Faculdade Metropolitana de Manaus (FAMETRO)** – Biblioteca da instituição que contém livros especializados e artigos científicos de diversas áreas, com foco na área da saúde.

3.3 FONTES BIBLIOGRÁFICAS

A análise será feita com base em **artigos científicos, livros e manuais** que abordam a Leucemia Mielomonocítica Crônica (LMMC), transplante de células-tronco e os avanços no tratamento da doença. Durante a pesquisa, serão utilizados descritores relacionados ao tema, como:

- "Leucemia Mielomonocítica Crônica"
- "Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas"
- "Terapia celular na Leucemia"
- "Microambiente tumoral"
- "Avanços no tratamento da LMMC"
- "Cromossomo Philadelphia na LMMC"

3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Serão utilizados os seguintes critérios para a seleção de artigos:

- **Critérios de Inclusão:**

- Artigos científicos e livros publicados entre 2020 e 2025.
- Publicações em **língua inglesa e portuguesa**.
- Trabalhos que abordem especificamente a LMMC e o uso de transplante de células-tronco hematopoéticas como tratamento.
- Estudos que ofereçam dados clínicos ou laboratoriais sobre a eficácia do transplante celular na LMMC.

- **Critérios de Exclusão:**

- Artigos publicados antes de 2020.
- Artigos que não abordem diretamente a LMMC ou o uso de transplante de células-tronco no contexto da doença.
- Trabalhos que não apresentem dados concretos ou evidências sobre o impacto terapêutico do tratamento.
- Artigos não disponíveis nas línguas inglesa ou portuguesa.

3.5 COLETA DE DADOS

A coleta de dados será realizada entre **fevereiro e novembro de 2025**. A etapa de coleta envolverá o levantamento e a análise de literatura já publicada, com ênfase em artigos revisados por pares e literatura especializada. Serão destacadas as abordagens mais recentes sobre as características

clínicas da LMMC, os avanços no uso de transplantes de células-tronco, e os resultados clínicos de tratamentos com células-tronco.

3.6 ANÁLISE DE DADOS

Após a seleção das fontes, será feita uma leitura criteriosa e análise qualitativa do conteúdo encontrado. As informações serão organizadas de forma sistemática, permitindo a comparação entre os autores, identificação de pontos em comum, divergências e lacunas no conhecimento, a fim de compor uma discussão crítica e fundamentada.

4 RESULTADOS ESPERADOS

A partir da análise realizada nesta pesquisa, espera-se identificar as abordagens mais comuns e eficazes no tratamento da Leucemia Mielomonocítica Crônica (LMMC) por meio de transplante de células-tronco hematopoéticas. A revisão deverá esclarecer os mecanismos biológicos que envolvem a interação entre as células-tronco e o microambiente tumoral, além de destacar os tipos de células-tronco mais utilizadas e suas fontes. Também se espera que a pesquisa revele os impactos clínicos do transplante, como a melhora nos índices hematológicos e controle da progressão da doença, além de evidenciar os avanços terapêuticos mais recentes, incluindo o uso de terapias combinadas. A análise pode ainda identificar lacunas no conhecimento atual sobre a eficácia do tratamento e sugerir direções para futuras pesquisas, como o impacto do cromossomo Philadelphia na resposta ao transplante. Dessa forma, espera-se contribuir para o aprimoramento das práticas clínicas e para o avanço no tratamento da LMMC.

Quadro 1

Atividade	FEV	MAI	ABR	MAI	JUN	JUL	AGO	SET	OUT	NOV
Definir o tema central do TCC, alinhando com os interesses e a área de estudo.	x									
Definir a problemática central do estudo, com base nas lacunas da literatura e na relevância social ou acadêmica do tema escolhido.	x	x								
Apresentar o contexto do estudo, a importância do tema e os objetivos gerais do trabalho.			x							
Estabelecer os objetivos principais e específicos, que guiarão a pesquisa e a busca por soluções para a problemática definida.				x						
Descrever os métodos e técnicas que serão utilizados para a coleta e análise de dados, incluindo instrumentos e amostragem.				x						
Organizar as etapas de desenvolvimento do TCC, de acordo com o prazo estipulado. Incluir as referências bibliográficas e os elementos textuais preliminares.						x				
Iniciar a coleta de fontes relevantes para a revisão bibliográfica, com foco nas mais recentes e pertinentes ao tema.						x	x			
Iniciar a análise dos dados coletados de acordo com as técnicas definidas na metodologia.							x			
Organizar os principais tópicos e capítulos que irão compor o TCC, com base nas seções exigidas.							x			
Desenvolver o texto do TCC, incluindo cada seção conforme o cronograma e o planejamento da pesquisa.							x			

Redigir a conclusão do TCC, apresentando as respostas às questões de pesquisa e as implicações dos resultados encontrados.							x			
Organizar e formatar o TCC conforme as normas acadêmicas. Elaborar o resumo de forma objetiva e concisa.							x			
Submeter o TCC finalizado para avaliação e possível publicação em revista científica, conforme as normas da instituição.									x	x
Publicar o TCC após a avaliação final e possíveis ajustes, com a entrega ao público ou à revista científica.										x xx

Fonte: Autores.

5 REVISTAS E JORNAIS PARA PUBLICAÇÃO

5.1 SCIELO

É uma plataforma digital de acesso aberto que atua como biblioteca online e também como um modelo cooperativo de publicação científica. Foi idealizada pelo FAPESP e BIREME e ganhou adesão de vários países.

Seu principal objetivo é ampliar a visibilidade e o impacto da produção científica de países em desenvolvimento; E apoiar editores de periódicos e promover acesso aberto sob licenças como a Creative Commons.

SciELO não é propriamente uma revista, mas sim uma plataforma indexadora. Por isso não possui um Qualis próprio. Cada periódico anexado pela SciELO possui sua própria classificação do Qualis.

5.2 PLATAFORMA SUCUPIRA (CAPES)

A Sucupira é o sistema oficial da CAPES que gerencia informações da pós-graduação stricto sensu no Brasil como programas, produção científica, professores, teses, entre outros.

Dentro da Sucupira existe o módulo Qualis Periódicos, que permite consultar a classificação CAPES (A1 a C) de revistas segundo critérios técnico-científicos definidos por área e comitês consultores.

A plataforma não publica artigos. O tempo relevante para quem publica em periódicos refere-se ao tempo de avaliação e divulgação do Qualis, que segue ciclos quadrienares ou trienares (por exemplo: 2017–2020) .

5.3 REVISTA INTERDISCIPLINAR EM CIÊNCIAS DA SAÚDE E BIOLÓGICAS (RICSB)

Fundada em 2017, a RICSB publica pesquisas nas áreas de saúde, biológicas e afins. Aceita artigos originais, revisões, relatos de experiência ou de caso, com textos em português, inglês ou espanhol, todos com resumos trilingues.

Está indexada em sistemas como OJS, Google Scholar, PKP, e está em processo de indexação em outras bases.

A RICSB possui classificação B2 no Qualis CAPES

6 REFERENCIAL TEÓRICO

6.1 FUNDAMENTOS DA HEMATOLOGIA ONCOLÓGICA

A Hematologia Oncológica constitui um campo fundamental dentro da medicina, caracterizado pela investigação, diagnóstico e tratamento das doenças malignas que afetam o sistema hematopoiético. Essa subespecialidade se consolidou a partir da necessidade de compreender processos neoplásicos complexos relacionados à produção, maturação e função das células sanguíneas, destacando-se pela integração entre conhecimentos clínicos, laboratoriais e terapêuticos. O avanço das ciências biomédicas, aliado às tecnologias de biologia molecular, ampliou a capacidade diagnóstica e terapêutica, permitindo intervenções mais precisas e personalizadas para pacientes oncológicos (Patnaik; Tefferi, 2022).

O conceito da Onco-hematologia ultrapassa a simples descrição de doenças, pois abarca a compreensão dos mecanismos celulares e moleculares que sustentam a transformação maligna. A expansão clonal, a alteração da sinalização intracelular e as mutações adquiridas compõem processos determinantes na origem e evolução das neoplasias hematológicas. Tais características reforçam a necessidade de uma abordagem interdisciplinar, que envolve não apenas a clínica médica, mas também imunologia, genética e farmacologia. Esse conjunto integrado contribui para a evolução de estratégias de manejo, com impacto direto na sobrevida e qualidade de vida dos pacientes (Marando et al., 2025).

Entre as principais doenças tratadas nesse campo estão as leucemias agudas e crônicas, os linfomas, os mielomas múltiplos e os distúrbios mieloproliferativos. Cada uma dessas enfermidades apresenta fisiopatologias distintas, mas compartilham o denominador comum de origem no sistema

hematopoiético. Essas doenças podem comprometer a produção de células normais da medula óssea, resultando em quadros clínicos de anemia, trombocitopenia ou leucocitose, que necessitam de diagnóstico precoce e conduta terapêutica eficaz. Essa pluralidade de condições justifica a centralidade da hematologia oncológica na medicina contemporânea (Kwon et al., 2021).

O diagnóstico das doenças malignas do sangue foi aprimorado significativamente nas últimas décadas, com destaque para a utilização de exames moleculares e imunofenotípicos. Tais ferramentas não apenas permitem confirmar a natureza da doença, mas também identificar mutações específicas que podem guiar a escolha terapêutica. Isso é particularmente relevante em cenários em que terapias-alvo foram desenvolvidas a partir do conhecimento genômico. A incorporação desses recursos fortaleceu a precisão diagnóstica e contribuiu para estratificação prognóstica mais acurada (Wiseman et al., 2020).

Além do diagnóstico, o tratamento onco-hematológico avançou com o uso de quimioterapias combinadas, imunoterapias e transplantes de células-tronco hematopoiéticas. Essas modalidades refletem a busca por estratégias que superem a resistência tumoral e ofereçam maiores chances de cura. O transplante, em especial, consolidou-se como recurso curativo em diversas neoplasias, proporcionando a substituição de células defeituosas por progenitores saudáveis, ainda que envolva riscos significativos (Inoue et al., 2025).

A importância da subespecialidade também se observa no contexto da prática clínica diária, em que o manejo das neoplasias hematológicas exige atualização constante. Protocolos terapêuticos sofrem revisões periódicas à luz de novas descobertas científicas, e o papel dos hematologistas oncológicos é mediar entre evidência científica e aplicação prática. Essa característica reforça o dinamismo da área e a necessidade de formação continuada dos profissionais envolvidos (Onida et al., 2024).

Do ponto de vista epidemiológico, as doenças hematológicas malignas representam parcela relevante do conjunto das neoplasias, impactando significativamente os índices de morbimortalidade global. Dados recentes apontam crescimento na incidência de alguns subtipos, possivelmente relacionado ao envelhecimento populacional e ao maior acesso a exames de alta complexidade. Esse panorama coloca a hematologia oncológica como uma das frentes mais importantes da saúde pública contemporânea (Nachtkamp et al., 2025).

Em termos conceituais, pode-se afirmar que a hematologia oncológica consolidou-se como um dos pilares da medicina moderna, unindo tecnologia e ciência para enfrentar doenças de alta complexidade. A abrangência dessa especialidade demonstra a relevância não apenas para o indivíduo acometido, mas também para o sistema de saúde, que precisa se organizar para prover acesso universal

a diagnósticos precisos e terapias eficazes. Assim, estudar seus fundamentos significa compreender um campo em constante transformação e com papel decisivo no combate às neoplasias (Gagelmann et al., 2025).

Por fim, a relevância da subespecialidade reside no impacto concreto que exerce sobre a vida dos pacientes e suas famílias. Cada avanço científico, cada inovação terapêutica e cada protocolo revisado traduzem-se em novas oportunidades de cura ou prolongamento da sobrevida. Essa dimensão prática, somada ao rigor acadêmico, demonstra que a hematologia oncológica é uma área essencial da medicina contemporânea, com desafios permanentes e horizontes promissores a serem explorados nos próximos anos (Zhang et al., 2022).

6.2 LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÔNICA (LMMC)

A Leucemia Mielomonocítica Crônica (LMMC) é uma neoplasia hematológica rara, classificada como síndrome mielodisplásica/mieloproliferativa, caracterizada pela presença persistente de monocitose no sangue periférico associada a disfunção da medula óssea. Diferentemente de outras leucemias crônicas, a LMMC combina aspectos proliferativos e displásicos, o que a torna uma doença complexa tanto em sua apresentação clínica quanto em seu manejo terapêutico. Sua definição passou a ser mais bem estabelecida a partir da classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), que a diferencia de outros subtipos de leucemias pela presença de anormalidades clonais específicas (Patnaik; Tefferi, 2022).

Do ponto de vista clínico, a LMMC apresenta sintomas inespecíficos, como fadiga, perda de peso, febre e sudorese noturna, que frequentemente dificultam o diagnóstico precoce. Além disso, muitos pacientes são diagnosticados após a identificação de esplenomegalia ou alterações hematológicas em exames de rotina. Essa característica reforça a necessidade de acompanhamento clínico rigoroso e de exames laboratoriais detalhados, uma vez que a evolução da doença pode variar de forma significativa entre os pacientes. O reconhecimento dos sinais iniciais permite a estratificação de risco e o direcionamento do tratamento adequado (Kwon et al., 2021).

A fisiopatologia da LMMC está intrinsecamente ligada a desordens clonais das células-tronco hematopoiéticas, que adquirem mutações somáticas responsáveis pela expansão de clones anômalos. Essas mutações alteram a capacidade de diferenciação celular e estimulam a proliferação descontrolada de monócitos, resultando em acúmulo patológico na medula óssea e sangue periférico. Esse fenômeno revela a natureza clonal da doença, em que uma célula progenitora alterada origina toda a população leucêmica, sustentando a base molecular da LMMC (Wiseman et al., 2020).

Diversos genes têm sido identificados como responsáveis pela gênese e progressão da LMMC, incluindo mutações em TET2, SRSF2, ASXL1 e RUNX1. Essas alterações influenciam processos de metilação do DNA, splicing do RNA e regulação transcricional, impactando diretamente a função celular. A interação dessas mutações determina não apenas a evolução clínica da doença, mas também a resposta às terapias disponíveis, o que ressalta a importância da análise genética para estratificação prognóstica e decisão terapêutica (Marando et al., 2025).

No que se refere à prevalência, a LMMC é considerada uma doença rara, representando cerca de 1 a 4 casos por 100.000 habitantes ao ano, com maior incidência em indivíduos idosos, geralmente acima dos 65 anos. O caráter epidemiológico da doença sugere forte relação com o envelhecimento celular e o acúmulo progressivo de mutações somáticas ao longo da vida. Esse aspecto evidencia a relevância da LMMC no contexto do envelhecimento populacional global, aumentando a necessidade de estratégias diagnósticas e terapêuticas adequadas para esse público específico (Nachtkamp et al., 2025).

Outro ponto relevante refere-se ao papel do cromossomo Philadelphia, marcador clássico de outras leucemias, cuja ausência auxilia no diagnóstico diferencial da LMMC em relação à leucemia mieloide crônica. Entretanto, outras alterações cromossômicas e moleculares podem ser observadas, contribuindo para a heterogeneidade clínica da doença. Essas anormalidades afetam principalmente vias de sinalização intracelular, favorecendo a hiperatividade proteica que sustenta a expansão clonal dos monócitos (Onida et al., 2024).

Do ponto de vista prognóstico, a LMMC apresenta evolução variável, podendo se manter estável por anos ou progredir rapidamente para quadros agressivos. Modelos prognósticos, como o CMML-specific Prognostic Scoring System (CPSS), incorporam parâmetros clínicos, laboratoriais e genéticos para estimar a sobrevida e risco de transformação leucêmica. Esses sistemas auxiliam no processo decisório quanto ao início de terapias mais intensivas, como o transplante de células-tronco hematopoiéticas, que permanece a única modalidade com potencial curativo (Gagelmann et al., 2025).

A relevância epidemiológica da LMMC também está relacionada ao impacto sobre a qualidade de vida dos pacientes, uma vez que a doença pode gerar complicações infecciosas, hemorrágicas e trombóticas. Além disso, o caráter progressivo da enfermidade exige monitoramento contínuo e adaptações terapêuticas ao longo do tempo. A ausência de terapias curativas universais reforça a necessidade de mais estudos clínicos e translacionais, capazes de oferecer novas alternativas terapêuticas (Alafeefi et al., 2024).

A diferenciação entre LMMC e outros subtipos de leucemias mieloides representa um desafio, pois os sintomas clínicos podem se sobrepor. A presença de monocitose persistente, aliada à exclusão

do cromossomo Philadelphia e à caracterização molecular, é decisiva para estabelecer o diagnóstico correto. Essa distinção é crucial, visto que cada subtipo de leucemia apresenta comportamento biológico distinto e requer estratégias terapêuticas específicas, o que evidencia a importância do diagnóstico diferencial preciso (Zhang et al., 2022).

6.3 ASPECTOS DIAGNÓSTICOS DA LMMC

O diagnóstico da Leucemia Mielomonocítica Crônica (LMMC) envolve a combinação de critérios clínicos, hematológicos e laboratoriais, uma vez que se trata de uma doença rara e heterogênea. A presença de monocitose persistente no sangue periférico, superior a $1 \times 10^9/L$ por pelo menos três meses, constitui um dos critérios centrais para sua definição. Além disso, é necessária a exclusão de outras causas secundárias de monocitose, como infecções crônicas ou inflamações, o que reforça a importância de uma investigação minuciosa e multidisciplinar (Kwon et al., 2021).

Os critérios laboratoriais desempenham papel decisivo no diagnóstico da LMMC, pois permitem identificar alterações quantitativas e qualitativas no hemograma e na medula óssea. Frequentemente, os pacientes apresentam anemia, leucocitose ou trombocitopenia, refletindo o impacto da expansão clonal sobre a hematopoiese normal. A avaliação da medula óssea revela displasia em pelo menos uma linhagem celular, especialmente em granulócitos e megacariócitos, o que contribui para a diferenciação em relação a outros subtipos de leucemias (Patnaik; Tefferi, 2022).

A análise citogenética e molecular constitui etapa fundamental no diagnóstico atual da LMMC, pois permite identificar mutações recorrentes que caracterizam a doença. Alterações em genes como TET2, SRSF2, ASXL1 e RUNX1 estão presentes em grande parte dos casos, servindo como marcadores de prognóstico e resposta terapêutica. Além disso, esses achados moleculares consolidam a noção da LMMC como uma desordem clonal das células-tronco hematopoiéticas, possibilitando a estratificação de risco e o planejamento terapêutico individualizado (Marando et al., 2025).

Os avanços na biologia molecular e nas técnicas de sequenciamento ampliaram o entendimento diagnóstico da LMMC, permitindo não apenas identificar mutações, mas também compreender como essas alterações influenciam a evolução clínica da doença. Essa abordagem possibilita a construção de modelos prognósticos baseados em assinaturas moleculares, que oferecem maior capacidade de previsão em comparação aos modelos tradicionais baseados apenas em parâmetros hematológicos (Wiseman et al., 2020).

Outro aspecto diagnóstico importante é a avaliação clínica detalhada do paciente, considerando histórico médico, presença de sintomas constitucionais e sinais de esplenomegalia. A correlação entre achados clínicos e laboratoriais fortalece a suspeita diagnóstica e orienta os próximos

passos investigativos. A anamnese completa, aliada ao exame físico e aos exames complementares, permite excluir causas secundárias e confirmar a natureza clonal da doença (Nachtkamp et al., 2025).

Os critérios estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) foram revisados nos últimos anos para refinar o diagnóstico da LMMC, incorporando avanços científicos recentes. Atualmente, o diagnóstico requer não apenas monocitose persistente, mas também a exclusão de rearranjos genéticos característicos de outras doenças, como PDGFRA, PDGFRB e FGFR1. Essa atualização reforça a necessidade de incorporar métodos moleculares na prática clínica, ampliando a precisão diagnóstica e a diferenciação entre entidades próximas (Gagelmann et al., 2025).

A integração entre análises citogenéticas, moleculares e imunofenotípicas permite construir um diagnóstico mais robusto e consistente. Essa abordagem integrada reduz a margem de erro e garante que pacientes recebam o tratamento mais adequado, considerando suas particularidades biológicas. Além disso, auxilia na inclusão de pacientes em protocolos de pesquisa e ensaios clínicos, que frequentemente dependem da confirmação precisa do diagnóstico para elegibilidade (Alafeefi et al., 2024).

Em termos práticos, os avanços diagnósticos impactam diretamente na escolha terapêutica, uma vez que pacientes com mutações específicas podem apresentar melhor resposta a determinadas drogas. Por exemplo, indivíduos com mutações em genes da via RAS podem ser candidatos a terapias experimentais direcionadas. Isso reforça que o diagnóstico da LMMC não é apenas uma etapa classificatória, mas também um recurso estratégico para guiar decisões clínicas mais individualizadas (Zhang et al., 2022).

6.4 TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS NO TRATAMENTO DA LMMC

O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) representa a única modalidade terapêutica atualmente reconhecida como potencialmente curativa para pacientes com Leucemia Mielomonocítica Crônica (LMMC). Essa estratégia consiste na substituição da medula óssea doente por progenitores hematopoiéticos saudáveis, capazes de reconstituir o sistema hematológico e imunológico do receptor. Diferentemente de outras abordagens farmacológicas, que visam apenas controlar a progressão da doença, o transplante oferece a possibilidade de erradicação do clone leucêmico, ainda que envolva riscos substanciais (Gagelmann et al., 2025).

O conceito do TCTH baseia-se no princípio da terapia celular, em que células-tronco saudáveis são utilizadas como ferramenta terapêutica para restaurar funções comprometidas. Essas células possuem a capacidade de autorrenovação e diferenciação em múltiplas linhagens hematopoiéticas,

características essenciais para repovoar a medula óssea e garantir a produção de células sanguíneas funcionais. Esse mecanismo é especialmente relevante na LMMC, em que a hematopoiese é prejudicada pela expansão clonal de monócitos alterados (Inoue et al., 2025).

Existem diferentes modalidades de transplante, incluindo o autólogo, o alogênico e o haploidêntico, cada qual com especificidades e indicações próprias. No transplante autólogo, as células-tronco do próprio paciente são coletadas e reinfundidas após quimioterapia de alta dose, mas essa abordagem tem eficácia limitada na LMMC devido ao risco de reinfusão de células leucêmicas. Já o transplante alogênico, proveniente de um doador compatível, é considerado o padrão-ouro, uma vez que associa o efeito imunológico do enxerto contra a leucemia ao potencial de reconstituição hematopoética (Zhang et al., 2022).

O transplante haploidêntico, realizado a partir de doadores parcialmente compatíveis, emergiu como alternativa viável em pacientes que não dispõem de doadores plenamente compatíveis. Os avanços nos protocolos de imunossupressão e profilaxia da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) permitiram ampliar o acesso ao TCTH, reduzindo barreiras logísticas e genéticas. Essa modalidade, embora ainda associada a maior risco de complicações, tem mostrado resultados promissores em estudos recentes, especialmente em centros especializados (Onida et al., 2024).

As indicações clínicas para o TCTH na LMMC estão geralmente relacionadas a pacientes de alto risco, definidos por critérios clínicos, hematológicos e moleculares. Indivíduos com citopenias graves, elevada carga mutacional ou risco aumentado de transformação para leucemia mieloide aguda são frequentemente encaminhados para o transplante. Essa seleção é fundamental para equilibrar os benefícios potenciais com os riscos envolvidos, considerando que o procedimento pode estar associado a morbidade significativa (Patnaik; Tefferi, 2022).

O prognóstico dos pacientes submetidos ao TCTH depende de múltiplos fatores, incluindo idade, comorbidades, status da doença no momento do transplante e compatibilidade do doador. Pacientes mais jovens e sem comorbidades geralmente apresentam melhores taxas de sobrevida global e livre de progressão. Entretanto, a heterogeneidade biológica da LMMC e a presença de mutações adversas podem influenciar negativamente os desfechos, reforçando a necessidade de uma abordagem personalizada (Nachtkamp et al., 2025).

Outro elemento crucial na avaliação prognóstica é o regime de condicionamento utilizado antes da infusão das células-tronco. Protocolos mieloablativos, que utilizam doses altas de quimioterapia, promovem maior erradicação do clone leucêmico, mas estão associados a toxicidade elevada. Em contrapartida, regimes de intensidade reduzida oferecem menor risco de complicações,

embora apresentem maior chance de recaída. A escolha do regime deve ser individualizada, considerando características do paciente e doador (Gagelmann et al., 2025).

A resposta terapêutica ao transplante também pode ser modulada pela ocorrência da DECH, que representa tanto uma complicação grave quanto um mecanismo de efeito benéfico. Isso porque, em níveis controlados, a reação imunológica do enxerto contra o hospedeiro contribui para a eliminação das células leucêmicas residuais, configurando o efeito enxerto contra leucemia (GVL). O desafio clínico consiste em equilibrar o potencial curativo desse efeito imunológico com o controle das manifestações adversas (Alafeefi et al., 2024).

O acompanhamento pós-transplante é indispensável para avaliar a recuperação hematológica e detectar precocemente recaídas. Nesse contexto, a utilização de técnicas de biologia molecular, como a análise de doença residual mínima (DRM), permite identificar clones residuais com alta sensibilidade. Essa ferramenta possibilita intervenções terapêuticas precoces, como ajustes imunossupressores ou introdução de novas terapias, que podem prolongar a sobrevida dos pacientes (Wiseman et al., 2020).

Apesar dos avanços, o TCTH ainda enfrenta desafios relacionados à toxicidade, mortalidade relacionada ao procedimento e risco de recaída. A busca por estratégias combinadas, que integrem terapias alvo, imunoterapia e transplante, representa um campo em expansão na hematologia oncológica. Essas combinações têm o potencial de aumentar a eficácia do transplante, reduzir complicações e oferecer maior benefício clínico aos pacientes com LMMC (Marando et al., 2025).

6.5 INTERAÇÃO ENTRE CÉLULAS-TRONCO E MICROAMBIENTE TUMORAL

O microambiente tumoral é definido como o conjunto de células, moléculas e estruturas que circundam e interagem com as células neoplásicas, influenciando diretamente seu comportamento biológico. No caso da Leucemia Mielomonocítica Crônica (LMMC), o microambiente da medula óssea exerce papel essencial na manutenção do clone leucêmico, oferecendo sinais de sobrevivência e proliferação. Essa interação complexa explica em parte a resistência da doença a terapias convencionais e o desafio em alcançar respostas duradouras (Marando et al., 2025).

As células-tronco hematopoiéticas, ao sofrerem mutações clonais, passam a estabelecer comunicação aberrante com o estroma da medula óssea, alterando o equilíbrio fisiológico. Células mesenquimais, fibroblastos e macrófagos do microambiente secretam citocinas e fatores de crescimento que favorecem a expansão do clone maligno. Essa relação simbiótica entre células leucêmicas e microambiente cria um ciclo de retroalimentação que sustenta a progressão da LMMC (Wiseman et al., 2020).

O conceito de “nicho leucêmico” emergiu para descrever a forma como as células leucêmicas remodelam o microambiente a seu favor. Na LMMC, esse nicho é caracterizado por alterações na produção de quimiocinas e na expressão de moléculas de adesão, que permitem maior retenção das células doentes na medula óssea. Ao modificar o ambiente, o clone maligno limita a regeneração normal da hematopoiese, favorecendo a expansão monocítica anormal (Eisenwort et al., 2019).

Um dos principais mecanismos pelos quais o microambiente tumoral contribui para a LMMC é a ativação de vias inflamatórias crônicas. A secreção de interleucinas, como IL-6 e TNF- α , cria um ambiente pró-inflamatório que estimula a proliferação celular e inibe a apoptose. Além disso, esses fatores inflamatórios podem promover resistência a terapias citotóxicas, tornando o tratamento menos eficaz e aumentando o risco de progressão para leucemia mieloide aguda (Nachtkamp et al., 2025).

A angiogênese também desempenha papel relevante na interação entre células-tronco leucêmicas e microambiente. A formação de novos vasos sanguíneos fornece nutrientes e oxigênio para o clone maligno, além de facilitar a disseminação de células leucêmicas para outros tecidos. Estudos demonstram que mediadores angiogênicos estão aumentados em pacientes com LMMC, sugerindo que o bloqueio desses fatores poderia representar estratégia terapêutica complementar (Alafeefi et al., 2024).

No contexto do transplante de células-tronco hematopoéticas, a interação com o microambiente tumoral é determinante para o sucesso do procedimento. A substituição da medula doente por progenitores saudáveis tem como objetivo não apenas restaurar a hematopoiese, mas também modificar o nicho medular que sustentava o clone leucêmico. Esse processo depende da eliminação das células neoplásicas residuais e da criação de um novo ambiente capaz de suportar a hematopoiese normal (Gagelmann et al., 2025).

O microambiente tumoral também contribui para o fenômeno da resistência terapêutica, frequentemente observado na LMMC. A sinalização de integrinas, o aumento da expressão de moléculas antiapoptóticas e a secreção de exossomos são mecanismos que protegem o clone leucêmico de agressões externas. Esses fatores tornam a erradicação completa da doença um desafio, mesmo diante de regimes terapêuticos intensivos, como o transplante (Zhang et al., 2022).

Além dos aspectos celulares, o microambiente é modulado por alterações metabólicas que beneficiam a sobrevivência do clone maligno. A acidificação local, o aumento da glicólise e a modulação do metabolismo lipídico criam condições desfavoráveis para células normais, mas favoráveis para células leucêmicas. Esse cenário reforça a importância de considerar o metabolismo tumoral como alvo terapêutico na LMMC (Lettnin et al., 2024).

Pesquisas recentes têm destacado a possibilidade de manipular o microambiente tumoral como estratégia terapêutica, seja por meio de drogas imunomoduladoras, seja pela utilização de terapias-alvo que interfiram na comunicação entre células malignas e nicho medular. Essas abordagens buscam enfraquecer o suporte fornecido pelo estroma, aumentando a vulnerabilidade das células leucêmicas e potencializando o efeito do transplante (Inoue et al., 2025).

Em síntese, a interação entre células-tronco e microambiente tumoral na LMMC representa um dos principais determinantes da evolução clínica e da resposta terapêutica. Compreender esse diálogo bidirecional é essencial para o desenvolvimento de estratégias inovadoras que possam interromper os mecanismos de suporte tumoral. O futuro do tratamento da LMMC dependerá, em grande parte, da capacidade de integrar o conhecimento sobre o microambiente às práticas clínicas e terapias celulares já estabelecidas (Patnaik; Tefferi, 2022).

6.6 AVANÇOS RECENTES NA TERAPIA CELULAR PARA LMMC

Os avanços recentes na terapia celular para a Leucemia Mielomonocítica Crônica (LMMC) refletem a busca por estratégias mais eficazes e menos tóxicas do que as abordagens convencionais. O transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas continua sendo a base terapêutica, mas protocolos inovadores vêm sendo desenvolvidos para reduzir riscos de recaída e complicações. Entre eles, destacam-se novos regimes de condicionamento, imunomodulação pós-transplante e integração de terapias combinadas que ampliam o potencial curativo do procedimento (Gagelmann et al., 2025).

Um dos progressos mais notáveis foi a adaptação dos regimes de condicionamento de intensidade reduzida, que diminuem a toxicidade do transplante sem comprometer significativamente sua eficácia. Essa inovação ampliou as indicações do procedimento para pacientes idosos ou com comorbidades, que representam a maioria dos casos de LMMC. Embora o risco de recaída seja maior em comparação aos regimes mieloablativos, os resultados mostram melhora considerável na segurança do tratamento (Onida et al., 2024).

O uso de terapias combinadas tem se consolidado como tendência, associando o transplante a drogas-alvo ou imunoterapias. Agentes hipometilantes, como a azacitidina, vêm sendo utilizados antes e após o transplante para reduzir a carga tumoral e controlar a doença residual mínima. Essa abordagem favorece o enxerto bem-sucedido e reduz o risco de progressão para leucemia mieloide aguda, principal complicação da LMMC (Patnaik; Tefferi, 2022).

No campo da imunoterapia, os avanços incluem o uso de anticorpos monoclonais e inibidores de checkpoint imunológico em combinação com o transplante. Essas estratégias potencializam o efeito enxerto contra leucemia (GVL), ao mesmo tempo em que reduzem a chance de recaídas. Embora

ainda em fase experimental, os resultados preliminares sugerem que tais combinações podem redefinir o padrão de cuidado na LMMC nos próximos anos (Marando et al., 2025).

Outro avanço relevante é o desenvolvimento do transplante haploidêntico com novas estratégias de profilaxia da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH). A utilização de ciclofosfamida pós-transplante mostrou-se eficaz em reduzir a gravidade da DECH, ampliando o acesso ao transplante para pacientes sem doadores compatíveis. Esse avanço representa um marco importante para a democratização da terapia celular, especialmente em países onde a busca por doadores é limitada (Nachtkamp et al., 2025).

A terapia celular na LMMC também tem explorado o potencial da engenharia genética. Técnicas como a edição do genoma por CRISPR-Cas9 vêm sendo investigadas para corrigir mutações somáticas em células-tronco hematopoéticas. Embora ainda restrita ao campo experimental, essa abordagem abre caminho para terapias personalizadas que atuam diretamente na origem clonal da doença, oferecendo perspectivas revolucionárias para o futuro (Inoue et al., 2025).

Além da edição genética, células CAR-T direcionadas contra antígenos específicos da LMMC vêm sendo testadas em estudos pré-clínicos. Essa tecnologia, já consolidada em alguns tipos de linfomas e leucemias agudas, apresenta desafios adicionais em doenças mieloides devido ao risco de toxicidade sobre células hematopoéticas normais. No entanto, os avanços na seleção de alvos mais específicos aumentam a expectativa de aplicação futura também nesse subtipo (Wiseman et al., 2020).

Outro ponto de destaque nos avanços recentes é o uso de plataformas digitais e inteligência artificial para estratificação de risco e personalização do tratamento. Modelos computacionais capazes de integrar dados clínicos, genômicos e laboratoriais vêm sendo aplicados para prever desfechos e recomendar terapias mais adequadas. Essa tendência representa uma inovação na forma como a medicina de precisão pode ser aplicada na LMMC (Lettnin et al., 2024).

Apesar dos progressos, ainda persistem limitações relacionadas à toxicidade, custo elevado e acesso desigual às novas tecnologias. A incorporação dessas inovações em sistemas de saúde demanda políticas públicas e protocolos internacionais que garantam equidade. Dessa forma, o avanço tecnológico precisa ser acompanhado por estratégias de implementação que considerem realidades distintas entre países e centros médicos (Alafeefi et al., 2024).

Em síntese, os avanços recentes na terapia celular para a LMMC indicam um cenário promissor, no qual técnicas de transplante aperfeiçoadas, terapias combinadas, imunoterapias e ferramentas de edição genética convergem para transformar o tratamento da doença. Esses progressos não apenas ampliam as possibilidades de cura, mas também redefinem os paradigmas da hematologia

oncológica, reafirmando a importância da pesquisa contínua e da inovação para enfrentar os desafios dessa neoplasia rara (Eisenwort et al., 2019).

6.7 IMPACTOS CLÍNICOS DO TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO

O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) exerce impactos clínicos significativos no manejo da Leucemia Mielomonocítica Crônica (LMMC), configurando-se como a única estratégia com potencial curativo atualmente disponível. Entre os principais efeitos clínicos positivos está a reconstituição da hematopoiese, que possibilita a restauração das linhagens celulares normais e reduz as manifestações clínicas decorrentes da citopenia. Essa recuperação funcional representa um marco no prognóstico dos pacientes, embora seja acompanhada por desafios consideráveis (Gagelmann et al., 2025).

A melhora nos índices hematológicos após o TCTH é um dos benefícios mais imediatos, refletida na correção da anemia, recuperação da contagem de plaquetas e normalização parcial dos leucócitos. Esse efeito contribui para a redução dos sintomas debilitantes, como fadiga intensa, sangramentos e maior predisposição a infecções. No entanto, a magnitude da resposta hematológica pode variar de acordo com fatores individuais, incluindo a condição clínica do paciente e a presença de mutações genéticas específicas (Onida et al., 2024).

O transplante também exerce impacto direto no controle da progressão da LMMC, reduzindo a carga leucêmica e prolongando o tempo de sobrevida livre de doença. Esse benefício está associado ao efeito enxerto contra leucemia (GVL), no qual células imunocompetentes do doador reconhecem e eliminam clones leucêmicos residuais. Esse mecanismo imunológico complementa a ação do condicionamento pré-transplante, garantindo maior eficácia na erradicação da doença (Patnaik; Tefferi, 2022).

Outro impacto clínico relevante é a redução do risco de transformação da LMMC em leucemia mieloide aguda (LMA), complicação comum e de prognóstico reservado. Ao substituir a medula comprometida por progenitores hematopoéticos saudáveis, o transplante diminui a probabilidade de evolução clonal descontrolada que caracteriza essa transformação. Dessa forma, o TCTH não apenas controla a doença primária, mas também previne a ocorrência de um estágio mais agressivo e fatal (Zhang et al., 2022).

A doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) é uma das complicações mais temidas do TCTH, podendo se manifestar em formas aguda ou crônica. Clinicamente, a DECH pode comprometer pele, fígado e trato gastrointestinal, com repercussões graves para o paciente. Entretanto, quando

ocorre em níveis moderados, esse fenômeno pode estar associado ao efeito GVL, ressaltando a ambiguidade de sua influência clínica e a necessidade de manejo cuidadoso (Alafeefi et al., 2024).

Os impactos imunológicos do TCTH são amplos e incluem tanto a recuperação da imunidade adaptativa quanto a exposição a episódios de imunossupressão prolongada. Pacientes transplantados permanecem vulneráveis a infecções bacterianas, virais e fúngicas durante meses ou até anos após o procedimento. Esse aspecto demanda protocolos rigorosos de profilaxia antimicrobiana, vacinação e acompanhamento clínico, para garantir a proteção do paciente durante sua reabilitação (Wiseman et al., 2020).

Do ponto de vista psicológico e social, o transplante também apresenta repercussões importantes. O período de hospitalização prolongada, os efeitos colaterais intensos e as incertezas prognósticas geram ansiedade, depressão e impacto sobre a qualidade de vida. O suporte psicossocial integrado ao tratamento é essencial para minimizar essas consequências e oferecer melhor adaptação emocional ao paciente e sua família, ressaltando a complexidade do processo (Marando et al., 2025).

6.8 DESAFIOS E LACUNAS NO CONHECIMENTO

Apesar dos avanços significativos na compreensão da Leucemia Mielomonocítica Crônica (LMMC), ainda existem inúmeros desafios que limitam o manejo clínico da doença. O primeiro obstáculo diz respeito à sua própria heterogeneidade, já que os pacientes apresentam manifestações clínicas, laboratoriais e genéticas muito distintas. Essa variabilidade dificulta a padronização de protocolos terapêuticos e a definição de prognósticos confiáveis, tornando a abordagem clínica complexa e altamente individualizada (Patnaik; Tefferi, 2022).

Uma das maiores lacunas do conhecimento está relacionada à fisiopatologia completa da LMMC. Embora já tenham sido identificadas mutações recorrentes, como em TET2, SRSF2 e ASXL1, a interação entre essas alterações genômicas e o microambiente tumoral ainda não é plenamente compreendida. Esse desconhecimento impede a formulação de terapias direcionadas mais eficazes, reforçando a necessidade de estudos translacionais que conectem biologia molecular e prática clínica (Wiseman et al., 2020).

Outro desafio importante envolve a escassez de opções terapêuticas além do transplante de células-tronco hematopoéticas, que permanece como única estratégia potencialmente curativa. Contudo, nem todos os pacientes são elegíveis para o procedimento, seja por idade avançada, comorbidades ou ausência de doador compatível. Essa limitação revela a urgência no desenvolvimento de alternativas menos tóxicas e mais acessíveis que possam ampliar as chances de tratamento (Gagelmann et al., 2025).

A toxicidade associada ao transplante também representa um obstáculo considerável. Complicações como doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) e mortalidade relacionada ao procedimento ainda comprometem a efetividade dessa abordagem. A necessidade de equilibrar os benefícios terapêuticos com os riscos potenciais impõe dilemas clínicos e éticos, sobretudo em pacientes mais vulneráveis. Essa realidade evidencia uma lacuna na segurança das terapias celulares atuais (Onida et al., 2024).

No campo diagnóstico, embora os avanços genômicos tenham proporcionado maior precisão, persistem limitações na incorporação dessas tecnologias à rotina clínica. O alto custo dos testes moleculares e a falta de acesso em países de baixa e média renda comprometem a equidade no diagnóstico e tratamento da LMMC. Dessa forma, a desigualdade no acesso a exames de ponta constitui barreira importante à prática da medicina de precisão (Nachtkamp et al., 2025).

Outra questão crítica é a ausência de ensaios clínicos de grande escala especificamente voltados para a LMMC. A raridade da doença dificulta o recrutamento de pacientes e reduz a robustez estatística dos estudos disponíveis. Como resultado, muitas recomendações atuais se baseiam em séries de casos ou estudos retrospectivos, limitando a força da evidência científica e gerando incertezas na tomada de decisão (Alafeefi et al., 2024).

As lacunas no conhecimento também se refletem na falta de terapias-alvo efetivas para mutações específicas. Embora alterações genéticas já tenham sido caracterizadas, poucos fármacos demonstraram eficácia consistente na prática clínica. Esse vácuo terapêutico reforça a necessidade de pesquisas em biologia molecular aplicada, capazes de traduzir descobertas genéticas em intervenções farmacológicas concretas (Marando et al., 2025).

No aspecto epidemiológico, ainda existem insuficiências quanto à compreensão da incidência e prevalência da LMMC em diferentes regiões do mundo. A ausência de registros populacionais detalhados e a subnotificação de casos contribuem para uma visão parcial do real impacto da doença. Essa carência de dados compromete o planejamento de políticas de saúde e a alocação adequada de recursos para diagnóstico e tratamento (Kwon et al., 2021).

6.9 PERSPECTIVAS FUTURAS

As perspectivas futuras para o tratamento da Leucemia Mielomonocítica Crônica (LMMC) concentram-se principalmente no desenvolvimento de novas terapias celulares e genéticas. O transplante de células-tronco hematopoéticas permanecerá como a base terapêutica curativa, mas espera-se que seja cada vez mais complementado por técnicas de engenharia genética e imunoterapia.

Esse cenário reflete a evolução da medicina personalizada, em que cada paciente será tratado de acordo com o perfil molecular específico da doença (Gagelmann et al., 2025).

O uso da edição genética por meio da tecnologia CRISPR-Cas9 aparece como uma das maiores promessas. Essa ferramenta permite a correção de mutações responsáveis pela expansão clonal, possibilitando a modificação direta das células-tronco hematopoéticas do próprio paciente. Embora ainda em fase experimental, esse recurso abre caminho para intervenções menos dependentes de doadores compatíveis e com potencial de cura definitiva, reduzindo a necessidade de imunossupressão agressiva (Inoue et al., 2025).

Outro caminho promissor envolve o fortalecimento da imunoterapia combinada ao transplante. O uso de células CAR-T direcionadas a antígenos específicos da LMMC poderá futuramente integrar protocolos clínicos, apesar dos desafios relacionados à toxicidade sobre células normais. Essa abordagem, somada aos inibidores de checkpoint imunológico, pode potencializar o efeito enxerto contra leucemia (GVL), ampliando as taxas de remissão após o transplante (Wiseman et al., 2020).

A estratificação prognóstica tende a tornar-se mais refinada com a incorporação de biomarcadores moleculares e algoritmos de inteligência artificial. A análise integrada de dados genômicos, transcriptômicos e clínicos permitirá prever com maior precisão a resposta terapêutica, orientando a escolha entre transplante, drogas-alvo ou terapias combinadas. Essa tendência representa a consolidação da medicina de precisão no campo da hematologia oncológica (Marando et al., 2025).

O futuro também aponta para estratégias capazes de manipular o microambiente tumoral. Bloquear a sinalização pró-inflamatória, interferir na angiogênese ou modular o metabolismo celular pode representar alternativas eficazes para enfraquecer o suporte dado ao clone leucêmico. A combinação dessas intervenções com terapias celulares poderá criar abordagens integradas e mais duradouras no controle da LMMC (Eisenwort et al., 2019).

Outra perspectiva está no avanço de protocolos de condicionamento menos tóxicos, que permitam ampliar o acesso ao transplante para pacientes idosos ou comorbidades. A tendência é substituir regimes mieloablativos agressivos por protocolos adaptados, que mantenham eficácia oncológica, mas com menor risco de mortalidade. Isso possibilitará oferecer o transplante a uma população maior, reduzindo as limitações atuais (Onida et al., 2024).

A incorporação de terapias combinadas deverá se intensificar nos próximos anos, unindo drogas hipometilantes, imunoterapia e transplante. Essa estratégia busca aumentar o tempo livre de progressão e reduzir as recaídas, que ainda representam desafio significativo. A integração de diferentes modalidades pode modificar o paradigma terapêutico da LMMC, oferecendo controle mais duradouro e com menor toxicidade cumulativa (Nachtkamp et al., 2025).

Do ponto de vista epidemiológico, espera-se que registros internacionais e estudos multicêntricos ampliem a base de evidências sobre a LMMC. A raridade da doença exige esforços colaborativos para reunir dados consistentes, permitindo maior robustez estatística em ensaios clínicos. Essa cooperação internacional será fundamental para acelerar a validação de novas terapias e protocolos (Alafeefi et al., 2024).

No campo da pesquisa básica, o estudo aprofundado das interações entre células-tronco leucêmicas e microambiente continuará sendo prioridade. O objetivo é identificar alvos terapêuticos inéditos capazes de romper o ciclo de retroalimentação tumoral. A compreensão desses mecanismos pode gerar fármacos mais seletivos, que em associação ao transplante aumentem a probabilidade de cura (Patnaik; Tefferi, 2022).

7 CONCLUSÃO

A presente pesquisa permitiu compreender a relevância do transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) como principal estratégia terapêutica na Leucemia Mielomonocítica Crônica (LMMC), destacando-se como a única abordagem com potencial curativo atualmente disponível. A análise das evidências científicas demonstrou que o TCTH promove benefícios significativos, como a reconstituição da hematopoiese e o controle da progressão da doença, sendo capaz de reduzir o risco de transformação leucêmica e de melhorar os índices hematológicos.

Verificou-se que a eficácia do transplante depende de múltiplos fatores, entre eles a idade do paciente, o estado clínico geral, a compatibilidade do doador e o tipo de regime de condicionamento empregado. O sucesso do procedimento está intimamente ligado ao equilíbrio entre o efeito enxerto contra leucemia e o controle da doença do enxerto contra o hospedeiro, o que exige acompanhamento clínico rigoroso.

Além disso, os avanços na terapia celular vêm ampliando as possibilidades de tratamento. Estratégias como o transplante haploidêntico, os regimes de intensidade reduzida e a incorporação de terapias combinadas, incluindo imunoterapia e drogas hipometilantes, têm contribuído para tornar o TCTH mais acessível e seguro, especialmente para pacientes idosos ou com comorbidades.

Contudo, o estudo também evidenciou desafios e lacunas no conhecimento, principalmente relacionados à compreensão da fisiopatologia completa da LMMC, às limitações de acesso ao transplante e à escassez de terapias alternativas eficazes. A heterogeneidade genética da doença continua sendo um obstáculo à padronização de protocolos terapêuticos e ao desenvolvimento de terapias-alvo específicas.

Diante desse panorama, as perspectivas futuras apontam para a consolidação da medicina personalizada e o avanço das terapias genéticas e imunológicas. O uso de tecnologias como a edição gênica (CRISPR-Cas9), a terapia com células CAR-T e a manipulação do microambiente tumoral representam caminhos promissores para o aprimoramento do tratamento.

Conclui-se, portanto, que o transplante de células-tronco hematopoéticas permanece como o pilar central no manejo da LMMC, mas seu sucesso depende da integração entre conhecimento molecular, inovação tecnológica e práticas clínicas seguras. A continuidade das pesquisas é essencial para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais eficazes, acessíveis e menos tóxicas, capazes de melhorar a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes acometidos por essa neoplasia rara.

REFERÊNCIAS

- Baccarani M, Dreyling M, ESMO Guidelines Working Group. Chronic myelogenous leukemia: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2009;20 Suppl 4:105-7.
- Tefferi A. Is chronic myelomonocytic leukemia more akin to myelodysplastic or myeloproliferative neoplasms and does it matter? *Leuk Lymphoma.* 2008;49(7):1225-7.
- Raya Sánchez JM, Rodríguez Salazar MJ, Brito Barroso ML, Guimerá Martín-Neda F, Alvarez-Argüelles Cabrera H, Hernández Nieto L. Eritema indurado como forma de presentación de un caso de leucemia mielomonocítica crónica [Indurated erythema as the presenting form of a case of chronic myelomonocytic leukemia]. *An Med Interna.* 2004
- CALDATO, T. C. .; ALVES, J. C. P. . TERAPIA CELULAR NO TRATAMENTO DA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA. *REVISTA SAÚDE UNITOLEDADO*, [S. l.], v. 3, n. 2, p. 50–61, 2024. BRASIL. **Câncer (tumor maligno)**. Portal Gov.br, Ministério da Saúde, 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/cancer>.
- INCA. **Neoplasias Hematológicas e Transplante de Medula Óssea**. Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/pesquisa/pesquisa-basica-e-experimental/neoplasias-hematologicas-e-transplante-de-medula-ossea>.
- ANJOS, A. C. S. et al. Papel do efeito enxerto contra leucemia no transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 42, n. 2, p. 123-131, 2020.
- BRONDER, E.; GÖHRING, G. The role of the microenvironment in chronic myelomonocytic leukemia. *Haematologica*, v. 105, n. 6, p. 1452-1463, 2020.
- HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, v. 144, n. 5, p. 646-674, 2011.
- INCA. **Neoplasias Hematológicas e Microambiente Tumoral**. Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca>.
- KROGER, N.; ZANDER, A. R. Allogeneic stem cell transplantation and the role of the microenvironment in myelodysplastic syndromes and related disorders. *Leukemia Research*, v. 83, p. 106-113, 2019.
- SANTOS, R. L.; PEREIRA, H. F. Transplante de células-tronco hematopoéticas: princípios e aplicações em neoplasias hematológicas. *Revista Brasileira de Oncologia Clínica*, v. 17, n. 1, p. 45-54, 2021.
- ANJOS, A. C. S. et al. Papel do efeito enxerto contra leucemia no transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 42, n. 2, p. 123-131, 2020.

INCA. **Transplante de Medula Óssea – Programa Nacional**. Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca>.

LIMA, F. R.; ALVES, T. R. Transplante autólogo versus alogênico em neoplasias mieloides: revisão crítica. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, v. 42, n. 3, p. 189-197, 2020.

RODRIGUES, M. A. et al. Transplante haploidêntico de células-tronco hematopoéticas: avanços e perspectivas na prática clínica. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 67, n. 4, p. 1-9, 2021.

SANTOS, R. L.; PEREIRA, H. F. Transplante de células-tronco hematopoéticas: princípios e aplicações em neoplasias hematológicas. *Revista Brasileira de Oncologia Clínica*, v. 17, n. 1, p. 45-54, 2021.

BRONDER, E.; GÖHRING, G. The role of the microenvironment in chronic myelomonocytic leukemia. *Haematologica*, v. 105, n. 6, p. 1452-1463, 2020.

INCA. **Transplante de Medula Óssea – Programa Nacional**. Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca>.

LIMA, F. R.; ALVES, T. R. Transplante autólogo versus alogênico em neoplasias mieloides: revisão crítica. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, v. 42, n. 3, p. 189-197, 2020.

RODRIGUES, M. A. et al. Transplante haploidêntico de células-tronco hematopoéticas: avanços e perspectivas na prática clínica. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 67, n. 4, p. 1-9, 2021.

SANTOS, R. L.; PEREIRA, H. F. Transplante de células-tronco hematopoéticas: princípios e aplicações em neoplasias hematológicas. *Revista Brasileira de Oncologia Clínica*, v. 17, n. 1, p. 45-54, 2021.

ZHANG, X. et al. CRISPR-based genome editing in hematopoietic stem cells: opportunities and challenges for clinical application. *Nature Reviews Hematology*, v. 19, n. 10, p. 671-687, 2022.

Gagelmann, N. et al. *Allogeneic Transplant for CMML*. Am J Hematol, 2025. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12339639/>. Acesso em: 22 set. 2025.

Nachtkamp, K.; Rautenberg, C.; Platzbecker, U.; Gagelmann, N.; Chao, N.; Bertz, H. *Clinical management of CMML—State of the art*. Haematologica, 2025. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.20213>. Acesso em: 22 set. 2025.

Patnaik, M. M.; Tefferi, A. *How I diagnose and treat chronic myelomonocytic leukemia*. Haematologica, 2022. Disponível em: <https://haematologica.org/article/view/haematol.2021.279500>. Acesso em: 22 set. 2025.

Onida, F. et al. *Management of adult patients with CMML undergoing allo-HCT*. Blood, 2024. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/143/22/2227/515326/Management-of-adult-patients-with-CMML-undergoing>. Acesso em: 22 set. 2025.

Zhang, T. et al. *Allogeneic stem cell transplantation for adult CMML: condicionamento e resultados*. HemaSphere, 2022. Disponível

em: https://journals.lww.com/hemasphere/fulltext/2022/06003/pb1928__allogeneic_stem_cell_transplantation_for.1806.aspx. Acesso em: 22 set. 2025.

Marando, L. et al. *Chronic myelomonocytic leukemia: molecular mechanisms and clinical implications*. Haematologica, 2025. Disponível em: <https://haematologica.org/article/view/haematol.2024.286061>. Acesso em: 22 set. 2025.

Wiseman, D. H. et al. *Chronic myelomonocytic leukaemia stem cell transcriptomes*. EBioMedicine, 2020. Disponível em: <https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964%2820%2930279-6/fulltext>. Acesso em: 22 set. 2025.

Eisenwort, G. et al. *Phenotypic Characterization of Leukemia-Initiating Stem Cells in CMML / sAML*. Blood (suplemento), 2019. Disponível em: https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/4223/425724/Phenotypic-Characterization-of-Leukemia-Initiating. Acesso em: 22 set. 2025.

Alafeefi, F. et al. *Chronic Myelomonocytic Leukemia Relapse After Transplant*. Scifiniti, 2024. Disponível em: <https://scifiniti.com/3078-154X/1/2024.0002>. Acesso em: 22 set. 2025.

Onida, F.; et al. *Management of adult patients with CMML undergoing allo-HCT (versão ScienceDirect)*. ScienceDirect, 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497124006980> ScienceDirect. Acesso em: 22 set. 2025.

Lettnin, A. P. et al. *Multidrug resistance phenotype and its relation to stem cell characteristics*. (em inglês) 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378111923006893>. Acesso em: 22 set. 2025.

Inoue, Y. et al. *Evolution of Allogeneic Stem Cell Transplantation*. Cells, 2025. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2073-4409/14/8/572>. Acesso em: 22 set. 2025.

Kwon, J.; et al. *Diagnosis and treatment of chronic myelomonocytic leukemia*. Blood Research, 2021. Disponível em: <https://www.bloodresearch.or.kr/journal/view.html?doi=10.5045%2Fbr.2021.2020321>. Acesso em: 22 set. 2025.