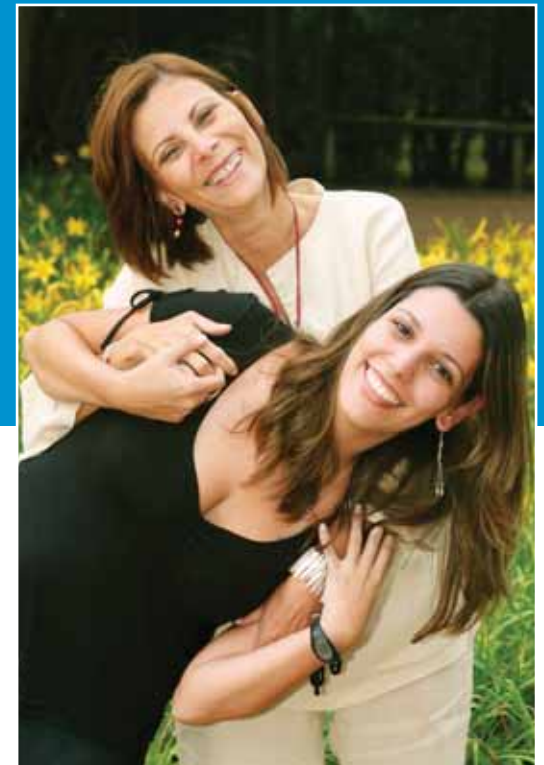


Leucemia Linfóide Aguda



100% de esforço onde houver 1% de chance.

Rua Pamplona, 518 - 5º Andar
Jd. Paulista – São Paulo (SP) – CEP 01405-000
(11) 3149-5190 – 0800-773-9973
abrale@abrale.org.br



100% de esforço onde houver 1% de chance.

Este manual faz parte de uma série de publicações desenvolvida e distribuída pela Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (ABRALE) sobre doenças onco-hematológicas. O objetivo é levar a pacientes, familiares e médicos um material completo e confiável sobre a origem de cada doença, seus sinais e sintomas, os consensos e avanços da medicina mundial em relação ao diagnóstico e ao tratamento, os novos remédios que melhoram e aumentam a qualidade e a expectativa de vida, além das perspectivas de cura.

Para isso, cada publicação contou com o apoio de um especialista no assunto, convidado para supervisionar o conteúdo, além da revisão do Comitê Científico da ABRALE, que reúne renomados oncologistas e hematologistas. Outros dois pontos em comum a todos os manuais foram os capítulos Condições Normais do Sangue e da Medula Óssea – para que o leitor entenda melhor o funcionamento do organismo e, conseqüentemente, os mecanismos que podem levar à doença – e o Glossário de Termos Médicos – que tem a função de esclarecer o vocabulário comum, e muito específico e técnico, associado ao universo da onco-hematologia.

O tema deste manual é a **leucemia linfóide aguda (LLA)**, que ocorre devido a um dano genético adquirido no DNA de uma única célula da medula óssea e, portanto, entre outros efeitos, provoca a diminuição das células do sangue, como glóbulos brancos e vermelhos e plaquetas.

Alguns pacientes não respondem bem às medicações. Felizmente, pesquisas têm descoberto quais são, afinal, os mecanismos que protegem as células doentes (leucêmicas) dos efeitos da quimioterapia e, com isso, estuda-se como vencer essa barreira. Graças às novas descobertas, a probabilidade de cura da LLA em crianças, por exemplo, aumentou de menos de 5 %, em 1950, para 82%, no final da década de 90.

Revisão:

Prof. Dr. Vicente Odone Filho – Prof. Livre Docente em Oncologia Pediátrica – Faculdade de Medicina da USP – Chefe da Unidade de Oncologia Pediátrica do ICR – ITACI – HC – FMUSP – USP / Oncopediatra do Hospital Israelita Albert Einstein.

Dra. Ana Lucia Cornacchioni – Mestre em Oncologia Pediátrica – Faculdade de Medicina da USP – Médica Assistente do Instituto de Tratamento do Câncer Infantil – ITACI – FMUSP – USP



Leucemia Linfóide Aguda

Condições Normais do Sangue e da Medula	4
Sistema Linfático	7
Leucemia	8
Leucemia Linfóide Aguda (LLA)	10
• Causas e Fatores de Risco	10
• Sintomas e Sinais	10
• Diagnóstico	11
• Subtipos de Leucemia Linfóide Aguda	13
• Tratamento	15
Efeitos Colaterais do Tratamento	23
Leucemia Refratária e Leucemia Recidivante	24
Aspectos Sociais e Emocionais	25
Ajudando as Crianças a Lidar com a LLA	26
Perspectiva de Tratamento	27
Glossário de Termos Médicos	30

Condições Normais do Sangue e da Medula Óssea

O sangue é composto por plasma e células suspensas no plasma, que, por sua vez, também é formado por água, na qual se dissolvem vários elementos químicos: proteínas (ex.: albumina), hormônios (ex.: hormônio da tireóide), minerais (ex.: ferro), vitaminas (ex.: ácido fólico) e anticorpos¹, inclusive aqueles que desenvolvemos a partir da vacinação (ex: anticorpos ao vírus da poliomielite). As células presentes no sangue incluem os glóbulos vermelhos, os glóbulos brancos e as plaquetas.

Os glóbulos vermelhos são células sanguíneas que carregam *hemoglobina*², que se liga ao oxigê-

nio e o transporta aos tecidos do corpo. Também conhecidos como hemácias ou eritrócitos, os glóbulos vermelhos constituem em torno de 45% do volume do sangue em indivíduos saudáveis.

Os glóbulos brancos (ou leucócitos) são também denominados *fagócitos*³, ou células “comedoras” por “ingerirem” bactérias ou fungos, ajudando a destruí-los. Assim, eles saem do sangue e vão para os tecidos, local em que ingerem bactérias ou fungos invasores, auxiliando na cura de infecções. Os *eosinófilos*⁴ e os *basófilos*⁵ são subtipos de glóbulos brancos que participam da resposta a pro-

cessos alérgicos. Já os *linfócitos*⁶, outro tipo de glóbulos brancos, se encontram nos gânglios linfáticos, no *baço*⁷, nos canais linfáticos e no sangue. Outros tipos de leucócitos são os *neutrófilos*⁸ e *monócitos*⁹.

Já as plaquetas são pequenos fragmentos de sangue (em torno de um décimo do volume dos glóbulos vermelhos) que aderem ao local onde um vaso sanguíneo foi lesionado, se agregam uns aos outros, vedando o vaso e interrompendo o sangramento.

A medula óssea é um tecido esponjoso que ocupa a cavidade central do osso, onde ocorre o desen-

volvimento de células maduras que circulam no sangue. Todos os ossos apresentam medula ativa ao nascimento. Entretanto, quando a pessoa alcança a idade adulta, a medula óssea é ativa nos ossos das vértebras, quadris, ombros, costelas, esterno e crânio, sendo capaz de produzir novas células sanguíneas, processo chamado de *hematopoese*¹⁰. Um pequeno grupo de células, denominadas *células-tronco hematopoéticas*¹¹, é responsável por produzir todas as células sanguíneas no interior da medula óssea. Estas se desenvolvem em células sanguíneas específicas por um processo denominado *diferenciação*¹² (v. Figura 1).

¹ **Anticorpos** são proteínas produzidas principalmente pelos linfócitos B (dos quais são derivados os plasmócitos) como resposta a substâncias estranhas denominadas antígenos. Por exemplo, agentes infecciosos, como vírus ou bactérias, fazem com que os linfócitos produzam anticorpos para defender o organismo. Em alguns casos (como o vírus do sarampo), os anticorpos têm função protetora e impedem a segunda infecção. Esses anticorpos podem ser utilizados para identificar células específicas e melhorar os métodos de classificação das doenças onco-hematológicas.

² **Hemoglobina** é o pigmento das hemácias que transporta oxigênio para as células dos tecidos. Uma redução nas hemácias diminui a hemoglobina no sangue, o que causa a anemia. A diminuição da concentração de hemoglobina diminui a capacidade do sangue em transportar oxigênio. Se for grave, essa diminuição pode limitar a capacidade de uma pessoa realizar esforço físico. Valores normais de hemoglobina no sangue estão entre 12 e 16 gramas por decilitro (g/dl) de sangue. Mulheres saudáveis possuem em média 10% menos hemoglobina no sangue do que os homens.

³ **Fagócitos** são glóbulos brancos que “comem” (ingerem) micro-organismos, como bactérias ou fungos, matando-os como forma de proteger o corpo de infecções. Os dois principais tipos de fagócitos do sangue são os neutrófilos e os monócitos. A diminuição do número dessas células sanguíneas é a principal causa de suscetibilidade a infecções em pacientes com doenças onco-hematológicas tratados com radioterapia e/ou quimioterapia intensivas que suprimem a produção de células sanguíneas na medula óssea.

⁴ **Eosinófilos** são glóbulos brancos que participam de certas reações alérgicas e auxiliam na defesa contra algumas infecções parasitárias.

⁵ **Basófilos** são glóbulos brancos que participam de certas reações alérgicas.

⁶ **Linfócitos** são glóbulos brancos que participam do sistema imunológico. Há três tipos principais de linfócitos: 1) Linfócitos B, que produzem anticorpos para auxiliar contra agentes infecciosos como bactérias, vírus e fungos; 2) Linfócitos T, que possuem várias funções, inclusive a de auxiliar os linfócitos B a produzirem anticorpos e atacar células infectadas por vírus; 3) Células NK (natural killer), que atacam células tumorais.

⁷ **Baço** é um órgão do corpo que se localiza na porção superior esquerda do abdômen, bem abaixo do diafragma. Contém aglomerados de linfócitos (semelhantes aos linfonodos), filtra células sanguíneas velhas ou gastas e é frequentemente afetado, principalmente, pelas doenças onco-hematológicas. O aumento do baço é denominado esplenomegalia, e a sua remoção cirúrgica, a esplenectomia, deve ser realizada apenas quando forem esgotadas todas as outras opções de tratamento.

⁸ **Neutrófilos** são glóbulos brancos que são as principais células fagocitárias (“comedoras” de micróbios) do sangue. Um neutrófilo pode ser polimorfonuclear ou segmentado.

⁹ **Monócitos** (ou macrófagos) são glóbulos brancos que auxiliam no combate às infecções. Os monócitos e os neutrófilos são as duas principais células “matadoras e comedoras de micro-organismos” que encontramos no sangue. Quando os monócitos saem do sangue e penetram no tecido, transformam-se em macrófagos, que são os monócitos em ação, e podem combater infecções nos tecidos ou exercer outras funções, como ingerir células mortas.

¹⁰ **Hematopoese** é o processo de formação de células do sangue na medula óssea. As células mais primitivas da medula são as células-tronco, que iniciam o processo de diferenciação das células do sangue. As células-tronco se transformam em vários tipos de células maduras (cada qual com sua função específica no organismo), como os glóbulos brancos ou vermelhos. O processo da maturação ocorre quando as células sanguíneas jovens se transformam posteriormente em células sanguíneas totalmente funcionais, saindo, então, da medula óssea e penetrando na circulação sanguínea. A hematopoese é um processo contínuo, normalmente ativo ao longo da vida. A razão para esta atividade é o fato de que a maioria das células sanguíneas vive por períodos curtos e deve ser continuamente substituída. Diariamente são produzidos cerca de quinhentos bilhões de células sanguíneas. Os glóbulos vermelhos vivem, aproximadamente, quatro meses; as plaquetas, em torno de dez dias; e a maioria dos neutrófilos, de dois a três dias. Essa necessidade de reposição explica a deficiência severa do número de células sanguíneas quando a medula óssea é lesada por tratamento citotóxico intensivo (quimioterapia ou radioterapia) ou pela substituição de suas células por células cancerosas ou outras doenças hematológicas.

¹¹ **Células-tronco hematopoéticas** são células primitivas da medula óssea, importantes para a produção de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas. Geralmente, as células-tronco são encontradas abundantemente na medula óssea, porém, algumas saem e circulam no sangue. Por meio de técnicas especiais, as células-tronco do sangue podem ser coletadas, preservadas por congelamento e posteriormente descongeladas e utilizadas (transplante de células-tronco hematopoéticas – TCTH).

¹² **Diferenciação** é o processo pelo qual as células-tronco de uma única linhagem passam a ter função específica no sangue. Os glóbulos vermelhos, plaquetas, neutrófilos, monócitos, eosinófilos, basófilos e linfócitos sofrem o processo de maturação a partir de um grupo de células-tronco hematopoéticas.

Figura 1. Desenvolvimento de Células Sanguíneas e Linfócitos

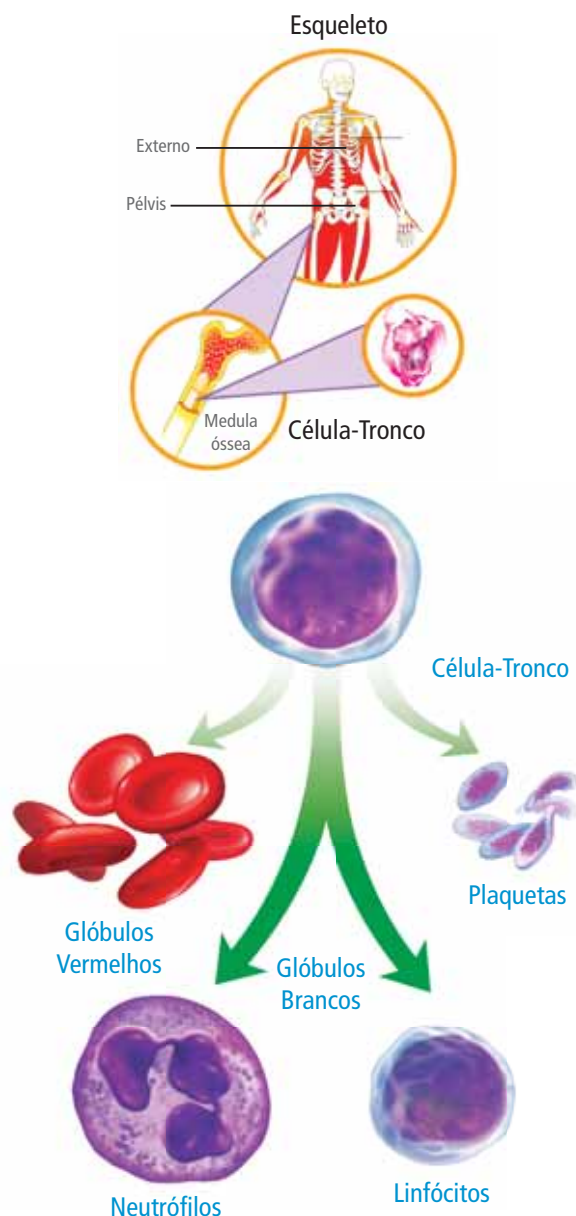


Figura 1. Processo de hematopoiese, responsável pelo desenvolvimento de células sanguíneas e linfáticas funcionais a partir de células precursoras.

Quando as células estão completamente maduras (com capacidade de funcionamento), deixam a medula óssea em direção ao sangue, onde desempenham diversas funções. Em indivíduos saudáveis, existem células-tronco hematopoéticas suficientes para que haja produção contínua das células sanguíneas. Os glóbulos vermelhos e as

plaquetas tomam suas respectivas funções na circulação, que são levar oxigênio e sanar vasos sanguíneos feridos. Os neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monócitos e linfócitos, que coletivamente formam os glóbulos brancos do sangue, possuem a habilidade de se locomover até os tecidos para proteger o organismo contra infecções.

Sistema Linfático

O sistema linfático e a medula óssea estão intimamente relacionados. A maioria dos linfócitos encontra-se nos gânglios linfáticos e em outros locais, como a pele, baço, amígdalas e adenóides, revestimento intestinal e tórax. Os linfócitos circulam através dos vasos linfáticos que se conectam aos gânglios linfáticos espalhados por todo o corpo.

Existem três tipos de linfócitos: os linfócitos B, que produzem anticorpos em resposta a *antígenos*¹³ externos e estão presentes na medula óssea, local importante para a sua função; os linfócitos T, que possuem várias funções, dentre elas, a de auxiliar os linfócitos B na produ-

ção de anticorpos, que se anexam aos micróbios. Os glóbulos brancos reconhecem esses anticorpos, possibilitando a ingestão do micro-organismo invasor. Esse processo, então, mata e digere os micróbios. As células exterminadoras naturais, ou células NK (do inglês *"natural killer"*), são o terceiro tipo de linfócitos e recebem esse nome porque têm uma função natural de atacar as células infectadas por vírus, sem precisarem de anticorpos ou de outro intermediário. As células T e NK também possuem outras funções e são elementos importantes em estudos que desenvolvem medicações, denominadas imunoterapia, para as doenças onco-hematológicas.

¹³ **Antígenos** são qualquer parte de uma molécula capaz de ser reconhecida pelo sistema imunológico como estranha ao organismo, que responde pela produção de anticorpos que se ligam ao antígeno.

Figura 2. Localização dos Linfonodos no Corpo Humano

NÓDULOS PERIFÉRICOS*

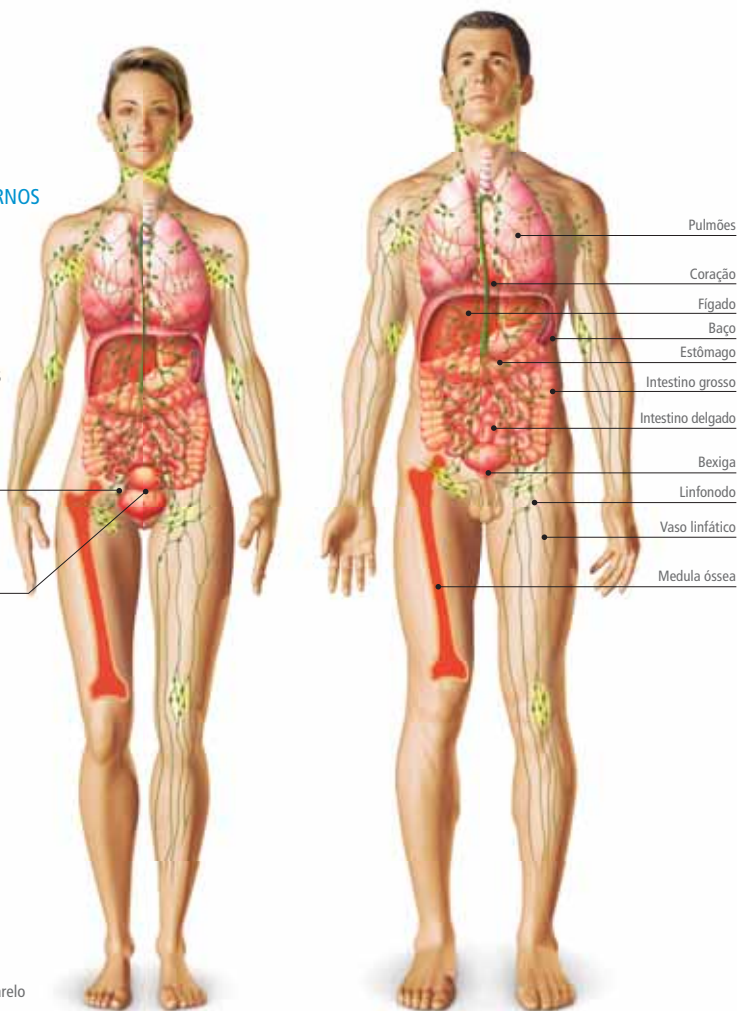
Cervicais
Axilares
Ulnare
Inguinais
Poplíteos

NÓDULOS INTERNOS

Mediastinais
Esofágicos
Peripancreáticos
Para-aórticos
Íliacos
Retroperitoneais
Inguinais

Ovário

Útero



*Destacados em amarelo

Figura 2. Calcula-se que existam aproximadamente 600 linfonodos no corpo humano. As setas apontam grupos de linfonodos que se encontram frequentemente envolvidos nos linfomas de Hodgkin e outros linfomas. Esses aglomerados podem estar envolvidos em um processo maligno, crescendo e causando o envolvimento e o aumento do baço.

Leucemia

A leucemia é um tipo de câncer que se origina como alteração genética adquirida nos glóbulos brancos produzidos na medula óssea. As primeiras observações realizadas em pacientes que apresentavam uma elevação significativa de glóbulos brancos no sangue foram feitas por médicos europeus no século XIX, levando-os a criar a expressão “weisses blut” ou “white blood” (sangue branco) para designar o distúrbio. Mais tarde, o termo “leucemia”, derivado das palavras gregas “leukos”, que significa “branco”, e “haima”, que significa “sangue”, foi utilizado para designar a doença.

As leucemias se dividem nas categorias mielóide (ou mielocítica), e linfóide (ou linfocítica), em relação ao tipo de célula envolvida no desenvolvimento da doença. Estas se subdividem nas formas aguda ou crônica. Assim, existem quatro tipos principais de leucemia: leucemia mielóide aguda (LMA), leucemia mielóide crônica (LMC), leucemia linfóide aguda (LLA) e leucemia linfóide crônica (LLC).

A leucemia aguda é uma doença de progressão rápida, que afeta a maior parte das células que não estão formadas, isto é, ainda não estão completamente diferenciadas e, por isso, não conseguem realizar suas funções normais. As células doentes (denominadas de “blastos¹⁴”), não possuem qualquer função, multiplicam-se de forma incontrolável e acumulam-se na medula óssea.

Já a leucemia crônica progride lentamente e permite o crescimento de um maior número de células diferenciadas que, em geral, conseguem realizar algumas de suas funções normais no organismo do paciente.

A habilidade do diagnóstico levou ao conhecimento das características específicas adicionais das células blásticas, bem como ao conhecimento dos diversos subtipos de leucemia. Essas categorias permitem ao médico decidir sobre o melhor tratamento para cada subtipo específico de leucemia, tratamento este denominado protocolo.

¹⁴ **Blastos:** esse termo, quando aplicado a uma medula normal, refere-se às células mais jovens da medula, identificadas por microscópio ótico. Os blastos representam, aproximadamente, 1% das células de desenvolvimento normal da medula e são, em sua maioria, mieloblastos, ou seja, células que se transformarão em neutrófilos. Em linfonodos normais, os blastos são geralmente linfoblastos, ou seja, células que são parte do desenvolvimento dos linfócitos. Nas leucemias agudas, as células blásticas leucêmicas, que têm aparência similar aos blastos normais, se acumulam em grandes números, chegando a corresponder a até 80% de todas as células da medula. Na leucemia mielóide aguda, verifica-se um acúmulo de mieloblastos; já na leucemia linfóide aguda ou em certos linfomas, de linfoblastos. A distinção entre mieloblastos e linfoblastos leucêmicos pode ser feita através da análise microscópica de células coradas da medula e pela imunofenotipagem das células.

Leucemia Linfóide Aguda (LLA)

A leucemia linfóide aguda, também chamada de leucemia linfoblástica aguda, resulta de dano genético adquirido (não herdado) no *DNA*¹⁵ de uma única célula na medula óssea. As células doentes substituem a medula óssea normal e provocam os seguintes efeitos:

1) Crescimento incontrolável

e acúmulo das células chamadas de “linfoblastos”, que perdem a capacidade de funcionar como células sanguíneas normais.

2) Bloqueio da produção normal de células da medula, levando a uma diminuição na produção de glóbulos vermelhos, plaquetas e glóbulos brancos.

Possíveis Causas e Fatores de Risco

Poucos fatores têm sido associados a um aumento no risco de desenvolvimento da doença. Entretanto, a exposição a altas doses de irradiação é certamente um fator, conforme cuidadosamente estudado em sobreviventes japoneses de explosões da bomba atômica. Cientistas estudam

continuamente as possíveis relações com o estilo de vida ou com fatores ambientais, mas ainda não chegaram a conclusões sólidas.

Os estudos sugerem a leucemia linfóide aguda ocorre mais frequentemente na primeira década de vida e em idosos.

Sinais e Sintomas

Os pacientes apresentam sintomas relacionados à diminuição da produção de células normais da medula óssea e, conseqüentemente, a redução de componentes do sangue na circulação:

1) Diminuição na produção

de glóbulos vermelhos (hemoglobina): provoca palidez, cansaço fácil e sonolência.

2) Diminuição na produção de plaquetas: causa manchas roxas em locais não relacionados a traumas, pequenos pontos vermelhos sob a pele (*petéquias*¹⁶) ou sangramentos

prolongados resultantes de pequenos ferimentos.

3) Diminuição na produção de glóbulos brancos: aumenta o risco de infecção.

Os linfoblastos leucêmicos podem se acumular no sistema linfático. Com isso, os linfonodos podem aumentar de tamanho. As células leucêmicas também costumam se alojar no líquido céfalo-raquiano, causando

dores de cabeça e vômitos.

De qualquer maneira, os sinais e sintomas da leucemia não são específicos e podem indicar várias outras doenças, como infecção e reumatismo, por exemplo. Por isso, o paciente deve procurar seu médico, para que seja feito o diagnóstico, além de buscar as informações referentes à doença, para que possa sentir maior segurança ao longo do tratamento.

Diagnóstico

Quanto mais cedo começar o tratamento, maiores serão as chances de cura. Em caso de suspeita de leucemia, um exame conhecido como punção aspirativa de medula óssea (mielograma) deve ser feito. O mielograma e a biópsia de medula óssea, indicada em alguns casos, são dois exames que definem o diagnóstico da doença.

A punção aspirativa mostra os tipos de células presentes na medula óssea e quais anormalidades apresentam, enquanto a biópsia de medula óssea pode ser indicada quando há dificuldade na definição do diagnóstico, por exemplo, ou quando há poucos blastos no mielograma e sua caracterização não pode ser feita com aquele exame.

A punção aspirativa da medula óssea é feita pela remoção de uma amostra de células da medula óssea com uma agulha especial. Primeiro, é dado um medicamento ao paciente para anestesiá-lo a parte do corpo que será utilizada para a retirada da amostra, geralmente o osso do quadril. As células da medula recebem coloração especial e são observadas no microscópio (ver Figura 2, página 14).

Esse exame é feito para procurar células anormais, tais como células blásticas leucêmicas, e também para realização de exames específicos para determinação do subtipo da leucemia aguda, denominados citogenética e imunofenotipagem.

A análise citogenética é um teste laboratorial que examina os

¹⁵ DNA (ácido desoxirribonucléico) é a carga genética do indivíduo.

¹⁶ *Petéquias* são pequenos pontos de sangramento na pele, resultantes de baixa contagem de plaquetas. Esses pequenos pontos hemorrágicos são freqüentemente encontrados nas pernas, pés, tórax e braços, e desaparecem gradualmente quando a contagem de plaquetas aumenta.

*cromossomos*¹⁷ das células blásticas leucêmicas. Cada célula no corpo possui cromossomos que transportam genes. Os genes dão as instruções para dizer a cada célula o que ela deve fazer. Assim, alterações genéticas (não herdadas) nas células do sistema hematopoético podem levar ao desenvolvimento da leucemia. Hoje, várias dessas alterações são reconhecidas, o que permite que o médico defina qual o melhor tratamento e as perspectivas terapêuticas (prognóstico) para cada paciente.

Na imunofenotipagem, anticorpos são utilizados para definir o subtipo da leucemia aguda. Este método utiliza as reações dos anticorpos com os antígenos para determinar os tipos celulares específicos em uma amostra de células do sangue ou da medula óssea. Um marcador é colocado em anticorpos reativos contra antígenos específicos de uma célula. Esse marcador pode ser identificado por um equipamento laboratorial utilizado para o teste. À medida que as células, com seus arranjos de antígenos,

vão reagindo contra anticorpos específicos, elas podem ser identificadas pelo marcador. Esse método auxilia na classificação dos subtipos de células que podem, por sua vez, apontar qual o melhor tratamento a ser utilizado para determinado tipo de linfoma ou leucemia. Da mesma forma, o exame de imuno-histoquímica é realizado em tecidos como linfonodos, com o mesmo objetivo e seguindo o mesmo método.

A biópsia de medula óssea é feita com uma agulha especial, que remove uma pequena quantidade de osso preenchida com células.

Assim como na punção aspirativa, primeiramente é dado ao paciente um medicamento para anestesiá-lo a parte do corpo de onde será retirada a amostra para a biópsia, geralmente o osso do quadril. A amostra de medula óssea é então examinada no microscópio.

Pacientes com leucemia aguda podem apresentar células leucêmicas no interior do líquido cefalorraquidiano. A punção lombar

é o procedimento usado para investigar se existe a presença de células leucêmicas no líquido cefalorraquidiano. Para impedir a leucemia no sistema nervoso central (SNC), os pacientes devem receber quimioterapia através da punção lombar para prevenir

o aparecimento de leucemia meníngea (profilaxia de SNC) ou tratá-la, quando já instalada. Quimioterapias como metotrexato e/ou citarabina são injetadas dentro do líquido cefalorraquidiano tanto para prevenir quanto para tratar a leucemia do SNC.

Subtipos de Leucemia Linfóide Aguda

A leucemia linfóide aguda pode se desenvolver a partir de linfócitos primitivos que estejam em vários estágios de desenvolvimento (v. Tabela 1). Os principais

subtipos são descobertos pela imunofenotipagem, exame realizado nos linfoblastos leucêmicos.

Tabela 1: Subtipos de Leucemia Linfóide Aguda

Tabela 1. Subtipos de Leucemia Linfóide Aguda

• Imunofenótipos

Subtipos de linhagem linfóide B. Estes casos são identificados ao se encontrar marcadores de superfície celular em blastos leucêmicos que sejam identificados como precursores dos linfócitos B. Cerca de 85% dos casos são do subtipo B.

Subtipos da linhagem linfóide T. Estes casos são identificados ao se encontrar marcadores de superfície celular em blastos leucêmicos que sejam identificados como precursores dos linfócitos T. Cerca de 15% dos casos de leucemia são do subtipo T.

• Anormalidades Cromossômicas

Alterações nos cromossomos das células blásticas podem ser avaliadas por exame denominado citogenética. Uma alteração específica nos cromossomos também auxilia na classificação da leucemia linfóide aguda e no planejamento do tratamento.

¹⁷ **Cromossomos:** todas as células humanas normais nucleadas contêm 46 estruturas denominadas cromossomos. Os genes, segmentos específicos de DNA, são as principais estruturas que formam os cromossomos. Um cromossomo de tamanho médio possui DNA suficiente para conter dois mil genes. Por determinarmos nosso sexo, os cromossomos X e Y são conhecidos como cromossomos sexuais: dois cromossomos X, em mulheres, e um X e um Y, em homens. Os cromossomos podem sofrer várias alterações nas células de organismos com doenças onco-hematológicas. Seu arranjo sistemático, dos 46 cromossomos humanos de uma célula em 23 pares combinados (elemento materno e paterno de cada par) por comprimento (do mais longo para o mais curto) e outras características, por meio do uso de fotografias, é chamado de cariótipo. Nele, os cromossomos sexuais são mostrados como um par em separado (XX ou XY). Qualquer dos cromossomos que não sejam os sexuais são denominados autossômicos. Já o bandeamento de cromossomos é a marcação de cromossomos com corantes que acentuam ou enfatizam suas bandas ou regiões. As bandas definem características mais específicas dos cromossomos, permitindo que seus 23 pares sejam distinguidos individualmente, com identificação mais precisa.

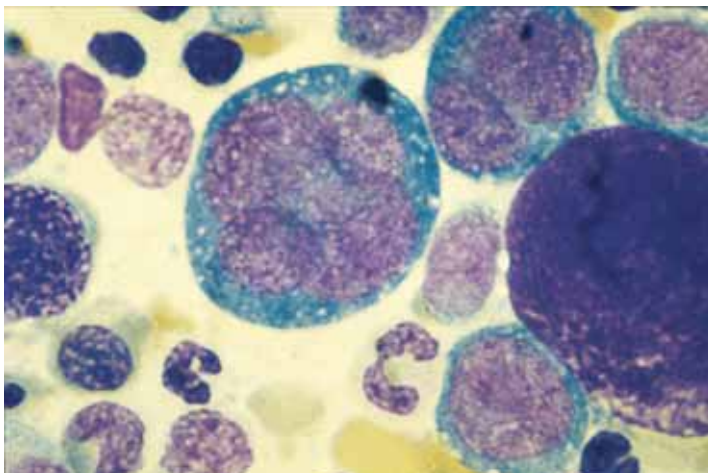


Figura 3. Fotografia de células da medula óssea de um paciente com leucemia linfóide aguda, onde se observam os blastos leucêmicos.

Fenótipos são as características físicas das células. Os subtipos principais são T e B, assim chamados porque suas células apresentam características semelhantes às dos linfócitos T ou B normais. Uma vez que essas características são determinadas, o termo utilizado pode ser leucemia linfoblástica aguda tipo T ou leucemia linfoblástica aguda tipo B.

O exame das células leucêmicas por técnicas citogenéticas permite a identificação de anormalidades cro-

mossômicas ou genéticas nas células.

Dentre outras características importantes na orientação terapêutica, estão a idade do paciente, o nível da contagem de glóbulos brancos do sangue e o envolvimento do sistema nervoso central.

As anormalidades de imunofenótipos e dos cromossomos nas células leucêmicas são diretrizes muito importantes na determinação da abordagem terapêutica e da intensidade das associações de medicamentos a serem utilizados.

Tratamento

O principal objetivo do tratamento é atingir a remissão, ou seja, a ausência de células blásticas no sangue e na medula óssea. Com isso, a produção normal de células sanguíneas é restaurada e sua contagem retorna aos níveis normais.

O tratamento consiste na administração de quimioterapia intensiva para se atingir remissão completa, utilizando, para tanto, associações de quimioterápicos. Abordagens terapêuticas são permanentemente investigadas e podem existir variações na descrição geral fornecida neste manual. Como os protocolos nos serviços que tratam pacientes podem ser diferenciados, existe a possibilidade de o paciente receber sequências, tipos e doses diferentes de medicações. É importante, no entanto, que os pacientes procurem por tratamento em centros especializados, onde os médicos tenham experiência no tratamento de pa-

cientes com leucemia aguda.

De forma a preparar o paciente para o tratamento, é inserido, em uma veia calibrosa do tórax superior, um *cateter*¹⁸ de demora, viabilizando o acesso imediato para infusão de medicações, transfusões de sangue e retirada de amostras de sangue para exames laboratoriais. Em alguns pacientes, caso a contagem de células brancas esteja muito alta, uma medicação chamada alopurinol é administrada para minimizar o acúmulo de ácido úrico no sangue. Este ácido é um produto da quebra das células blásticas que vai para a corrente sanguínea e é excretado pela urina. Caso muitas células sejam destruídas simultaneamente pela terapia, a quantidade de ácido úrico excretado pode ser alta, se acumular nos rins e causar uma insuficiência renal aguda.

Para mais informações, consulte o manual *Terapia Medicamentosa*.

¹⁸ **Cateter** é o tubo especial inserido em uma veia calibrosa na porção superior do peito. O cateter é tunelizado por debaixo da pele até o peito, para que se mantenha firmemente posicionado e possa ser utilizado para injeção de medicamentos, fluidos ou hemocomponentes, e também para a coleta de amostras sanguíneas. Com cuidados adequados, os cateteres podem permanecer posicionados, se necessário, por longos períodos de tempo (muitos meses, por exemplo, sendo denominados nestes casos cateteres de longa permanência). Vários tipos de cateteres (Porth-a-Cath, Hickman, Broviac e outros) são utilizados em pacientes que recebem quimioterapia intensiva e/ou apoio nutricional.

Quimioterapia

A quimioterapia é o uso de substâncias químicas (medicamentos) para eliminar células malignas. A maioria dos pacientes portadores de leucemia linfóide aguda deve iniciar o tratamento após estabelecido o diagnóstico.

O primeiro objetivo do tratamento é o controle da doença (*remissão*¹⁹). Quando esse objetivo primário é alcançado, o paciente não apresenta mais sinais ou sintomas atribuídos à doença e não existe evidência de blastos leucêmicos no sangue ou na medula óssea. A hematopoese é restaurada e, com isso, a contagem das células sanguíneas retorna a níveis normais.

A maioria dos pacientes recebe, inicialmente, a administração de quimioterapia intensiva para se atingir a remissão, e várias medicações são associadas. A Tabela 2 (pág. 18) lista os grupos terapêuticos e medicações individuais que podem ser utilizadas para tratar a leucemia. Abordagens terapêuticas

Terapia de Indução

Fase inicial do tratamento da LLA. O objetivo desta fase é destruir o maior número de células doentes (blastos) para que, com isso, a me-

diocina são continuamente investigadas, e existem variações na descrição geral fornecida neste manual. Desta forma, pode ser que o paciente receba um tipo e sequência de medicações diferentes das citadas e, mesmo assim, esteja recebendo tratamento eficaz e adequado para controle de sua doença. Essa sequência de medicações é denominada de protocolo, e o paciente deve conhecer as medicações que está recebendo, sua sequência e, principalmente, os efeitos colaterais que possam ocorrer ao longo do tratamento.

A idade do paciente, o número de glóbulos brancos no sangue periférico, o tipo de linfócitos leucêmicos, conforme considerados pela citologia, imunofenótipo ou citogenética são parâmetros utilizados para decisão da equipe médica sobre o protocolo mais eficaz a ser utilizado. Descreveremos a seguir os passos do tratamento quimioterápico do paciente, cujas fases são denominadas indução, intensificação e manutenção.

diocina medula óssea recupere sua produção de células normais. Ao final desta primeira fase, o paciente não demonstra qualquer sinal ou sintoma

atribuído à leucemia, e o mielograma apresenta menos de 5% de células doentes. Quando o paciente apresenta esse quadro, tem-se a remissão clínica completa.

Quando a quimioterapia é eficaz, são eliminados da medula óssea não somente os blastos leucêmicos, mas também uma porcentagem das células sanguíneas normais, resultando em deficiência na produção de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas.

A diminuição de glóbulos vermelhos leva à *anemia*²⁰, sendo necessária a transfusão de glóbulos vermelhos. Já a redução das plaquetas pode gerar a necessidade de *transfusão de plaquetas*²¹. A deficiência de glóbulos brancos, principalmente os fagócitos, deixa o paciente mais propenso a infecções durante o período de quimioterapia. Se o paciente apresentar febre, deve receber antibióticos em regime de internação hospitalar.

Na LLA, os blastos frequentemente se agrupam no revestimento da medula espinhal e cerebral, chamado de meninge. Essas áreas do corpo, que são menos acessíveis à

quimioterapia quando administrada por via oral ou intravenosa, têm sido chamadas de locais de santuário.

Se a meninge não for tratada, as células leucêmicas podem se proliferar neste local, levando à *recidiva*²⁴ (leucemia meníngea). Por essa razão, o tratamento também deve ser direcionado para esses locais por meio da injeção de medicações diretamente no líquido céfalo-raquiano (quimioterapia intratecal), ou por meio de radioterapia. Tal tratamento é chamado profilaxia do sistema nervoso central, explicada anteriormente.

Na maioria dos pacientes, após várias semanas, a produção normal de células sanguíneas se restabelecerá. As contagens das células do sangue gradualmente voltam ao normal, o paciente não apresenta mais os sintomas da doença e as células leucêmicas não são mais identificadas no sangue ou na medula óssea. Isto é o que se considera como remissão da doença. Vários estudos demonstram que há células doentes residuais que não interferem no desenvolvimento normal das células sanguíneas, mas apresentam o potencial de crescerem

¹⁹ **Remissão** é o desaparecimento completo de uma doença, como resultado do tratamento. A remissão pode ser completa (não há mais qualquer evidência da doença) ou parcial (o tratamento provoca uma melhora acentuada, porém, ainda há evidências residuais da doença).

²⁰ **Anemia** é a diminuição do número de glóbulos vermelhos e, consequentemente, da concentração da hemoglobina no sangue (abaixo de 10%, quando o normal é de 13% a 14%). Como consequência, a capacidade de transporte de oxigênio do sangue é diminuída. Quando severa, a anemia pode causar fisionomia pálida, fraqueza, fadiga e falta de fôlego após esforços.

²¹ **Transfusão de plaquetas** é frequentemente utilizada para o procedimento de suporte ao tratamento de doenças onco-hematológicas. As plaquetas podem ser coletadas de vários doadores sem parentesco com o paciente e administradas como "plaquetas coletadas de doadores aleatórios". Plaquetas por aférese utilizam um único doador. Esta técnica remove um grande volume de plaquetas do sangue que circula pelo aparelho de aférese; em seguida, os glóbulos vermelhos e o sangue são retornados ao doador. A vantagem das plaquetas de um único doador é o fato de o paciente não ficar exposto a diferentes antígenos de plaquetas de vários indivíduos, além de ser menos provável que ele desenvolva anticorpos contra as plaquetas doadas. A transfusão de plaquetas de HLA compatível pode ser obtida de um doador que tenha laços de sangue com o paciente e apresente um tipo de tecido com HLA idêntico ou muito parecido.

²² **Recidiva (recorrência)** é o retorno (recada) da doença depois de um período de remissão pós-tratamento (controle da doença).

novamente e causarem recidiva da leucemia. Por esta razão, a utilização de quimioterapia adicional por um tempo que varia de um ano e

Terapia Pós-Remissão

Uma vez que células leucêmicas residuais, que não podem ser detectadas por meio de exame de sangue e da medula óssea, permanecem após a remissão da doença, o melhor tratamento para LLA requer uma terapia intensiva adicional. Da mesma forma que na fase de indução, fatores específicos, como a idade do paciente,

meio a dois anos é fundamental para que o paciente alcance a cura. Essa segunda fase do tratamento denomina-se terapia pós-remissão.

sua capacidade de tolerar o tratamento, a indicação de transplante de células-tronco hematopoéticas, entre outros, irão influenciar na escolha da terapêutica a ser utilizada. Na maioria dos casos, a quimioterapia pós-remissão também inclui medicações ou combinações diferentes das que são utilizadas na fase indutória (v. Tabela 2).

Tabela 2. Medicações Utilizadas no Tratamento de Leucemia Linfóide Aguda

Antibióticos Antitumorais

Medicações que interagem diretamente com o DNA no núcleo das células, interferindo em sua sobrevivência.

- Daunorrubicina (Daunomicina®)
- Mitoxantrona (Novantrone®)
- Doxurrubicina (Adriamicina®)
- Idarrubicina (Idarrubicina®)

Inibidores de Enzimas Reparadoras de DNA

Medicações que atuam no núcleo celular, em certas proteínas (enzimas) que reparam lesões causadas ao DNA. Elas impedem que estas enzimas atuem, tornando o DNA mais suscetível a injúrias.

- Etoposide (Vepesid, VPIG®)
- Topotecan (Hicantin®)
- Teniposide (Vumon, VM2G®)

Inibidor da Síntese do DNA

Medicação que reage com o DNA para alterá-lo quimicamente e evitar o crescimento celular.

- Carboplatina (Paraplatin®)

Agentes Danificadores do DNA

Medicamentos desenvolvidos para interagir e danificar o DNA.

- Ciclofosfamida (Enduxan®)
- Ifosfamida (Holoxane®)

Antimetabólitos

Medicações que substituem e bloqueiam a habilidade das células de formar o RNA ou o DNA, evitando o crescimento celular.

- Citarabina (Aracytin®)
- 6-mercaptopurina (Purithenol®)
- 2-clorodeoxiadenosina (Cladribina®)
- Metotrexato (Metotrexate®)
- Fludarabina (Fludara®)
- 6-tioguanina (Tioguanina®)
- Hidroxiuréia (Hydrea®)

Medicação que Impede a Divisão Celular

Medicação que interfere em estruturas celulares necessárias para a divisão das células.

- Vincristina (Oncovin®)

Enzima que Impede Sobrevivência Celular

Medicação que impede a sobrevivência celular

- l-sparaginase (Elspar®)

Hormônios Sintéticos

Classe de hormônios que, quando administrados em altas doses, podem destruir as células leucêmicas.

- Prednisona (Meticorten®)
- Dexametasona (Decadron®)

As doses e o tempo de administração podem variar de acordo com a idade do paciente, com as características da leucemia e o tipo de protocolo utilizado.

A decisão pelo de transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) depende das características da leucemia, da idade do paciente e dos riscos e benefícios de um transplante.

A alta taxa de cura de crianças

com leucemia linfóide aguda, tratadas com quimioterapia, reduz a frequência com a qual se considera a realização de um transplante de células-tronco hematopoéticas. Uma criança com características que indiquem um bom prognóstico não seria um candidato a um transplante, a menos que o curso da doença tenha sido marcado por uma resposta reduzida à quimioterapia ou por recidiva.

Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH)

O transplante de células-tronco hematopoéticas é uma técnica desenvolvida para restaurar a medula óssea gravemente lesada de um paciente. A fonte do transplante costumava ser a medula óssea de um doador saudável que apresentasse o mesmo tipo de *HLA*²³ (sigla em inglês para antígeno leucocitário humano) do paciente, geralmente um irmão ou irmã. Entretanto, programas de doadores foram criados para identificar doadores sem parentesco, mas com tipo de tecido compatível, abordagem que requer a triagem de milhares de indivíduos não relacionados de etnia similar.

No Brasil, o Redome (Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea), ligado ao Instituto Nacional de Câncer (Inca), cadastra voluntários

à doação de medula óssea, e o Re-reme (Registro Nacional de Receptores de Medula Óssea) possui em seu cadastro os nomes de pacientes com indicação para transplante. Os dois bancos cruzam suas informações, a fim de checar se há pacientes e doadores compatíveis. Quando não são encontrados, a busca por doadores é realizada em bancos internacionais.

Especificamente, o que se transplanta é uma fração muito pequena das células da medula óssea (células-tronco hematopoéticas), que podem ser encontradas tanto na medula quanto no sangue. Para que sejam coletadas do sangue de um doador, é necessário o uso de um ou mais agentes que provoquem a liberação de grande número de células-tronco no sangue, de onde são retiradas por meio de *aférese*²⁴.

As células-tronco também circulam em grande número no sangue do feto e podem ser obtidas do sangue, da placenta ou do cordão umbilical após o nascimento. A coleta, congelamento e armazenamento de sangue do cordão umbilical proporcionam uma fonte alternativa de células-tronco para transplantes (semelhante ao Redome, a BrasilCord é uma

rede nacional que armazena sangue de cordão umbilical e placentário).

Como tanto o sangue quanto a medula óssea são ótimas fontes de células-tronco para o transplante, o termo “transplante de medula óssea (TMO)” tem sido substituído por “transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH)”.

Tipos de TCTH

Quando o transplante é feito entre gêmeos idênticos, é chamado “singênico”, termo médico que significa “geneticamente idêntico”. Se o doador não for gêmeo idêntico, o transplante é chamado “alogênico”, indicando que é da mesma espécie e, na prática, quase sempre compatível como tipo tissular. O termo “compatível não relacionado” é aplicado a doadores recrutados a partir de programas de triagem de grandes populações que buscam os raros indivíduos que apresentam tipo tissular muito semelhante ao do paciente.

Outra modalidade de transplante consiste no uso das células-tronco do próprio paciente. Este procedimento tem sido erroneamente designado de “transplante

autólogo” ou “autotransplante”. O termo é inapropriado, porque a palavra “transplante” significa a transferência de tecido de um indivíduo para outro, devendo essa técnica ser conhecida como “infusão autóloga de medula óssea”.

A técnica envolve a coleta de células-tronco da medula óssea ou do sangue de um paciente em período de remissão (ou quando a medula óssea não estiver extremamente afetada), para serem congeladas e armazenadas e, posteriormente (após quimioterapia intensiva), devolvidas ao paciente. As células são infundidas através de um cateter implantado e retornam para a medula óssea, se alojam e começam a produzir células sanguíneas normais.

²³ **HLA** é o antígeno leucocitário humano (do inglês Human Leukocyte Antigen). Essas proteínas se encontram na superfície da maioria das células e tecidos e fazem com que cada indivíduo tenha um tipo característico de tecido. O teste de antígenos HLA é conhecido como “tipagem do tecido”. Há quatro grupos principais de antígenos HLA: A, B, C e D. O grupo D é dividido em DR, DP e DQ. Em um teste de compatibilidade, os seis grupos de antígenos (A, B, C, DR, DP e DQ) do doador e do receptor são comparados. Estas proteínas na superfície das células atuam como antígenos quando doadas (transplantadas) a outro indivíduo, por exemplo, o receptor de células-tronco. Se os antígenos presentes nas células doadoras forem idênticos (gêmeos idênticos) ou muito similares (irmãos com HLA compatível), o transplante terá maiores possibilidades de sucesso. Além disso, as células do corpo do receptor terão menor possibilidade de serem atacadas pelas células do doador (doença do enxerto versus hospedeiro).

²⁴ **Aférese** é o processo de remoção de certos componentes do sangue de um doador, restituindo-lhe os componentes não necessários. Esse procedimento funciona pela circulação contínua do sangue do doador através de uma máquina que separa as células desejadas (por exemplo, células-tronco hematopoéticas), retornando os demais elementos novamente ao doador. Essa técnica permite, por exemplo, a coleta de plaquetas de um único doador em número suficiente para uma transfusão (em vez de seis ou oito doadores diferentes). Assim, o receptor das plaquetas é exposto a um número menor de doadores ou pode receber plaquetas compatíveis com o HLA de um único doador com quem tenha laços de sangue. Essa técnica também é utilizada para remover células-tronco hematopoéticas da circulação, de forma que possam ser congeladas, armazenadas e utilizadas posteriormente, substituindo a coleta de células-tronco hematopoéticas da medula óssea para um transplante.

TCTH e LLA

O TCTH é pouco indicado para a LLA. Sua realização irá depender da idade do paciente, da presença de mauprogóstico, do encontro de doador compatível e da indicação feita pela equipe que assiste o paciente.

Efeitos Colaterais do Tratamento

De forma a preparar o paciente para o tratamento, um cateter de demora é inserido em uma veia calibrosa, viabilizando o acesso imediato para infusão de medicações e derivados do sangue, bem como para a retirada de amostras de sangue para realização de exames.

No diagnóstico, alguns pacientes podem apresentar alta contagem de glóbulos brancos. Além disso, o ácido úrico, um produto da destruição das células blásticas que ocorre em grande quantidade quando se inicia o tratamento, é excretado pela urina. Caso muitas células sejam destruídas pela terapia, o ácido úrico pode se acumular nos rins, podendo causar insuficiência renal. Por isso, uma medicação chamada alopurinol é administrada para minimizar o acúmulo de ácido úrico no sangue.

A leucemia linfóide aguda reduz a produção de células sanguí-

neas normais, pois ocupa espaço na medula óssea, que tem sua produção reduzida também pelo uso da quimioterapia. A intensidade da quimioterapia necessária para destruir as células leucêmicas e levar à remissão da doença acaba diminuindo a produção de glóbulos vermelhos (causando anemia), glóbulos brancos (neutrófilos e monócitos) e plaquetas. A anemia causa sintomas como palidez e cansaço, sendo necessária a transfusão de glóbulos vermelhos; a queda de plaquetas leva a um maior risco de sangramento, o que requer a transfusão de plaquetas; e a queda de glóbulos brancos aumenta as chances de infecções.

O TCTH é mais detalhado no manual *Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas*.

Transfusões de plaquetas e glóbulos vermelhos costumam ser eficazes no fornecimento de quantidades suficientes dessas células e, após algumas semanas do término da quimioterapia, as contagens das

células sanguíneas voltam ao normal, porque a produção das células normais na medula óssea (hematopoese) também se normalizou.

O paciente com baixas contagens de glóbulos brancos possui risco muito alto de infecção, e febre (temperatura axilar maior que 38°C) e calafrios podem ser os únicos sinais de infecção no paciente em regime de quimioterapia. Podem também ocorrer tosse, inflamação em locais na pele onde houve coleta de exames ou infusão de medicações, dor de garganta, dor ao urinar ou diarreia. Ao surgimento de qualquer um desses sinais ou sintomas, deve-se procurar atenção médica imediata.

É importante alguns cuidados para se reduzir o risco de infecção, como a lavagem rigorosa das mãos por parte de visitantes e da equipe médica e todos os cuidados com assepsia nos locais de inserção de cateter de demora, assim como o uso de material adequado. Quando o paciente estiver em casa, deve evitar locais fechados e aglomerados, além de manter cuidados com higiene pes-

soal, como banho diário, lavagem de mãos, lavagem da região anal a cada evacuação e manutenção de cuidados com a boca e gengivas.

A utilização de fatores de crescimento de colônias de *granulócitos*²⁵ e monócitos estimula a produção de glóbulos brancos, podendo reduzir o período de *neutropenia*²⁶ e, desta maneira, minimizar o risco de infecção. O uso desta medicação deve ser indicado pela equipe médica que assiste o paciente.

A quimioterapia afeta os tecidos que possuem alto índice de renovação celular, como o tecido que reveste a boca, os intestinos, a pele e os folículos do cabelo. Isso explica porque os pacientes podem apresentar lesões na boca, diarreia e queda de cabelo.

As náuseas e vômitos podem ocorrer durante e após a infusão da quimioterapia. Atualmente, há no mercado várias medicações que agem minimizando esses efeitos adversos e podem ser administradas em toda a infusão de quimioterapia.

Para mais informações, consulte o manual *Terapia Medicamentosa*.

²⁵ **Granulócitos** são glóbulos brancos que apresentam grande número de grânulos proeminentes no corpo celular. Outras células sanguíneas apresentam menor número de grânulos, como os linfócitos, por exemplo. Os neutrófilos, eosinófilos e basófilos são tipos de granulócitos.

²⁶ **Neutropenia** é a diminuição abaixo do normal do número de neutrófilos.

Leucemia Refratária e Leucemia Recidivada

Uma vez que a maioria dos pacientes pode ser curado da LLA, a recidiva tem se tornado cada vez mais rara. No entanto, alguns pacientes, mesmo após tratamento intensivo, podem apresentar recidiva na medula óssea ou em outros locais, como sistema nervoso central ou testículo. Nestes casos, o tempo de remissão, a idade e os achados citogenéticos das células leucêmicas influenciam a abordagem terapêutica a ser adotada pela equipe médica. O paciente pode receber medicações semelhantes às inicialmente usadas para tratar a leucemia, medicações diferentes ou o transplante de células-tronco hematopoéticas. Nos estudos realizados em todo o mundo, os cientistas

Resistência às Medicações

As células leucêmicas de alguns pacientes não são facilmente exterminadas pelas medicações. Pesquisas têm descoberto mecanismos em células leucêmicas que as protegem dos efeitos

estão trabalhando para desenvolver novas medicações que elevem os índices de remissão dos pacientes.

Denominamos leucemia refratária, quando o paciente, apesar de ser submetido a vários esquemas terapêuticos, permanece em remissão por menos de seis semanas. Novos e diferentes esquemas terapêuticos encontram-se em teste, em situações que provavelmente sejam refratárias à quimioterapia usual. Por essa razão, a cada dia encontramos novas formas de tratamento e assim o paciente deve sempre enfrentar a doença com otimismo e esperança, pois sua cura é uma realidade para a maioria, uma vez que essas estatísticas são crescentes em todo o mundo.

da quimioterapia, e estuda-se como vencer essa defesa das células malignas. Paralelamente, novas medicações que aliviam os efeitos colaterais da quimioterapia são estudadas.

Aspectos Sociais e Emocionais

O diagnóstico de uma doença como o câncer pode provocar resposta emocional significativa nos pacientes, em sua família e amigos. Negação, depressão, desespero e medo são reações comuns que, por vezes, interferem na resposta aos esquemas médicos de tratamento.

As dúvidas sobre a doença, o medo do desconhecido e as incertezas sobre o futuro são temas que os pacientes devem discutir profunda e frequentemente com suas famílias, médicos e enfermeiros. O estresse emocional pode ser agravado por dificuldades no trabalho, estudos ou na interação com a família e amigos.

Explicações abrangentes, abordando, inclusive, perspectivas de remissão e planos de tratamento podem trazer alívio em termos emocionais, auxiliando o paciente a focar-se no tratamento que tem pela frente e nas perspectivas de recuperação.

Membros da família ou en-

tes queridos podem ter perguntas a respeito da quimioterapia e de métodos alternativos de tratamento. Médicos e equipe de saúde devem conversar abertamente e de forma clara com o paciente que assistem, esclarecendo suas dúvidas. Profissionais de saúde como psicólogos ou psico-oncologistas, além de compreenderem a complexidade das emoções e as necessidades especiais daqueles que convivem com a doença, dispõem de recursos e técnicas para lidar com elas de forma eficaz.

Cabe lembrar que também os profissionais de saúde por vezes apresentam respostas emocionais importantes diante de insucessos terapêuticos, de pacientes ou familiares agressivos, de toda a carga de expectativas, ansiedades e tensões que acompanham todas as etapas das doenças onco-hematológicas, que vão do diagnóstico à cura ou à morte. É importante, e natural, que estes profissionais também recebam apoio psicológico.

Ajudando as crianças a lidar com a LLA

Assim como os adultos, as crianças com câncer podem ficar assustadas, o que, em muitos casos, interfere negativamente no transcurso e no resultado do tratamento médico. Questões como a não adesão aos tratamentos, agressão aos cuidadores formais e informais, intensificação dos quadros de dor, insônia ou hipersônia são apenas algumas reações (e obstáculos para os médicos) que podem ser causados pelos pacientes jovens demais para compreenderem a doença e o tratamento. Crianças com LLA precisam enfrentar a falta da escola, o distanciamento de amigos e de suas atividades favoritas e muitas outras transformações que geram incerteza e insegurança. Além disso, podem ficar ressentidas com os médicos e enfermeiros, por entenderem que a equipe do hospital ou da clínica só aparece para lhe causar dor e incômodos, e com os pais, por imaginar que eles deixaram que a doença tomasse conta e ainda permitem que sejam realizados os exames e tratamentos que as incomodam.

Diante dessa situação, a melhor forma de ajudar as crianças a se sentirem melhor em relação às mudanças em suas vidas é responder às suas dúvidas e permitir que elas retornem à rotina habitual logo que possível. Esse retorno traz segurança e a certeza de que a doença foi um episódio que poderá ser superado.

É bom lembrar que irmãos e irmãs de crianças com LLA também precisam de atenção especial, pois podem ter medo de contrair a doença e ao mesmo tempo sofrem com a sensação de culpa por não ter ficado doente no lugar do irmão ou ainda é comum que fiquem tristes e até bravos por não receberem mais a mesma atenção por parte de seus pais.

Os pais de uma criança com LLA, por sua vez, ficam preocupados em oferecer o melhor apoio possível ao filho que está doente, em encontrar tempo suficiente para continuar cuidando da vida, e inclusive dos outros filhos, e em conseguir pagar pelo tratamento. Por tudo isso, a equipe multiprofissional deve estar preparada para ajudar a família nestas e em outras questões.

A ABRALE também pode ajudar. A associação oferece atendimentos psicológico e jurídico gratuitos e promove encontros quinzenais em sua sede, entre outras atividades, voltadas tanto para pacientes quanto para familiares.

Perspectivas de Tratamento

O número de pacientes com leucemia linfóide aguda que são curados aumentou significativamente nos últimos 30 anos. Várias áreas de pesquisa contribuíram para este progresso. Em crianças, a probabilidade de cura aumentou de menos de 5 %, em 1950, para

82%, no final da década de 90. Em adultos, a probabilidade de remissão aumentou significativamente nos últimos 10 anos e a extensão do período de remissão também é mais frequente. Várias áreas de pesquisa apresentam probabilidade de haver progressos adicionais.

Estudos (ou Ensaios) Clínicos

Pelo mundo, há vários estudos de investigação que experimentam novas terapias contra diversos tipos de câncer.

Na Fase I de um estudo clínico, um novo agente, que já foi testado em células e depois em animais de laboratório, é examinado em um número relativamente pequeno de indivíduos, geralmente com doença avançada e que respondem mal, ou não respondem, aos tratamentos existentes, para determinar dosagens, tolerância do paciente e efeitos tóxicos agudos.

Se a eficácia for evidente, a nova abordagem pode ser testada na Fase II, em que mais pacientes são estudados e mais dados sobre dosagem, efeitos e toxicidade são coletados.

Na Fase III de um teste, a medicação ou nova abordagem é comparada entre pacientes selecionados ao acaso para receber o melhor tratamento disponível atualmente ou o novo tratamento. Com isso, um número maior de pacientes é estudado.

O médico pode recomendar um estudo clínico para o paciente em algum momento de seu tratamento. A maior parte dos estudos é patrocinada por agências oficiais de incentivo à pesquisa e por indústrias farmacêuticas. Com frequência, o mesmo ensaio é oferecido em vários centros de tratamento de câncer, de maneira que os pacientes possam participar da mesma pesquisa em diferentes locais no Brasil ou em conjunto com outros países.

Oncogenes

Compreender as alterações (mutações) precisas no DNA que fazem com que uma célula normal se torne leucêmica deverá fazer com

que novas terapias sejam desenvolvidas. Estas terapias poderiam bloquear os efeitos de genes mutantes causadores de câncer (oncogenes).

Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas

O uso de células-tronco hematopoéticas do sangue periférico, medula óssea ou cordão umbilical, conforme descrito anteriormente neste manual, pode ser indicado na fase de indução do tratamento, dependendo de fato-

res como a idade do paciente, presença de mau prognóstico, encontro de doador compatível e indicação feita pela equipe que assiste o paciente. O procedimento será realizado após o paciente entrar em remissão.

Novas Medicações

Testes extensivos estão em andamento para sintetizar novas medicações, que são, em um primeiro momento, testadas em laboratório para verificação de sua utilidade e, posteriormente, por meio de es-

tudos clínicos, são testadas em pacientes. Os pesquisadores também investigam novas associações de medicações já existentes para verificar sua utilidade no tratamento de doenças onco-hematológicas.

Imunoterapia

Com o objetivo de eliminar ou evitar o crescimento de células leucêmicas, pesquisas têm sido conduzidas em direção a diversas abordagens para melhorar as defesas naturais do corpo. Um anticorpo,

cujos alvos são células leucêmicas mielóides, está sendo testado em estudos clínicos, assim como também estão em fase de testes os anticorpos que carregam elementos radioativos como isótopos (radioimunoterapia).

Citocinas

Utilizadas para ajudar na restauração das células sanguíneas normais durante o tratamento ou para melhorar o sistema imunológico para atacar a leucemia,

as citocinas são elementos químicos que ocorrem naturalmente no organismo, embora também possam ser produzidas por meio de técnicas de biotecnologia.

Terapia Específica para Leucemia

De forma crescente, estudos clínicos têm identificado a leucemia por meio de critérios mais específicos do que somente pela aparência das células leucêmicas. Tais exames incluem o tipo de anormalidade cromossômica, a presença de características que conseguem detectar os

mecanismos de resistência às medicações utilizadas (mecanismos de resistência a múltiplas medicações), o imunofenótipo, entre outros fatores. Novos e diferentes esquemas terapêuticos encontram-se em teste para pacientes que provavelmente sejam refratários à quimioterapia.

Doença Residual Mínima

Técnicas moleculares permitem a identificação de pequenas quantidades de células leucêmicas residuais em situações em que o sangue e a medula óssea parecem estar normais. Esta abordagem pode ser utilizada se a célula leucêmica apresentar

anormalidade molecular detectável ao diagnóstico. Tal abordagem vem sendo cada vez mais empregada para permitir acompanhamento mais preciso dos pacientes e, no futuro, poderá auxiliar a determinar o tratamento ideal para cada caso.

Glossário de Termos Médicos

Aférese (ou Hemaférese)

Processo de remoção de certos componentes do sangue de um doador, restituindo-lhe os componentes não necessários. Esse procedimento funciona pela circulação contínua do sangue do doador através de uma máquina que separa as células desejadas (por exemplo, células-tronco hematopoéticas), retornando os demais elementos novamente ao doador. Essa técnica permite, por exemplo, a coleta de plaquetas de um único doador em número suficiente para uma transfusão (em vez de seis ou oito doadores diferentes). Assim, o receptor das plaquetas é exposto a um número menor de doadores ou pode receber plaquetas compatíveis com o HLA de um único doador com quem tenha laços de sangue. Essa técnica também é utilizada para remover células-tronco hematopoéticas da circulação, de forma que possam ser congeladas, armazenadas e utilizadas posteriormente, substituindo a coleta de células-tronco hematopoéticas da medula óssea, para um transplante.

Anemia

Diminuição do número de glóbulos vermelhos e, conseqüentemente, da concentração da hemoglobina no sangue (abaixo de 10%, quando o normal é de 13 a 14%). Como consequência, a capacidade de transporte de oxigênio do sangue é diminuída. Quando severa, a anemia pode causar fisionomia pálida, fraqueza, fadiga e falta de fôlego após esforços.

Antibióticos

Medicações que matam ou interrompem o crescimento de células. Derivados de micróbios, como bactérias ou fungos, os antibióticos são utilizados principalmente para tratar doenças infecciosas e têm como exemplo clássico a penicilina. Em alguns casos, os antibióticos também podem ser utilizados como agentes anticâncer, como a antraciclina.

Anticorpos

Proteínas produzidas principalmente pelos linfócitos B (do qual são derivados os plasmócitos) como resposta a substâncias estranhas denominadas antígenos. Por exemplo, agentes infecciosos, como vírus ou bactérias, fazem com que os linfócitos produzam anticorpos para defender o organismo. Em alguns casos (como o vírus do sarampo), os anticorpos têm função protetora e impedem a segunda infecção. Esses anticorpos podem ser utilizados para identificar células específicas e melhorar os métodos de classificação das doenças onco-hematológicas (v. Imunofenotipagem).

Antígenos

Qualquer parte de uma molécula capaz de ser reconhecida pelo sistema imunológico como estranha ao organismo.

Apoptose

Morte celular programada. Normalmente, os genes da célula determinam a duração de sua vida, pois esses codificam as proteínas que executam esse processo. Em algumas células sanguíneas cancerígenas, a morte rápida da célula pode impedir o seu desenvolvimento normal, ao passo que a morte muito lenta pode levar ao acúmulo de grande número de células anormais. O termo apoptose deriva do termo grego usado para “folhas que caem”, traçando uma analogia com a morte das folhas em árvores caducas que são repostas por novas folhas. Assim, as células mortas são repostas por células novas em um processo normal, cuidadosamente controlado, para que se mantenha o número adequado de células em cada tecido em uma pessoa saudável.

Baço

Órgão do corpo que se localiza na porção superior esquerda do abdômen, bem abaixo do diafragma. Contém aglomerados de linfócitos (similarmente aos linfonodos), filtra células sanguíneas velhas ou gastas e é frequentemente afetado, principalmente, pelas doenças onco-hematológicas. O aumento do baço é denominado esplenomegalia e a sua remoção cirúrgica, esplenectomia, deve ser realizada apenas quando forem esgotadas todas as outras opções de tratamento.

Basófilos

Glóbulos brancos que participam de certas reações alérgicas.

Biópsia de Medula Óssea

Remoção por agulha de uma amostra do tecido da medula óssea.

Blastos

Esse termo, quando aplicado a uma medula óssea normal, refere-se às células mais jovens da medula, identificadas por microscópio ótico. Os blastos representam, aproximadamente, 1% das células de desenvolvimento normal da medula e são, em sua maioria, mieloblastos, ou seja, células que se transformarão em neutrófilos. Em linfonodos normais, os blastos são geralmente linfoblastos, ou seja, células que são parte do desenvolvimento normal dos linfócitos. Nas leucemias agudas, as células blásticas leucêmicas, que têm aparência similar aos blastos normais, se acumulam em grande quantidade, chegando a corresponder a até 80% de todas as células da medula óssea.

Cateter

Tube especial inserido em uma veia calibrosa na porção superior do peito. O

cateter é tunelizado por debaixo da pele até o peito, para que se mantenha firmemente posicionado e possa ser utilizado para injeção de medicamentos, fluidos ou hemocomponentes, e também para a coleta de amostras sanguíneas. Com cuidados adequados, os cateteres podem permanecer posicionados, se necessário, por longos períodos de tempo (muitos meses, sendo denominados nestes casos cateteres de longa permanência). Vários tipos de cateteres (Porth-a-Cath, Hickman, Broviac e outros) são utilizados em pacientes que recebem quimioterapia intensiva e/ou apoio nutricional.

Células Brancas

(v. *Glóbulos Brancos*)

Células Vermelhas

(v. *Glóbulos Vermelhos*)

Células-Tronco Hematopoéticas (ou Células Progenitoras)

Células primitivas da medula óssea, importantes para a produção de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas (v. Hematopoese). Geralmente, as células-tronco são encontradas na medula óssea, porém, algumas saem e circulam no sangue. Por meio de técnicas especiais (v. Aférese), as células-tronco do sangue podem ser coletadas, preservadas por congelamento e, posteriormente, descongeladas e utilizadas (transplante de células-tronco hematopoéticas – TCTH).

Ciclo de Tratamento

Combinação de quimioterapia utilizada em determinado período. O ciclo pode incluir a mesma combinação de quimioterapia ou combinações diversas alteradas, para melhor resposta ao tratamento.

Citocinas

Substâncias químicas produzidas e secretadas por algumas células e que agem sobre outras, estimulando ou inibindo sua função. Aquelas derivadas dos linfócitos são denominadas linfocinas e as derivadas dos linfócitos que agem sobre outros glóbulos brancos são denominadas interleucinas, porque interagem com dois tipos de leucócitos. Algumas citocinas podem ser fabricadas comercialmente e utilizadas no tratamento. O fator estimulador das colônias de granulócitos (G-CSF) é uma destas citocinas e tem a função de induzir a produção de neutrófilos e encurtar o período de baixa contagem destas células após a quimioterapia. As citocinas que estimulam o crescimento de células são algumas vezes denominadas fatores de crescimento.

Citogenética

Processo de análise do número e possíveis alterações dos cromossomos celulares. O profissional que prepara, examina e interpreta o número e o formato dos cromossomos é o citogeneticista. Além das alterações nos cromossomos, os genes específicos afetados também podem ser identificados em alguns casos.

Essas descobertas são muito úteis para o diagnóstico de tipos específicos de doenças onco-hematológicas, para determinar abordagens terapêuticas e para o acompanhamento da resposta ao tratamento.

Citopenia

Redução na produção de células sanguíneas, devido à utilização de medicação (por exemplo, quimioterapia), ou outros fatores, levando à redução no número de células circulando no sangue.

Clonal

(v. *Monoclonal*)

Condição Clínica (ou Status Clínico)

Estado que quantifica a capacidade de desempenho de atividades diárias do paciente. Essa quantificação é importante para avaliar o estado de saúde de pacientes sob tratamento em estudos clínicos. Se um grupo apresenta uma diferença significativa em termos de estado de desempenho, a interpretação dos resultados de seu tratamento é influenciada. Além disso, o estado de desempenho também é importante na determinação da tolerância de um paciente a uma terapia intensiva. A seguinte versão resumida da definição do nível de atividades descreve o estado de desempenho em termos de uma escala decrescente, começando com atividades e capacidades normais. Outras versões utilizam um percentual do normal como indicador.

Estado	Definição
0	Atividade Normal
1	Sintomas Ambulatoriais
2	Na cama <50% do tempo
3	Na cama >50% do tempo
4	100% na cama

Crista Íliaca

Borda do quadril, local de onde normalmente é retirada a amostra de medula óssea para o diagnóstico de doenças nas células sanguíneas.

Cromossomos

Todas as células humanas normais nucleadas contêm 46 estruturas denominadas cromossomos. Os genes, segmentos específicos de DNA, são as principais estruturas que formam os cromossomos. Um cromossomo de tamanho médio possui DNA suficiente para conter 2 mil genes. Por determinarmos nosso sexo, os cromossomos X e Y são conhecidos como cromossomos sexuais: dois cromossomos X, em mulheres, e um X e um Y, em homens. Os cromossomos podem sofrer várias alterações nas células diante das doenças onco-hematológicas.

Seu arranjo sistemático, dos 46 cromossomos humanos de uma célula em 23 pares combinados (elemento materno e paterno de cada par) por comprimento (do mais longo para o mais curto) e outras características, por meio do uso de fotografias, é chamado de cariótipo. Nele, os cromossomos sexuais são mostrados como um par em separado (XX ou XY). Qualquer dos cromossomos que não sejam os sexuais são denominados autossômicos.

Já o bandeamento de cromossomos é a marcação de cromossomos com corantes que acentuam ou enfatizam suas bandas ou regiões. As bandas definem características mais específicas dos cromossomos, permitindo que seus 23 pares sejam distinguidos individualmente, com identificação mais precisa.

Culturas

No caso de suspeita de infecção, é útil conhecer o local envolvido e o tipo de bactéria, fungo ou outros micro-organismos, de forma que antibióticos mais específicos possam ser indicados para o tratamento. Para determinar o local e o agente envolvido, amostras de fluidos corporais, como escarro, sangue, urina e esfregaços do interior do nariz e da garganta, bem como do reto, são colocadas em um meio de cultura em recipientes especiais estéreis e incubados em temperatura de 37°C por um ou vários dias. Essas culturas são analisadas para verificar a presença de microsseres. Caso estejam presentes, serão submetidos a testes com vários antibióticos, para que se identifique o medicamento que possui maior capacidade de matá-los. Isso é chamado de determinação da “sensibilidade a antibióticos” (antibiograma) de um organismo.

Depressão da Medula Óssea

Diminuição da produção de células sanguíneas, o que pode ocorrer após quimioterapia ou radioterapia, quando esta envolver a radiação de grandes áreas onde se encontram ossos que contenham medula óssea.

Desidrogenase Láctica (LDH)

Enzima presente em todas as células normais e anormais. Quando o sangue é coletado e coagula, a porção fluida é denominada soro. Muitas substâncias químicas são medidas no soro, inclusive a LDH. Um soro normal contém baixos níveis de LDH, entretanto, esse nível pode se encontrar elevado em muitas doenças, como na hepatite e em vários tipos de câncer. A LDH encontra-se geralmente elevada no linfoma e nas leucemias linfóides.

Diferenciação

Processo pelo qual as células-tronco de uma única linhagem passam a ter função específica no sangue. Os glóbulos vermelhos, plaquetas, neutrófilos, monócitos, eosinófilos, basófilos e linfócitos sofrem o processo de maturação a partir de um grupo de células-tronco hematopoéticas.

DNA

Ácido desoxirribonucléico, é a carga genética do indivíduo.

Eosinófilos

Glóbulos brancos que participam de certas reações alérgicas e auxiliam na defesa contra algumas infecções parasitárias.

Eritropoetina

Hormônio produzido pelos rins. Os pacientes com insuficiência renal não produzem eritropoetina o suficiente e, como consequência, apresentam anemia. Injeções de eritropoetina sintética podem ser úteis. A transfusão sanguínea é outra alternativa, especialmente, em uma emergência. A eritropoetina sintética está sendo utilizada profilaticamente antes da quimioterapia e como terapia de suporte após a quimioterapia para evitar a anemia.

Estudos (ou Ensaios) Clínicos

Estudos de investigação que experimentam novas terapias contra diversos tipos de câncer.

Na Fase I de um estudo clínico, um novo agente, que já foi testado em células e depois em animais de laboratório, é examinado em um número relativamente pequeno de indivíduos, geralmente com doença avançada e que responde mal, ou não responde, aos tratamentos existentes, para determinar dosagens, tolerância do paciente e efeitos tóxicos agudos.

Se a eficácia for evidente, a nova abordagem pode ser testada na Fase II, em que mais pacientes são estudados e mais dados sobre dosagem, efeitos e toxicidade são coletados. Na Fase III de um teste, a medicação ou nova abordagem é comparada em pacientes selecionados ao acaso para receber o melhor tratamento disponível atualmente ou o novo tratamento. Com isso, um número maior de pacientes é estudado.

O médico pode recomendar um estudo clínico para o paciente em algum momento de seu tratamento. A maior parte dos estudos é patrocinada por agências oficiais de incentivo à pesquisa e por indústrias farmacêuticas. Com frequência, o mesmo ensaio é oferecido em vários centros de tratamento de câncer, de maneira que os pacientes possam participar da mesma pesquisa em diferentes locais no Brasil ou em conjunto com outros países.

Fagócitos

Glóbulos brancos que “comem” (ingerem) micro-organismos, como bactérias ou fungos, matando-os como forma de proteger o corpo de infecções. Os dois principais fagócitos do sangue são os neutrófilos e os monócitos. A diminuição do número dessas células sanguíneas é a principal causa de suscetibilidade a infecções em pacientes com doenças onco-hematológicas tratados com radioterapia e/ou quimioterapia intensivas que suprimem a produção de células sanguíneas na medula óssea.

Fatores de Crescimento

(v. *verbete Citocinas*)

Fator “Estimulador de Colônia”

(v. *verbete Citocinas*)

Fosfatase Alcalina dos Leucócitos (FAL)

Enzima dos glóbulos brancos que tem sua atividade diminuída de maneira marcante em pacientes com leucemia mieloide crônica. Tem sido pouco utilizada em testes laboratoriais para distinguir a causa do aumento da contagem dos glóbulos brancos: se esse aumento está associado à LMC ou a outras causas.

Gamaglobulinas

Porção ou fração das proteínas que se encontram no plasma. Quando as proteínas do plasma são inicialmente separadas por métodos químicos, são denominadas albuminas ou globulinas. As globulinas se dividem em três grupos principais: alfa, beta ou gama. As gamaglobulinas contêm os anticorpos do plasma, e, algumas vezes, são denominadas imunoglobulinas, porque são produzidas pelas células do sistema imunológico, principalmente linfócitos B e seus derivados (células plasmáticas). As gamaglobulinas ou imunoglobulinas são elementos-chave do sistema imunológico, porque contêm os anticorpos que nos protegem das infecções. Pacientes com deficiências imunológicas, como os com linfoma ou leucemia linfóide crônica cujos linfócitos B não são capazes de produzir gamaglobulina, podem receber periodicamente injeções desta fração de proteínas, numa tentativa de reduzir o risco de infecções.

Os subtipos de gamaglobulina são: IgG, IgM, IgA e IgE

Glóbulos Brancos (ou Leucócitos)

Células que combatem as infecções, destruindo diretamente as bactérias e vírus no sangue, além de produzirem globulinas, que fortalecem o sistema imunológico frente às doenças. Existem cinco tipos de glóbulos brancos: neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monócitos e linfócitos.

Glóbulos Vermelhos (ou Hemácias ou Eritrócitos)

Células sanguíneas que carregam hemoglobina, que, por sua vez, se liga ao oxigênio, transportando-o aos tecidos do corpo. Constituem cerca de 45% do volume do sangue em indivíduos saudáveis.

Granulócitos

Glóbulos brancos que apresentam grande número de grânulos proeminentes no corpo celular. Outras células sanguíneas apresentam menor número de grânulos, como os linfócitos, por exemplo. Os neutrófilos, eosinófilos e basófilos são tipos de granulócitos.

Granulocitose

Aumento, acima do normal, da concentração de granulócitos no sangue.

Hematócrito

Proporção do sangue ocupada por hemácias. Os valores normais são de 40% a 50% em homens, e de 35% a 47% em mulheres. Se o hematócrito está abaixo do normal, a pessoa tem anemia; se estiver acima do normal, a pessoa tem eritrocitose.

Hematologista

Médico especializado no tratamento de doenças das células sanguíneas. O profissional pode ser um clínico (que trata de adultos) ou um pediatra (que trata de crianças).

Hematopoese

Processo de formação de células do sangue na medula óssea. As células mais primitivas da medula são as células-tronco, que iniciam o processo de diferenciação das células do sangue. As células-tronco se transformam em vários tipos de células maduras (cada qual com sua função específica no organismo), como os glóbulos brancos ou vermelhos. O processo da maturação ocorre quando as células sanguíneas jovens se transformam posteriormente em células totalmente funcionais, saindo, então, da medula óssea e penetrando na circulação sanguínea. A hematopoese é um processo contínuo, normalmente ativo ao longo da vida. A razão para esta atividade é o fato de que a maioria das células sanguíneas vive por períodos curtos e deve ser continuamente substituída. Diariamente são produzidos cerca de quinhentos bilhões de células do sangue. Os glóbulos vermelhos vivem, aproximadamente, quatro meses; as plaquetas, em torno de dez dias; e a maioria dos neutrófilos, de dois a três dias. Essa necessidade de reposição explica a deficiência severa do número de células sanguíneas quando a medula óssea é lesada por tratamento citotóxico intensivo (quimioterapia ou radioterapia) ou pela substituição de suas células saudáveis por células cancerosas ou outras doenças hematológicas.

Hemoglobina

Pigmento das hemácias que transporta oxigênio para as células dos tecidos. Uma redução nas hemácias diminui a hemoglobina no sangue, o que causa a anemia. A diminuição da concentração de hemoglobina diminui a capacidade do sangue de transportar oxigênio. Se for grave, essa diminuição pode limitar a capacidade de uma pessoa realizar esforço físico. Valores normais de hemoglobina no sangue estão entre 12 e 16 gramas por decilitro (g/dl) de sangue. Mulheres saudáveis possuem em média 10% menos hemoglobina no sangue do que os homens.

Hemograma (ou Contagem de Células Sanguíneas)

Exame laboratorial que requer uma pequena amostra de sangue, de onde são medidas e contadas as células em circulação. O termo HMG é frequentemente utilizado, referindo-se a este exame.

Hepatomegalia

Aumento de tamanho do fígado.

HLA

Antígeno leucocitário humano (do inglês *Human Leukocyte Antigen*). Essas proteínas se encontram na superfície da maioria das células e tecidos e

fazem com que cada indivíduo tenha um tipo característico de tecido. O teste de antígenos HLA é conhecido como “tipagem do tecido”. Há quatro grupos principais de antígenos HLA: A, B, C e D. O grupo D é dividido em DR, DP e DQ. Em um teste de compatibilidade, os seis grupos de antígenos (A, B, C, DR, DP e DQ) do doador e do receptor são comparados. Estas proteínas na superfície das células atuam como antígenos quando doadas (transplantadas) a outro indivíduo, por exemplo, o receptor de células-tronco. Se os antígenos presentes nas células doadoras forem idênticos (gêmeos idênticos) ou muito similares (irmãos com HLA compatível), o transplante terá maiores possibilidades de sucesso. Além disso, as células do corpo do receptor terão menor possibilidade de serem atacadas pelas células do doador (doença do enxerto versus hospedeiro).

Imunofenotipagem

Método que utiliza as reações dos anticorpos com os antígenos para determinar os tipos celulares específicos em uma amostra de células do sangue ou da medula óssea. Um marcador é colocado em anticorpos reativos contra antígenos específicos de uma célula. Esse marcador pode ser identificado por um equipamento laboratorial utilizado para o teste. À medida que as células, com seus arranjos de antígenos, vão reagindo contra anticorpos específicos, elas podem ser identificadas pelo marcador. Esse método auxilia a subclassificar os tipos de células que podem, por sua vez, auxiliar a decidir qual o melhor tratamento a ser utilizado para determinado tipo de leucemia ou linfoma.

Da mesma forma, o exame de imuno-histoquímica é realizado em tecidos como linfonodos, com o mesmo objetivo e seguindo o mesmo método.

Imunofixação

Método imunológico utilizado para identificar o tipo de proteína M (IgG, IgA, kappa ou lambda). É uma técnica de coloração muito sensível, que identifica exatamente os tipos de cadeias (pesada ou leve) das proteínas monoclonais.

Imunoglobulinas

(v. Gamaglobulinas)

Infecções Oportunistas

Os pacientes submetidos à quimioterapia e/ou radioterapia apresentam maiores riscos de infecção. “Oportunista” é o termo utilizado para infecções por bactérias, vírus, fungos ou protozoários aos quais indivíduos com um sistema imunológico normal não são suscetíveis. Esses organismos tiram proveito da debilidade proporcionada pela imunodeficiência, principalmente quando são verificadas contagens muito baixas de glóbulos brancos resultantes do tratamento.

Inibidores da Tirosina Quinase

Categoria de medicamentos, entre os quais o mais notável é o mesilato de

imatinibe (Glivec®), que bloqueia os efeitos da tirosina quinase mutante, verificados na leucemia mielóide crônica. Essa abordagem específica é conhecida como terapia molecular, já que a medicação é designada para bloquear as reações de uma proteína específica que são a causa essencial da transformação leucêmica.

Interleucinas

(v. Citocinas)

Isótopos Radioativos

Moléculas que emitem radiação. Como certos tipos de radiação podem lesar células cancerígenas, médicos utilizam isótopos radioativos para tratar o câncer de várias maneiras, inclusive aderindo o isótopo aos anticorpos que, por sua vez, também se aderem às células cancerígenas, destruindo-as devido à radiação emitida.

Lesões Líticas

Áreas danificadas do osso que podem ser identificadas no raio-X, quando uma quantidade suficiente do osso, que era normal, já estiver corroída. Lesões líticas se assemelham a buracos no osso, evidenciando que ele está sendo enfraquecido.

Leucocitose

Aumento acima do normal da concentração dos leucócitos do sangue, dos granulócitos, monócitos, linfócitos e de outros leucócitos anormais, caso presentes.

Leucopenia

Diminuição abaixo do normal do número de leucócitos (glóbulos brancos) do sangue.

Linfocinas

(v. Citocinas)

Linfócitos

Glóbulos brancos que participam do sistema imunológico. Há três tipos principais de linfócitos: 1) Linfócitos B, que produzem anticorpos para auxiliar contra agentes infecciosos, como bactérias, vírus e fungos; 2) Linfócitos T, que possuem várias funções, inclusive a de auxiliar os linfócitos B a produzirem anticorpos e atacarem células infectadas por vírus; 3) Células NK (natural killer), que atacam células tumorais.

Medicações Citológicas

Medicações anticâncer que atuam matando as células doentes ou impedindo sua multiplicação.

Medula Óssea

Tecido esponjoso que ocupa a cavidade central dos ossos e desempenha papel fundamental no desenvolvimento das células sanguíneas. Após a puberdade, a medula óssea da coluna cervical, vértebras, costelas, esterno, pelve, ombros e crânio continua ativa na produção e diferenciação de células do sangue.

Mielograma

Também conhecido como punção aspirativa de medula óssea, é o exame que define o diagnóstico da doença, mostrando os tipos de células presentes na medula óssea e quais anormalidades elas apresentam.

Mitose

Processo pelo qual uma célula única se divide em duas. Esse processo também é conhecido como divisão celular, replicação celular ou crescimento celular.

Monócitos (ou Macrófagos)

Glóbulos brancos que auxiliam no combate às infecções. Os monócitos e os neutrófilos são as duas principais células “matadoras e comedoras de micro-organismos” que encontramos no sangue. Quando os monócitos saem do sangue e penetram no tecido, transformam-se em macrófagos, que são os monócitos em ação, e podem combater infecções nos tecidos ou exercer outras funções, como ingerir células mortas.

Monoclonal

População de células derivadas de uma única célula primitiva. Praticamente todas as neoplasias malignas são derivadas de uma única célula, cujo DNA sofreu um dano (mutação) e, portanto, são clonais. A célula mutante possui uma alteração em seu DNA que pode se manifestar pelo aparecimento de um oncogene ou do comprometimento da ação de genes supressores de tumores. Isso a transforma em uma célula causadora de câncer, que é o acúmulo total de células que cresceram a partir de uma única célula mutante. O mieloma, a leucemia, o linfoma e a síndrome mielodisplásica são exemplos de neoplasias clonais, ou seja, derivados de uma única célula anormal.

Mutação

Alteração de um gene como resultado de uma lesão no DNA de uma célula. Mutações de células germinativas ocorrem no óvulo ou no esperma e são transmitidas de pai para filho. As mutações de células somáticas ocorrem em tecido específico e podem resultar no crescimento celular deste, transformando-se em um tumor. No linfoma, leucemia ou mieloma, uma célula primitiva da medula óssea ou de um linfonodo sofre mutação(ões) que leva(m) à formação de um tumor. Nesses casos, os tumores geralmente se encontram amplamente disseminados quando são detectados e envolvem a medula óssea ou os gânglios em muitos locais.

Mutação Somática

Alteração de um gene nas células de um tecido específico, fazendo com que ele se transforme em um gene causador de câncer, ou oncogene. Essa mutação é denominada “somática” para que possa ser distinguida da mutação de células germinativas, que pode ser passada de pai para filho. A maioria dos casos de leucemia, linfoma, mieloma múltiplo e síndrome mielodisplásica é provocada por uma mutação somática de uma célula primitiva da medula óssea ou linfonodo. Se a mutação for resultante de uma anormalidade cromossômica, como uma translocação, ela pode ser detectada por exame citogenético. Frequentemente, a alteração do gene é sutil e testes mais sensíveis são necessários para que o oncogene seja identificado.

Neutrófilos

Glóbulos brancos que são as principais células fagocitárias (“comedoras” de micróbios) do sangue. Um neutrófilo pode ser polimorfonuclear ou segmentado.

Neutropenia

Diminuição abaixo do normal do número de neutrófilos.

Oncogene

Gene mutante causador do câncer. Vários subtipos de linfoma, leucemia aguda, e praticamente todos os casos de leucemia mielóide apresentam consistentemente um gene que sofre mutação (oncogene).

O antioncogene (ou gene supressor de tumores) é o gene que atua impedindo o crescimento celular. Se uma mutação ocorrer nesse gene, o indivíduo pode se tornar mais suscetível ao desenvolvimento de câncer no tecido correspondente.

Oncologista

Médico que faz o diagnóstico e trata os pacientes com câncer. São, normalmente, especializados em clínica médica, no caso de adultos, e oncopediatras, quando tratam crianças. Oncologistas radioterapeutas especializam-se no uso de radiação para o tratamento do câncer. Já os cirurgiões oncologistas especializam-se no uso de procedimentos cirúrgicos para tratar o câncer. Esses médicos cooperam e colaboram para dar ao paciente o melhor tratamento (cirurgia, radioterapia e quimioterapia). Os oncologistas lidam com os tumores sólidos, ao passo que linfoma, leucemia, mieloma e síndrome mielodisplásica são mais frequentemente tratados pelos hematologistas. Há também a especialidade chamada Onco-Hematologia, que cuida dos cânceres do sangue.

Pancitopenia

Diminuição abaixo do normal do número de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas.

Petéquias

Pequenos pontos de sangramento na pele, resultantes de baixa contagem

de plaquetas. Esses pequenos pontos hemorrágicos são frequentemente encontrados nas pernas, pés, tórax e braços, e desaparecem gradualmente quando a contagem de plaquetas aumenta.

Plaquetas

Pequenos fragmentos de sangue (em torno de um décimo do volume dos glóbulos vermelhos) que aderem ao local onde houve lesão de um vaso sanguíneo e se agregam uns aos outros, vedando o vaso lesado e, conseqüentemente, interrompendo o sangramento.

Punção Aspirativa de Medula Óssea

(V. *Mielograma*)

Púrpura

Presença de sangramento na pele, que pode ocorrer na forma de manchas pretas e azuis de tamanhos variados (equimoses) ou pequenas manchas, chamadas petéquias, ou ambas.

Quimioterapia

Uso de substância química (medicamentos) para eliminar células malignas. Embora inúmeras medicações tenham sido desenvolvidas com esse objetivo, a maioria atua causando danos ao DNA das células que, por causa disso, não conseguem crescer ou sobreviver. Para uma quimioterapia bem-sucedida, as células malignas devem ser, pelo menos, ligeiramente mais sensíveis às medicações que as células normais. Como as células da medula óssea, do trato intestinal, da pele e dos folículos de cabelo são mais sensíveis a esses medicamentos, efeitos colaterais nesses órgãos, como feridas na boca e queda temporária dos fios, por exemplo, são comuns na quimioterapia. Outro efeito habitual é a redução na produção de células sanguíneas.

Radioterapia

Tratamento que utiliza raios de alta energia para destruir ou diminuir a ação das células cancerígenas em determinada área. É realizado por meio de equipamento semelhante a uma máquina de raios-X.

Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)

Técnica para expandir quantidades de traços de DNA ou RNA, de forma que o tipo específico de um ou outro possa ser detectado. Esta técnica é útil na detecção de baixas concentrações de células residuais de linfoma ou leucemia, em número muito pequeno para que sejam detectadas no microscópio. É necessário que haja uma anormalidade específica de DNA ou um marcador, como um oncogene, na célula de linfoma ou leucemia, para que ela possa ser identificada por esta técnica.

Recidiva (ou Recorrência)

Retorno (recaída) da doença depois de um período de remissão pós-tratamento (controle da doença).

Remissão

Desaparecimento completo de uma doença, como resultado do tratamento. A remissão pode ser completa (não há mais qualquer evidência da doença) ou parcial (o tratamento provoca uma melhora acentuada, porém, ainda há evidências residuais da doença).

Resistência a Múltiplas Medicações

Característica das células que faz com que elas resistam simultaneamente ao efeito de várias classes de medicamentos. Há diversas formas de resistência a múltiplas medicações, determinadas pelos genes que controlam a resposta celular a substâncias químicas. O primeiro mecanismo celular identificado de resistência a múltiplas medicações relaciona-se à capacidade de bombeamento de várias medicações para o exterior da célula. Uma bomba na parede celular ejeta rapidamente as medicações para fora da célula, impedindo-as de atingir uma concentração tóxica. Nas células, a resistência a medicamentos pode estar relacionada à expressão dos genes que controlam a formação de grandes quantidades da proteína, impedindo-as de exercer efeito nas células malignas.

Resistência ao Tratamento

Capacidade que uma célula tem de viver e se dividir, apesar de ter sido exposta a uma medicação que geralmente mata células ou inibe seu crescimento. Isso é a causa de doenças malignas refratárias, em que uma porcentagem de células malignas resiste aos efeitos danosos de um ou mais medicamentos. As células possuem várias maneiras de desenvolver esse tipo de resistência (v. *Resistência a Múltiplas Medicações*).

Ressonância Magnética

Técnica que proporciona imagens detalhadas das estruturas do corpo. É diferente de uma tomografia computadorizada, pois o paciente não é exposto a raios-X. Imagens computadorizadas de estruturas do corpo convertem os sinais gerados nos tecidos em resposta a um campo magnético produzido pelo instrumento. Assim, o tamanho e uma alteração de tamanho dos órgãos ou de massas tumorais, como gânglios, fígado e baço, podem ser medidos.

Sarcoma Granulocítico

Tumor local composto por mieloblastos leucêmicos e, algumas vezes, células mielóides relacionadas. Estes tumores ocorrem fora da medula óssea, tendo sido observados na pele e em outros locais. Podem ser a primeira evidência de leucemia ou aparecer após o diagnóstico da doença.

Sistema Imunológico

Sistema responsável pela proteção contra a invasão de agentes estranhos, principalmente micro-organismos, como bactérias, vírus, fungos e outros parasitas. Esse termo engloba as células e tecidos envolvidos no processo, como os vários tipos de linfócitos, linfonodos e outras estruturas relevantes.

Terapia Molecular

Utilização de medicamento designado a atacar uma anormalidade específica, considerada como causa do distúrbio celular que resulta em uma doença. Atualmente, refere-se geralmente a tratamentos em desenvolvimento para cânceres específicos (v. *Inibidores da Tirosina Quinase*).

Tirosina Quinase

Tipo de enzima que desempenha um papel-chave no funcionamento celular. Encontra-se, normalmente, presente nas células e tem sua produção direcionada pelo gene ABL normal no cromossomo número 9. Na leucemia mielóide crônica, a alteração do DNA resulta em um gene mutante fusionado, (BCR-ABL) que produz uma tirosina quinase anormal ou mutante. Essa enzima anormal provoca uma cascata de efeitos na célula que a transformam em uma célula leucêmica.

Tomografia Computadorizada

Técnica utilizada para obtenção de imagens de tecidos e órgãos do corpo. Transmissões de raios-X são convertidas em imagens detalhadas por um computador que sintetiza os dados dos raios-X. As imagens são exibidas em seção transversal de qualquer nível, da cabeça aos pés. Uma tomografia computadorizada do peito ou do abdômen permite a detecção de linfonodos, fígado ou baço aumentados e pode ser utilizada para medir o tamanho destas e de outras estruturas durante e após o tratamento.

Toxinas

Substâncias derivadas naturais que causam danos às células, podendo se aderir a anticorpos que se ligam às células cancerígenas, para então matá-las.

Translocação

Anormalidade cromossômica em células da medula óssea ou dos gânglios que ocorre quando uma porção de um cromossomo se solta e se prende à extremidade de outro cromossomo. Em uma translocação equilibrada, porções de dois cromossomos se rompem e se prendem à extremidade solta do outro. O gene localizado no ponto de ruptura é alterado. Essa é uma forma de mutação somática que pode transformar um gene em um oncogene, ou seja, em um gene causador de câncer.

Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH)

Técnica desenvolvida para restaurar a medula óssea gravemente lesada de um paciente. A fonte do transplante costumava ser a medula óssea de um doador saudável que apresentasse o mesmo tipo de HLA (v. HLA) do paciente, geralmente um irmão ou irmã. Entretanto, programas de doadores foram criados para identificar doadores sem parentesco, mas com tipo de tecido compatível, abordagem que requer a triagem de milhares de indivíduos não relacionados de etnia similar. Quando não são encontrados em bancos nacionais, a busca por doadores é realizada em bancos internacionais. Hoje,

além da medula óssea, as células-tronco também são obtidas do sangue periférico e do cordão umbilical – por isso, o termo transplante de medula óssea (TMO) vem sendo substituído por transplante de células-tronco (TCTH). O TCTH pode ser dos seguintes tipos: alogênico (o doador podendo ser aparentado ou não), singênico (o doador é um irmão gêmeo idêntico) ou autólogo (o doador é o próprio paciente).

Transplante de Medula Óssea (TMO)

(v. *Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas*)

Trombocitopenia

Diminuição abaixo do normal do número de plaquetas do sangue.

Organização da sociedade civil, sem fins lucrativos, com **atuação nacional**, fundada em 2002.

Missão

Divulgar informações e fornecer suporte a pacientes com doenças onco-hematológicas – **leucemia, linfoma, mieloma múltiplo e mielodisplasia** -, mobilizando parceiros para que o melhor tratamento esteja disponível no país.

Nossas ações

Informação, educação, apoio ao paciente e políticas públicas são as áreas de atuação mais importantes e efetivas da ABRALE. Contamos com o suporte de um **Comitê Científico**, composto por médicos especialistas em onco-hematologia dos principais hospitais do país e de um **Comitê Científico Multiprofissional**, formado por profissionais de enfermagem, nutrição, odontologia, psicologia, serviço social e terapia ocupacional.

A ABRALE mantém projetos e ações voltados a pacientes, familiares e profissionais da saúde, por meio de incentivo e colaboração de seus parceiros. Entre eles, podemos citar:

- Informações sobre as doenças onco-hematológicas
- Atendimento gratuito pelo 0800-773-9973 e por e-mail abrale@abrale.org.br
- Visitas a hospitais e cadastro nacional de pacientes e equipes de profissionais da saúde
- Assistência psicológica e apoio jurídico gratuitos
- Núcleos regionais nas principais cidades brasileiras para que nossas ações beneficiem um maior número de pessoas
- Empenho para evolução das políticas públicas, para que o melhor tratamento seja padronizado e disponibilizado
- Eventos nacionais e internacionais, com a participação dos mais renomados médicos onco-hematologistas e profissionais da saúde do país e do exterior
- Campanhas de informação e conscientização para gerar melhorias nos tratamentos: Doação de Medula Óssea, Doação de sangue, Dia Mundial do Linfoma, etc.
- Parcerias com organizações internacionais para fortalecimento institucional e intercâmbio de experiências
- Projeto Dodói: apoio a crianças hospitalizadas para o entendimento da doença
- Projeto Educação à Distância: aulas disponíveis no site ABRALE
- Projeto Medula: incentivo à doação de medula óssea
- Projeto Selo "Investimos na Vida": incentivo e reconhecimento às empresas parceiras da causa
- Material didático sobre as doenças, como manuais, livros, CDs e vídeos.
- Revista ABRALE: saúde, bem-viver e responsabilidade social em pauta.

Contate a ABRALE e saiba qual o núcleo regional mais próximo e como você pode participar!

A ABRALE depende de doações voluntárias. Portanto, se você tiver condições, colabore conosco.

Contribuição voluntária R\$ 10,00 por exemplar

Manuais da ABRALE Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia

Coordenação Executiva

Merula A. Steagall
Comitê Médico Científico ABRALE

Comunicação & Marketing

Agatha Hilário
Daniela Talamoni
Diólia de Carvalho
Paulo Furstenau

Capa

Célia Redó, assistente social, e filha

Foto

Cristina Brito & Bruno Gabrieli

Revisão Médica Científica Geral

Prof. Dr. Vicente Odone Filho
Dra. Ana Lucia Cornacchioni

Revisão Farmacológica

Cinthia Scatena Gama

Copidesque

Andréia Aredes

Preparação de texto

Prof. Douglas Guerchfeld

Criação e Projeto Gráfico

Aldeia com Arte

