

# Leucemia Linfóide Crônica



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 crônica (LLC)**, que, assim como na leucemia linfóide aguda (LLA), ocorre por conta de lesão adquirida (não hereditária) no DNA de uma única célula na medula óssea. A diferença é que na LLC este dano não impede a formação das células normais do sangue, o que explica a evolução menos grave dessa doença em relação à LLA. Não à toa cerca de 50% dos pacientes não precisam de tratamento por longo período de tempo e, muitas vezes, nunca precisarão.

A LLC é incomum em indivíduos com menos de 45 anos de idade: 95% dos pacientes têm mais de 50 anos e a incidência da doença aumenta muito após essa faixa etária.

#### Revisão:

**Prof. Dr. Roberto Passeto Falcão** - Professor Titular do Departamento de Clínica Médica – Hematologia – da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP



## Leucemia Linfóide Crônica

Sangue e Medula Óssea Normais	4
Sistema Linfático	7
Leucemia	9
Leucemia Linfóide Crônica (LLC)	10
• Causas e Fatores de Risco	10
• Sinais e Sintomas	10
• Diagnóstico	11
• Curso da Doença e Tratamento	14
• Outros Tratamentos Auxiliares	20
• Complicações e Seus Tratamentos	21
• Leucemias Linfóides Relacionadas	23
• Leucemia Linfóide versus Linfoma	25
Aspectos Sociais e Emocionais	25
Perspectivas de Tratamento	26
Glossário de Termos Médicos	29

# 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 anticorpos<sup>1</sup>, 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*<sup>2</sup>, que se liga ao oxigênio 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*<sup>3</sup>, 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*<sup>4</sup> e os *basófilos*<sup>5</sup> são subtipos de glóbulos brancos que participam da resposta a processos alérgicos. Já os *linfócitos*<sup>6</sup>, outro tipo de glóbulos brancos,

se encontram nos gânglios linfáticos, no *baço*<sup>7</sup>, nos canais linfáticos e no sangue. Outros tipos de leucócitos são os *neutrófilos*<sup>8</sup> e *monócitos*<sup>9</sup>.

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 desenvolvimento 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*<sup>10</sup>. Um pequeno grupo de células, denominadas *células-tronco hematopoéticas*<sup>11</sup>, 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*<sup>12</sup> (v. Figura 1).

<sup>1</sup> **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.

<sup>2</sup> **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.

<sup>3</sup> **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 tratadas com radioterapia e/ou quimioterapia intensivas que suprimem a produção de células sanguíneas na medula óssea.

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

<sup>5</sup> **Basófilos** são glóbulos brancos que participam de certas reações alérgicas.

<sup>6</sup> **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.

<sup>7</sup> **Baço** é um 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, a esplenectomia, deve ser realizada apenas quando forem esgotadas todas as outras opções de tratamento.

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

<sup>9</sup> **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.

<sup>10</sup> **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.

<sup>11</sup> **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).

<sup>12</sup> **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

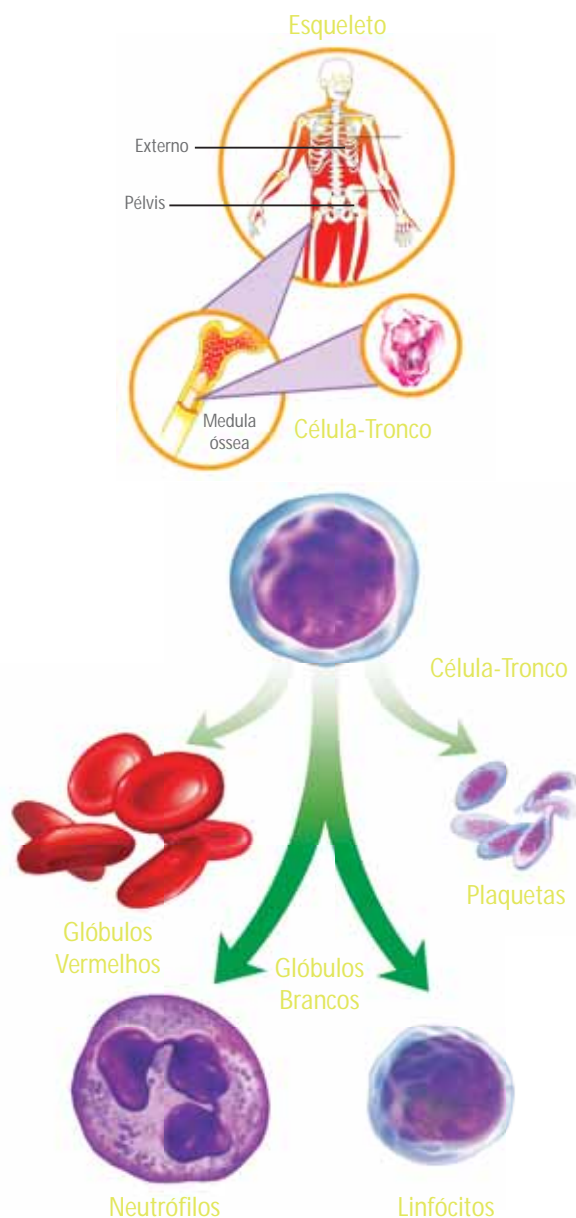


Figura 1. Processo de hematopoese, responsável pelo desenvolvimento de células sanguíneas e linfáticas funcionais a partir de células precursoras.

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*<sup>13</sup> 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.

<sup>13</sup> **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\*

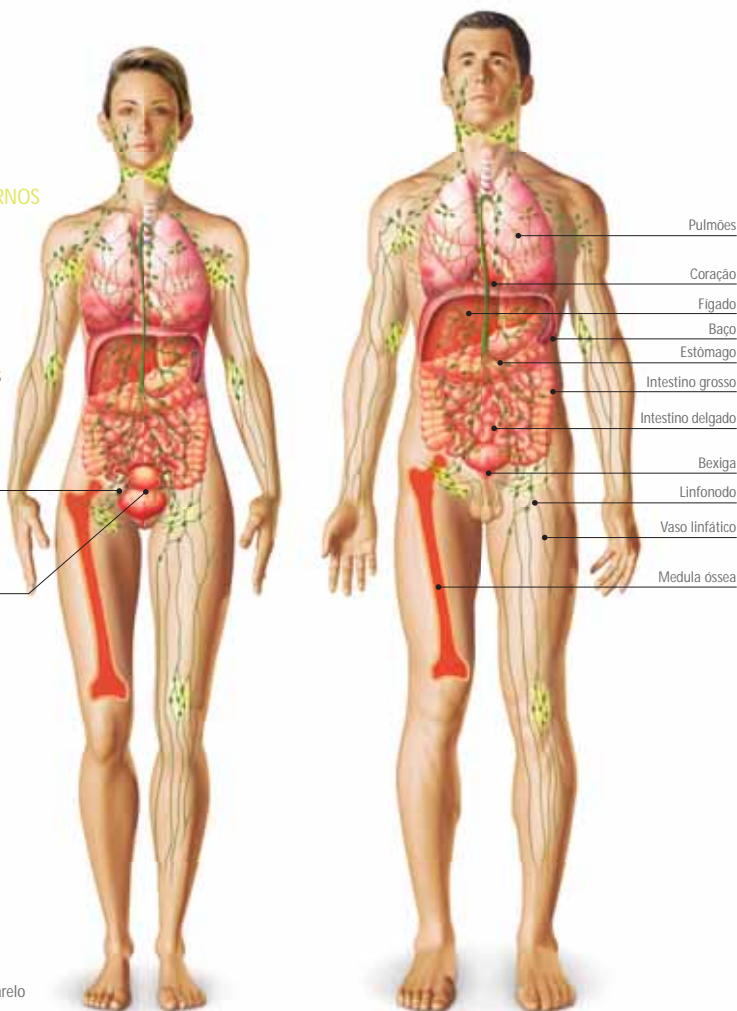
Cervicais  
Axilares  
Ulnare  
Inguinais  
Poplíteos

### NÓDULOS INTERNOS

Mediastinais  
Esofágicos  
Peripancreáticos  
Para-aórticos  
Ilíacos  
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, que ainda não estão completamente diferenciadas e, por isso, não conseguem realizar suas funções normais. As células doentes (denominadas de “blastos”<sup>14</sup>), 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.

<sup>14</sup> **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 grande número, chegando a corresponder a até 80% de todas as células da medula. Na leucemia mielóide aguda (LMA), verifica-se um acúmulo de mieloblastos; já na leucemia linfóide aguda (LLA) 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 Crônica (LLC)

A leucemia linfóide crônica (LLC) resulta de lesão adquirida (não hereditária) no *DNA*<sup>15</sup> de uma única célula, um linfócito, na medula óssea. Por esta razão, esta doença não está presente no nascimento. Entretanto, os cientistas ainda não sabem o que produz essa lesão no DNA dos pacientes com LLC.

A lesão no DNA da célula confere a ela maior capacidade de crescimento e sobrevivência, tornando-a anormal e maligna (leu-

cêmica). O resultado desse dano é o crescimento descontrolado de células linfóides na medula óssea, levando invariavelmente ao aumento no número de linfócitos no sangue. As células leucêmicas acumuladas na medula, nos casos de leucemia linfóide crônica, não impedem a formação de células normais, como ocorre no caso da leucemia linfóide aguda. Essa diferença importante explica a evolução menos grave da leucemia linfóide crônica.

### Possíveis Causas e Fatores de Risco

Diferentemente dos outros principais tipos de leucemia, a leucemia linfóide crônica não é associada a altas doses de radiação ou à exposição ao benzeno. Parentes de primeiro grau de pacientes com a doença têm cerca de três vezes mais chances de terem a doença do que outras pessoas. Mas isso deve ser interpretado com cuidado. Por exemplo, uma pessoa com 60 anos, filho ou irmão

de paciente com leucemia linfóide crônica, teria três chances em 10 mil de desenvolver a doença, enquanto pessoas com 60 anos e sem histórico familiar da doença têm uma chance em dez. A LLC é incomum em indivíduos com menos de 45 anos de idade - por ocasião do diagnóstico, 95% dos pacientes têm mais de 50 anos e a incidência da doença aumenta drasticamente depois dessa idade.

### Sinais e Sintomas

Os sintomas da leucemia linfóide crônica, em geral, aparecem gradualmente. Os pacientes se cansam mais facilmente e podem sentir falta de ar, quando fisicamente ativos.

Além disso, os pacientes também podem perder peso, apresentar infecções recorrentes de pele, pulmões, rins e em outros órgãos, bem como o aumento dos gânglios linfá-

ticos do pescoço, regiões inguinais, aumento do fígado e baço. Esse aumento é bastante lento e, para o paciente, pode passar despercebido, porém, é frequentemente observado no exame físico. Após a divulgação da prática do hemograma nos exames de check-up, a LLC passou a ser diagnosticada precocemente numa fase totalmente assintomática. Hoje em dia, cerca de 50% a 60% dos casos de LLC são diagnosticados sem qualquer sintoma.

No estágio inicial, a leucemia linfóide crônica tem pouco efeito no

bem-estar da pessoa e pode ser descoberta devido a anormalidades detectadas no hemograma, realizado por ocasião de exames periódicos, ou ainda quando o paciente está em tratamento de outra doença.

O número elevado de glóbulos brancos é o sinal o mais comum que leva o médico a considerar o diagnóstico de leucemia linfóide crônica. Esse grande número de linfócitos leucêmicos (glóbulos brancos) se acumula no sistema linfático, e, com isso, os linfonodos (gânglios) podem aumentar.

### Diagnóstico

Para que o diagnóstico da LLC seja confirmado, é necessária a realização de exames das células do sangue e, em muitos casos, da medula óssea. A contagem de glóbulos brancos invariavelmente aumenta no sangue como resultado do aumento dos linfócitos. Um exame da medula óssea (mielograma) também mostrará um aumento na proporção de linfócitos frequentemente acompanhado pela diminuição das células normais.

A contagem baixa de plaquetas e a diminuição de glóbulos vermelhos (*anemia*<sup>16</sup>) podem aparecer, mas essas são alterações leves no estágio inicial da doença.

O padrão dos linfócitos na biópsia da medula óssea pode ser fator útil na determinação da taxa provável de progressão da doença. Junto a isso, pode ser realizada a análise *citogenética*<sup>17</sup>, ou seja, a análise de uma amostra de células da medula óssea para de-

<sup>15</sup> DNA (ácido desoxirribonucléico) é a carga genética do indivíduo.

<sup>16</sup> 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.

<sup>17</sup> Citogenética é o 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.

terminar se há anormalidade nos cromossomos<sup>18</sup>. Mesmo que não seja um exame obrigatório para o diagnóstico, este tipo de análise pode ajudar na avaliação da progressão da doença.

Determinar o imunofenótipo dos linfócitos no sangue ou medula óssea é importante. Isso distingue se os linfócitos que se acumulam são derivados da transformação maligna de um linfócito de linhagem de células B ou de células T, no processo de diferenciação. Esse exame é hoje fundamental para o diagnóstico correto e para diferenciar a LLC de outras doenças parecidas. Apesar de ser pouco frequente, a leucemia linfóide crônica de células T afeta a pele, o sistema nervoso e os gânglios linfáticos com maior frequência e pode progredir mais rapidamente

do que a leucemia linfóide crônica de células B (v. Figura 3).

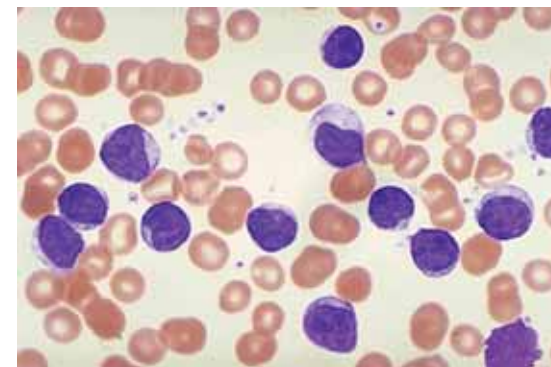
A *imunofenotipagem*<sup>19</sup> também permite avaliar se os linfócitos do sangue são derivados de uma única célula maligna, em outras palavras, se são ou não monoclonais.

A *monoclonalidade*<sup>20</sup> é importante, porque distingue a leucemia de outros casos raros que levam ao aumento de linfócitos no sangue de indivíduos adultos, mas que não são resultado das transformações malignas características do câncer. Esse teste é especialmente importante se os linfócitos no sangue estiverem discretamente elevados.

Outro teste muito importante é a medida da concentração de imunoglobulinas no sangue. Imunoglobulinas são proteínas, chamadas de anticorpos, que as

células B dos indivíduos saudáveis produzem para se proteger de infecções e estão frequentemente diminuídas em pessoas com leucemia linfóide crônica. Os linfócitos B leucêmicos não são efetivos na produção de anticorpos. Ao mesmo tempo, a leucemia

impede que os linfócitos normais o façam. Essa inabilidade em produzir anticorpos eficientemente deixa os pacientes portadores de LLC suscetíveis a infecções. De qualquer forma, esse exame é importante principalmente quando houver infecções de repetição.



**Figura 3.** A figura mostra a aparência de grandes linfócitos granulares em paciente com esse tipo de leucemia linfóide crônica. Dependendo do estágio de diferenciação do linfócito em que a transformação maligna ocorre, as células leucêmicas podem ser principalmente células B, T ou NK. Essas diferenças podem ser atribuídas ao fato de que a transformação maligna tenha ocorrido depois que o linfócito comum se diferenciou em um dos três tipos diferentes de linfócitos. A maioria dos pacientes tem a leucemia de células B. Uma minoria, de células T ou NK. O evento maligno (mutação no DNA) poderia ocorrer no momento ou depois da diferenciação nos três tipos especializados de linfócitos

Cabe ressaltar que a descoberta da doença é relativamente simples e deve ser feita por exame médico cauteloso, com a palpação dos gânglios linfáticos (ínguas), do baço e do fígado. Também devem ser avaliados os sintomas de cansaço, fraqueza, infecções e, eventualmente, de hemorragias. A LLC se diferencia das leucemias agudas, cujo aparecimento é brus-

co (geralmente de semanas) e as alterações do sangue são de curto período de instalação.

Portanto, o hemograma é obrigatório; a imunofenotipagem, associada à criteriosa avaliação dos glóbulos brancos pelo médico *hematologista*<sup>21</sup>, confirma a doença; a biópsia da medula óssea e o exame da cinética das células sanguíneas colaboram na decisão do tratamento.

<sup>18</sup> **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 determinarem 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 em caso de 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 bandedamento 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.

<sup>19</sup> **Imunofenotipagem** é o 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, apontar qual o melhor tratamento a ser utilizado para determinado tipo de linfoma ou leucemia. Da mesma forma, o exame de imunohistoquímica é realizado em tecidos como linfonodos, com o mesmo objetivo e seguindo o mesmo método.

<sup>20</sup> **Monoclonalidade (Clonal)** é a 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.

<sup>21</sup> **Hematologista** é o médico especializado no tratamento de doenças das células sanguíneas. Este profissional pode ser um clínico (que trata de adultos) ou um pediatra (que trata de crianças).

## Curso da Doença e Tratamento

Alguns pacientes com leucemia linfóide crônica têm mínimas mudanças nas contagens sanguíneas: um discreto aumento nos linfócitos e pouca ou nenhuma diminuição nos glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas normais, e podem permanecer estáveis por relativamente longos períodos (anos). Já os pacientes com mínimas alterações no sangue podem ter alguns problemas relacionados, como infecções. Esses pacientes normalmente não recebem o tratamento de início. Cerca de 50% dos pacientes não precisam de tratamento por longo período de tempo e, muitas vezes, nunca precisarão de tratamento devido ao curso clínico benigno.

É muito importante definir os pacientes que se beneficiarão ou não do tratamento. Mesmo aqueles que, porventura, não necessitem de medicações, deverão se submeter a avaliações médicas periódicas para observar mudanças no curso da doença que impliquem na necessidade de tratá-las.

Quando o paciente toma conhecimento que tem leucemia e não receberá tratamento, pode ficar preocupado. Entretanto, essa decisão de retardar o tratamento não deve ser motivo de preocupação, pois a leucemia linfóide crônica (e suas variantes mais próxi-

mas) é o principal tipo de leucemia que pode se manter estável sem afetar o bem-estar do paciente por um período prolongado, mesmo sem tratamento. Pacientes sem tratamento são periodicamente monitorados para se ter certeza de que não há progressão, além de serem orientados a procurar o médico caso tenham febre ou outro sinal de infecção ou doença.

A classificação usada no tratamento de pacientes com LLC é chamada estadiamento. Assim, os pacientes são classificados em estágios específicos da doença para que possa ser avaliada a progressão, bem como o tratamento indicado da doença. Nesse sentido, diversos estágios de classificação já foram propostos, mas os sistemas de estadiamento de Rai e Binet são os mais utilizados. Estes sistemas levam em consideração a elevação do número de linfócitos no sangue e na medula óssea, o tamanho e distribuição de gânglios, o tamanho do baço, o grau de anemia e a extensão da diminuição na contagem de plaquetas sanguíneas. Os pacientes que têm progressão da doença (estágios mais avançados) são normalmente tratados com quimioterapia.

Alguns sinais de progressão da doença são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1. Alguns sinais que influenciam na decisão de iniciar tratamento de pacientes com LLC.

- Rápido aumento na contagem de linfócitos no sangue
- Aumento no tamanho dos gânglios linfáticos
- Aumento no tamanho do baço
- Piora da anemia
- Diminuição nas contagens das plaquetas
- Outros sinais ou sintomas resultantes da progressão da leucemia

## Quimioterapia

A quimioterapia é o uso de substâncias químicas (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 de cabelo, por exemplo, são comuns na quimioterapia.

Saiba mais no manual *Terapia medicamentosa*.

As medicações mais comumente usadas no tratamento da progres-

são da leucemia linfóide crônica são mostradas na Tabela 2 (pág. 20). Assim, combinações de medicações são utilizadas em alguns casos, dependendo do quadro geral de saúde do paciente, idade e a rapidez aparente da progressão da doença. O tratamento da LLC não objetiva curar a doença, já que as pessoas convivem muito bem com a doença por longos períodos de tempo.

O mais importante é adaptar-se a essa condição e convencer-se de que não há necessidade de quimioterapia diante de um curso benigno. Há, entretanto, cerca de 30% a 40% de pacientes que precisam de quimioterapia no início ou durante o acompanhamento médico.

O clorambucil (Leukeran) é ainda o medicamento mais utilizado mundialmente. Seu uso é recomendado em pacientes com altas contagens de linfócitos, que têm sua conta-

gem dobrada em tempo inferior a um ano, quando houver anemia, baixa das plaquetas ou crescimento rápido dos gânglios linfáticos. É um medicamento de fácil uso e manuseio, administrado via oral, em doses pequenas diariamente ou em doses mais elevadas entre cinco a sete dias consecutivos no mês. O tempo de tratamento é definido pelo seguimento mensal do exame físico, hemograma e, se necessário, do exame da medula óssea. No Brasil, também é o medicamento mais disponibilizado, com taxa de resposta bastante elevada: mais de 80% dos pacientes apresentam resposta clínica e laboratorial favorável. É um tratamento de baixo custo e praticamente sem risco. Apesar de ser um quimioterápico, não causa queda de cabelo, vômitos e náuseas corriqueiras, como a maioria dos esquemas mais agressivos de quimioterapia. Seu uso pode ser repetido na evolução da doença.

A fludarabina (Fludara) é o segundo tratamento mais utilizado mundialmente. Tem a vantagem de induzir uma taxa de resposta maior do que o Leukeran e, praticamente, normalizar o exame de sangue na maioria dos pacientes. Apesar da taxa de resposta ser mais expressiva, o tempo de vida dos pacientes que trataram com a fludarabina não foi superior ao tempo de vida dos pacientes que empregaram o Leukeran. Não há, porém, dúvidas de que a fludarabina deva ser empregada nos pa-

cientes que não responderem mais ao tratamento com Leukeran. O maior inconveniente da fludarabina, entretanto, é a indução de estado de baixa das defesas, que geralmente não é intenso. Pelo fato de ser a LLC uma doença de idoso, deve-se sempre considerar este aspecto. A vigilância maior da imunossupressão induzida pela medicação é importante nos casos em que a fludarabina é indicada. As doses para pacientes mais idosos devem ser menores do que para os mais jovens. Se necessário, deve-se utilizar antibióticos preventivamente. A cladribina é uma medicação alternativa à fludarabina, e as taxas de resposta são próximas. Em curto prazo, a imunossupressão da cladribina é ligeiramente superior à da fludarabina.

A associação de ciclofosfamida + vincristina + prednisona (COP) ou de ciclofosfamida + vincristina + doxorubicina + prednisona (CHOP) são recomendadas para casos de doença progressiva após o Leukeran. O emprego do COP é indicado principalmente para os idosos com alterações da função do coração que impossibilitem o uso da doxorubicina. Nos pacientes resistentes à fludarabina ou ao Leukeran, há chances de resposta por tempo geralmente limitado entre seis e 12 meses com essas associações.

A prednisona é indicada quando houver anemia hemolítica, que geralmente aparece entre 10% e

20% dos casos no diagnóstico ou ainda durante o seguimento e nos pacientes com número de plaquetas baixo. Comumente, a anemia hemolítica e a plaquetopenia têm fundo autoimune na LLC, e a prednisona controla essas complicações.

O alemtuzumab (Campath 1-H) é um anticorpo monoclonal, cuja indicação mais consagrada é para os casos em que há resistência a quaisquer

dos tratamentos anteriores. É um anticorpo humanizado (metade humano e metade de animal), portanto, com possibilidades menores de indução de alergias e produção de anticorpo. Tem o inconveniente de poder diminuir as defesas de forma até mais intensa do que os análogos de purina (Fludara, cladribina e pentostatina). Quando empregada, a antibioticoterapia preventiva é obrigatória.

### Terapia com Anticorpos Monoclonais

Vários anticorpos monoclonais introduzidos no tratamento dos linfomas podem ser úteis no tratamento da LLC (v. Tabela 2, pág. 20). Estes anticorpos são feitos por métodos de biotecnologia e visam causar a morte dos linfócitos leucêmicos, quando se ligam a eles. Os anticorpos podem

afetar linfócitos normais, mas poupam outros tecidos ao limitarem seus efeitos indesejáveis.

Um tratamento que tem se mostrado promissor, com altas taxas de *remissão*<sup>22</sup>, é a combinação de fludarabina, ciclofosfamida e o anticorpo monoclonal rituximab.

### 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*<sup>23</sup> (sigla em inglês para *antígeno leucocitário humano*) do paciente, geralmente um irmão ou irmã. Entre-

<sup>22</sup> **Remissão** é o desaparecimento completo de uma doença, como resultado do tratamento. A remissão pode ser completa (não há mais nenhuma evidência da doença) ou parcial (o tratamento provoca uma melhora acentuada, porém, ainda há evidências residuais da doença).

<sup>23</sup> **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).

tanto, 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

## Tipos de TCTH

Quando o transplante é feito entre gêmeos idênticos, é chamado singênico, termo médico que significa “geneticamente idêntico”. Se o

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*<sup>24</sup>.

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)”.

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 in-

## TCTH e LLC

O TCTH é uma opção de tratamento para pacientes jovens (faixa etária abaixo de 60 anos), cuidadosamente selecionados e que tenham doador de células-tronco hematopoéticas compatível. Nesta condição, o uso de tratamentos mais intensivos que propiciam diminuição significativa da taxa de células leucêmicas no organismo é importante para a realização do procedimento, em especial o transplante autólogo. Em situações bastante raras, no caso de pacientes com doença agressiva de faixa etária abaixo de 55 anos, indica-se o transplante alogênico.

Também está sendo empregada

divíduo 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.

uma forma especial de transplante de células-tronco que usa baixas doses de radiação no pré-tratamento/ou quimioterapia para preparar o paciente para receber as células transplantadas. Este tratamento é chamado de mieloablativo ou “minitransplante”, porque não leva totalmente à diminuição acentuada nas contagens sanguíneas e pode ser usada em pessoas mais velhas. Ele não destrói a função da medula óssea.

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

<sup>24</sup> **Aférese (ou hemaférese)** 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.

**Tabela 2. Algumas Medicções e Anticorpos Monoclonais Usados no Tratamento da Leucemia Linfóide Crônica**

Alemtuzumab (Campath)  
Clorambucil (Leukeran)  
Cladribina (Leustatin)  
Ciclofosfamida (Enduxam, Genuxal)  
Doxorubicina (Adriamicina)  
Fludarabina (Fludara)  
Prednisona (Meticorten)  
Vincristina (Oncovin)

Os efeitos benéficos se desenvolvem gradualmente por meses e parecem ser resultantes de um ataque imune dos linfócitos do doador às células da LLC. Consequen-

temente, as células-tronco doadas e as células imunes tornam-se dominantes. Esta metodologia é experimental, aplicada em alguns centros no Brasil.

### Outros Tratamentos Auxiliares

Tratamentos com radiação podem ser utilizados ocasionalmente para diminuir grandes massas de gânglios em locais que interferem no funcionamento de alguma estrutura vizinha (como o ureter ou o intestino). É indicada a irradiação esplênica para pacientes com esplenomegalia volumosa, que tenham dificuldade para responder à quimioterapia convencional e apresentem contraindicação à esplenectomia.

Em alguns pacientes, a remoção cirúrgica do baço muito au-

mentado (esplenectomia) pode melhorar as contagens sanguíneas. Isso ocorre porque os linfócitos leucêmicos podem se acumular no baço e se tornarem um problema para o paciente. A retirada do baço nesses casos pode ser necessária, mas apenas quando forem esgotadas outras possibilidades terapêuticas, uma vez que o órgão é importante para o sistema imunológico humano.

Tratamentos auxiliares incluem fatores de crescimento de

células sanguíneas (*citocinas*<sup>25</sup>) que podem ajudar a melhorar as baixas contagens de células. O uso de

agentes como esses pode também permitir que sejam ministradas doses maiores de quimioterapia.

### Complicações e seus Tratamentos

Infecções recorrentes caracterizam complicação frequente em pacientes com leucemia linfóide crônica. Há maior risco de infecções quando a quimioterapia diminui alguns glóbulos brancos no sangue, mais especificamente os fagócitos, que ingerem micróbios e, consequentemente, combatem as infecções. Assim, embora a deficiência dos fagócitos permita que bactérias e fungos provoquem infecções, são ministrados antibióticos para tratar infecções bacterianas ou por fungos durante o curso da doença. Baixas contagens de neutrófilos e monócitos (fagócitos), somadas à inabilidade dos linfócitos leucêmicos dos pacientes em produzir anticorpos (imunoglobulinas), são uma combinação que aumenta muito o risco de infecções. Pacientes com infecções recorrentes podem também receber injeções de gamaglobulina com frequência regular afim de corrigir a deficiência imunológica.

Alguns pacientes com LLC pro-

duzem um tipo restrito de anticorpos contra suas próprias células. Esses “autoanticorpos” são normalmente direcionados contra os próprios glóbulos vermelhos do paciente ou, menos frequentemente, contra as próprias plaquetas, causando a remoção dessas células do corpo rapidamente. Esse efeito pode piorar a anemia ou diminuir acentuadamente as plaquetas. Um exame chamado teste da antiglobulina, ou teste de Coombs, é utilizado para identificar os autoanticorpos.

O tratamento com prednisona é muitas vezes necessário para melhorar esse tipo de anemia, que pode ser chamada de “anemia hemolítica autoimune”, ou ainda para melhorar a baixa contagem de plaquetas, que pode ser chamada de “*trombocitopenia*<sup>26</sup> imune”.

Em uma pequena proporção de pacientes com LLC, acontece uma transformação e a doença se comporta como um linfoma rapidamente progressivo. Esse modelo

<sup>25</sup> **Citocinas** são 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. Ela estimula a produção de neutrófilos e encurta 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.

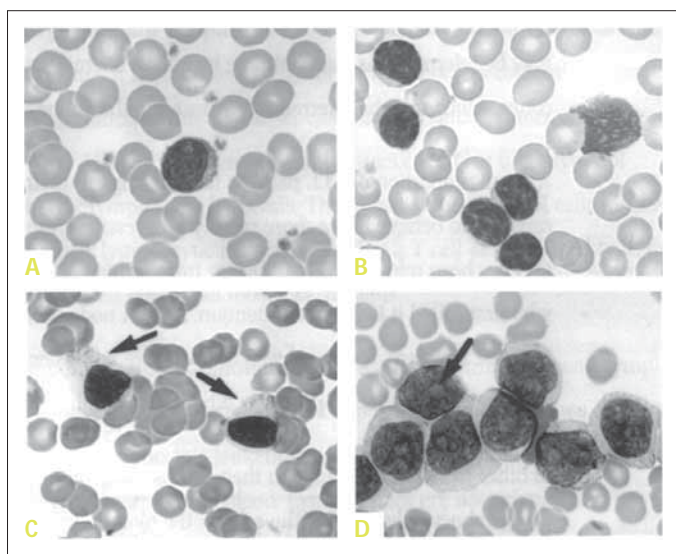
<sup>26</sup> **Trombocitopenia** é a diminuição abaixo do normal do número de plaquetas do sangue.

tem sido chamado de “transformação de Richter”, pois esse foi o nome do médico que, pela primeira vez, notou essa condição. O aumento dos gânglios pode ser mais aparente, ocorrem febre e perda de peso e tumores de linfócitos podem surgir em outros lugares que não nos nódulos linfáticos.

Em outros pacientes, a mudança na doença pode lembrar mais uma leucemia prolinfocítica. As células no corpo podem mudar e serem compostas predominantemente

por outro tipo de glóbulo branco, os prolinfócitos (v. Figura 4, Painel D). O baço pode aumentar ainda mais e a resposta ao tratamento pode diminuir. A leucemia prolinfocítica progride com mais rapidez do que a leucemia linfóide crônica. Em raríssimos casos, pode parecer com o modelo da doença que mimetiza o da leucemia linfóide aguda. As mudanças para um padrão mais agressivo da doença afetam uma pequena proporção de pacientes com LLC.

### Figura 3. Localização dos Linfonodos no Corpo Humano



**Figura 4.** A figura A mostra o linfócito normal no sangue de uma pessoa saudável. A figura B mostra a frequência aumentada de linfócitos no sangue de um paciente com leucemia linfóide crônica. A figura C mostra a aparência de grandes linfócitos granulares em paciente com esse tipo de leucemia linfóide crônica (as setas apontam para o grupo de grânulos nas células). A figura D mostra as células de leucemia prolinfocítica, que são maiores do que as das figuras A ou B e têm uma área mais clara no seu núcleo, chamado de nucléolo (veja seta). Esta estrutura no núcleo é um sinal de célula mais imatura ou primitiva.

### Leucemias Linfóides Relacionadas

Várias doenças se assemelham à leucemia linfóide crônica (v. Tabela 3, pág. 24). Em 95% dos casos, o tipo de célula que representa a célula maligna na leucemia linfóide crônica é o linfócito B. Nos casos restantes, a célula se transforma de normal em leucêmica e tem as características de um linfócito T ou de uma célula NK (*natural killer*). Assim, os três principais tipos de linfócitos (células T, B e NK) podem sofrer transformação maligna que causará doenças similares à leucemia linfóide crônica (v. Figura 3, pág. 13).

A **leucemia linfóide de grandes linfócitos granulares (LGL)** é outro tipo de leucemia crônica, caracterizada por linfócitos maiores com granulações que aparecem quando examinados no microscópio (v. Figura 4, Painel C, pág. 22). O imunofenótipo das células na leucemia LGL pode ter o tipo de célula T ou NK.

Outros tipos de doenças proliferativas crônicas dos linfócitos são similares à leucemia linfóide crônica. Como exemplos, podem ser citadas a leucemia de células pilosas (“*hairy cell leukemia*” – detalhada no manual *Leucemia das Células Pilosas*), a leucemia prolinfocítica, a macroglobulinemia de Waldenström, leucemização dos

linfomas não-Hodgkin de baixo grau e a variante “*smoldering*” do linfoma/leucemia de células T do adulto. As distinções da LLC com essas condições se fazem com o histórico do aparecimento da doença, exame físico, exame do hemograma pelo hematologista, exame da medula óssea por aspiração ou biópsia, imunofenotipagem das células leucêmicas e, se necessário, pelo estudo citogenético das células leucêmicas.

**Macroglobulinemia** é uma doença que tem diversas características em comum com a leucemia linfóide crônica. É sempre um tumor das células B que ocorre em indivíduos mais velhos e envolve, principalmente, a medula óssea. Como na LLC, a habilidade de produzir células normais é debilitada e uma complicação comum costuma ser a anemia. Por outro lado, os linfócitos leucêmicos não entram normalmente no sangue em grande número.

A macroglobulinemia também é relacionada ao mieloma, pois, em ambas as doenças, as células malignas produzem proteínas chamadas de imunoglobinas monoclonais de forma anormal.

A doença é algumas vezes chamada de macroglobulinemia de Wal-

denström, por causa do médico sueco que primeiro descreveu os casos reconhecidos dessa doença.

A **leucemia prolinfocítica** é uma doença que apresenta grande número de linfócitos no sangue, mas que é uma mistura de pequenos linfócitos parecidos com a leucemia linfóide crônica e linfócitos mais imaturos que se parecem com os da leucemia linfóide aguda. A doença progride com mais rapidez do que a forma crônica, porém, mais devagar do que a forma aguda, e muitas vezes

é chamada de leucemia linfóide subaguda. Ela é tratada com as mesmas medicações usadas para as outras leucemias linfóides.

Cada uma das doenças mencionadas acima possui características específicas que permitem que o hematologista ou o *oncologista*<sup>27</sup> as diferencie. Entretanto, todas resultam da transformação maligna de um tipo de linfócito e do acúmulo dessas células, principalmente na medula óssea e no baço. Além disso, o aumento do nódulo linfático pode também ocorrer.

Tabela 3. Tipos de Leucemias Linfóides

<b>Progressão menos rápida:</b> Leucemia Linfóide Crônica Leucemia das Células Pilosas Leucemia de Grandes Linfócitos Granulares Macroglobulinemia
<b>Progressão mais rápida:</b> Leucemia Prolinfocítica Leucemia Linfoma de Células T do Adulto

Existem características especiais que as distinguem (aparência e imunofenótipo) das células malignas, como os efeitos variados no

desenvolvimento normal das células sanguíneas e da medula óssea e seus efeitos variados nos órgãos (como fígado, intestino e sistema nervoso).

<sup>27</sup> **Oncologista** é o 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 oncológicos 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 os linfomas, leucemias, mielomas e síndrome mielodisplásica são mais frequentemente tratados pelos hematologistas. Há também a especialidade chamada Onco-Hematologia, que cuida dos cânceres do sangue.

A maioria também tem ampla variação de severidade clínica. Em um extremo, a doença pode estar estável, sem avanço em sua severidade e trazer poucas consequências durante meses, anos e, em alguns casos, indefinidamente. Em outro

extremo, dificuldades associadas podem estar presentes no momento do diagnóstico e progredirem de uma ou outra forma, requerendo tratamento imediato, observação frequente e prontidão para lidar com problemas novos e inesperados.

### Leucemia Linfóide versus Linfoma

As leucemias linfóides e os linfomas são, ambos, resultado de uma transformação maligna da célula que deveria ter sido um linfócito. A distinção no nome é feita segundo o local onde se iniciou a doença: se começou em um linfócito, nódulo linfático ou em outro tecido linfático, como pele, intestino ou outro órgão, a doença é chamada de linfoma. Se

a doença foi originada em um linfócito no tecido linfático presente na medula óssea, a doença é chamada de leucemia. Em alguns casos de leucemia linfóide, os nódulos linfáticos também podem estar predominantemente envolvidos, como ocorre em alguns casos de linfoma, em que a medula óssea e o sangue contêm linfócitos anormais.

### 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.

médicos e enfermeiros. O estresse emocional pode ser agravado por dificuldades no trabalho, estudos ou na interação com a família e amigos.

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,

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 entes queridos podem ter perguntas a res-

peito 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.

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

### Novos Medicamentos

Novos medicamentos e suas combinações estão sendo testados, com vistas a tratamentos mais efetivos para os pacientes com LLC. Esse processo está em andamento, uma vez que as indústrias farmacêuticas trabalham em conjunto, cooperando com as instituições de saúde e seus pesquisadores para introduzirem novas medicações nos testes clínicos. Em alguns casos, as medicações já existentes estão se mostrando mais eficientes se forem utiliza-

das em doses diferentes das conhecidas, bem como administradas em diferentes intervalos.

Acredita-se que a leucemia linfóide crônica é o resultado, em parte, de uma mudança que evita a morte natural das células, por isso, estas se acumulam em grande número. Com base nisso, alguns medicamentos estão em fase de desenvolvimento para permitirem que as células leucêmicas sejam levadas à morte. Este processo natural de morte das células, conhecido por

*apoptose*<sup>28</sup>, normalmente é governado pelos genes no núcleo das células. Se houver um dano a esse mecanismo, a morte da célula pode não ocorrer, ou então, ser retarda-

da. Por isso, é importante ressaltar que alguns medicamentos que estimulam a morte das células estão sendo estudados na tentativa de beneficiar os pacientes com LLC.

### Melhorias no Transplante de Células-Tronco

Novos procedimentos para transplante de células-tronco hematopoéticas alogênicas estão sendo estudados. Equipes de pesquisadores estão buscando novas maneiras de reduzir a toxicidade do transplante e fazer com que

seja um tratamento possível para mais pacientes com LLC. O método não-mieloablativo permite um tratamento com medicamentos menos tóxicos que pode anteceder o transplante, disponibilizando este tratamento a pacientes idosos.

### Imunoterapia

Pesquisas estão sendo conduzidas por diversos métodos que podem permitir o uso de células imunes ou seus produtos para combater a doença. Um método é o uso de um anticorpo que identifica os linfócitos leucêmicos e que pode bloquear uma função crítica da célula, causando a sua morte. Às vezes, o anticorpo tem uma toxina da célula, uma medicação ou uma

molécula radioativa anexada a ela que causa a morte das células leucêmicas e limita os efeitos nos outros tecidos. Esses métodos têm sido introduzidos no tratamento do linfoma e podem ser úteis em alguns casos de leucemia linfóide. O transplante de células-tronco pode ser uma forma de imunoterapia em que linfócitos do doador atacam e matam os linfócitos do paciente.

<sup>28</sup> **Apoptose** é a 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 à 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.

## Citocinas

Hormônios de crescimento que existem naturalmente, também produzidos comercialmente pela biotecnologia, podem ser usados para ajudar na restauração das células normais do sangue durante o tratamento

ou então aumentar o sistema imune para atacar as células leucêmicas.

Esses e outros métodos têm o objetivo de, no futuro, aumentar a taxa de remissão e encontrar a cura da LLC.

## 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

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, 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 Iliaca

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 determinarem 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 mielóide 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 sadias 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 Citotóxicas

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 espermatozoide 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](mailto: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 Furstenu

**Capa**  
Juracy Silva, paciente de leucemia linfóide crônica, e filha

**Foto**  
Cristina Brito & Bruno Gabrieli

**Revisão Médica Científica Geral**  
Prof. Dr. Roberto Passeto Falcão

**Revisão Farmacológica**  
Cinthia Scatena Gama

**Copidesque**  
Andréia Aredes

**Preparação de texto**  
Prof. Douglas Guerchfeld

**Criação e Projeto Gráfico**  
Aldeia com Arte



100% de esforço onde houver 1% de chance.