

Leucemia

Mielóide Aguda



100% de esforço onde houver 1% de chance.

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



100% de esforço onde houver 1% de chance.

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

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

O tema deste manual é a **leucemia mielóide aguda (LMA)**, que representa cerca de 15% dos casos de leucemia infantil. O risco de se ter a doença aumenta dez vezes da faixa etária dos 30 anos (cerca de 1 caso a cada 100 mil pessoas) para os 70 anos (cerca de 1 caso a cada 10 mil pessoas).

Em crianças de dois a 10 anos, a expectativa de cura é próxima a 40%. A probabilidade diminui com o aumento da idade do paciente, sendo pouco frequente em pacientes com mais de 60 anos. Como a maioria dos casos de LMA ocorre em indivíduos após a quinta década de vidas, o desafio das pesquisas é tentar descobrir programas de tratamento que curem também os pacientes mais idosos.

Dr. Daniel Tabak: Hematologista-Oncologista – Centro de Tratamento Oncológico
Coordenador do Programa de Terapia Celular – Clínica São Vicente / RJ.
Membro Titular da Academia Nacional de Medicina.

Prof. Dr. Julio César Voltarelli: Coordenador da Unidade de Transplante de Medula Óssea do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP.



Leucemia Mielóide Aguda

Condições Normais do Sangue e da Medula	4
Leucemia Mielóide Aguda	8
• Causas e Fatores de Risco	8
• Sinais e Sintomas	9
• Diagnóstico	9
• Subtipos de Leucemia Mielóide Aguda	11
• Tratamento	12
• Tratamentos Especiais	19
• Efeitos Colaterais do Tratamento	21
• Leucemia Refratária e Leucemia Recidivante	22
Aspectos Sociais e Emocionais	23
Perspectiva de Tratamento	25
Glossário de Termos Médicos	28

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*¹, inclusive aqueles que desenvolvemos a partir da vacinação (ex.: anticorpos ao vírus da poliomielite). As células presentes no sangue incluem os glóbulos vermelhos, os glóbulos brancos e as plaquetas.

Os glóbulos vermelhos são células sanguíneas que carregam *hemoglobina*², que se liga ao 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*³, ou células “comedoras” por “ingerirem” bactérias ou fungos, ajudando a destruí-los. Assim, eles saem do sangue e vão para os tecidos, local em que ingerem bactérias ou fungos invasores, auxiliando na cura de infecções. Os *eosinófilos*⁴ e os *basófilos*⁵ são subtipos de glóbulos brancos que participam da resposta a processos alérgicos. Já os *linfócitos*⁶, outro tipo de glóbulos brancos,

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

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

A medula óssea é um tecido esponjoso que ocupa a cavidade central do osso, onde ocorre o desenvolvimento de células maduras que circu-

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

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

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

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

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

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

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

⁷ **Baço** é um órgão do corpo que se localiza na porção superior esquerda do abdômen, bem abaixo do diafragma. Contém aglomerados de linfócitos (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.

⁸ **Monócitos (ou macrófagos)** são glóbulos brancos que auxiliam no combate às infecções. Os monócitos e os neutrófilos são as duas principais células “matadoras e comedoras de micro-organismos” que encontramos no sangue. Quando os monócitos saem do sangue e penetram no tecido, transformam-se em macrófagos, que são os monócitos em ação, e podem combater infecções nos tecidos ou exercer outras funções, como ingerir células mortas.

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

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

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

Figura 1. Desenvolvimento de Células Sanguíneas e de Linfócitos

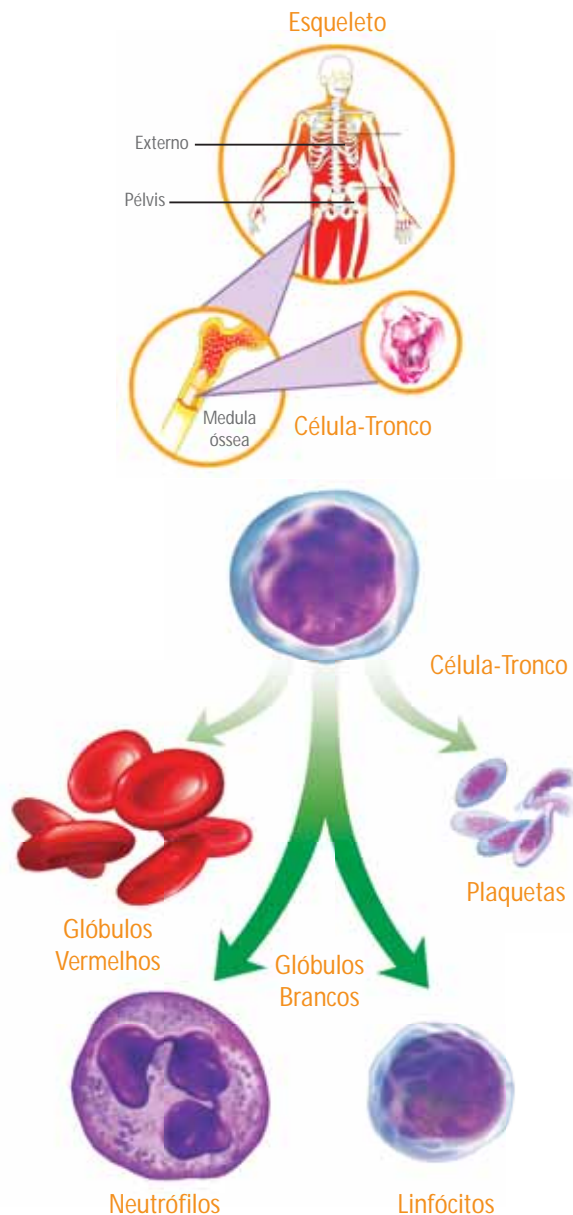


Figura 1. Processo de hematopoese, responsável pelo desenvolvimento de células sanguíneas e linfáticas funcionais a partir de células precursoras.

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 verme-

lhos 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.

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.

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).

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*¹³), não possuem qualquer função, multiplicam-

¹³ 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.

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.

Leucemia Mielóide Aguda (LMA)

A leucemia mielóide aguda é o resultado de uma alteração genética adquirida (não herdada) no *DNA*¹⁴ de células em desenvolvimento na medula óssea (e pode ocorrer em vários passos da diferenciação celular na medula, conforme demonstrado no quadro acima). Os efeitos são:

1) Crescimento incontrolável e exagerado de células, chamadas de mieloblastos ou “blastos leucêmicos”, que se acumulam na medula

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.

óssea e deixam de funcionar como células sanguíneas normais.

2) Bloqueio da produção normal de células da medula óssea, levando a uma deficiência na produção de glóbulos vermelhos, (o que provoca a *anemia*¹⁵), plaquetas (o que causa a plaquetopenia) e de glóbulos brancos (o que causa a leucopenia). Essas deficiências levarão aos sinais e sintomas da doença que serão detalhados adiante.

Possíveis Causas e Fatores de Risco

As causas da LMA não são evidentes e vários fatores têm sido associados a um aumento no risco da doença. Dentre eles, estão a exposição a doses muito altas de radiação, conforme cuidadosamente estudado em sobreviventes japoneses das explo-

sões da bomba atômica; a exposição a agentes químicos, como o benzeno, normalmente no local de trabalho; a exposição à quimioterapia, utilizada no tratamento de cânceres, como o de mama, ovário ou linfomas.

Distúrbios genéticos incomuns,

como anemia de Fanconi, síndrome de Down e outros, estão associados a um maior risco de LMA, que não é contagiosa, nem herdada geneticamente. Embora a probabilidade de desenvolver a doença aumente entre as pessoas mais idosas, crianças tam-

bém podem desenvolver a LMA, que representa cerca de 15% dos casos de leucemia infantil. O risco aumenta dez vezes entre a idade de 30 anos (cerca de 1 caso para 100 mil pessoas) para a idade de 70 anos (cerca de 1 caso para 10 mil pessoas).

Sinais e Sintomas

A diminuição da produção de células normais da medula óssea, bem como a redução da circulação dessas células no sangue, provoca vários sintomas nos pacientes:

1. Diminuição na produção de glóbulos vermelhos (hemoglobina), provocando palidez, cansaço fácil e sonolência.

2. Diminuição na produção de plaquetas, causando manchas roxas em locais não relacionados a traumas; também podem aparecer pequenos pontos vermelhos sob a pele (*petéquias*¹⁶) ou sangramentos prolongados resultantes de pequenos ferimentos.

3. Diminuição na produção de glóbulos brancos, aumentando o risco de infecção.

As células leucêmicas podem se alojar no líquido cefalorraquiano, causando dores de cabeça e vômitos.

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

Diagnóstico

A leucemia mielóide aguda pode se desenvolver a partir das células pluripotentes em vários estágios de desenvolvimento.

Os mieloblastos são células que, embora tenham perdido a capacida-

de de diferenciação, ainda mantêm a capacidade de multiplicação.

A citoquímica, a imunofenotipagem e a biologia molecular são exames realizados para estabelecer o diagnóstico nos mieloblastos leucêmi-

¹⁴ *DNA* (ácido desoxirribonucléico) é a carga genética do indivíduo.

¹⁵ *Anemia* é a 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 conseqüência, 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.

¹⁶ *Petéquias* são 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.

cos. Já o exame das células leucêmicas por técnicas citogenéticas permite a identificação de anormalidades cromossômicas ou genéticas nas células.

O diagnóstico dos diversos subtipos da doença é importante para se estabelecer o tratamento adequado. Para isso, é necessária a realização de alguns exames:

Mielograma (ou Punção Aspirativa de Medula Óssea)

Exame que define o diagnóstico da doença, mostrando os tipos de células presentes na medula óssea e quais anormalidades elas apresentam.

Imunofenotipagem

Método que utiliza as reações dos anticorpos aos *antígenos*¹⁷ para determinar os tipos celulares específicos em uma amostra de células do sangue, da medula ou de gânglios (linfonodos). Um marcador é colocado em anticorpos reativos contra antígenos específicos de uma célula. Este marcador pode ser identificado através de um equipamento labora-

torial utilizado para o teste. À medida que as células, com seus arranjos de antígenos, vão reagindo contra anticorpos específicos, elas podem ser identificadas através do marcador. Por exemplo, células da leucemia mielóide podem ser distinguidas das células da leucemia linfóide. 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 leucemia ou linfoma.

Citogenética

Processo de análise do número e do formato dos *cromossomos*¹⁸ celulares. O profissional que prepara, examina e interpreta o número e o formato dos cromossomos nas células é chamado de citogeneticista. Além de identificar alterações nos cromossomos, os genes específicos afetados podem ser identificados em alguns casos. Essas descobertas são muito úteis para o diagnóstico de tipos específicos de leucemia e linfoma, para determinar abordagens terapêuticas e para o acompanhamento da resposta ao tratamento.

Subtipos de Leucemia Mielóide Aguda

Os principais subtipos de LMA estão descritos abaixo:

Tabela 1. Leucemia Mielóide Aguda

Designação	Tipo de Célula
M0:	Mielóide, indiferenciada
M1:	Mielóide, sem diferenciação
M2:	Mielóide, com diferenciação
M3:	Promielocítica
M4:	Mielomonocítica
M5:	Monocítica
M6:	Eritroleucemia
M7:	Megacariocítica

Embora as células leucêmicas se assemelhem às células sanguíneas, o processo de sua formação é incompleto e as células sanguíneas sadias normais apresentam-se em quantidade insuficiente (v. Figura 2).

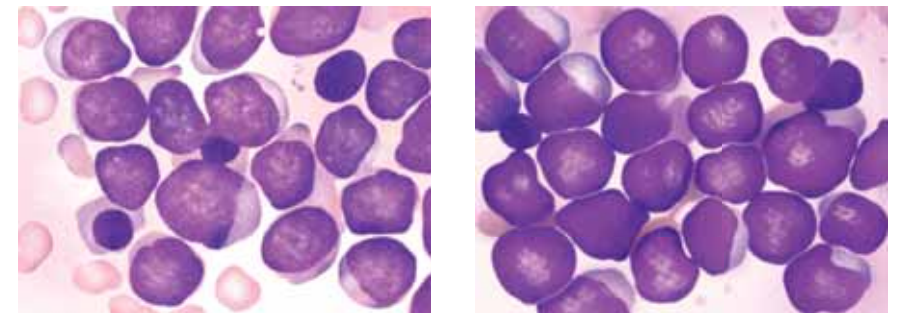


Figura 2. Fotografia tirada por um microscópio de células blásticas leucêmicas em um caso de leucemia mielóide aguda.

¹⁷ **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.

¹⁸ **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 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.

Essa subclassificação é importante, uma vez que o curso da doença pode ser diferente e diversos tipos de tratamento podem ser indicados, dependendo do tipo de LMA. Por isso, informações

Tratamento

O principal objetivo do tratamento é atingir a *remissão*¹⁹, ou seja, a ausência de células blásticas no sangue e na medula óssea. Com isso, a produção normal de células sanguíneas é restaurada e sua contagem retorna aos níveis normais.

O tratamento consiste na administração de quimioterapia intensiva para se atingir remissão completa, utilizando, para tanto, associações de quimioterápicos. Abordagens terapêuticas são permanentemente investigadas e podem existir variações na descrição geral fornecida neste manual. Como o protocolo utilizado em serviços que tratam pacientes pode ser diferenciado, existe a possibilidade de o paciente receber seqüências, tipos e doses diferentes de medicações. É importante, no

adicionais, como anormalidades cromossômicas, o imunofenótipo da célula, a idade e o quadro clínico geral do paciente, podem ser importantes na orientação da escolha do tratamento.

entanto, que os pacientes procurem por tratamento em centros especializados, onde os médicos tenham experiência no tratamento de pacientes com leucemia aguda.

De forma a preparar o paciente para o tratamento, é inserido, em uma veia calibrosa do tórax superior, um *cateter*²⁰ de demora, viabilizando o acesso imediato para infusão de medicações, transfusões de sangue e retirada de amostras de sangue para exames laboratoriais. Em alguns pacientes, caso a contagem de células brancas esteja muito alta, uma medicação chamada alopurinol é administrada para minimizar o acúmulo de ácido úrico no sangue. Este ácido é um produto da quebra das células blásticas que vai para a corrente sanguínea e é excretado pela urina. Caso muitas células sejam destruídas si-

multaneamente pela terapia, a quantidade de ácido úrico excretado pode

Quimioterapia

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

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

A maioria dos pacientes recebe, inicialmente, a administração de quimioterapia intensiva para se atingir a remissão, e várias medicações são associadas. A Tabela 1 (pág. 14) lista os grupos terapêuticos e medicações individuais que podem ser utilizadas para tratar a leucemia. Abordagens terapêuticas são continuamente investigadas, e existem variações na descrição geral fornecida neste manual. Desta forma, pode ser que o paciente receba um tipo e seqüência de medicações diferentes das citadas e, mesmo as-

ser alta, se acumular nos rins e causar uma insuficiência renal aguda.

sim, esteja recebendo tratamento eficaz e adequado para controle de sua doença. Essa seqüência de medicações é denominada protocolo e o paciente deve conhecer as medicações que está recebendo, sua seqüência e, principalmente, os efeitos colaterais que possam ocorrer ao longo do tratamento.

A idade do paciente, o número de glóbulos brancos no sangue periférico, o subtipo da leucemia, conforme considerados pela citologia, imunofenótipo ou composição cromossômica, são parâmetros utilizados para decisão da equipe médica sobre o protocolo mais eficaz a ser utilizado. É importante, no entanto, que os pacientes procurem por tratamento em centros onde os médicos tenham experiência no tratamento de leucemia aguda. Descreveremos, a seguir, os passos do tratamento quimioterápico do paciente, cujas fases são denominadas indução, intensificação e manutenção.

- Terapia de Indução

Fase inicial do tratamento da LMA. Na maioria dos casos, um quimioterápico, antraciclina (por exemplo: daunorrubicina, doxorubicina ou idarrubicina) é associado à citarabina (citosina arabinosídeo,

¹⁹ **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).

²⁰ **Cateter** é um 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 de sangue. Com cuidados adequados, os cateteres podem permanecer posicionados, se necessário por longos períodos de tempo (muitos meses, o que nestes casos são chamados de 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.

Ara-C) (Tabela 1). Ambas as medicações, administradas via endovenosa, agem de formas diferentes para prevenir a síntese do DNA nas células leucêmicas, interrompendo o seu crescimento e levando à sua destruição. O objetivo da terapia de indução é eliminar as células blásti-

cas leucêmicas visíveis do sangue e da medula óssea. Caso as células blásticas ainda estejam presentes, é necessário um segundo curso de quimioterapia para eliminá-las da medula óssea. Normalmente, são utilizadas as mesmas medicações nesses dois cursos iniciais de quimioterapia.

Tabela 2. Algumas Medicações Utilizadas no Tratamento de Leucemia Mielóide Aguda

Antibióticos¹³ Antitumorais

Medicações que interagem diretamente com o DNA no núcleo das células, interferindo na sobrevivência celular.

- Daunorrubicina (Daunomicina®)
- Doxorrubicina (Adriamicina®)
- Mitoxantrona (Novantrone®)
- Idarrubicina (Zavedos®)

Antimetabólitos

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

- Citarabina (citosina arabinosídeo, Ara-C, Aracytin®)
- Cladribina (Leustatin®)
- Fludarabina (Fludara®)
- 6-mercaptopurina (Purithenol®)
- Metotrexato (Methotrexate®)
- 6-tioguanina (Tioguanina®)

Inibidores de Enzimas Reparadoras de DNA

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

- Etoposide (VP-16, Vepesid®)
- Teniposide (VM-26, Vumon®)
- Topotecan (Topotecano®)

Inibidor da Síntese do DNA

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

- Carboplatina (Paraplatin®)

Agentes de Maturação Celular

Medicações que impedem a produção do DNA necessário ao crescimento das células leucêmicas.

- Ácido all-trans retinóico (Vesanoid®)
- Trióxido arsênico (Trisenox®)

Anticorpo Monoclonal

Medicação que desencadeia processo de autodestruição celular ou que leva o sistema imunológico a destruir a célula doente.

- Gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg®)

Quando a quimioterapia é eficaz, são eliminadas da medula óssea tanto as células sanguíneas em desenvolvimento quanto as células leucêmicas, resultando na deficiência de células vermelhas (o que causa a anemia), de fagócitos (que gera a *neutropenia*²² e a monocitopenia) e de plaquetas (que provoca a *trombocitopenia*²³). Pode ser que seja necessária a transfusão de glóbulos vermelhos e, frequentemente, de plaquetas. A deficiência de fagócitos faz com que bactérias e fungos, normalmente presentes na pele, nariz, boca ou intestino do paciente, aumentem o risco de infecção durante esse período. Por isso, o paciente apresenta febre frequentemente e necessita de antibióticos.

Na maioria dos pacientes, após algumas semanas, a produção normal de células sanguíneas se restabelecerá, não sendo mais necessária

a transfusão de sangue nem o uso de antibióticos. As contagens das células sanguíneas gradualmente voltam ao normal, o paciente começa a se sentir melhor e as células leucêmicas não são mais identificadas no sangue ou na medula óssea. Este estágio que o paciente atinge é denominado remissão clínica completa da doença.

Apesar de os métodos atuais não detectarem as células leucêmicas, sabe-se que elas estão presentes em baixo número na medula óssea, não interferindo, entretanto, no desenvolvimento normal das células sanguíneas, mas apresentando um potencial de crescer novamente e causarem recidiva da leucemia. Por essa razão, é necessária a terapia adicional, denominada intensificação e manutenção, muito importante para a destruição das

²¹ **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.

²² **Neutropenia** é a diminuição abaixo do normal do número de neutrófilos.

²³ **Trombocitopenia** é a diminuição abaixo do normal do número de plaquetas do sangue.

células blásticas remanescentes na medula óssea.

- Terapia Pós-Remissão

Uma vez que células leucêmicas residuais que não podem ser detectadas por meio de exame de sangue e da medula óssea permanecem após a remissão, o melhor tratamento para LMA normalmente requer uma terapia intensiva adicional após ter sido obtida a remissão da doença. Não existe um consenso a respeito da melhor abordagem terapêutica, em parte porque fatores individuais, como idade do paciente, sua capacidade de tolerar um tratamento intensivo, achados citogenéticos, e a disponibilidade de um doador de célula-tronco, influenciam na decisão do tratamento (protocolo). Caso seja utilizada a quimioterapia, os melhores resultados ocorrem quando se aplica tratamento intensivo. Uma abordagem em uso é utilizar doses muito altas de citarabina, administradas via intravenosa, assim que ocorrer a remissão. Em pacientes que não tenham doadores compatíveis para transplante de células-tronco hematopoéticas, a terapia pode ser ainda mais intensa

por meio de administração de altas doses de quimioterápicos e também pela infusão da própria medula óssea do paciente (transplante de células-tronco hematopoéticas autólogo). No entanto, atualmente esta técnica é pouco indicada a pacientes com LMA.

A infusão tem o objetivo de restaurar a produção de células sanguíneas após altas doses de quimioterapia. A medula óssea deve ser coletada do paciente logo após a indução da remissão ser realizada para, em seguida, ser congelada (criopreservação). Técnicas especiais são utilizadas para evitar que as células da medula se danifiquem durante o processo de congelamento e descongelamento.

Os pacientes com até 50 anos, que apresentem remissão, tenham um doador compatível e alguma alteração citogenética de mau prognóstico, são candidatos a transplante de células-tronco hematopoéticas alogênicas. A decisão de se fazer um transplante depende das características da leucemia, da idade do paciente e da compreensão pelo paciente dos potenciais riscos e benefícios.

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 HLA²⁴ (sigla em inglês para antígeno leucocitário humano) do paciente, geralmente um irmão ou irmã. Entretanto, programas de doadores foram criados para identificar doadores sem parentesco, mas com tipo de tecido compatível, abordagem que requer a triagem de milhares de indivíduos não relacionados de etnia similar.

No Brasil, o Redome (Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea), ligado ao Instituto Nacional de Câncer (Inca), cadastra voluntários à doação de medula óssea, e o Rereme (Registro Nacional de Receptores de Medula Óssea) possui em seu cadastro os nomes de pacientes com indicação para transplante. Os dois bancos cruzam suas informações, a fim

de checar se há pacientes e doadores compatíveis. Quando não são encontrados, a busca por doadores é realizada em bancos internacionais.

Especificamente, o que se transplanta é uma fração muito pequena das células da medula óssea (células-tronco hematopoéticas), que podem ser encontradas tanto na medula quanto no sangue. Para que sejam coletadas do sangue de um doador, é necessário o uso de um ou mais agentes que provoquem a liberação de grande número de células-tronco no sangue, de onde são retiradas por meio de *aférese*²⁵.

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

²⁴ 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).

²⁵ Aférese é o processo de remoção de certos componentes do sangue de um doador, restituindo-lhe os componentes não necessários. Esse procedimento funciona pela circulação contínua do sangue do doador através de uma máquina que separa as células desejadas (por exemplo, células-tronco hematopoéticas), retornando os demais elementos novamente ao doador. Essa técnica permite, por exemplo, a coleta de plaquetas de um único doador em número suficiente para uma transfusão (em vez de seis ou oito doadores diferentes). Assim, o receptor das plaquetas é exposto a um número menor de doadores ou pode receber plaquetas compatíveis com o HLA de um único doador com quem tenha laços de sangue. Essa técnica também é utilizada para remover células-tronco hematopoéticas da circulação, de forma que possam ser congeladas, armazenadas e utilizadas posteriormente, substituindo a coleta de células-tronco hematopoéticas da medula óssea para um transplante.

que armazena sangue de cordão umbilical e placentário).

Como tanto o sangue quanto a medula óssea são ótimas fontes de

Tipos de TCTH

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

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

células-tronco para o transplante, o termo “transplante de medula óssea (TMO)” tem sido substituído por “transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH)”.

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

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

TCTH e LMA

O TCTH pode ser indicado para a LMA. Sua realização irá depender da idade do paciente, da presença de mau prognóstico e do encontro de doador compatível. A indicação é feita pela equipe que assiste o paciente.

Pacientes Idosos

A LMA ocorre com maior frequência em idades mais avançadas, pois pelo menos metade dos pacientes tem mais de 65 anos de idade quando a doença se manifesta. Nessa faixa etária, outros problemas de ordem médica, inclusive doença cardíaca, pulmonar e diabetes podem estar presentes. A intensidade do

Tratamentos Especiais

Em alguns tipos de leucemia, particularmente o subtipo leucemia monocítica aguda LMA-M4, as células blásticas leucêmicas podem invadir o revestimento da medula espinhal ou cerebral. Quando o revestimento da medula espinhal ou cerebral está envolvido, o tratamento requer quimioterapia administrada no canal da espinha (medula espinhal). Uma punção lombar é um procedimento clínico comumente utilizado, realiza-

O TCTH alogênico, quando realizado, acontece após o paciente atingir remissão completa.

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

tratamento requer doses e frequência individualizadas, levando-se em consideração as características da leucemia, a saúde do paciente e sua tolerância ao tratamento. Em média, pacientes idosos são mais resistentes ao tratamento e esse fator é adicionado à complexidade do controle da doença nesta faixa etária.

do mediante anestesia local ou com sedação, já que uma agulha é inserida no canal da espinha para retirar o líquido cefalorraquidiano, que será examinado para verificação de células leucêmicas. Além disso, são administradas medicações quimioterápicas no líquido, principalmente o metotrexato e a citarabina. Esse procedimento minimiza a invasão líquórica de células leucêmicas, protegendo o sistema nervoso central.

Leucemia Promielocítica Aguda (APL)

A leucemia mielóide aguda tipo M3 é também denominada leucemia promielocítica aguda e a maior parte dos casos apresenta a *translocação*²⁶ t(15;17). Neste subtipo de leucemia, as células que se acumulam na medula óssea podem ser identificadas como promielócitos, o próximo estágio na formação de células sanguíneas após o mieloblasto. Essas células também podem apresentar

Tratamento

A terapia da leucemia promielocítica aguda é baseada no uso do ácido trans-retinóico (ATRA), um agente que induz a diferenciação molecular na maioria dos pacientes que apresentam a morfologia FAB M3 e t(15;17). Derivado da vitamina A, o ácido all-trans-retinóico é administrado com a quimioterapia e pode promover o desenvolvimento de células maduras. Com ele, ocorre a diminuição significativa da concentração de células blásticas leucêmicas na medula óssea, levando frequentemente à remissão. Para que este resultado seja duradouro, a quimioterapia deve ser associada ao tratamento.

Os efeitos colaterais do ATRA

uma anormalidade cromossômica específica, que envolve o cromossomo número 15, normalmente em conjunto com o cromossomo 17, como parte da expressão dessa forma de LMA.

A apresentação clínica deste subtipo de LMA é semelhante às outras leucemias agudas, variando o diagnóstico e o tratamento, surgindo daí a necessidade de maior explanação nesta seção.

são denominados síndrome do “atra-like”, que consiste em febre, edema de membros, pericardite e edema pulmonar, podendo causar insuficiência respiratória, pseudotumor com dor de cabeça aguda e vômitos. O tratamento da síndrome ácido retinóico centra-se na descontinuidade da medicação de início da terapia com dexametasona.

Visto que a maioria dos pacientes alcança a remissão com ATRA, vários experimentos demonstraram os benefícios das combinações de ATRA + quimioterapia (antraciclinas + arabinosil-citosina). As crianças com o t(15;17) respondem igualmente bem ao ATRA. O arsênico pode ter

um papel importante na recaída da APL ou em pacientes que não toleram o uso do ATRA, com taxa de remissão de aproximadamente 85%.

O trióxido de arsênico, assim como o ácido retinóico, pode induzir a remissão da leucemia promielocítica

Efeitos Colaterais do Tratamento

A leucemia mielóide aguda (LMA) reduz a produção de células sanguíneas normais, mas seus níveis são reduzidos ainda mais pelos efeitos colaterais da quimioterapia. A intensidade da quimioterapia necessária para se destruir as células leucêmicas, que resulte na remissão da doença, leva a uma redução na produção de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos (neutrófilos e monócitos) e plaquetas. Como resultado da quimioterapia, o paciente apresenta risco aumentado de apresentar sangramento, devido à plaquetopenia, e infecção, devido à neutropenia. Transfusões de plaquetas e de glóbulos vermelhos são utilizadas como suporte de tratamento, assim como antibióticos são utilizados quando surgem os primeiros sinais de infecção.

Pode ser que o aumento da temperatura ou calafrios sejam os únicos sinais de infecção em um

ca aguda. Esse agente foi aperfeiçoado para uso em pacientes que tenham apresentado *recidiva*²⁷ ou que sejam resistentes ao tratamento. Existem estudos em andamento para se aprender como melhor utilizar estas medicações em associação à quimioterapia.

paciente com número muito baixo de leucócitos no sangue. Tosse, garganta inflamada, urina ou fezes soltas também podem ser sinais de infecção. É importante empenhar todos os esforços para se reduzir o risco de infecção, por meio da lavagem rigorosa das mãos, por parte de visitantes e equipe médica, e do cuidado meticuloso com os locais de inserção do cateter. Além disso, é importante a prevenção de infecção na cavidade oral, principalmente na área das gengivas, local de acúmulo de bactérias.

Os fatores de crescimento de células sanguíneas podem ser utilizados de acordo com a indicação da equipe médica que assiste o paciente e servem para estimular a produção de fagócitos, o que pode reduzir o período de leucopenia (baixa contagem de leucócitos).

A quimioterapia afeta tecidos que possuem alto índice de renovação celular (divisão de células)

²⁶ **Translocação** é a 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.

²⁷ **Recidiva (ou recorrência)** é o retorno (recaída) da doença depois de um período de remissão pós-tratamento.

para manterem-se em funcionamento, como o revestimento da boca, dos intestinos, a pele e os folículos pilosos (cabelo, sobrancelha, cílios). Isso explica porque o paciente em regime de quimioterapia pode apresentar úlceras na boca, diarreia, queda de cabelo e alteração na coloração da pele.

A ocorrência de náusea e vômitos pode ser uma característica penosa da quimioterapia. As cau-

sas para isso podem ser complexas, entretanto, os efeitos são o resultado de ações no tubo digestivo e em centros que comandam os vômitos, localizados no cérebro. Felizmente, medicações hoje utilizadas com grande frequência previnem e aliviam tais sintomas.

Mais informações sobre efeitos colaterais podem ser encontradas no manual *Terapia Medicamentosa*.

Leucemia Refratária e Leucemia Recidivada

A leucemia refratária é a presença de células leucêmicas na medula óssea de alguns pacientes, mesmo após tratamento intensivo.

Além da leucemia refratária, outros pacientes podem apresentar remissão da leucemia após a terapia. Depois de algum tempo, outros pacientes ainda podem apresentar uma volta de células leucêmicas na medula óssea (recidiva). Na intenção de se induzir a remissão em casos de leucemia refratária, podem ser utilizadas diferentes abordagens terapêuticas, tais como medicações não utilizadas no primeiro curso do tratamento, ou então, a realização de transplante de células-tronco hematopoéticas de doadores compatíveis.

Para aqueles pacientes que apresentarem recidiva, a duração da remissão, a idade e os achados

citogenéticos das células leucêmicas são fatores que influenciam a abordagem terapêutica a ser adotada. Medicações semelhantes às inicialmente usadas para tratar a leucemia, medicações diferentes ou o transplante de células-tronco também podem ser utilizados.

Um anticorpo monoclonal (gemtuzumab ozogamicina, v. Tabela 1, pág. 13) foi aprovado para o tratamento de pacientes mais idosos que apresentam recidiva da LMA. Ele se acopla a um potente agente exterminador que tem as células blásticas leucêmicas mielóides como alvo. Esse agente também está sendo estudado em associação a outras medicações para o tratamento dos pacientes com leucemias refratárias ou nas recidivas.

Resistência às Medicações

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

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

Aspectos Sociais e Emocionais

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

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

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

Membros da família ou 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.

Ajudando as crianças a lidar com a LMA

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

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

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

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

A ABRALÉ 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 do Tratamento

Diversas áreas de pesquisa contribuíram para que a proporção de pacientes com LMA que permanecem em remissão durante anos, ou que são curados, aumentasse significativamente nos últimos 30 anos. Em crianças na faixa etária que vai de dois a 10 anos, a expectativa de tratamento curativo é próxima a 40%. Em cada década que se suce-

de de vida, porém, a probabilidade de cura diminui, sendo pouco frequente em pacientes com mais de 60 anos de idade. Como a maioria dos casos ocorre em indivíduos com mais de 50 anos, o desafio de desenvolver programas de tratamento que curem pacientes mais idosos, assim como todos os pacientes mais jovens, deve ser vencido.

Estudos (ou Ensaios) Clínicos

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

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

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

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

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

Oncogenes

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

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

Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas

O uso de células-tronco hematopoéticas do sangue periférico, medula óssea ou cordão umbilical, conforme descrito anteriormente neste manual, pode ser indicado após a remissão ser alcançada, dependendo de fatores como a idade

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

Novas Medicções

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

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

Imunoterapia

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

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

Citocinas

Utilizadas para ajudar na restauração das células sanguíneas

normais durante o tratamento ou para melhorar o sistema imunoló-

gico para atacar a leucemia, as citocinas são elementos químicos que ocorrem naturalmente no organis-

mo, embora também possam ser produzidas por meio de técnicas de biotecnologia.

Terapia Específica para Leucemia

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

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

Doença Residual Mínima

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

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

Glossário de Termos Médicos

Aférese (ou Hemaférese)

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

Anemia

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

Antibióticos

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

Anticorpos

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

Antígenos

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

Apoptose

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

Baço

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

Basófilos

Glóbulos brancos que participam de certas reações alérgicas.

Biópsia de Medula Óssea

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

Blastos

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

Cateter

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 ser 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 saudáveis por células cancerosas ou outras doenças hematológicas.

Hemoglobina

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

Hemograma (ou Contagem de Células Sanguíneas)

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

Hepatomegalia

Aumento de tamanho do fígado.

HLA

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

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

Imunofenotipagem

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

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

Imunofixação

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

Imunoglobulinas

(v. *Gamaglobulinas*)

Infecções Oportunistas

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

Inibidores da Tirosina Quinase

Categoria de medicamentos, entre os quais o mais notável é o mesilato de imatinibe (Glivec®), que bloqueia os efeitos da tirosina quinase mutante, verificados na

leucemia mielóide crônica. Essa abordagem específica é conhecida como terapia molecular, já que a medicação é designada para bloquear as reações de uma proteína específica que são a causa essencial da transformação leucêmica.

Interleucinas

(v. *Citocinas*)

Isótopos Radioativos

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

Lesões Líticas

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

Leucocitose

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

Leucopenia

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

Linfocinas

(v. *Citocinas*)

Linfócitos

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

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

Mutação Somática

Alteração de um gene nas células de um tecido específico, fazendo com que ele se transforme em um gene causador de câncer, ou oncogene. Essa mutação é denominada “somática” para que possa ser distinguida da mutação de células germinativas, que pode ser passada de pai para filho. A maioria dos casos de leucemia, linfoma, mieloma múltiplo e síndrome mielodisplásica é provocada por uma mutação somática de uma célula primitiva da medula óssea ou

linfonodo. Se a mutação for resultante de uma anormalidade cromossômica, como uma translocação, ela pode ser detectada por exame citogenético. Frequentemente, a alteração do gene é sutil e testes mais sensíveis são necessários para que o oncogene seja identificado.

Neutrófilos

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

Neutropenia

Diminuição abaixo do normal do número de neutrófilos.

Oncogene

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

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

Oncologista

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

Pancitopenia

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

Petéquias

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

Plaquetas

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

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

Missão

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

Nossas ações

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

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

- Informações sobre as doenças onco-hematológicas
- Atendimento gratuito pelo 0800-773-9973 e por e-mail abrale@abrale.org.br
- Visitas a hospitais e cadastro nacional de pacientes e equipes de profissionais da saúde

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

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

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

Contribuição voluntária R\$ 10,00 por exemplar

Manuais da ABRALE **Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia**

Coordenação Executiva
Merula A. Steagall
Comitê Médico Científico ABRALE

Comunicação & Marketing
Agatha Hilário
Daniela Talamoni
Díólia de Carvalho
Paulo Furstenau

Capa
Maripê Cabrera, paciente de leucemia mielóide crônica

Foto
Cristina Brito & Bruno Gabrieli

Revisão Médica Científica Geral
Dr. Daniel Tabak
Prof. Dr. Julio César Voltarelli

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.