

Leucemia

Mielóide Crônica



100% de esforço onde houver 1% de chance.

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



100% de esforço onde houver 1% de chance.

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

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

O tema deste manual é a **leucemia mielóide crônica (LMC)**, que distingue-se de outras leucemias pela presença de uma anormalidade genética nas células doentes, denominada cromossomo Philadelphia. A alteração que leva à doença foi descoberta em 1960, por dois médicos americanos que estudavam cromossomos envolvidos nos tumores malignos e recebeu tal nome porque a observação ocorreu na Faculdade de Medicina da Universidade da Pensilvânia, localizada na cidade de Filadélfia (EUA).

Diferentemente da leucemia mielóide aguda (LMA), a LMC permite o desenvolvimento de outras células normais na medula óssea. Esta diferença justifica a progressão menos severa da leucemia no caso da LMC – que corresponde a 4% dos casos de leucemia infantil. As taxas de incidência da doença aumentam com a idade, passando de aproximadamente um caso a cada 1 milhão de crianças nos primeiros dez anos de vida, a um caso em cada 100 mil indivíduos aos 50 anos e, ainda, a um caso em cada 10 mil indivíduos acima de 80 anos.

Revisão:

Dr. Celso Massumoto – Médico do Hospital Sírio Libanês.

Dr. Nelson Hamerschlag – hematologista e responsável pelo Programa de Hematologia e Transplantes de Medula Óssea do Hospital Israelita Albert Einstein / Membro do Comitê Científico da ABRALE.



Leucemia Mielóide Crônica

Condições Normais do Sangue e da Medula Óssea	4
Leucemia	7
Leucemia Mielóide Crônica (LMC)	8
• Causas e Fatores de Risco	9
• Sinais e Sintomas	12
• Diagnóstico	13
Tratamento	14
• Terapia Medicamentosa	14
• Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas	16
• Leucaférese	18
• Transformação Aguda da Fase Crônica da LMC	19
Aspectos Sociais e Emocionais	19
Perspectiva de Tratamento	21
Glossário de Termos Médicos	23

Condições normais do sangue e da medula óssea

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

Os glóbulos vermelhos são células sanguíneas que carregam *hemoglobina*², que se liga ao 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 alcança a idade adulta, a medula óssea é ativa nos ossos das vértebras, quadris, ombros, costelas, esterno e crânio, sendo capaz de produzir novas células sanguíneas, processo chamado de *hematopoese*¹⁰. Um pequeno grupo de células, denominadas *células-tronco hematopoéticas*¹¹, é responsável por produzir todas as células sanguíneas no interior da medula óssea. Estas se desenvolvem em células sanguíneas específicas por um processo denominado *diferenciação*¹² (v. Figura 1).

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

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

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

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

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

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

⁷ **Baço** é um órgão do corpo que se localiza na porção superior esquerda do abdômen, bem abaixo do diafragma. Contém aglomerados de linfócitos (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 **Neutrófilos** são glóbulos brancos que são as principais células fagocitárias (“comedoras” de micróbios) do sangue. Um neutrófilo pode ser polimorfonuclear ou segmentado.

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

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

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

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

Figura 1. Desenvolvimento de Células Sanguíneas e Linfócitos

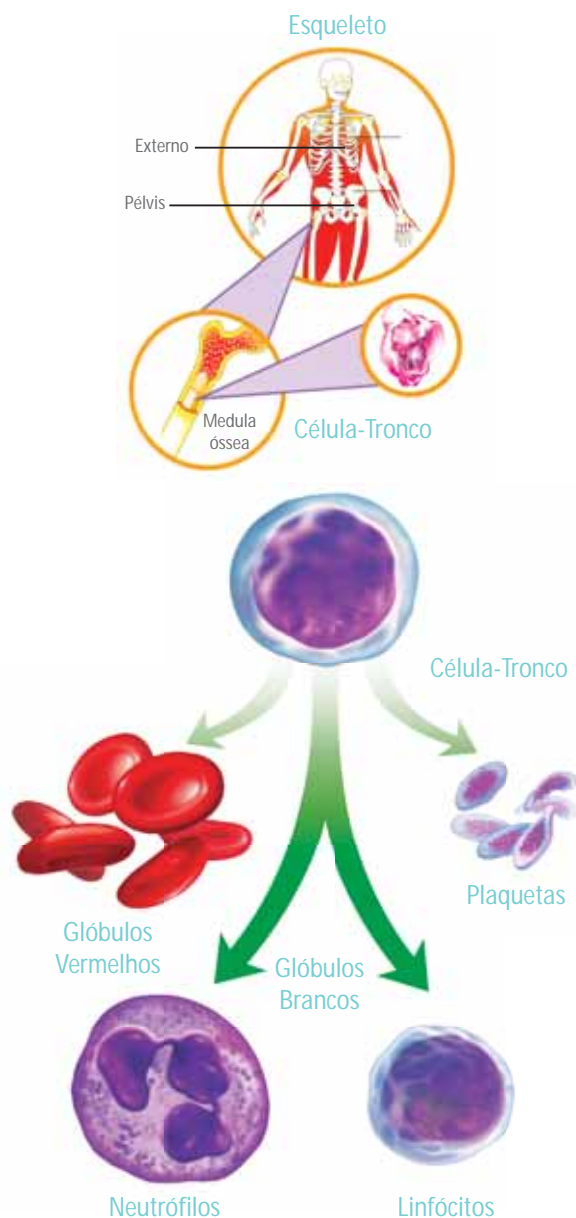


Figura 1. Processo de hematopoese, responsável pelo desenvolvimento de células sanguíneas e linfáticas funcionais a partir de células precursoras.

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

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

Leucemia

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

As leucemias se dividem nas categorias mielóide (ou mielocítica) e

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

A leucemia aguda é uma doença de progressão rápida, que afeta a maior parte das células que não estão formadas, isto é, que ainda não estão completamente diferenciadas e, por isso, não conseguem realizar suas funções normais. As células doentes (denominadas de “blastos”¹³), não possuem qualquer função, multiplicam-se de forma incontrolável e

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.

acumulam-se na medula óssea.

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

A habilidade do diagnóstico

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

Leucemia Mielóide Crônica (LMC)

A leucemia mielóide crônica é uma doença adquirida (não hereditária) que envolve o DNA¹⁴ na medula óssea, não estando presente, portanto, no momento do nascimento.

Ainda não se sabe o que produz essa alteração no DNA de pacientes com esse tipo de leucemia, porém, sabe-se que essa alteração no DNA proporciona uma vantagem às células malignas em termos de crescimento e sobrevivência, isto é, devido à mudança no DNA, as células doentes passam a ter maior sobrevivência que os glóbulos brancos normais, o que gera acúmulo no sangue. Diferentemente da leucemia mielóide aguda (LMA), a leucemia mielóide crônica (LMC) permite o desenvolvimento de outras células normais na medula óssea. Esta distinção entre a LMA e a LMC é importante, pois justifica a progressão menos severa desta última.

A maioria dos casos de leu-

cemia mielóide crônica ocorre em adultos, porém, crianças também podem desenvolver esta doença, que é responsável por aproximadamente 4% dos casos de leucemia infantil. Se forem considerados, os casos da infância até os 20 anos representam aproximadamente 2% de todos os pacientes com LMC. Isto ocorre porque as taxas de incidência da doença aumentam com a idade, passando de aproximadamente um caso a cada 1 milhão de crianças nos primeiros dez anos de vida, a um caso em cada 100 mil indivíduos aos 50 anos e, ainda, a um caso em cada 10 mil indivíduos acima de 80 anos. O comportamento da doença em crianças e adultos é similar, no entanto, o resultado de um transplante de células-tronco hematopoéticas é melhor em indivíduos mais jovens.

Possíveis Causas e Fatores de Risco

A LMC distingue-se de outras leucemias pela presença de uma anormalidade genética nas células doentes, denominada *cromossomo Philadelphia*¹⁵. As alterações, que fazem com que esse cromossomo venha a “causar” a LMC, têm sido estudadas intensivamente. Em 1960, dois médicos que estudavam *cromossomos*¹⁶ em células cancerígenas notaram que um deles, em pacientes com LMC, era mais curto que o mesmo cromossomo em células normais. Eles o denominaram cromossomo Philadelphia, porque o fato foi observado na faculdade de Medicina da Universidade da Pensilvânia.

Os cromossomos das células humanas normais compreendem 22 pares, numerados de 1 a 22, e dois cromossomos sexuais, o que totaliza

46 cromossomos. O cromossomo Philadelphia é frequentemente denominado cromossomo Ph (v. Figura 3).

Estudos estabeleceram que os de número 9 e 22 são anormais, isto é, os segmentos rompidos dos cromossomos das células sanguíneas de pacientes com LMC se intercambiam e a porção destacada do cromossomo 9 se prende à extremidade do 22, e a porção destacada do cromossomo 22 se prende à extremidade do 9. Esse intercâmbio anormal de partes dos cromossomos é denominado “*translocação*”¹⁷ e ocorre somente nas células sanguíneas derivadas dessa célula doente. Entretanto, os cromossomos das células nos outros tecidos são normais.

A ruptura no cromossomo 9 altera um gene conhecido como *ABL*¹⁸

¹⁵ **Cromossomo Ph (Philadelphia)** é a anormalidade do cromossomo do par número 22 nas células da medula óssea de pacientes com leucemia mielóide crônica. Essa anormalidade resulta no encurtamento do braço longo do cromossomo 22. O fato foi observado na Universidade da Pensilvânia, daí o nome de cromossomo Philadelphia (Ph). Desde a sua descoberta, verificou-se que o segmento rompido do cromossomo se fixa (transloca) ao cromossomo 9, na maioria dos casos. Na verdade, parte do cromossomo 9 também se adere (transloca) ao cromossomo 22. Isso é conhecido como translocação balanceada, porque comprimentos praticamente iguais de segmentos dos braços dos cromossomos trocam de posição.

¹⁶ **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.

¹⁷ **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.

¹⁸ **ABL** é o nome dado ao proto-oncogene humano, localizado no cromossomo 9, que sofre mutação pela translocação ocorrida nesse cromossomo, sendo a base da causa da leucemia mielóide crônica. Esse gene normalmente codifica uma proteína, uma enzima denominada tirosina quinase. Nas células dos pacientes com LMC, o gene ABL sofre uma mutação como resultado da translocação e fusão com o gene BCR no cromossomo 22. O gene modificado codifica uma proteína denominada tirosina quinase, que causa uma disfunção severa no controle do crescimento e na sobrevivência das células leucêmicas afetadas. O nome desse gene se baseia no sobrenome (Abelson) do cientista que o descreveu em ratos (v. Cromossomo Philadelphia-Ph).

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

(devido a Abelson, o cientista que o descreveu pela primeira vez). A ruptura no cromossomo 22 altera um gene denominado “BCR”. O gene ABL humano sofre uma *mutação*¹⁹ quando ocorre a ruptura no cromossomo 9; o gene mutante é translocado para o cromossomo 22 e se funde com a porção remanescente do gene BCR. A fusão entre os genes BCR e ABL gera um gene anormal, denomi-

nado BCR-ABL.

Apesar dessas alterações, o gene BCR-ABL pode exercer a sua função, que é a de direcionar a produção de proteína no interior da célula. Na LMC, a proteína produzida pelo gene BCR-ABL é uma enzima anormal denominada *tiro-sina quinase*²⁰. Quando o gene ABL se funde com o gene BCR, o resultado é uma proteína mais alonga-

da que a proteína produzida pelo gene ABL normal. Esta proteína funciona de maneira anormal e leva a uma regulação não funcional do crescimento e da sobrevivência celular. Evidências consideram a proteína anormal, a causa da conversão leucêmica da célula-tronco hematopoética. O gene mutante resulta em uma proteína anormal ou mutante, que é responsável pelo aparecimento da doença

(v. Figuras 3 e 4, págs 11 e 14). Com isso, essa proteína mutante é o alvo de tratamentos medicamentosos específicos (terapia-alvo), que visam bloquear seus efeitos (v. Tratamento, pág. 14).

A causa da ruptura cromossômica não é conhecida em praticamente nenhum dos pacientes com LMC. Em uma pequena proporção dos pacientes, esta ruptura é causada por exposição a doses muito

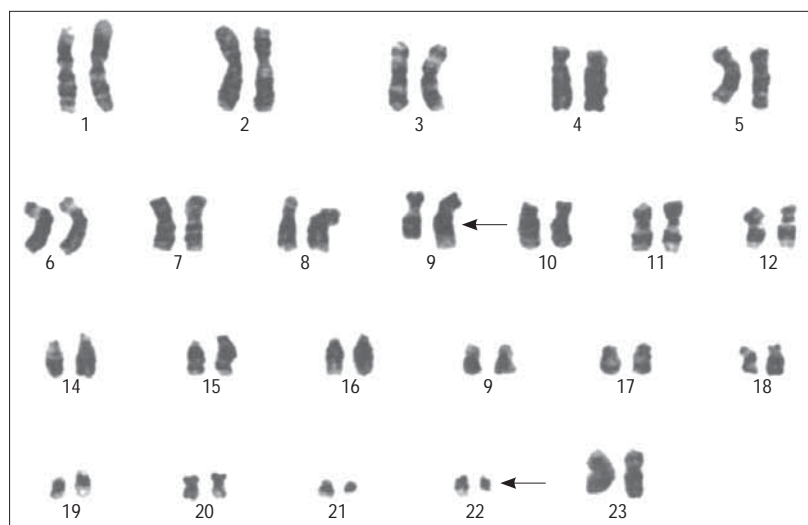
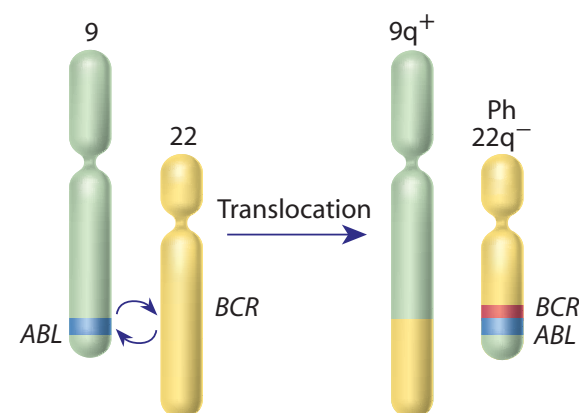


Figura 2. Arranjo de cromossomos de uma célula da medula óssea de um paciente com leucemia mielóide crônica. O número de cromossomos (46) é normal e compreende os 22 pares de cromossomos, conhecidos como autossômicos, e os dois cromossomos sexuais, neste caso, dois cromossomos X. Quanto mais alto for o número do cromossomo, menor o cromossomo é. A seta inferior indica o encurtamento do braço do cromossomo 22 (o cromossomo PH), uma característica das células da medula na leucemia mielóide crônica. A seta superior indica o cromossomo 9, que se apresenta alongado. Essas duas alterações refletem a translocação de material cromossômico entre os cromossomos 9 e 22.

¹⁹ **Mutação** é a alteração de um gene como resultado de uma lesão ao 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. Nos casos de 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. Esses tumores geralmente se encontram amplamente disseminados quando são detectados e envolvem a medula óssea ou os gânglios em muitos locais.

²⁰ **Tirosina quinase** é um 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. Esta enzima anormal provoca uma cascata de efeitos na célula que a transformam em uma célula leucêmica.

Figura 3. Evento Causador da Leucemia em uma Célula-Tronco da Medula Óssea.



- Translocação cromossômica: segmentos dos cromossomos 9 e 22 se rompem e trocam de lugar (translocação).
- Um segmento do gene ABL do cromossomo 9 transloca e se funde com a porção remanescente do gene BCR no cromossomo 22. A translocação do segmento do cromossomo 9 resulta em um gene fusionado denominado BCR-ABL.
- O gene fusionado BCR-ABL direciona a produção de uma proteína anormal (mutante), uma enzima denominada tirosina quinase (v. Figura 4.1, pág. 12).
- Essa proteína enzimática anormal é a principal causa da conversão da célula-tronco hematopoética de normal para leucêmica na medula óssea.

Figura 3.1. Evento Causador da Leucemia em uma Célula-Tronco da Medula Óssea

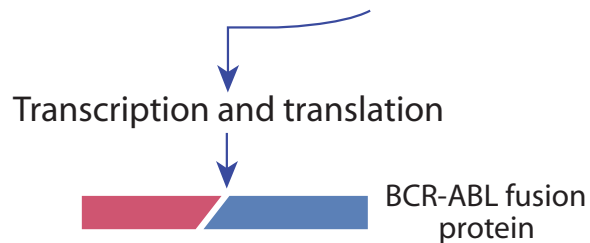


Figura 2.1. Um esquema de gene mutante (oncogene), causado pela translocação entre os genes do cromossomo 9 (ABL) e do cromossomo 22 (BCR), é mostrado na barra horizontal superior. O gene é transcrito no interior da célula em um RNA mensageiro complementar mutante, mostrado na barra do meio. O RNA mensageiro é o modelo para a formação da proteína mutante, a enzima tirosina quinase, mostrada na barra inferior. Esta enzima atua de maneira desordenada, desencadeando sinais celulares que fazem com que a célula-tronco se comporte de maneira desregulada (leucêmica), o que leva à formação de um número elevado de glóbulos brancos de vida muito longa. Isso resulta nas manifestações clínicas da leucemia mielóide crônica, tais como altas contagens de glóbulos brancos. O mesilato de imatinibe se liga à proteína mutante, bloqueando os seus efeitos. Esta ação específica é conhecida como terapia molecular devido à ação específica da medicação sobre a proteína que induz à leucemia (v. Tratamento, pág. 14).

Esse efeito foi especialmente bem estudado em sobreviventes japoneses da bomba atômica, que tiveram seu risco de leucemia aumentado de maneira significativa. Um ligeiro aumento desse risco também se verificou em alguns indivíduos

submetidos a altas doses de radioterapia durante o tratamento de outros cânceres, como o linfoma. A exposição a raio-X para diagnóstico médico ou odontológico não está associada a risco aumentado de leucemia mielóide crônica.

Sinais e Sintomas

A LMC está associada a sintomas que se desenvolvem, em geral, gradualmente. A maioria dos pacientes apresenta certo mal-estar e cansaço fácil, podendo ainda ser notada a falta de fôlego durante atividades físicas. Também podem ocorrer palidez de-

vido à *anemia*²¹; desconforto no lado esquerdo do abdômen, devido ao baço aumentado (esplenomegalia); suor excessivo; perda de peso e intolerância a temperaturas mais altas. A doença é frequentemente descoberta durante exames médicos periódicos.

²¹ **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.

Diagnóstico

Para diagnosticar a doença, as células sanguíneas e da medula óssea devem ser examinadas. A contagem de glóbulos brancos aumenta, chegando com certa frequência a níveis muito altos. O exame em microscópio ótico das células sanguíneas coradas mostra um padrão característico dos glóbulos brancos: uma pequena proporção de células muito imaturas (blastos leucêmicos e promielócitos), e uma grande proporção de glóbulos brancos em processo de maturação e já totalmente maduros (mielócitos e neutrófilos).

Uma amostra de medula óssea (mielograma) deve ser examinada para confirmar os achados sanguíneos e para determinar se anormalidades cromossômicas estão presentes. O exame que determina o número e a anormalidade cromossômica é denominado *citogenética*²². A presença do cromossomo Philadelphia nas células da medula, um cromossomo 22 encurtado, altas contagens de gló-

bulos brancos e outros achados característicos na medula e no sangue confirmam o diagnóstico de leucemia mielóide crônica.

As anormalidades cromossômicas que caracterizam a LMC também podem ser detectadas por outras técnicas. A *reação em cadeia da polimerase (PCR)*²³, um exame muito sensível, pode detectar quantidades muito pequenas da alteração do DNA, causadas pela ruptura cromossômica na leucemia mielóide crônica. A *hibridização in situ por fluorescência*²⁴, frequentemente conhecida como FISH, é outro método de identificação da translocação 9:22, típica da LMC, e utiliza agentes que se ligam ao DNA, em segmentos específicos. Neste procedimento, o cromossomo a ser estudado, ou sequência-alvo, é colocado num recipiente com sondas, que são cromossomos complementares, sintetizados em laboratório, marcados em verde ou vermelho por substância fluorescente. A cor permite

²² **Citogenética** é o processo de análise do número e possíveis alterações dos cromossomos celulares. O profissional que prepara, examina e interpreta o número e o formato dos cromossomos é o citogeneticista. Além das alterações nos cromossomos, os genes específicos afetados também podem ser identificados em alguns casos. Essas descobertas são muito úteis para o diagnóstico de tipos específicos de doenças onco-hematológicas, para determinar abordagens terapêuticas e para o acompanhamento da resposta ao tratamento.

²³ **Reação em cadeia da polimerase (PCR)** é a 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.

²⁴ **Hibridização in situ por fluorescência** é a técnica que identifica anormalidades cromossômicas em seu local de origem. São examinados genes em cromossomos em sua posição natural, com a vantagem de que esta abordagem pode ser utilizada tanto em células do sangue como da medula óssea, não sendo necessário que a célula esteja em uma fase específica do processo de divisão celular, como é exigido nos testes clássicos para detecção de anormalidades cromossômicas. Como as células sanguíneas podem ser obtidas por procedimentos rotineiros, o procedimento de amostragem é simples para o paciente. A técnica utiliza agentes que se ligam ao DNA, em segmentos específicos. O cromossomo a ser estudado é colocado num recipiente com sondas, que são cromossomos complementares específicos para as anormalidades a serem estudadas. As sondas são sintetizadas em laboratório e marcadas, em verde ou vermelho, por uma substância fluorescente. A cor permite identificar o cromossomo onde elas se encontram. Por exemplo, em pacientes com suspeita de leucemia mielóide crônica, uma sonda é visualizada com fluorescência em vermelho no segmento do gene ABL que se transloca do cromossomo 9 para o cromossomo 22; uma segunda sonda é visualizada com fluorescência em verde no gene BCR no cromossomo 22 ao qual o gene ABL se fundiu. Esta técnica pode ser utilizada para diagnosticar a LMC e para acompanhar os efeitos da terapia.

identificar o cromossomo onde elas se encontram. Assim, os segmentos translocados dos cromossomos 9 e 22

podem ser visualizados em sua posição anormal nos cromossomos 22. Este método é ilustrado na Figura 5.

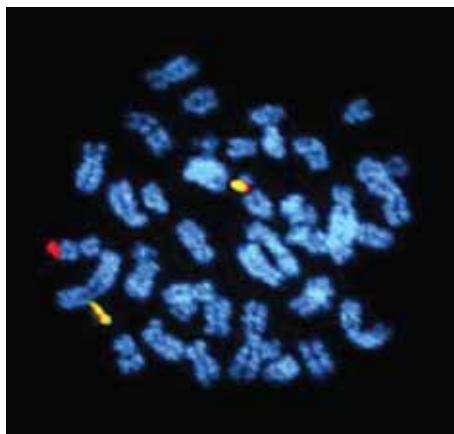


Figura 4. Hibridização in situ por fluorescência, ou FISH, para identificar o gene fundido BCR-ABL na leucemia mielóide crônica. Esta figura ilustra os núcleos de duas células coradas com uma sonda específica para os genes ABL (fluorescência em vermelho) e BCR (fluorescência em verde). A) Na figura à esquerda, o núcleo de uma célula sanguínea normal contém dois pontos vermelhos e dois pontos verdes. Os pontos vermelhos identificam os dois genes ABL em dois cromossomos normais 9 e os dois pontos verdes identificam o gene BCR em dois cromossomos normais número 22. B) Na figura à direita, o núcleo de uma célula sanguínea de um paciente com leucemia mielóide crônica apresenta um ponto vermelho e um verde nos cromossomos normais números 9 e 22, respectivamente. O ponto alaranjado é o resultado da fusão do ABL com o BCR no cromossomo 22. A superposição do vermelho e do verde transmite a cor laranja. Este teste é muito útil no acompanhamento do aparecimento e do desaparecimento das células da leucemia mielóide crônica após o tratamento.

Tratamento

Terapia Medicamentosa

As células da maioria dos pacientes com leucemia mielóide crônica contêm o cromossomo Ph e praticamente todos os diagnósticos são feitos durante a fase crônica da doença. O objetivo do tratamento da LMC

cromossomo Ph-positiva é a eliminação das células que contêm o cromossomo Ph e *remissão*²⁵ completa.

A fase crônica da doença geralmente pode ser controlada com a utilização de certas medicações, al-

gumas delas listadas na Tabela 1. O interferon-alfa foi a primeira utilizada no tratamento da LMC.

Em 2000, o FDA (Food and Drugs Administration) aprovou o mesilato de imatinibe (Glivec®) para utilização em pacientes portadores de LMC. Esse medicamento tem se mostrado bastante efetivo nesses casos e, desde junho de 2008, é a medicação de primeira linha no tratamento para pacientes

portadores de LMC cromossomo Ph +, acima de 16 anos de idade.

Os pacientes tratados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) recebem a medicação pela lista de medicamentos excepcionais.

Estudos indicam que pacientes em tratamento com o mesilato de imatinibe apresentam 80% de possibilidade de alcançar remissão completa, sendo seu uso indicado por pelo menos cinco anos.

Tabela 1. Algumas Medicações Utilizadas no Tratamento da Fase Crônica da Leucemia Mielóide Crônica

Mesilato de imatinibe (Glivec®) Interferon-alfa (Roferon-A®, Intron-A®) Hidroxiuréia (Hydrea®)	Citarabina (Aracytin®) Bussulfano (Myleran®)
--	---

O mesilato de imatinibe é administrado via oral, bem tolerado por indivíduos mais idosos com LMC e apresenta menor incidência de efeitos colaterais graves. A LMC tem sido tradicionalmente tratada com medicação única e, na sua fase crônica, o tratamento faz com que as contagens de células sanguíneas retornem ao normal, mantendo-as nesse nível, ou próximas a ele, por períodos prolongados. Além disso, o baço volta ao tamanho normal, as infecções e sangramentos anormais tornam-se pouco comuns e os pacientes podem retomar as suas atividades diárias normais.

No entanto, controles periódicos de contagem de células sanguíneas, análises citogenéticas do sangue e/

ou da medula óssea são necessários.

O uso do interferon está associado a efeitos colaterais semelhantes aos da gripe, como febre, dor muscular e fraqueza. Em alguns pacientes, a fadiga prolongada e perda de peso podem requerer a redução das doses administradas. Queda de cabelo, diarreia, depressão, ulceração da mucosa bucal e problemas cardíacos são efeitos colaterais ocasionais e podem requerer alterações da abordagem terapêutica.

O mesilato de imatinibe provoca alguns efeitos colaterais, a maioria dos quais pode ser controlada sem necessidade de interrupção da terapia. Esses efeitos incluem retenção de líquidos, náusea e vômitos, dores musculares, diarreia e erupções

²⁵ **Remissão** é o desaparecimento completo de uma doença, como resultado do tratamento. A remissão pode ser completa (não há mais qualquer evidência da doença) ou parcial (o tratamento provoca uma melhora acentuada, porém, ainda há evidências residuais da doença).

da pele. Vários outros inibidores da tirosina quinase vêm sendo desenvolvidos – dasatinibe (Sprycel®) e nilotinibe – e estão indicados àqueles pacientes que não respondem ao Gli-

vec, ou então, quando ocorre *recidiva*²⁶ citogenética da doença.

Consulte também o manual *Terapia Medicamentosa*.

Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH)

O transplante de células-tronco hematopoéticas é uma técnica desenvolvida para restaurar a medula óssea gravemente lesada de um paciente. A fonte do transplante costumava ser a medula óssea de um doador saudável que apresentasse o mesmo tipo de *HLA*²⁷ (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 Na-

cional 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 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*²⁸.

As células-tronco também circu-

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

nacional que armazena sangue de cordão umbilical e placentário).

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

Tipos de TCTH

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

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

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

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

²⁶ **Recidiva (ou recorrência)** é o retorno (recaída) da doença depois de um período de remissão pós-tratamento (controle da doença).

²⁷ **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).

²⁸ **Aférese (hemaférese)** é o processo de remoção de certos componentes do sangue de um doador, restituindo-lhe os componentes não necessários. Esse procedimento funciona pela circulação contínua do sangue do doador através de uma máquina que separa as células desejadas (por exemplo, células-tronco hematopoéticas), retornando os demais elementos novamente ao doador. Essa técnica permite, por exemplo, a coleta de plaquetas de um único doador em número suficiente para uma transfusão (em vez de seis ou oito doadores diferentes). Assim, o receptor das plaquetas é exposto a um número menor de doadores ou pode receber plaquetas compatíveis com o HLA de um único doador com quem tenha laços de sangue. Essa técnica também é utilizada para remover células-tronco hematopoéticas da circulação, de forma que possam ser congeladas, armazenadas e utilizadas posteriormente, substituindo a coleta de células-tronco hematopoéticas da medula óssea para transplante.

TCTH e LMC

Na era do imatinibe não há indicação de transplante de células-tronco hematopoéticas para LMC em primeira fase crônica, exceto os pacientes pediátricos, porque não há até o momento um consenso para o uso do imatinibe como primeira linha. Quando não há possibilidade de indicar o uso do imatinibe, o TCTH está indicado em primeira linha de tratamento. Devemos procurar, sempre, um doador HLA compatível aparentado.

Quando não se consegue uma remissão hematológica completa (RHC) nos seis primeiros meses de tratamento, o que é uma condição rara, acontecendo 2% a 4% dos pacientes em uso do imatinibe, deve-se investigar a presença de mutações, realizar citogenética tradicional e, quando possível, FISH. Esta é uma situação em que o TCTH pode ser indicado, tanto com doador relacionado como não relacionado.

Leucaférese

Alguns pacientes podem apresentar aumentos extraordinários na contagem de glóbulos brancos, o que pode comprometer o fluxo sanguíneo para o cérebro, pulmões, olhos e outros locais. O tratamento inicial pode ser feito por meio da remoção de glóbulos brancos, feita em um aparelho similar ao aparelho de diálise. Este

Quando ocorre falha na remissão citogenética completa em 18 meses, deve-se realizar análise das mutações. Na ausência destas, continua-se o tratamento com imatinibe, aumentando a dose da medicação. Com presença de mutação, sendo esta sensível a uma droga de segunda geração de inibidor da tirosina quinase, este é o tratamento de escolha. Quando esta mutação é resistente aos inibidores da tirosina quinase e o paciente tem doador HLA compatível, relacionado ou não relacionado, o TCTH está indicado.

Na progressão para fase acelerada ou crise blástica, deve-se sempre tentar uma segunda fase crônica. Tão logo se tenha alcançado esta, é realizado o TCTH.

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

processo é chamado de leucaférese, pois “leuco” é a palavra grega que significa branco, de glóbulos brancos, e “aférese” é a palavra grega que significa “remoção”.

A hidroxiuréia, uma medicação que pode diminuir o número de glóbulos brancos, também é frequentemente utilizada. Após

a diminuição do número de glóbulos brancos, a terapia medica-

mentosa específica com Glivec ou interferon-alfa pode ser iniciada.

Transformação Aguda da Fase Crônica da LMC

Na maioria dos pacientes com LMC, a fase crônica da doença se transforma, depois de algum tempo, em uma fase mais difícil de ser controlada e, conseqüentemente, mais problemática para o paciente. Nesta segunda fase, denominada “fase acelerada”, aumenta o número de glóbulos brancos e células imaturas, ou blastos, na corrente sanguínea. Após a fase acelerada, ocorre a fase “blástica”, transformação semelhante à leucemia aguda, onde os blastos imaturos ou leucêmicos dominam a medula óssea e o sangue. Esta

fase é, geralmente, resistente à quimioterapia²⁹ e, por essa razão, o tratamento deve ser mais agressivo, com medicações semelhantes às utilizadas no tratamento da leucemia aguda. O transplante de células-tronco hematopoéticas é outra opção nesta fase. Mesmo com menos sucesso, pode levar à remissão em alguns pacientes, ao passo que outros podem alcançar a remissão com o uso do mesilato de imatinibe, permitindo fazer o TCTH em condições mais favoráveis e, segundo se espera, com melhores resultados.

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

²⁹ **Quimioterapia** é o uso de substâncias químicas (medicamentos) para eliminar células malignas. Embora inúmeras medicações tenham sido desenvolvidas com esse objetivo, a maioria atua causando danos ao DNA das células que, por causa disso, não conseguem crescer ou sobreviver. Para uma quimioterapia bem-sucedida, as células malignas devem ser, pelo menos, ligeiramente mais sensíveis às medicações que as células normais. Como as células da medula óssea, do trato intestinal, da pele e dos folículos de cabelo são mais sensíveis a esses medicamentos, efeitos colaterais nesses órgãos, como feridas na boca e queda temporária de cabelo, por exemplo, são comuns na quimioterapia. Outro efeito habitual é a redução na produção de células sanguíneas.

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 respeito da quimioterapia e de métodos alternativos de tratamento. Médicos e equipe de saúde devem conversar abertamente e de forma clara com o paciente que assistem, esclarecendo suas dúvidas. Profissionais de saúde como psicólogos ou psico-onco-

logistas, 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 LMC

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 LMC precisam enfrentar a falta da escola, o distanciamento de ami-

gos e de suas atividades favoritas e muitas outras transformações que geram incerteza e insegurança. Além disso, podem ficar ressentidas com os médicos e enfermeiros, por entenderem que a equipe do hospital ou da clínica só aparece para lhe causar dor e incômodos, e com os pais, por imaginar que eles deixaram que a doença tomasse conta e ainda permitem que sejam realizados os exames e tratamentos que as incomodam.

Diante dessa situação, a melhor forma de ajudar as crianças a se sentirem melhor em relação às mudanças em suas vidas é responder

às suas dúvidas e permitir que elas retornem à rotina habitual logo que possível. Esse retorno traz segurança e a certeza de que a doença foi um episódio que poderá ser superado.

É bom lembrar que irmãos e irmãs de crianças com LMC 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 bra-

vos por não receberem mais a mesma atenção por parte de seus pais.

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

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

Perspectivas de Tratamento

Aproximadamente 7% dos pacientes perdem a resposta ao imatinibe e efetivamente progridem para a fase acelerada ou blástica da doença. Uma segunda geração de medicamentos, como o dasatinibe (Sprycel®), poderá reduzir a probabilidade dos pacientes progredirem para a fase acelerada ou blástica a um percentual esperado de 1% ou menos após cinco anos.

Adicionalmente, há um número de pacientes que apresenta recidiva (retorno de PCR positivo para BCR-ABL) na fase crônica da doença, o que significa que o ima-

tinibe não está mais funcionando para esse grupo. Há, também, pacientes que nunca apresentam resposta adequada ao imatinibe. Pode-se estimar que aproximadamente 15% dos pacientes tratados com esta droga não alcançam resposta citogenética maior dentro dos 12 primeiros meses de terapia. Além disso, há pacientes (4% a 5% deles), que têm intolerância severa ao imatinibe e que poderiam se beneficiar de algum outro inibidor da tirosina-quinase.

Então, é importante que os pacientes com LMC se certifiquem de

que sua doença esteja sendo monitorada adequadamente. Assim, se os pacientes assumirem essa questão para si e encorajarem seus médicos a se certificarem de que estão sendo adequadamente monitorados, espera-se que a probabilidade de que os pacientes tenham respostas profundas e duráveis será maximizada. Em outras palavras, para um paciente que não está respondendo adequadamente deve ser considerada uma forma alternativa de terapia, como a realizada com o dasatinibe ou nilotinibe.

Uma característica desses inibidores de tirosina quinase de segunda geração é que todos são promissores, em parte porque têm maior atividade contra BCR-ABL e, também, porque parecem ser muito

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

efetivos em lidar com a maioria das mutações que causam resistência ao imatinibe. Há uma mutação importante, denominada mutação T315I, que é altamente resistente a todas as drogas de segunda geração.

Uma outra droga que está passando por avaliação em pesquisa clínica para LMC resistente e intolerante ao imatinibe é chamada bosutinibe, também conhecida como SKI606. Esta droga, como as outras duas, é mais eficaz em inibir BCR-ABL que o imatinibe. E, como as outras duas drogas, ela também não tem nem promete ter atividade significativa para visar o BCR-ABL contendo mutação T315I.

Desempenhando papel fundamental na evolução do tratamento da LMC estão os estudos clínicos.

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.

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 Íliaca

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

Cromossomos

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

Seu arranjo sistemático, dos 46 cromossomos humanos de uma célula em 23

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

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

Culturas

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

Depressão da Medula Óssea

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

Desidrogenase Láctica (LDH)

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

Diferenciação

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

DNA

Ácido desoxirribonucléico, é a carga genética do indivíduo.

Eosinófilos

Glóbulos brancos que participam de certas reações alérgicas e auxiliam na

defesa contra algumas infecções parasitárias.

Eritropoetina

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

Estudos (ou Ensaios) Clínicos

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

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

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

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

Fagócitos

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

Fatores de Crescimento

(v. *verbete Citocinas*)

Fator “Estimulador de Colônia”

(v. *verbete Citocinas*)

Fosfatase Alcalina dos Leucócitos (FAL)

Enzima dos glóbulos brancos que tem sua atividade diminuída de maneira

marcante em pacientes com leucemia mielóide crônica. Tem sido pouco utilizada em testes laboratoriais para distinguir a causa do aumento da contagem dos glóbulos brancos: se esse aumento está associado à LMC ou a outras causas.

Gamaglobulinas

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

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

Glóbulos Brancos (ou Leucócitos)

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

Glóbulos Vermelhos (ou Hemácias ou Eritrócitos)

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

Granulócitos

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

Granulocitose

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

Hematócrito

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

Hematologista

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

Hematopoese

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

Hemoglobina

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

Hemograma (ou Contagem de Células Sanguíneas)

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

Hepatomegalia

Aumento de tamanho do fígado.

HLA

Antígeno leucocitário humano (do inglês *Human Leukocyte Antigen*). Essas proteínas se encontram na superfície da maioria das células e tecidos e fazem com que cada indivíduo tenha um tipo característico de tecido. O teste de antígenos HLA é conhecido como “tipagem do tecido”. Há quatro grupos principais de antígenos HLA: A, B, C e D. O grupo D é dividido em DR, DP e DQ. Em um teste de compatibilidade, os seis grupos de antígenos (A, B, C, DR, DP e DQ) do doador e do receptor são comparados. Estas proteínas na superfície das células atuam como antígenos quando doadas (transplantadas) a outro indivíduo, por exemplo, o receptor de células-tronco. Se os antígenos presentes nas células doadoras forem idênticos

(gêmeos idênticos) ou muito similares (irmãos com HLA compatível), o transplante terá maiores possibilidades de sucesso. Além disso, as células do corpo do receptor terão menor possibilidade de serem atacadas pelas células do doador (doença do enxerto versus hospedeiro).

Imunofenotipagem

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

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

Imunofixação

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

Imunoglobulinas

(v. *Gamaglobulinas*)

Infecções Oportunistas

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

Inibidores da Tirosina Quinase

Categoria de medicamentos, entre os quais o mais notável é o imatinibe (Glivec®), que bloqueia os efeitos da tirosina quinase mutante, verificados na leucemia mieloide 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, conseqüentemente, interrompendo o sangramento.

Punção Aspirativa de Medula Óssea

(V. Mielograma)

Púrpura

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

Quimioterapia

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

Radioterapia

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

Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)

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

Recidiva (ou Recorrência)

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

Remissão

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

Resistência a Múltiplas Medicações

Característica das células que faz com que elas resistam simultaneamente ao efeito de várias classes de medicamentos. Há diversas formas de resistência a múltiplas medicações, determinadas pelos genes que controlam a resposta celular a substâncias químicas. O primeiro mecanismo celular identificado de resistência a múltiplas medicações relaciona-se à capacidade de

bombeamento de várias medicações para o exterior da célula. Uma bomba na parede celular ejeta rapidamente as medicações para fora da célula, impedindo-as de atingir uma concentração tóxica. Nas células, a resistência a medicamentos pode estar relacionada à expressão dos genes que controlam a formação de grandes quantidades da proteína, impedindo-as de exercer efeito nas células malignas.

Resistência ao Tratamento

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

Ressonância Magnética

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

Sarcoma Granulocítico

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

Sistema Imunológico

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

Terapia Molecular

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

Tirosina Quinase

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

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
Kaíque Ramos, paciente de leucemia mielóide crônica

Foto
Cristina Brito & Bruno Gabrieli

Revisão Médica Científica Geral
Dr. Celso Massumoto
Dr. Nelson Hamerschlak

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.