

# Os Linfomas

## Linfoma de Hodgkin e Linfoma Não-Hodgkin



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 **o linfoma de Hodgkin e linfoma de Não-Hodgkin**, duas categorias de linfomas, cânceres que geralmente têm início nos linfonodos (gânglios) ou em aglomerados de tecidos linfáticos, em órgãos como o estômago e os intestinos. Em alguns casos, os linfomas podem envolver a medula óssea e o sangue, ou então, se disseminam para outros órgãos.

A incidência do linfoma não-Hodgkin aumenta com a idade: cerca de quatro casos a cada 100 mil indivíduos ocorrem aos 20 anos de idade. A taxa de incidência aumenta dez vezes, passando para 40 casos a cada 100 mil indivíduos na faixa etária dos 60 anos. Já o linfoma de Hodgkin ocorre em uma relação de cinco a seis casos a cada 100 mil indivíduos com idades em torno dos 20 anos. Este índice cai para menos da metade na meia idade e aumenta em indivíduos mais idosos.

Entre as novidades no tratamento dos linfomas, estão as vacinas que estão sendo estudadas que estimulam o sistema imunológico a atacar células residuais do linfoma e a impedi-las de causar uma recidiva.

#### Revisão:

**Jacques Tabacof** – Hematologista e Oncologista Clínico do Programa de Oncologia do Hospital Israelita Albert Einstein / Coordenador da Área de Linfomas do Centro Paulista de Oncologia (CPO), São Paulo (SP).



## Os Linfomas Linfoma de Hodgkin e Linfoma Não-Hodgkin

Condições Normais do Sangue e da Medula Óssea	4
Sistema Linfático	7
Os Linfomas	8
• Possíveis Causas e Fatores de Risco	10
Linfoma de Hodgkin	11
• Sinais e Sintomas	12
• Diagnóstico	12
• Estadiamento	13
• Tratamento	14
• Resultados	16
Linfoma Não-Hodgkin	16
• Sinais e Sintomas	16
• Diagnóstico	17
• Estadiamento	18
• Fatores que Influenciam o Tratamento	18
• Tratamento	21
Efeitos Colaterais do Tratamento – Linfoma de Hodgkin e Linfoma Não-Hodgkin	28
Aspectos Sociais e Emocionais	31
Perspetivas do Tratamento	33
Glossário de Termos Médicos	35

# Condições Normais do Sangue e da Medula Óssea

O sangue é composto por plasma e células suspensas no plasma, que, por sua vez, também é formado por água, na qual se dissolvem vários elementos químicos: proteínas (ex.: albumina), hormônios (ex.: hormônio da tireóide), minerais (ex.: ferro), vitaminas (ex.: ácido fólico) e *anticorpos*<sup>1</sup>, inclusive aqueles que desenvolvemos a partir da vacinação (ex: anticorpos ao vírus da poliomielite). As células presentes no sangue incluem os glóbulos vermelhos, os glóbulos brancos e as plaquetas.

Os glóbulos vermelhos são células sanguíneas que carregam *hemoglobina*<sup>2</sup>, que se liga ao oxigênio e o transporta aos tecidos do

corpo. Também conhecidos como hemácias ou eritrócitos, os glóbulos vermelhos constituem em torno de 45% do volume do sangue em indivíduos saudáveis.

Os glóbulos brancos (ou leucócitos) são também denominados *fagócitos*<sup>3</sup>, ou células “comedoras” por “ingerirem” bactérias ou fungos, ajudando a destruí-los. Assim, eles saem do sangue e vão para os tecidos, local em que ingerem bactérias ou fungos invasores, auxiliando na cura de infecções. Os *eosinófilos*<sup>4</sup> e os *basófilos*<sup>5</sup> são subtipos de glóbulos brancos que participam da resposta a processos alérgicos. Já os *linfócitos*<sup>6</sup>, outro tipo de glóbulos brancos, se encontram nos gânglios linfáticos,

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

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

A medula óssea é um tecido esponjoso que ocupa a cavidade central do osso, onde ocorre o desenvolvimento de células maduras que circulam no sangue. Todos os ossos apresentam me-

dula ativa ao nascimento. Entretanto, quando a pessoa alcança a idade adulta, a medula óssea é ativa nos ossos das vértebras, quadris, ombros, costelas, do peito (esterno) e do crânio, sendo capaz de produzir novas células sanguíneas, processo chamado de *hematopoese*<sup>10</sup>. Um pequeno grupo de células, denominadas “*células-tronco hematopoéticas*”<sup>11</sup>, é responsável por produzir todas as células sanguíneas no interior da medula óssea e se desenvolve em células sanguíneas específicas por um processo denominado *diferenciação*<sup>12</sup> (v. Figura 1, pág. 6).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Figura 1. Desenvolvimento de Células Sanguíneas e Linfócitos

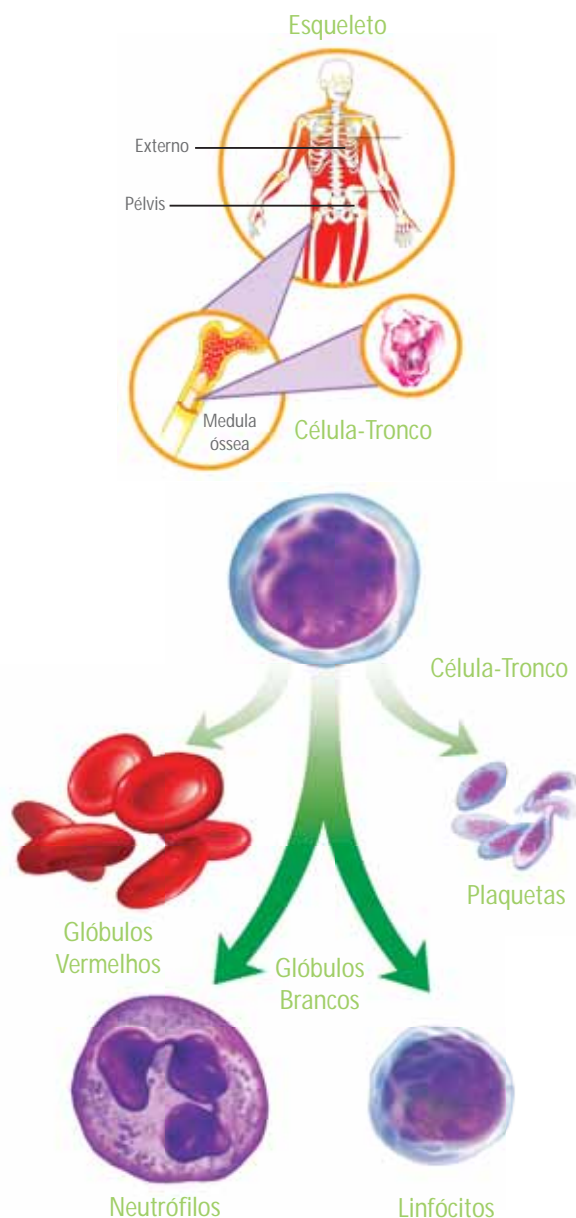


Figura 1. Processo de hematopoese, responsável pelo desenvolvimento de células sanguíneas e linfáticas funcionais a partir de células precursoras.

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

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

## Sistema Linfático

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

Existem três tipos de linfócitos: os linfócitos B, que produzem anticorpos em resposta a antígenos<sup>12</sup> externos e estão presentes na medula óssea, local importante para a sua função; os linfócitos T, que possuem várias funções, dentre elas a de auxiliar os linfócitos B na produ-

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

<sup>12</sup> Antígenos são qualquer parte de uma molécula capaz de ser reconhecida pelo sistema imunológico como estranha ao organismo, que responde pela produção de anticorpos que se ligam ao antígeno.

## Os Linfomas

Linfomas são cânceres que se iniciam a partir da transformação maligna de um linfócito no sistema linfático. O prefixo “linfo” indica sua origem a partir da transformação maligna de um linfócito e o sufixo “oma” é derivado da palavra grega que significa “tumor”.

Os linfomas resultam de um dano ao DNA<sup>14</sup> de um linfócito, ocorrido após o nascimento, representando, portanto, uma doença adquirida e não hereditária. Essa alteração ou mutação<sup>15</sup> do DNA do linfócito, que leva a uma transformação maligna, resulta no crescimento descontrolado e excessivo do linfócito, e o acúmulo dessas células em divisão resulta em

massas tumorais nos *linfonodos*<sup>16</sup> e em outros locais.

Os linfomas geralmente têm início nos linfonodos ou em aglomerados de tecidos linfáticos, em órgãos como o estômago e os intestinos. Em alguns casos, os linfomas podem envolver a medula óssea e o sangue, ou então, se disseminam para outros órgãos.

Os linfomas são divididos em duas categorias principais: os linfomas de Hodgkin e todos os outros linfomas, denominados linfomas não-Hodgkin.

Cabe lembrar que as leucemias linfóides agudas se originam na medula óssea e no sangue, mas podem envolver também os gânglios linfáticos.

Tabela 1. Alguns Elementos do Sistema Linfático

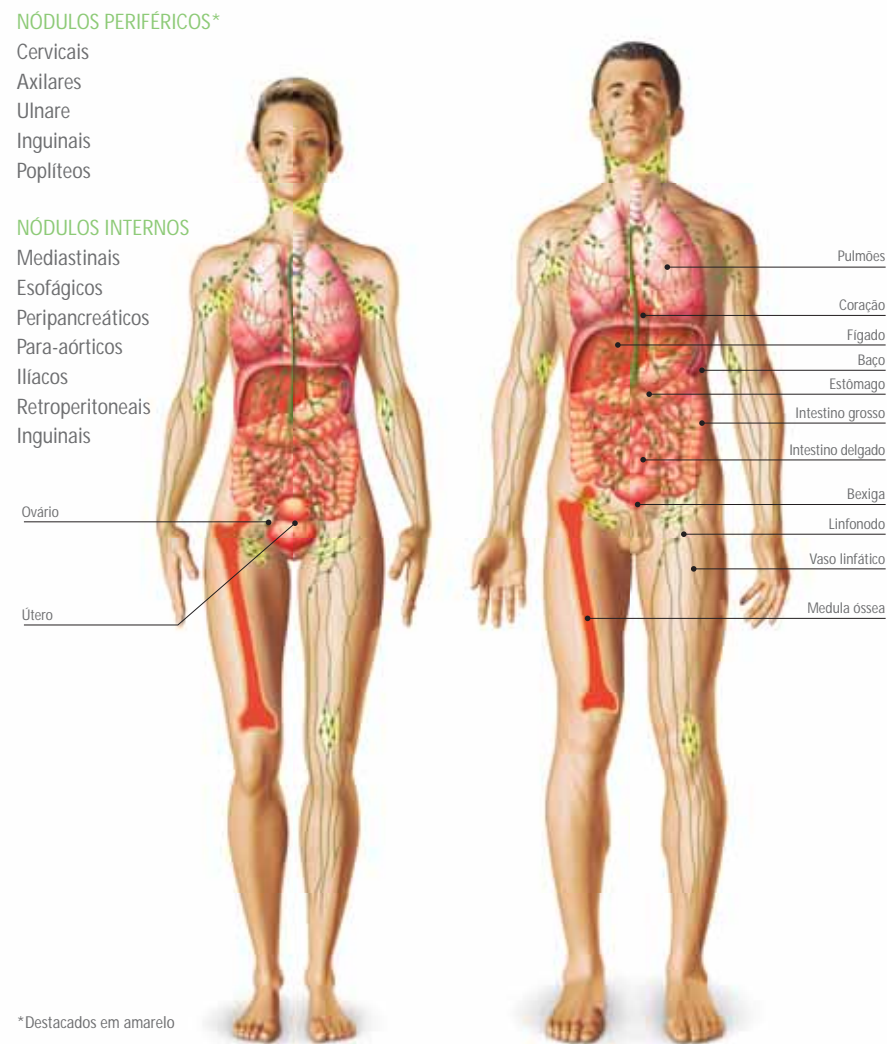
Linfonodos	grupos linfáticos	células
amígdalas e adenóides	intestinais	plasmáticas
baço	vasos linfáticos	células NK (Natural Killer)
medula óssea	linfócitos T	linfocinas
	linfócitos B	

<sup>14</sup> DNA (ácido desoxirribonucleico) é a carga genética do indivíduo.

<sup>15</sup> 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 um tecido específico e podem resultar no crescimento da célula desse tecido, transformando-se em um tumor. Na leucemia, linfoma ou mieloma, uma célula primitiva da medula 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 ou os gânglios em muitos locais.

<sup>16</sup> Linfonodos (ou gânglios ou nódulos linfáticos) são pequenas estruturas, do tamanho de grãos de feijão, que contêm grande número de linfócitos e se conectam uns aos outros através de pequenos canais, denominados vasos linfáticos. Os gânglios se encontram distribuídos ao longo do corpo. Em pacientes com linfoma de Hodgkin e alguns tipos de leucemia linfóide, os linfócitos malignos crescem e se expandem nos gânglios, que podem se apresentar aumentados e serem visualizados, palpados pelo médico ou medidos por tomografia computadorizada ou ressonância magnética, dependendo do grau do aumento e da localização.

Figura 2. Localização dos Linfonodos no Corpo Humano



\*Destacados em amarelo

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

## Possíveis Causas e Fatores de Risco

A incidência anual de linfomas praticamente dobrou nos últimos 35 anos. Não se sabe ao certo quais são as razões para esse aumento. O que se sabe é que esse aumento foi verificado antes da introdução e disseminação do vírus da imunodeficiência na população humana. Desde meados dos anos 80, a incidência do linfoma em indivíduos infectados pelo *vírus da imunodeficiência humana*<sup>17</sup> (HIV), que é 50 a 100 vezes maior que a taxa de incidência esperada em indivíduos não infectados, contribuiu pouco para o aumento de incidência do linfoma. Embora a causa principal do aumento da incidência do linfoma continue desconhecida, verifica-se um aumento aparente em comunidades predominantemente agrícolas. Nesse sentido, estudos associam componentes específicos de herbicidas e pesticidas à ocorrência do linfoma, porém, em termos quantitativos, a contribuição de tais agentes para o aumento da taxa de incidência ainda não foi definida.

A exposição a agentes infec-

ciosos, tanto vírus como bactérias, pode ser relacionada ao desenvolvimento do linfoma. Em certas regiões geográficas, a infecção pelo vírus Epstein-Barr pode provocar alguns tipos de linfoma, como o *linfoma de Burkitt*<sup>18</sup> africano. Mesmo nesses casos de linfoma, a transformação maligna que leva ao câncer é resultado de uma alteração do DNA. O vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV) é associado a um tipo de linfoma de células T em certas regiões do sul do Japão, Caribe, América do Sul e África. A bactéria *Helicobacter pylori*, que leva a úlceras no estômago, pode estar associada ao desenvolvimento de linfoma na parede estomacal.

A causa do linfoma de Hodgkin também é incerta. Muitos estudos têm sugerido possíveis relações com o ambiente, principalmente associadas ao trabalho, porém, apresentam resultados ambíguos. O vírus Epstein-Barr está associado a aproximadamente um terço dos casos da doença. No entanto, ainda não foi estabelecido de ma-

neira conclusiva como causa direta do desenvolvimento do linfoma de Hodgkin. Indivíduos infectados pelo HTLV e pelo HIV também apresentam maiores probabilidades de desenvolver o linfoma de Hodgkin. A maioria dos casos da doença ocorre em indivíduos sem fatores de risco identificáveis, e a maioria das pessoas com supostos fatores de risco nunca contraíram a doença.

A incidência do linfoma não-Hodgkin aumenta com a idade: cerca de quatro casos a cada 100 mil indivíduos ocorrem aos 20 anos de idade. A taxa de incidência aumenta dez vezes, passando para 40 casos a

cada 100 mil indivíduos na faixa etária dos 60 anos, e mais de 20 vezes, chegando a 80 casos por 100 mil indivíduos após os 75 anos de idade.

O linfoma de Hodgkin apresenta um padrão de risco diferente. A incidência é de cinco a seis casos a cada 100 mil indivíduos com idades em torno dos 20 anos. Este índice cai para menos da metade na meia idade e aumenta em indivíduos mais idosos. O padrão de incidência da doença também difere entre grupos étnicos, ao ocorrer mais frequentemente em indivíduos mais jovens (de 10 a 40 anos), de descendência europeia, do que naqueles de descendência africana, asiática ou hispânica.

## Linfoma de Hodgkin

Os termos utilizados para descrever esta doença têm contexto histórico. O linfoma de Hodgkin foi assim chamado devido à descrição feita por Thomas Hodgkin, em 1832, de vários casos reconhecidos como uma nova condição maligna que envolvia os linfonodos. Quarenta anos mais tarde, aproximadamente, um novo conceito de linfoma (originalmente denominado linfossarcoma), diferente do linfoma de Hodgkin, foi proposto por Virchow, Cohnheim e Billroth,

três proeminentes médicos do final do século 19. Com isso, o linfoma de Hodgkin continuou a receber reconhecimento especial da Organização Mundial da Saúde (OMS), órgão que influencia a classificação de doenças em todo o mundo. A enfermidade foi chamada de Doença de Hodgkin por aproximadamente 170 anos, quando foi, então, oficialmente alterada para linfoma de Hodgkin, após evidências suficientes que indicavam a origem do câncer a partir do linfócito.

<sup>17</sup> **Vírus da imunodeficiência humana (HIV)** é o vírus que leva ao desenvolvimento da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (Aids). Indivíduos infectados pelo HIV apresentam maior risco de contrair linfomas do tipo de células B, que podem envolver o cérebro ou estar muito disseminados no momento da ocorrência.

<sup>18</sup> **Linfoma de Burkitt** é um tipo de linfoma de células B, descrito primeiramente na África Equatorial por Dennis Burkitt, cirurgião irlandês que trabalhava nessa região. Na África, esse linfoma geralmente se apresenta como uma massa facial ao redor da mandíbula, frequentemente em crianças. É invariavelmente associado com o vírus Epstein-Barr, e nas células do linfoma existe a presença de uma anormalidade no cromossomo número 8. Acredita-se que tanto a anormalidade cromossômica como a infecção virótica desempenham um papel no aparecimento dessa doença. No Brasil, o linfoma de Burkitt é muito menos frequente, manifestando-se, geralmente, sob a forma de tumores abdominais de células do linfoma, além de não estar associado ao vírus Epstein-Barr, e ter a possibilidade de ocorrer em indivíduos mais velhos e envolver a medula óssea.

## Sinais e Sintomas

O sintoma inicial mais comum do linfoma de Hodgkin é o aumento indolor dos linfonodos (linfadenopatia) no pescoço, porção superior do peito, interior do peito (mediastino), axilas, abdômen ou virilha. O envolvimento de linfonodos em outros locais ocorre com menor frequência. Outros sintomas incluem febre, suor noturno, perda de peso e coceira. É possível que os pacientes apresentem dor nos linfonodos após a ingestão de álcool, um achado incomum, porém,

## Diagnóstico

O diagnóstico definitivo do linfoma de Hodgkin requer a *biópsia*<sup>19</sup> de um linfonodo envolvido ou de outro local acometido pelo tumor. O patologista prepara uma lâmina e avalia as células utilizando um microscópio. Vários padrões de alterações em linfonodos são típicos para determinar o diagnóstico e podem ser divididos em quatro subtipos: predominância de linfocitária, esclerose nodular, celularidade mis-

característico do linfoma de Hodgkin. Além disso, o baço também pode estar aumentado.

Podem ser necessárias técnicas de diagnóstico por imagem, solicitadas pelo médico se o histórico do paciente e o exame físico levantarem suspeitas de linfoma de Hodgkin. Estas técnicas podem revelar linfonodos aumentados no peito, no abdômen ou em ambos. Massas tumorais raramente ocorrem fora dos linfonodos, em regiões como os pulmões, ossos ou outros tecidos.

ta ou depleção de linfocitária.

Em alguns casos, o uso da *imunofenotipagem*<sup>20</sup> pode auxiliar a distinguir o linfoma de Hodgkin de outros tipos de linfomas ou mesmo de outras reações não cancerígenas em linfonodos. O patologista também utiliza a presença de células especiais, denominadas células de Reed-Sternberg, para determinar o diagnóstico. Outras células relacionadas ao linfoma de Hodgkin são conhecidas como células de Hodgkin.

Além do exame físico, o médico deve utilizar técnicas de diagnóstico por imagem para determinar a extensão da doença. Estes exames auxiliam o médico a avaliar: 1) localização e distribuição dos linfonodos envolvidos na doença; 2) possível

envolvimento de outros órgãos além dos linfonodos; 3) presença de massas tumorais extensas em outros locais. Na maioria dos casos, os exames incluem *tomografia computadorizada*<sup>21</sup> (TC) ou *ressonância magnética*<sup>22</sup> de tórax ou abdômen.

## Estadiamento

A avaliação da extensão da doença é denominada estadia-

mento, que define qual tratamento será utilizado.

### Estágios da Doença

- **Estágio I:** representa o envolvimento de um único grupo de linfonodos ou de um único órgão, como o osso.
- **Estágio II:** envolvimento de dois ou três grupos vizinhos de linfonodos, do mesmo lado do diafragma (músculo que separa o tórax do abdômen).
- **Estágio III:** representa o envolvimento de grupos de linfonodos em lados diferentes do diafragma.
- **Estágio IV:** quando há envolvimento de linfonodos e outros órgãos, como pulmões, fígado, ossos e/ou medula óssea.

Os quatro estágios do linfoma de Hodgkin podem ser divididos em categorias “A” e “B”. A categoria “A” indica a ausência de febre, suor notur-

no e perda de peso. Os pacientes que apresentam dois desses sintomas pertencem à categoria “B” e, geralmente, recebem tratamento mais agressivo.

<sup>19</sup> **Biópsia** é o procedimento utilizado para obtenção de uma amostra de tecido para diagnóstico. Assim, uma agulha especial pode ser utilizada para a obtenção do tecido e, em alguns casos, uma porção maior do tecido pode ser removida cirurgicamente. Como a aparência do linfonodo é importante para categorizar o tipo de linfoma presente, pode ser necessária também a remoção cirúrgica de todo um linfonodo aumentado, ou de mais de um. Após a retirada, o tecido é corado, colocado em um conservante e examinado no microscópio por um patologista.

<sup>20</sup> **Imunofenotipagem** é o método que utiliza as reações dos anticorpos aos 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. Este método auxilia a subclassificar os tipos de células que podem, por sua vez, apontar qual o melhor tratamento a ser utilizado para determinado tipo de linfoma ou leucemia. Da mesma forma, o exame de imunohistoquímica é realizado em tecidos como linfonodos, com o mesmo objetivo e seguindo o mesmo método.

<sup>21</sup> **Tomografia computadorizada** é a técnica utilizada para obtenção de imagens de tecidos e órgãos do corpo. Transmissões de raios-X são convertidas em imagens detalhadas por um computador que sintetiza os dados dos raios-X. As imagens são exibidas em seção transversal de qualquer nível, da cabeça aos pés. Uma tomografia computadorizada do peito ou do abdômen permite a detecção de linfonodos, de fígado ou baço aumentado, além de poder ser utilizada para medir o tamanho dessas e de outras estruturas durante e após o tratamento.

<sup>22</sup> **Ressonância magnética** é a 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, uma alteração de tamanho e uma alteração de tamanho dos órgãos ou de massas tumorais, como gânglios, fígado e baço, podem ser medidos.

## Tabela 2. Considerações especiais sobre o tratamento do linfoma de Hodgkin

- |  |  |
|--|--|
| 1) Linfonodos aumentados no peito (mediastino) | 4) Órgãos envolvidos (ex.: pulmões, fígado, ossos) |
| 2) Baço aumentado                              | 5) Anemia severa                                   |
| 3) Muitos grupos de linfonodos afetados        | 6) Idade avançada                                  |

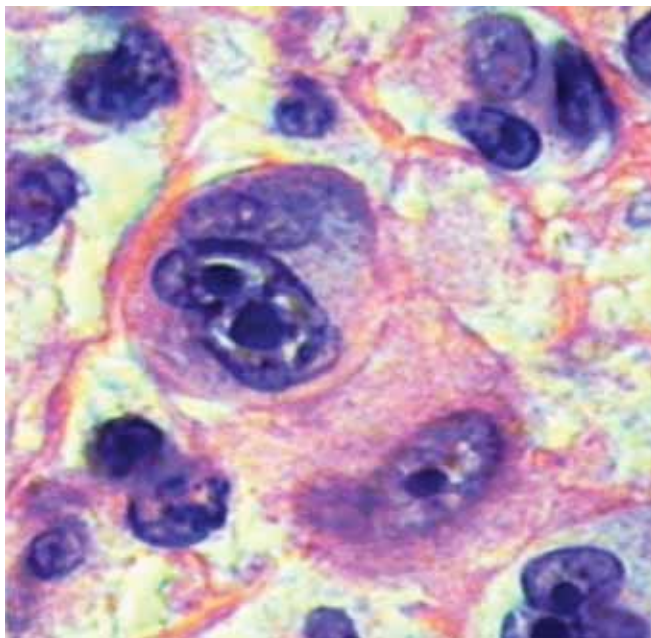


Figura 3. Aspecto microscópico do linfoma de Hodgkin: célula de Reed-Sternberg

### Tratamento

O objetivo do tratamento, baseado em quimioterapia e/ou radioterapia, é conduzir à cura do paciente.

### Radioterapia

É o uso de radiação para o tratamento de linfomas localizados, principalmente do linfoma de Hodgkin, da leucemia linfoblástica do sistema nervoso central e do mieloma localizado.

Quando a doença é localizada, a radioterapia pode ser utilizada como única forma de tratamento. Ela geralmente é realizada em áreas delimitadas, ou campos, de forma que tanto os linfonodos doentes como os vizinhos sejam tratados. Esses campos são denominados “manto” para designar o pescoço

e o peito; “abdominal” quando se referem à porção inferior do peito e superior do abdômen; e “pélvico” quando se referem à porção inferior do abdômen e virilha.

A radiação é gerada por aparelhos especiais que produzem raios de alta energia, capazes de destruir as células do linfoma. A proteção de órgãos não envolvidos, como pulmão e fígado, pode minimizar os efeitos colaterais. Além disso, melhorias contínuas dos aparelhos de radioterapia permitem focar mais precisamente as áreas a serem tratadas.

### Quimioterapia

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 dos fios, por exemplo, são comuns na quimioterapia.

Se a doença estiver disseminada e associada a sinais de maior gravidade, como febre ou perda de peso, a quimioterapia é indicada. Em circunstâncias intermediárias, o planejamento é feito de maneira individual quanto à utilização da radioterapia, da quimioterapia ou de ambas. Em alguns casos de linfoma de Hodgkin, é aconselhável a combinação da radioterapia e quimioterapia para aumentar as chances de cura.

## Resultados

A efetividade do tratamento depende da idade do paciente e do estágio da doença. Há uma grande chance de cura para os pacientes após o tratamento.

Para aqueles que apresentam *recidiva*<sup>23</sup> da doença, um segundo tratamento com radioterapia e/ou quimioterapia geralmente é bem-sucedido. Esses pacientes podem se curar ou apresentar longos períodos sem a doença após o segundo tratamento.

## Linfoma Não-Hodgkin

Existem trinta ou mais subtipos de linfomas específicos, mas para simplificar a classificação muitos oncologistas agrupam os vários subtipos de acordo com a velocidade média de crescimento e progressão do linfoma: lenta (baixo grau) ou rápida (alto grau ou agressivo). Graças ao conhecimento da maneira pela qual os tipos específicos de linfoma pro-

Já para aqueles que apresentam evidência de doença progressiva, o transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas permite a aplicação de quimioterapia intensiva com boas chances de cura.

Dessa forma, vale ressaltar que mais de 75% dos pacientes com diagnóstico de linfoma de Hodgkin podem ser curados por meio de protocolos de tratamento.

gridem, pode-se determinar a possibilidade de progressão lenta ou rápida e os tipos de terapia necessários a esses subtipos.

A classificação dos tipos específicos de linfoma leva em consideração o padrão da biópsia do linfonodo feita no microscópio e o tipo celular predominante dos linfócitos (T ou B), conforme será visto a seguir.

## Sinais e Sintomas

Muitos pacientes costumam notar linfonodos aumentados (linfadenopatia) no pescoço, axilas ou

virilha. Este inchaço pode aparecer, com menor frequência, próximo às orelhas ou ao cotovelo, ou ainda

na garganta, próximo às amídalas. Ocasionalmente, a doença pode ter início em um local sem linfonodos, como nos ossos, pulmões ou pele. Nestes casos, os pacientes costumam apresentar sintomas referentes a tal local, como dor óssea, tosse, dor no peito, erupções ou nódulos na pele.

## Diagnóstico

Os linfonodos aumentados, na maioria das vezes, significam reação a infecções, não sendo, portanto, sinônimos de câncer. O médico pode suspeitar de linfoma se encontrar linfonodos aumentados durante o exame físico ou de imagem (por exemplo, raios-X do peito), sem que haja uma explicação para o aumento, como, por exemplo, uma infecção na região. O diagnóstico pode ser estabelecido com precisão pela biópsia de um linfonodo ou de outro órgão envolvido, como osso, pulmão, fígado ou outros tecidos. Em alguns casos, o diagnóstico pode ser feito a partir da descoberta de células neoplásicas (células do linfoma) na medula óssea durante a avaliação inicial, com coleta de mielograma.

A biópsia cirúrgica requer

Também podem apresentar febre, suor noturno, fadiga, perda de apetite ou perda de peso.

No exame clínico, também pode ser notado um aumento do baço. Em alguns casos, é possível que a doença seja descoberta somente durante um exame médico “de rotina”.

anestesia geral. No entanto, abordagens mais recentes, utilizando a laparoscopia, permitem a realização da biópsia no interior do tórax ou abdômen sem grande incisão.

Após a obtenção, o tecido é preparado e examinado por um patologista. A realização da imuno-histoquímica é importante para que o padrão das anormalidades do tecido e o subtipo do linfoma sejam definidos.

Por meio de um exame, conhecido como *citogenética*<sup>24</sup>, as células também são estudadas para verificar se apresentam anormalidades cromossômicas, importantes na identificação do subtipo de linfoma presente e na escolha do tratamento a ser utilizado no paciente.

<sup>23</sup> **Recidiva (ou recorrência)** é o retorno (recaída) da doença depois de um período de remissão pós-tratamento (controle da doença).

<sup>24</sup> **Citogenética** é o processo de análise do número e possíveis alterações dos cromossomos celulares. O profissional que prepara, examina e interpreta o número e o formato dos cromossomos é o citogeneticista. Além das alterações nos cromossomos, os genes específicos afetados também podem ser identificados em alguns casos. Estas 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.

## Estadiamento

O diagnóstico, baseado na biópsia e na determinação da extensão da doença, denominado de estadiamento, fornece informações muito importantes para o planejamento do tratamento.

O tipo específico de linfoma, de células T ou B, e a localização dos linfonodos ou órgãos envolvidos são fatores determinantes para a seleção dos medicamentos e para a duração do tratamento. O planejamento do tratamento é feito pela equipe médica que assiste o paciente e é denominado protocolo terapêutico.

Técnicas de imagem, como a ressonância magnética e a tomografia computadorizada, são utilizadas para documentar a presença de linfonodos aumentados no tórax e no abdômen, assim como o envolvimento de órgãos como fígado, baço ou rins.

O sangue e a medula óssea também devem ser examinados, pois os exames de sangue avaliam se há *anemia*<sup>25</sup> ou baixa contagem de glóbulos brancos ou plaquetas (trombocitopenia) ou, ainda, se há células cancerosas presentes no sangue. Também acabam avaliando o funcionamento do fígado e dos rins, além da dosagem de imunoglobulinas e sorologias. Já a punção de medula óssea (mielograma) pode detectar a presença de células do linfoma no interior da medula. Uma punção lombar (coleta de líquido cefalorraquiano) e/ou a obtenção de imagem do cérebro ou da coluna vertebral são necessárias nos subtipos de linfoma em que o envolvimento do sistema nervoso central pode estar presente. Além disso, tais exames são fundamentais para o estadiamento do paciente.

## Fatores que influenciam o tratamento

Os fatores principais utilizados para determinar o tipo de tratamento a ser feito são:

### 1) Tipo de linfoma:

Trinta ou mais subtipos de linfomas ou de leucemias linfóides são

hoje reconhecidos. A Tabela 3 mostra exemplos desses subtipos. Para simplificar a classificação, muitos *oncologistas*<sup>26</sup> agrupam os vários subtipos de acordo com a velocidade de crescimento e progressão do linfoma:

baixo grau ou alto grau. Graças ao conhecimento da maneira pela qual os tipos de linfoma progridem, torna-se possível o planejamento da terapia. A classificação dos tipos específicos de linfoma leva em consideração o padrão da biópsia do linfonodo feita no microscópio e o tipo celular predominante dos linfócitos (T ou B). Com base nas experiências clínicas passadas em relação a cada subtipo de linfoma, o médico pode dizer, em média, se o linfoma progredirá lentamente (baixo grau) ou rapidamente (alto grau). Esta classificação também indica ao médico a necessidade de um tratamento mais ou menos intensivo.

**Linfoma de Células B:** subtipo de linfoma composto por linfócitos malignos com características de linfócitos B. Os linfócitos B foram assim denominados devido ao “B” de “bursa”, uma estrutura encontrada nos passaros e o primeiro local de matura-

ção de linfócitos B descoberto. Nos humanos, acredita-se que os grupos linfáticos da medula óssea e dos intestinos sejam os sítios de maturação dos linfócitos “B”.

**Linfoma de Células T:** o termo se aplica àqueles linfomas cujas células malignas apresentam características de linfócitos T, quando feita a imunofenotipagem ou estudos especiais de diagnóstico molecular. Os quatro tipos principais de linfoma de células T são: linfoma de células T periféricas, linfoma de células T linfoblásticas, linfoma de células T cutâneo e linfoma de células T do adulto. Estes linfomas são compostos por células malignas do tipo células T. Assim, os linfócitos T receberam essa denominação graças ao “T” de “timo”, uma glândula no peito (mediastino) que se encolhe e desaparece à medida que as pessoas chegam à idade adulta e que é a fonte dos linfócitos T no início da vida.

<sup>25</sup> **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.

<sup>26</sup> **Oncologista** é o médico que faz o diagnóstico e trata os pacientes com câncer. São, normalmente, especializados em clínica médica, no caso de adultos, e oncopediatras, quando tratam crianças. Oncologistas radioterapeutas especializam-se no uso de radiação para o tratamento do câncer. Já os cirurgiões oncológicos especializam-se no uso de procedimentos cirúrgicos para tratar o câncer. Estes médicos cooperam e colaboram para dar ao paciente o melhor tratamento (cirurgia, radioterapia e quimioterapia). Os oncologistas lidam com os tumores sólidos, ao passo que os linfomas, leucemias, mielomas e síndrome mielodisplásica são mais frequentemente tratados pelos hematologistas. Há também a especialidade chamada Onco-Hematologia, que cuida dos cânceres do sangue.

Tabela 3. Tipos de Linfoma

1) Linfomas de baixo grau de células T ou células B são, fundamentalmente, os subtipos: linfoma folicular, linfoma cutâneo de células T.	3) Linfoma de grau intermediário de células T ou células B são, fundamentalmente, os subtipos: linfoma de grandes células B e linfoma intestinal de células T.
2) Linfomas de grau intermediário de células T ou células B são, fundamentalmente, os subtipos: linfoma do manto de células B e linfoma angiocêntrico de células T.	4) Linfoma de alto grau de células T ou B são, fundamentalmente, os subtipos: linfoma de células B de Burkitt e linfoma agudo de células T do adulto.

### 2) Estágio da doença

O estágio em que se encontra o linfoma é muito importante para a tomada de decisões a respeito do tratamento.

- **Estágio I:** o linfoma é detectado em uma cadeia de linfonodos ou em somente um órgão fora dos linfonodos.

- **Estágio II:** indica o envolvimento de duas ou mais cadeias de linfonodos, próximas umas às outras, no pescoço, abdômen ou região inguinal (virilha).

- **Estágio III:** linfonodos em mais de duas cadeias no pescoço ou abdômen. O envolvimento do mediastino caracteriza o estágio III.

- **Estágio IV:** significa que há envolvimento disseminado de linfonodos e/ou outros órgãos, como pulmão, fígado, intestino, ossos e medula óssea.

### 3) Tipo de célula

O tipo de célula envolvida no linfoma pode ser relacionado às células T, células B ou células NK e fornece informações importantes ao médico quanto à escolha do tratamento. Essa classificação é feita por imuno-histoquímica ou técnicas de biologia molecular. A agressividade do linfoma e a resposta aos medicamentos podem ser deduzidas, em parte, a partir dessas informações a respeito do tipo celular.

### 4) Envolvimento extranodal

A abordagem terapêutica geralmente é modificada quando há envolvimento de outros órgãos além dos linfonodos. Estes locais, como fígado, rins, sistema nervoso central e medula óssea, são denominados extranodais, isto é, fora dos linfonodos e determinam

um planejamento de tratamento diferenciado.

### 5) Idade

A idade avançada do paciente, mais de 60 anos, e condições médicas coexistentes são também importantes pontos a serem considerados no tratamento.

### 6) Sintomas

Os pacientes que apresentam sintomas como febre, suor exagerado e perda de mais de 10% do peso corporal são classificados como B. Na ausência desses três achados, os pacientes são classificados como A. Portanto, a presença ou ausência desses sintomas definem o tratamento.

### Tratamento

O objetivo do tratamento é eliminar o maior número possível de células malignas e induzir à *remissão*<sup>27</sup> completa, ou seja, ao desaparecimento de todas as evidências da doença. Em alguns casos, nos quais esse obje-

tivo é atingido, a cura pode ser alcançada. O devido tratamento também pode manter o linfoma controlado por muitos anos, mesmo que técnicas de imagens ou outros estudos acusem locais remanescentes da doença.

### Local de Tratamento

A radioterapia, a quimioterapia ou a imunoterapia podem ser administradas aos pacientes no ambulatório de um centro oncológico. Algumas vezes, são necessários períodos curtos de hospitalização. Se a terapia for intensiva, pode resultar em diminuições prolongadas ou severas dos glóbulos vermelhos, brancos e/ou contagem de plaquetas. Por isso, podem ser necessárias transfusões de produtos do

sangue apropriados, bem como a administração de *citocinas*<sup>28</sup> (hormônios que aumentam a produção de células da medula óssea). Mesmo nestes casos, o tratamento ainda pode ser feito no ambulatório.

Desta forma, embora o período de tratamento possa ser longo, a maior parte da terapia pode ser administrada a pacientes não hospitalizados. No entanto, caso haja febre ou

<sup>27</sup> **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).

<sup>28</sup> **Citocinas** são substâncias químicas produzidas e secretadas por algumas células e que agem sobre outras, estimulando ou inibindo sua função. Aquelas derivadas dos linfócitos são denominadas linfocinas, por sua vez, as derivadas dos linfócitos que agem sobre outros glóbulos brancos são denominadas interleucinas, porque interagem com dois tipos de leucócitos. Algumas citocinas podem ser fabricadas comercialmente e utilizadas no tratamento. O fator estimulador das colônias de granulócitos (G-CSF) é uma destas citocinas. Ela estimula a produção de neutrófilos e encurta o período de baixa contagem destas células após a quimioterapia. As citocinas que estimulam o crescimento de células são algumas vezes denominadas fatores de crescimento.

outros sintomas de infecção, a hospitalização e administração de antibióticos podem ser necessárias. Por essa razão, a qualquer sinal ou sintoma, como febre ou infecção o paciente deve procurar o médico para que a infecção seja precoce e adequadamente tratada.

A quimioterapia e a radioterapia

são as duas principais formas de tratamento. Diferentemente do linfoma de Hodgkin, a radioterapia é utilizada menos frequentemente como única ou principal terapia para os linfomas não-Hodgkin. Entretanto, pode ser uma forma de tratamento auxiliar muito importante para alguns pacientes.

**Tabela 4. Algumas Medicamentos Utilizadas no Tratamento dos Linfomas de Hodgkin e Não-Hodgkin**

### Medicamentos que danificam o DNA

Reagem com o DNA, alterando-o quimicamente e impedindo o crescimento celular.

- Carboplatina (Paraplatin®)
- Carmustina (BCNU®)
- Clorambucil (Leukeran®)
- Cisplatina (Platiran®)
- Ciclofosfamida (Citoxan®)
- Dacarbazina (DTIC®)
- Efosfamida (IFO®)
- Lomustina (CCNU®)
- Mecloretamina (Mustargen®)
- Melfalan (Alkeran®)
- Procarbazina (Natulanar®)

### Antibióticos Antitumorais

Interagem diretamente com o DNA no núcleo das células, interferindo na sobrevivência celular.

- Bleomicina (Blenoxane®)
- Doxorubicina (Adriamicina®)
- Idarubicina (Idamicina®)
- Mitoxantrona (Novantrone®)

### Antimetabólitos

Substâncias químicas muito similares aos blocos formadores de DNA ou RNA. Resultam de pequenas alterações das substâncias químicas naturais; ao substituir estas últimas, elas bloqueiam a capacidade de formação de DNA ou RNA das células, impedindo o crescimento celular.

- Cladribina (Leustatin®)
- Citarabina (Arabinosil Citosina®)
- Fludarabina (Fludara®)
- 6-mercaptopurina (Purinethol®)
- Metotrexato (Metotrexate®)
- 6-tioguanina (Tioguanina®)

### Inibidores das enzimas reparadoras do DNA

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

- Etoposide (VP 16, VePesid®)

### Medicações que impedem a divisão celular através do bloqueio da mitose<sup>29</sup>

Prejudicam estruturas celulares necessárias para que a célula se divida.

- Vinblastina (Velban®)
- Vincristina (Oncovin®)
- Paclitaxel (Taxol®)

### Hormônios

Em altas doses, estes hormônios sintéticos, parentes do hormônio natural cortisona, auxiliam na destruição das células malignas.

- Dexametasona (Decadron®)
- Metilprednisolona (Solomedrol®)
- Prednisona (Prednisona®)

**Tabela 5. Exemplos de combinações de medicamentos utilizadas para tratar os linfomas**

<b>CP:</b>	clorambucil + prednisona
<b>CVP:</b>	ciclofosfamida + vincristina + prednisona
<b>CHOP:</b>	ciclofosfamida + daunomicina + Oncovin + prednisona
<b>m BACOD:</b>	metotrexato + bleomicina + adriamicina + ciclofosfamida + Oncovin + dexametasona
<b>ProMace</b>	
<b>CytaBom:</b>	prednisona + metotrexato + adriamicina + ciclofosfamida + etoposide + citarabina + bleomicina + Oncovin + metotrexato
<b>ABVD:</b>	adriamicina + bleomicina + vinblastina + dacarbazina
<b>ICE:</b>	ifosfamida + carboplatina + etoposide

<sup>29</sup> Mitose é o processo pelo qual uma célula única se divide em duas. Este processo também é conhecido como divisão celular, replicação celular ou crescimento celular.

## Quimioterapia

A quimioterapia geralmente requer a combinação de várias medicações (v. Tabela 4, pág. 22) para destruir as células malignas. A combinação de medicamentos com diferentes mecanismos de ação auxilia na prevenção da *resistência às medicações*<sup>30</sup>. O tratamento pela combinação de medicamentos é feito em “ciclos” com duração variável, dependendo do protocolo.

Essas escolhas levam em consideração a duração dos efeitos da medicação, a tolerância do paciente a essa medicação e a duração de níveis adequados no sangue ou nos tecidos. O tratamento pode variar de seis a 12 ciclos, durando, portanto, de seis a 12 meses. Em alguns pacientes, duas combinações diferentes de medicações são administradas em ciclos alternados. Alguns exemplos da combinação de medicamentos utilizados no tratamento do linfoma se encontram na Tabela 5, pág. 23.

Pacientes portadores de subtipos de crescimento lento são frequentemente tratados com uma, duas ou três medicações, dependendo da taxa de crescimento da doença e de outros fatores definidos pelo

médico que trata o paciente. Essas medicações geralmente podem ser administradas via oral e causam poucos efeitos colaterais.

A remissão frequentemente perdura vários anos, e os pacientes podem continuar com suas atividades normais por longos períodos de tempo. O tratamento com anticorpos monoclonais foi uma incorporação importante à terapia medicamentosa tradicional.

Pacientes com linfomas de crescimento rápido, agressivo, são frequentemente tratados com quimioterapia combinada. A quimioterapia intensiva com medicamentos múltiplos pode ser muito efetiva para linfomas agressivos e tem por objetivo a cura.

Pesquisadores clínicos utilizam acrônimos compostos das primeiras iniciais dos medicamentos utilizados em determinado regime de tratamento para se comunicarem a respeito de combinações específicas. Inúmeras combinações de medicamentos já foram desenvolvidas na tentativa de se encontrar a melhor delas, levando-se em consideração aqueles seis critérios descritos na seção sobre fatores que influenciam o tratamento.

<sup>30</sup> **Resistência a múltiplas medicações** é uma 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 ejetta 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.

## Radioterapia

Poucos casos de linfoma são tratados somente com radioterapia, pois o linfoma é uma doença de acometimento sistêmico, enquanto a radioterapia é indicada para do-

enças localizadas. Além disso, a radioterapia pode ser de grande ajuda para a terapia quando o linfoma está em região que possa comprometer o funcionamento de alguns órgãos.

## Imunoterapia

Há várias abordagens sendo utilizadas para tirar proveito de mecanismos imunológicos no tratamento do linfoma. Exemplos dessas terapias são os anticorpos monoclonais, a radioimunoterapia, as imunotoxinas e a terapia com vacinas.

Os anticorpos são proteínas que podem ser sintetizadas em laboratório e reagem aos antígenos na célula. Estes anticorpos podem ser utilizados de três maneiras na terapia: como anticorpos monoclonais, como anticorpos aderidos aos *isótopos radioativos*<sup>31</sup> (radioimunoterapia) e como anticorpos aderidos às *toxinas*<sup>32</sup> (imunotoxinas). Os anticorpos são injetados nos pacientes com o intuito de se ligar aos antígenos presentes nas células doentes e, desta forma, com a ajuda da quimioterapia, aumentar as chan-

ces de cura do paciente.

Há atualmente um anticorpo *monoclonal*<sup>33</sup>, denominado rituximab, que se liga a um antígeno presente nos linfomas tipo B, que expressem CD20, destruindo a célula doente.

Em vários países do mundo estão disponíveis para uso clínico anticorpos acoplados a agentes radioativos. O tositumomab é acoplado ao Iodo 131 e o ibritumomab ao yttrium 90; estes anticorpos, além de se ligarem à célula de linfoma, carregam a radiação até o local, ajudando na destruição das células do linfoma.

Tanto no tratamento com anticorpos monoclonais como na radioimunoterapia, linfócitos normais também são afetados - embora o tratamento seja mais seletivo que a quimioterapia ou a radioterapia convencionais. Esses

<sup>31</sup> **Isótopos radioativos** são 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.

<sup>32</sup> **Toxinas** são substâncias derivadas naturais que causam danos às células, podendo se aderir a anticorpos que se ligam às células cancerígenas para, então, matá-las.

<sup>33</sup> **Monoclonal (ou clonal)** é a população de células derivadas de uma única célula primitiva. Praticamente todas as neoplasias malignas são derivadas de uma única célula, cujo DNA sofreu um dano (mutação) e, portanto, são clonais. A célula mutante possui uma alteração em seu DNA que pode se manifestar pelo aparecimento de um oncogene ou do comprometimento da ação de genes supressores de tumores. Isso a transforma em uma célula causadora de câncer, que é o acúmulo total de células que cresceram a partir de uma única célula mutante. O mieloma, a leucemia, o linfoma e a síndrome mielodisplásica são exemplos de neoplasias clonais, ou seja, derivados de uma única célula anormal.

agentes estão sendo adicionados ao “arsenal” que pode ser utilizado para o tratamento dos pacientes com linfoma, elevando as taxas de cura.

## Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH)

O transplante de células-tronco hematopoéticas é uma técnica desenvolvida para restaurar a medula óssea gravemente lesada de um paciente. A fonte do transplante costumava ser a medula óssea de um doador saudável que apresentasse o mesmo tipo de *HLA*<sup>34</sup> (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

Por fim, há terapias com vacinas preparadas para atacar células do linfoma que também estão sendo estudadas com bons resultados.

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 cé-

lulas-tronco no sangue, de onde são retiradas por meio de *aférese*<sup>35</sup>.

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

## 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

transplantes (semelhante ao Redome, a Brasil Cord 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)”.

próprio paciente. Este procedimento tem sido erroneamente designado de “transplante autólogo” ou “autotransplante”. O termo é inadequado, 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

<sup>34</sup> **HLA** é o antígeno leucocitário humano (do inglês Human Leukocyte Antigen). Essas proteínas se encontram na superfície da maioria das células e tecidos e fazem com que cada indivíduo tenha um tipo característico de tecido. O teste de antígenos HLA é conhecido como “tipagem do tecido”. Há quatro grupos principais de antígenos HLA: A, B, C e D. O grupo D é dividido em DR, DP e DQ. Em um teste de compatibilidade, os seis grupos de antígenos (A, B, C, DR, DP e DQ) do doador e do receptor são comparados. Estas proteínas na superfície das células atuam como antígenos quando doadas (transplantadas) a outro indivíduo, por exemplo, o receptor de células-tronco. Se os antígenos presentes nas células doadoras forem idênticos (gêmeos idênticos) ou muito similares (irmãos com HLA compatível), o transplante terá maiores possibilidades de sucesso. Além disso, as células do corpo do receptor terão menor possibilidade de serem atacadas pelas células do doador (doença do enxerto versus hospedeiro).

<sup>35</sup> **Aférese (ou hemaférese)** é o processo de remoção de certos componentes do sangue de um doador, restituindo-lhe os componentes não necessários. Esse procedimento funciona pela circulação contínua do sangue do doador através de uma máquina que separa as células desejadas (por exemplo, células-tronco hematopoéticas), retornando os demais elementos novamente ao doador. Essa técnica permite, por exemplo, a coleta de plaquetas de um único doador em número suficiente para uma transfusão (em vez de seis ou oito doadores diferentes). Assim, o receptor das plaquetas é exposto a um número menor de doadores ou pode receber plaquetas compatíveis com o HLA de um único doador com quem tenha laços de sangue. Essa técnica também é utilizada para remover células-tronco hematopoéticas da circulação, de forma que possam ser congeladas, armazenadas e utilizadas posteriormente, substituindo a coleta de células-tronco hematopoéticas da medula óssea para um transplante.

pia intensiva), devolvidas ao paciente. As células são infundidas através de um cateter implantado

## TCTH e Linfoma

Embora não muito frequente, o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) pode ser indicado para alguns casos de linfoma não-Hodgkin, sendo considerado para pacientes que apresentem recidiva ou quando o protocolo exige regimes mais potentes.

Já no linfoma de Hodgkin, o TCTH é ainda mais raro, uma vez

## Efeitos Colaterais do Tratamento – Linfoma de Hodgkin e Não-Hodgkin

Os efeitos colaterais dependem da intensidade, tipo de tratamento, localização do linfoma, resultado da radioterapia, idade do paciente e condições médicas coexistentes, como diabetes mellitus e doenças renais, por exemplo.

A quimioterapia afeta tecidos que possuem alto índice de renovação celular, como a medula óssea, o tecido que reveste a boca, os intestinos, a pele e os folículos do cabelo. Isso explica por que os pacientes podem apresentar dimi-

e retornam para a medula óssea, se alojam e começam a produzir células sanguíneas normais.

que a grande maioria dos pacientes pode ser tratada com sucesso por radioterapia ou quimioterapia. Entretanto, assim como no linfoma não-Hodgkin, o transplante pode ser considerado para pacientes recidivados.

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

nuição na produção de sangue, lesões na boca, diarreia e perda de cabelo.

### 1) Efeitos no Sangue

A intensidade da quimioterapia necessária para destruir o linfoma leva a uma diminuição da produção de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos (neutrófilos e monócitos) e plaquetas. A anemia causa sintomas como palidez e cansaço, sendo necessária, em alguns casos, a transfusão de glóbulos vermelhos; a queda de plaquetas pro-

voca um maior risco de sangramento, tornando-se necessária a *transfusão de plaquetas*<sup>36</sup>. Já a queda de glóbulos brancos (*neutropenia*<sup>37</sup>) aumenta os riscos de infecção.

Transfusões de plaquetas e de concentrado de hemácias costumam ser eficazes no fornecimento de quantidades suficientes dessas células. Após algumas semanas do término da quimioterapia, as contagens das células sanguíneas voltam ao normal, ou seja, é restabelecida a produção de sangue na medula óssea, denominada hematopoese.

O paciente com baixas contagens de glóbulos brancos possui um risco maior de apresentar infecção e febre (temperatura axilar maior que 38°C) ou os calafrios podem ser os únicos sinais de infecção no paciente em regime de quimioterapia. Pode também ocorrer tosse, inflamação em locais na pele onde houve coleta de exames ou infusão de medicações, dor de garganta, dor para urinar ou diarreia. Ao

surgimento de qualquer um desses sintomas, o paciente deve procurar atenção médica imediata.

É importante alguns cuidados para se reduzir o risco de infecção, como a lavagem rigorosa das mãos por parte de visitantes e da equipe médica, todos os cuidados com assepsia nos locais de inserção de *cateter*<sup>38</sup>, assim como o uso de material adequado.

Quando o paciente estiver em casa, deve evitar locais fechados e aglomerados, manter cuidados com higiene pessoal, como banho diário, lavagem de mãos, lavagem da região anal a cada evacuação, manutenção de cuidados com a boca e gengivas. A utilização de fatores de crescimento de colônias de *granulócitos*<sup>39</sup> e monócitos (citocinas) estimula a produção de glóbulos brancos, podendo reduzir o período de neutropenia e, desta maneira, minimizar o risco de infecção. O uso desta medicação deve ser indicado somente pela equipe médica que assiste o paciente.

<sup>36</sup> **Transfusão de plaquetas** é frequentemente utilizada para o procedimento de suporte ao tratamento de doenças onco-hematológicas. As plaquetas podem ser coletadas de vários doadores sem parentesco com o paciente e administradas como “plaquetas coletadas de doadores aleatórios”. Plaquetas por aférese utilizam um único doador. Esta técnica remove um grande volume de plaquetas do sangue que circula pelo aparelho de aférese; em seguida, os glóbulos vermelhos e o sangue são retornados ao doador. A vantagem das plaquetas de um único doador é que o paciente não é exposto a diferentes antígenos de plaquetas de vários indivíduos, além de ser menos provável que ele desenvolva anticorpos contra as plaquetas doadas. A transfusão de plaquetas de HLA compatível pode ser obtida de um doador que tenha laços de sangue com o paciente e apresente um tipo de tecido com HLA idêntico ou muito parecido.

<sup>37</sup> **Neutropenia** é a diminuição abaixo do normal do número de neutrófilos.

<sup>38</sup> **Cateter** é o tubo especial inserido em uma veia calibrosa na porção superior do peito. O cateter é tunelizado por debaixo da pele até o peito, para que se mantenha firmemente posicionado e possa ser utilizado para injeção de medicamentos, fluidos ou hemocomponentes e também para a coleta de amostras sanguíneas. Com cuidados adequados, os cateteres podem permanecer posicionados, se necessário, por longos períodos de tempo (muitos meses, sendo nestes casos denominados 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.

<sup>39</sup> **Granulócito** são glóbulos brancos que apresentam grande número de grânulos proeminentes no corpo celular. Outras células sanguíneas apresentam menor número de grânulos, como os linfócitos, por exemplo. Os neutrófilos, eosinófilos e basófilos são tipos de granulócitos.

## 2 – Efeitos Orais e Gastrointestinais

O tratamento do linfoma pode causar feridas na boca, náusea, vômitos, diarreia e constipação. As náuseas e vômitos podem ocorrer durante e após a infusão da quimioterapia. Atualmente, há no mercado várias medicações que agem minimizando esses efeitos adversos e podem ser administradas em toda a infusão de quimioterapia.

### 3 – Outros Efeitos

A terapia pode provocar fadiga, febre, tosse, comprometimento da função normal dos pulmões e comprometimento da função normal cardíaca. Os pacientes também podem apresentar erupções de pele, perda de

## Efeitos Colaterais a Longo Prazo

É maior a possibilidade de ocorrer um câncer secundário em pacientes tratados dos linfomas de Hodgkin e não-Hodgkin. A radioterapia tem sido associada aos cânceres de mama, pulmões, estômago, ossos e tecidos moles que frequentemente aparecem muitos anos após o tratamento. A radioterapia do peito tem sido associada a vários tipos de doenças cardíacas, como inflamação do pericárdio ou infarto do miocárdio (ataque cardíaco clássico). Danos à glândula tireóide com a diminuição de sua função (hipotireoidismo) e danos aos pul-

cabelo, fraqueza, comprometimento da função normal nervosa (variação de sensações de formigamento a, menos frequentemente, lesões mais sérias). Esses efeitos dependem das medicações, da dosagem utilizada e da suscetibilidade de cada paciente.

Quando os efeitos colaterais ocorrem, costumam ser de curta duração e desaparecem após o término da terapia. Nos últimos anos, novas medicações aumentaram as possibilidades de controle de efeitos colaterais, como náuseas e vômitos, que costumavam ser bastante desagradáveis para muitos pacientes. Na maioria dos casos, os benefícios do tratamento, a remissão e, principalmente, a cura compensam os riscos, o desconforto e o incômodo.

mões também podem ser consequências da radioterapia. Avanços na radioterapia têm diminuído a frequência dos efeitos colaterais, que ainda costumam ocorrer em pacientes tratados em décadas passadas. A exposição à quimioterapia tem sido associada a um aumento da incidência da leucemia mielóide.

O risco de infertilidade varia de acordo com a natureza do tratamento, o tipo de quimioterapia, o uso, o local da radioterapia e da idade do paciente. Homens com risco de infertilidade podem considerar a utilização de

bancos de esperma. Mulheres que apresentam problemas nos ovários após o tratamento e apresentam menopausa precoce necessitam de terapia de reposição hormonal. Quando o casal gera uma criança, mesmo se um dos parceiros ou ambos tiver recebido tratamento con-

## Recidiva

A recidiva do linfoma, meses ou anos após o tratamento, pode ocorrer em alguns pacientes. Nestes casos, um tratamento adicional é frequentemente bem-sucedido no sentido de restabelecer a remissão. Existem tantas medicações e abordagens diferentes para o tra-

## 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 profundamente e frequentemente com suas famílias, médicos e enfermeiros. O es-

tra o câncer, a incidência de perda do feto e a saúde do recém-nascido serão muito similares àquelas de casais que não receberam tratamento contra o câncer.

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

tamento do linfoma que o médico possui muitas fontes de onde selecionar terapias adicionais. Se a recidiva ocorrer muito tempo após o tratamento, os mesmos agentes ou similares podem ser efetivos. Em outros casos, novas abordagens podem ser utilizadas.

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

com elas de forma eficaz.

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

## Ajudando as Crianças a Lidar com o Linfoma

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 hiperinsônia 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 linfoma 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 entende-

rem 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 linfoma 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 linfoma, por sua vez, ficam pre-

ocupados 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

### Estudos Clínicos

São 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.

Novas abordagens terapêuticas estão sendo verificadas em estudos clínicos, o que permite aos médicos determinarem os efeitos benéficos de novos tratamentos e quais os possíveis efeitos colaterais que eles podem apresentar. Novas medicações, tipos

### Perfil de Expressão Gênica

É possível determinar a expressão de milhares de genes nas células do linfoma. Pela análise do padrão de expressão desses genes dentro de uma mesma categoria de diagnóstico (por exemplo, linfoma de grandes células B), dois subgrupos podem ser identificados: um apresentando resposta muito melhor à terapia que o outro, indicando que linfomas que parecem ser os mesmos quando são classifi-

### Citocinas

Citocinas são substâncias naturais produzidas por certas células. Podem ser produzidas em massa por métodos biotécnicos. Foi verificado que

### Vacinas

Vacinas que estimulam o sistema imunológico a combater e a suprimir o crescimento das células do linfoma estão sendo desenvolvidas por cientistas. Diferentemente das vacinas clássicas, elas não

de imunoterapia e abordagens para o transplante de células-tronco estão sendo continuamente explorados em busca de novos e melhores tratamentos para o paciente. Alguns centros brasileiros participam de estudos nacionais, e mesmo internacionais, na busca incessante por avanços terapêuticos.

cados por sua aparência ao microscópio podem ser, genética e biologicamente, formados por grupos diferentes. Esses métodos serão cada vez mais utilizados no futuro para diferenciar os subgrupos do linfoma, de forma a planejar tratamentos mais específicos. Por serem métodos mais complicados, requerem uma automação especial para que possam ser aplicados mais facilmente em todos os pacientes.

algumas delas melhoram o sistema imunológico e podem ser úteis para estimular um ataque imunológico à leucemia ou às células do linfoma.

previnem a doença; no entanto, se utilizadas durante o período de remissão, estimulam o sistema imunológico a atacar células residuais do linfoma e a impedi-las de causar uma recidiva.

## 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 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.

### 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 (semelhantes aos linfonodos), filtra células sanguíneas velhas ou gastas e é frequentemente afetado, principalmente, pelas doenças onco-hematológicas. O aumento do baço é denominado esplenomegalia e a sua remoção cirúrgica, 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 (Portha-Cath, Hickman, Broviac e outros) são utilizados em pacientes que recebem

quimioterapia intensiva e/ou apoio nutricional.

## Células Brancas

(v. *Glóbulos Brancos*)

## Células Vermelhas

(v. *Glóbulos Vermelhos*)

## Células-Tronco Hematopoéticas (ou Células Progenitoras)

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

## Ciclo de Tratamento

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

## Citocinas

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

## Citogenética

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

## Citopenia

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

## Clonal

(v. *Monoclonal*)

### Condição Clínica (ou Status Clínico)

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

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

## Crista Iliaca

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

## Cromossomos

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

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

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

## Culturas

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

## Depressão da Medula Óssea

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

## Desidrogenase Láctica (LDH)

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

## Diferenciação

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

## DNA

Ácido desoxirribonucléico, é a carga genética do indivíduo.

## Eosinófilos

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

## Eritropoetina

Hormônio produzido pelos rins. Os pacientes com insuficiência renal não produzem eritropoetina 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 Ensaio) 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. *verbeta Citocinas*)

## Fator “Estimulador de Colônia”

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

## Mutação Somática

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

## Neutrófilos

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

## Neutropenia

Diminuição abaixo do normal do número de neutrófilos.

## Oncogene

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

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

## Oncologista

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

## Pancitopenia

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

## Petéquias

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

## Plaquetas

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

## Punção Aspirativa de Medula Óssea

(V. *Mielograma*)

## Púrpura

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

## Quimioterapia

Uso de substância química (medicamentos) para eliminar células malignas.

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

## Radioterapia

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

## Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)

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

## Recidiva (ou Recorrência)

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

## Remissão

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

## Resistência a Múltiplas Medicações

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

## Resistência ao Tratamento

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

## Ressonância Magnética

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

## Sarcoma Granulocítico

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

## Sistema Imunológico

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

## Terapia Molecular

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

## Tirosina Quinase

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

## Tomografia Computadorizada

Técnica utilizada para obtenção de imagens de tecidos e órgãos do corpo. Transmissões de raios-X são convertidas em imagens detalhadas por um computador que sintetiza os dados dos raios-X. As imagens são exibidas em seção transversal de qualquer

nível, da cabeça aos pés. Uma tomografia computadorizada do peito ou do abdômen permite a detecção de linfonodos, fígado ou baço aumentados e pode ser utilizada para medir o tamanho destas e de outras estruturas durante e após o tratamento.

## Toxinas

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

## Translocação

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

## Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH)

Técnica desenvolvida para restaurar a medula óssea gravemente lesada de um paciente. A fonte do transplante costumava ser a medula óssea de um doador saudável que apresentasse o mesmo tipo de HLA (v. HLA) do paciente, geralmente um irmão ou irmã. Entretanto, programas de doadores foram criados para identificar doadores sem parentesco, mas com tipo de tecido compatível, abordagem que requer a triagem de milhares de indivíduos não relacionados de etnia similar. Quando não são encontrados em bancos nacionais, a busca por doadores é realizada em bancos internacionais. Hoje, além da medula óssea, as células-tronco também são obtidas do sangue periférico e do cordão umbilical – por isso, o termo transplante de medula óssea (TMO) vem sendo substituído por transplante de células-tronco (TCTH). O TCTH pode ser dos seguintes tipos: alogênico (o doador podendo ser aparentado ou não), singênico (o doador é um irmão gêmeo idêntico) ou autólogo (o doador é o próprio paciente).

## Transplante de Medula Óssea (TMO)

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

## Trombocitopenia

Diminuição abaixo do normal do número de plaquetas do sangue.





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

### Missão

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

### Nossas ações

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

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

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

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

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

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

*Contribuição voluntária R\$ 10,00 por exemplar*

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

**Coordenação Executiva**  
Merula A. Steagall  
Comitê Médico Científico ABRALE

**Comunicação & Marketing**  
Agatha Hilário  
Daniela Talamoni  
Díolia de Carvalho  
Paulo Furstenu

**Capa**  
Sandra Huang, paciente de linfoma não-Hodgkin

**Foto**  
Cristina Brito & Bruno Gabrieli

**Revisão Médica Científica Geral**  
Dr. Jacques Tabacof

**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.