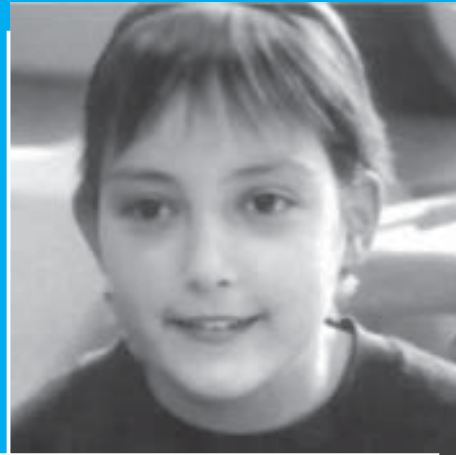




Rua Sérgio Tomás, 608  
Bom Retiro - São Paulo - SP  
CEP: 01131-010  
Tel.: (11) 3361-9900  
abrale@abrale.org.br  
[www.abrale.org.br](http://www.abrale.org.br)





# Leucemia

*Linfóide Aguda*



## Introdução

Este livreto fornece informações para os pacientes e seus familiares sobre a doença leucemia linfóide aguda. O glossário que se encontra no final do livreto pode ajudar o leitor a compreender os termos técnicos. Esperamos que essas informações auxiliem os leitores. Todos os comentários que possam esclarecer as informações aqui disponibilizadas, assim como informações que tenham sido omitidas que possam auxiliar ainda mais o leitor, são muito bem vindas.

A leucemia linfóide aguda é o tipo de leucemia mais comum em crianças e jovens com idade abaixo de 15 anos. A população de crianças é a que apresenta maior probabilidade de desenvolver a doença; no entanto ela pode ocorrer em qualquer idade.

A leucemia linfóide aguda é conhecida por vários nomes, inclusive leucemia linfocítica aguda e leucemia linfoblástica aguda. Antes de melhor descrever a doença e seu controle, fornecemos uma breve descrição do sangue e da medula em condições normais para um melhor entendimento.

*Esta publicação foi desenvolvida para fornecer informações precisas e confiáveis referentes ao assunto em questão. É distribuída pela Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia - ABRALLE como parte de um serviço público, apenas com o propósito informativo, fazendo-se entender que a ABRALLE não está envolvida no fornecimento de serviços médicos ou de outros profissionais.*

**Revisão: Dr. Alexandre Azevedo e Dr. Luiz Fernando Bouzas**

## ABRALE – Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia

Fundada em setembro de 2002 e dirigida por pacientes e familiares de todo o país, a ABRALE conta com a participação e o apoio de um Comitê Científico Nacional e possui atualmente vários núcleos regionais. Seu objetivo é multiplicar esforços e experiências para tornar os tratamentos de linfoma e leucemia empregados no Brasil uma referência mundial.

### Missão

Desenvolver e disseminar conhecimentos para que a terapêutica ideal das doenças onco-hematológicas esteja disponível em todas as cidades do país, buscando homogeneidade de tratamentos, disponibilização de medicamentos, informação e apoio aos pacientes, familiares, médicos e profissionais da saúde.

### O que fazemos?

- Suporte aos pacientes e familiares, fornecendo informações, esclarecimentos e orientações sobre os tipos de linfoma e leucemia.
- Apoio psicológico, emocional e jurídico.
- Negociações em diversos níveis com o poder público para que o melhor tratamento seja padronizado em todo país e disponibilizado ininterruptamente para todos os pacientes de linfoma e leucemia.
- Realização de conferências para pacientes, familiares e profissionais da área da saúde, com participação dos melhores profissionais do país e do exterior, buscando valorizar e humanizar a relação médico-paciente e melhorar continuamente os tratamentos.
- Eleição e coordenação de "núcleos regionais" nas principais cidades brasileiras para que seja possível oferecer atendimentos e esclarecimentos a um maior número de pacientes, familiares e profissionais da saúde.
- Organização de palestras e encontros para pacientes e familiares.
- Incentivo para a criação e a atuação efetiva de sub-comitês formados por profissionais de saúde da onco-hematologia para projetos nacionais nas áreas de enfermagem, casas de apoio, nutrição, psicologia, recreação, terapia ocupacional, serviço social, entre outras. A ABRALE espera, assim, obter constante aprimoramento e padronização dos tratamentos oferecidos e multiplicar mais facilmente os muitos exemplos de sucesso.
- Contribuição para a atualização e educação de médicos e profissionais da saúde.
- Motivação, elaboração e coordenação de campanhas nacionais de conscientização para temas que possam gerar melhorias para os tratamentos de linfoma e leucemia. Ex.: doação de medula óssea, doação de sangue, diagnóstico etc.
- Participação em entidades internacionais para fortalecimento institucional e troca de experiência com países que estão mais avançados que o Brasil, quanto aos tratamentos empregados.
- Participação em eventos médicos para divulgar a associação, o trabalho realizado e as informações que a Associação disponibiliza a respeito de cada tratamento.
- Realização anual de inúmeros eventos beneficentes para captação de recursos.
- Elaboração de material didático a respeito de cada patologia em linguagem de fácil compreensão, como vídeos, CDs, manuais etc.

**Contate a ABRALE e saiba qual o Núcleo Local mais próximo e como você pode participar.**

A ABRALE, por ser uma organização não-governamental e sem fins lucrativos, depende única e exclusivamente de fundos angariados por doações voluntárias e rendas obtidas em eventos promovidos pela Associação, tais como leilões de objetos de arte recebidos como doação, chás e jantares beneficentes etc. Portanto, se você tiver condições, colabore conosco para incrementarmos nossa capacidade de atendimento.

Contribuição  
voluntária  
R\$ 5,00  
por exemplar

**Colabore enviando-nos informações e/ou revisões, pois queremos sempre aprimorar e atualizar o conteúdo de nossas publicações.**

**AGUARDAMOS SUA PARTICIPAÇÃO!**

**w w w . a b r a l e . o r g . b r**



# Índice

Condições Normais do Sangue e da Medula . . . . .	2
Sistema Linfático . . . . .	4
Leucemia . . . . .	5
Leucemia Linfóide Aguda . . . . .	6
Causas e Fatores de Risco . . . . .	7
Subtipos de Leucemia Linfóide Aguda . . . . .	8
Sintomas e Sinais . . . . .	10
Diagnóstico . . . . .	11
Tratamento . . . . .	11
Quimioterapia . . . . .	12
Efeitos Colaterais do Tratamento e como Remediá-los . . . . .	15
Leucemia Refratária e Leucemia Recidivante . . . . .	17
Aspectos Sociais e Emocionais . . . . .	17
Acompanhamento . . . . .	19
O Futuro . . . . .	19
Glossário . . . . .	23

*\* Palavras no glossário estão em itálico na primeira vez em que aparecem no texto.*

## Condições Normais do Sangue e da Medula

O sangue é composto por plasma e células suspensas no plasma. O plasma é principalmente formado por água na qual se dissolvem muitos químicos. Dentre esses químicos estão proteínas (ex.: albumina), hormônios (ex.: hormônio da tireóide), minerais (ex.: ferro), vitaminas (ex.: ácido fólico) e *anticorpos*, inclusive aqueles que desenvolvemos a partir de nossas imunizações (anticorpos ao vírus da poliomielite). As células presentes no sangue incluem *glóbulos vermelhos, plaquetas, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monócitos e linfócitos*.

Os glóbulos vermelhos constituem metade do volume do sangue. Estão repletos de hemoglobina, a proteína que capta oxigênio nos pulmões e os leva para os tecidos. As plaquetas são células pequenas (um décimo do tamanho dos glóbulos vermelhos) que ajudam a conter sangramentos quando alguém se machuca. Por exemplo, se alguém se corta, os vasos sanguíneos que carregam sangue são rompidos. As plaquetas acoplam-se à superfície cortada dos vasos, fazendo com que eles se juntem e fechem o local de sangramento. Posteriormente, forma-se um coágulo resistente. A parede do vaso então se recupera no local do coágulo e volta ao seu estado normal.

Os neutrófilos e monócitos são *glóbulos brancos do sangue*. Eles são os *fagócitos*, ou células “comedoras”, por ingerirem bactérias ou fungos e destruírem-nos. Ao contrário dos glóbulos vermelhos e das plaquetas, os glóbulos brancos saem do sangue e vão para os tecidos, local em que elas ingerem bactérias ou fungos invasores, auxiliando na cura de infecções. Os eosinófilos e os basófilos são dois tipos adicionais de glóbulos brancos que participam na resposta a processos alérgicos.

A maioria dos linfócitos, outro tipo de célula branca do sangue, encontra-se nos *linfonodos*, no *baço* e nos canais linfáticos, mas alguns são encontrados no sangue (vide a próxima seção “O Sistema Linfático”).

“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.

Infelizmente a técnica de coleta da medula de um paciente, congelando-a e devolvendo-a ao mesmo após quimioterapia ou radioterapia intensiva, tem sido designada “transplante autólogo” ou “autotransplante”. O termo é inapropriado, pois o significado de “transplante” é a transferência de tecido de um indivíduo para o outro. Essa técnica deveria ser conhecida como “infusão autóloga de medula”.

### Transplante de Medula Óssea (veja Transplante de Células-Tronco)

### Trombocitopenia

Diminuição abaixo do normal no número de plaquetas no sangue.

quebra e gruda em um outro cromossomo. Em uma translocação equilibrada, dois cromossomos quebram e a parte perdida se une com a parte quebrada do outro cromossomo. O gene onde ocorre a quebra é alterado. Essa é uma forma de mutação somática, que pode transformar o gene em um oncogene (gene causador do câncer).

### Transplante de Células-Tronco

Técnica desenvolvida para restaurar a medula gravemente lesada de um paciente. Tais lesões podem ocorrer devido a uma falha primária da medula, à destruição da medula por doença ou à exposição intensiva a substâncias químicas ou radioativas. A fonte do transplante costumava ser a medula de um doador saudável que apresentava o mesmo tipo de HLA do paciente; geralmente um irmão ou uma irmã. Programas foram criados para identificar doadores sem parentesco, porém, com um tipo de tecido compatível. Essa abordagem requer a triagem de milhares de indivíduos não relacionados de etnia similar.

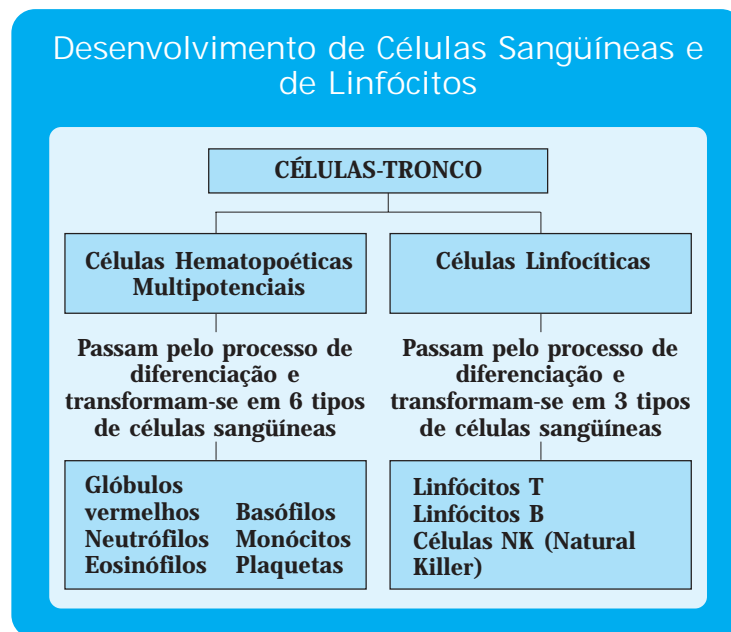
Especificamente, o produto transplantado é uma fração muito pequena das células da medula denominadas células-tronco. Essas células-tronco não somente se localizam na medula como também circulam no sangue. Elas podem ser coletadas do sangue de um doador através do uso de um agente ou agentes que provocam a liberação de um grande número das mesmas no sangue, onde são coletadas através de aférese. As células-tronco circulam em grandes números no sangue do feto e também podem ser obtidas do sangue, da placenta ou do cordão umbilical após o nascimento. A coleta, congelamento e armazenamento de “sangue do cordão umbilical” proporcionam uma fonte alternativa de células-tronco para transplantes. Como tanto o sangue como a medula são ótimas fontes de células para transplante, o termo “transplante de medula óssea” tem sido substituído pelo termo “transplante de células-tronco” para estes procedimentos.

Se o doador é um gêmeo idêntico, o transplante é chamado “singênico”, termo médico que significa geneticamente idêntico. Se o doador não é um gêmeo idêntico, o transplante é chamado “alogênico”, indicando que é da mesma espécie e, na prática, quase sempre compatível com o tipo tissular. O termo

A *medula* é um tecido esponjoso onde ocorre o desenvolvimento de células sanguíneas. Ocupa a cavidade central do osso. Todos os ossos apresentam uma medula ativa no nascimento.

Quando uma pessoa alcança a idade adulta, a medula dos ossos das mãos, pés, braços e pernas deixam de funcionar. Os ossos das costas (vértebras), os ossos dos quadris, ombros, das costelas, do peito e do crânio, contêm medulas que produzem células sanguíneas ativamente em adultos. O sangue passa pela medula e leva as células sanguíneas que ali são formadas para a circulação.

O processo de formação de células sanguíneas é chamado de *hematopoese*. Um pequeno grupo de células, as *células-tronco*, é responsável por produzir todas as células sanguíneas na medula. As células-tronco, por fim, se desenvolvem em células sanguíneas específicas por meio de um processo de *diferenciação* (vide Figura 1).



**Figura 1.** Esta representa um diagrama simplificado do processo de hematopoese. Este processo envolve o desenvolvimento de células sanguíneas e linfáticas funcionais a partir de células-tronco.

Quando as células funcionais estão completamente formadas e funcionais, elas deixam a medula e entram no sangue. Em indivíduos saudáveis, existem células-tronco suficientes para fazer com que a produção de novas células sanguíneas seja contínua. Algumas células-tronco entram no sangue e circulam. Elas encontram-se presentes em um número tão pequeno que não é possível contá-las ou identificá-las no tipo comum de contagem de células sanguíneas. A sua presença no sangue é importante porque elas podem ser coletadas por técnicas específicas e transplantadas em um recipiente caso o doador seja compatível e seja coletada uma quantidade suficiente de células. As células-tronco circulam no sangue no final da gestação e estão presentes em grande quantidade no sangue do cordão umbilical. Em seguida elas somente são encontradas na medula óssea.

Em resumo, as células sanguíneas são produzidas na medula e quando as células estão completamente formadas e com capacidade de funcionamento, elas deixam a medula e entram no sangue. Os glóbulos vermelhos e as plaquetas tomam suas respectivas funções na circulação, de levar oxigênio e de sanar vasos sanguíneos feridos. Os neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monócitos e linfócitos, que coletivamente formam os glóbulos brancos do sangue, possuem a habilidade de se locomoverem até os tecidos e combaterem infecções ou realizarem outras funções.

## Sistema Linfático

O *sistema linfático* e o sistema de formação de células sanguíneas na medula estão intimamente relacionados. A maioria dos linfócitos encontra-se nos linfonodos e em outras partes do sistema linfático como a pele, baço, amígdalas e adenóides (linfonodos especiais), revestimento intestinal, e em pessoas na idade jovem, no timo. Os linfócitos circulam por canais chamados de canais linfáticos que conectam os linfonodos espalhados por todo o corpo. Os canais linfáticos juntam-se em grandes dutos que são lançados em um vaso sanguíneo e assim os linfócitos entram no sangue. É desta forma que os linfócitos se encontram no sangue. Existem três tipos de linfócitos. Os linfócitos T, ou células que se originam

refere-se à administração de medicamentos por longos períodos de tempo, meses ou anos, normalmente em doses mais baixas que na terapia de consolidação. Junto com a quimioterapia, o tratamento de leucemia ou linfoma também inclui a radioterapia e terapias auxiliares como o uso de antibióticos, produtos do sangue e citocinas.

### Teste da Antiglobulina

É um procedimento laboratorial que pode identificar anticorpos na superfície dos glóbulos vermelhos ou plaquetas. Pacientes com Leucemia Linfóide Crônica e outras malignidades linfóides podem produzir anticorpos para seus próprios glóbulos vermelhos ou plaquetas (auto-anticorpos). Esses auto-anticorpos podem levar à anemia ou diminuição na contagem de plaquetas. O teste de antiglobulina pode ser utilizado para reconhecer a presença de auto-anticorpos nas células do sangue.

### Teste de Coombs

(veja Teste da Antiglobulina)

### Transfusão de plaquetas

A transfusão de plaquetas é freqüentemente utilizada como suporte para o tratamento das leucemias ou linfomas. 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. Essa 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 indivíduos diferentes e, portanto, fica menor a probabilidade de desenvolver 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. As plaquetas são coletadas por aférese.

### Translocação

Anormalidade de cromossomos na medula ou nódulos linfáticos, que ocorre quando um pedaço de um cromossomo

completa significa que não existe mais nenhuma evidência da doença. Remissão parcial significa que o tratamento provocou uma melhora acentuada, porém, ainda há evidências residuais da doença.

### Resistência a Múltiplas Drogas

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

### Resistência ao Tratamento

Capacidade de uma célula viver e se dividir apesar de ter sido exposta a uma droga que geralmente mata células ou inibe seu crescimento. Isso é a causa de doenças malignas refratárias, quando uma porcentagem de células malignas resiste aos efeitos danosos de uma droga ou mais drogas. As células possuem várias maneiras de desenvolver resistência a drogas.

### Terapias

O tratamento curativo da leucemia, linfoma ou mieloma tem fases distintas. A terapia de indução refere-se aos métodos usados para destruir células leucêmicas visíveis no sangue e medula, para favorecer a remissão, o que resulta no retorno de células sanguíneas normais. Tratamento de consolidação refere-se ao tratamento adicional depois da indução à remissão. Frequentemente, altas doses de drogas são utilizadas em vários períodos curtos de tratamento. O objetivo é diminuir a concentração de células leucêmicas residuais. Quanto maior a redução de células leucêmicas, maior é a probabilidade das defesas naturais vencerem a doença e resultarem em remissão de longo termo. Tratamento de manutenção ou de continuação

no timo, daí a designação “T”. Os linfócitos B, ou células B, provavelmente derivam-se da medula óssea, embora o B venha da palavra “bursa”, um órgão de pássaros que originalmente acreditava-se ser a fonte de linfócitos B; o B em medula óssea, do termo em inglês “bone marrow” torna o uso relevante para humanos.

Os linfócitos B produzem anticorpos em resposta a antígenos externos, especialmente micróbios. Grupos de linfócitos B encontram-se presentes na medula óssea, que é um local importante para a sua função. Os linfócitos T possuem várias funções, inclusive a de auxiliar os linfócitos B na produção de anticorpos que combatam a invasão de bactérias, vírus ou de outros micróbios. Os anticorpos se anexam aos micróbios e quando fazem isso possibilitam que outros glóbulos brancos do sangue os ingiram e os destruam. Os glóbulos brancos reconhecem o anticorpo e o ingerem com o micróbio que está anexado a ele. Esse processo então mata e digere o micróbio. As células exterminadoras naturais ou células NK (de “Natural Killer” do inglês) são o terceiro tipo de linfócitos. Recebem esse nome porque atacam células infectadas por vírus como uma função natural, 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 abordagens imunoterapêuticas para a leucemia e outros tipos de câncer.

## Leucemia

As primeiras observações feitas em pacientes que apresentavam uma elevação significativa de glóbulos brancos do sangue foram feitas por médicos europeus no século XIX, que os levaram a criar a expressão “*weisses blut*” ou “white blood” (sangue branco) para designar o distúrbio. Mais tarde, o termo “leucemia”, derivado das palavras gregas “leukos”, que significa “branco”, e “haima”, que significa “sangue”, foi utilizado para designar a doença. A leucemia é um tipo especial de câncer que se origina em alguma célula presente na medula formadora das células sanguíneas ou na parte do sistema linfóide que existe na medula.

As principais formas de leucemia são classificadas em quatro categorias. Os tipos de leucemia mielóide e linfóide apresentam-se de forma aguda ou crônica. Os termos mielóide e linfóide denotam o tipo de célula envolvido. Desta forma, os quatro principais tipos de leucemia são: leucemia mielóide aguda ou crônica e leucemia linfóide aguda ou crônica. O termo leucemia linfóide aguda é sinônimo de leucemia linfoblástica aguda. O último termo é freqüentemente mais utilizado para caracterizar casos em crianças.

A leucemia aguda é uma doença de progresso rápido, que afeta a maior parte das células que ainda não estão formadas ou que sejam primitivas (ainda não formadas completamente ou diferenciadas). Essas células imaturas não conseguem realizar suas funções normais. A leucemia crônica progride lentamente e permite o crescimento de números maiores de células um pouco mais desenvolvidas. Em geral, essas células mais desenvolvidas conseguem realizar algumas de suas funções normais. Já as células imaturas, chamadas de “linfoblastos” nos casos de leucemia linfóide aguda e “mieloblastos” nos casos de leucemia mielóide aguda, multiplicam-se de uma forma incontrolável acumulando-se e impedindo que sejam produzidas células sanguíneas normais. A habilidade de se mensurar características específicas adicionais de células levou a uma melhor subclassificação das principais categorias de leucemia. Essas categorias e subgrupos permitem que o médico decida qual tratamento funciona melhor para o tipo específico de célula e o quão rápido a doença pode se desenvolver.

## Leucemia Linfóide Aguda

A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) resulta de um dano genético adquirido (não herdado) no DNA de uma única célula na *medula óssea*. A doença é freqüentemente chamada de leucemia linfoblástica aguda porque é a célula leucêmica que está substituindo a medula normal. Os efeitos são: 1) o crescimento incontrolável e exagerado e o acúmulo de células chamadas de “linfoblastos” que deixam de funcionar como células sanguíneas normais e 2) o bloqueio da produção normal de células da medula, levando a uma deficiência de glóbulos vermelhos

## Plaquetas

Pequenos fragmentos de sangue (em torno de 1/10 do volume dos glóbulos vermelhos) que se aderem ao local onde houve lesão de um vaso sanguíneo e se agregam umas às outras, vedando o vaso sanguíneo lesado e interrompendo o sangramento.

## Quimioterapia

Uso de substância química (drogas ou medicamentos) para eliminar células malignas. Inúmeras drogas foram desenvolvidas com este objetivo; a maioria atua causando danos ao DNA das células. Quando o DNA é lesado, as células não conseguem crescer ou sobreviver. Para uma quimioterapia bem sucedida, as células malignas devem ser pelo menos ligeiramente mais sensíveis às drogas que as células normais. Como as células da medula, do trato intestinal, da pele e dos folículos de cabelo são mais sensíveis a essas drogas, efeitos colaterais à quimioterapia, como feridas na boca, perda de cabelo, são comuns.

## 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 determinado. Essa técnica é útil na detecção de baixas concentrações de células de leucemia ou linfoma residuais, em número muito pequeno para que sejam detectadas ao microscópio. A técnica pode detectar a presença de uma célula da leucemia no meio de 500 mil a um milhão de células não leucêmicas. É necessário que haja uma anormalidade específica de DNA ou um marcador, como um oncogene, na célula de leucemia ou linfoma, para que ela possa ser identificada através dessa técnica.

## Recidiva

Retorno da doença depois de um período de remissão pós-tratamento.

## Remissão

Desaparecimento completo de uma doença, geralmente como resultado do tratamento. Os termos “completa” ou “parcial” são utilizados para modificar o termo remissão. Remissão

Esses nódulos são distribuídos pelo corpo. Em pacientes com Linfoma, Doença de Hodgkin, e outros tipos de Leucemias Linfóides, os linfócitos malignos crescem e expandem os nódulos linfáticos que podem aumentar de tamanho. Esse aumento dos nódulos linfáticos pode ser sentido, visto ou medido por tomografia computadorizada ou ressonância magnética, dependendo do grau e local do aumento.

### Oncogene

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

### Oncologista

O médico que faz o diagnóstico e trata os pacientes com câncer. São normalmente especializados em medicina interna no caso de adultos, e quando tratam crianças, são oncopediatras. Oncologistas radioterapeutas especializam-se no uso de radiação para o tratamento do câncer. Já os cirurgiões oncológicos especializam-se no uso de procedimentos cirúrgicos para tratar o câncer. Esses médicos cooperam e colaboram para dar ao paciente o melhor tratamento (cirurgia, radioterapia e quimioterapia). Os oncologistas lidam historicamente com os tumores sólidos. As leucemias, linfomas e mielomas são mais frequentemente tratadas pelos hematologistas e também pelos onco-hematologistas, que cuidam também dos cânceres do sangue.

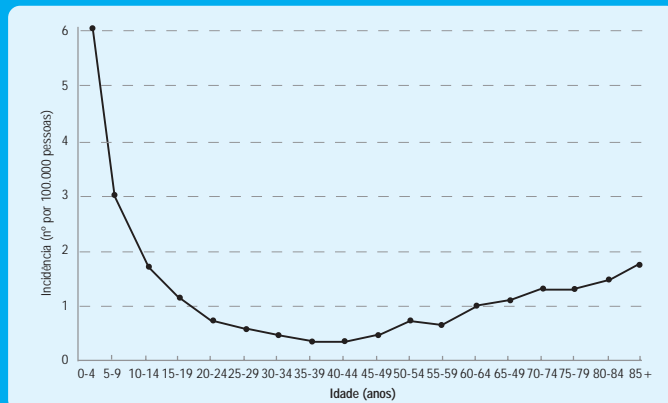
### Pancitopenia

Diminuição abaixo do normal da concentração dos três principais tipos de células sanguíneas: glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas.

### Petéquias

São pequeninos pontos de sangramento na pele, frequentemente encontrados nas pernas, pés, tórax e braços. Esse tipo de sangramento resulta de uma baixa contagem de plaquetas e desaparecem gradualmente quando a contagem de plaquetas aumenta.

### Leucemia Linfóide Aguda Taxas de Incidência Específicas por Faixa Etária 1993-1997



**Figura 2.** O eixo na horizontal representa intervalos de 5 anos de idade. O eixo na vertical mostra a frequência de novos casos de LLA por 100.000 em uma dada faixa etária. Observe que o risco de LLA é maior nos primeiros cinco anos de vida. Um aumento na ocorrência também é visto em indivíduos mais idosos (Dados do **SEER** [Programa de Vigilância, Epidemiologia e de Resultados Finais – Surveillance, Epidemiology, and End Results] do Instituto Nacional do Câncer nos Estados Unidos).

(*anemia*), plaquetas (*trombocitopenia*) e de glóbulos brancos (especialmente de neutrófilos, isto é, *neutropenia*) no sangue.

## Causas e Fatores de Risco

Na maioria dos casos, a causa da leucemia linfóide aguda não é evidente. Poucos fatores têm sido associados a um aumento no risco de desenvolvimento da doença. A exposição a altas doses de irradiação, conforme cuidadosamente estudado em sobreviventes japoneses de explosões de bombas atômicas, é um fator.

Ao contrário de outras formas de leucemia, a leucemia linfóide aguda ocorre em taxas e em locais diferentes. Existem taxas mais altas de leucemia em países mais desenvolvidos e em grupos socio-econômicos mais altos.

As causas atuais de leucemia linfóide aguda em crianças ou em adultos não são conhecidas. Cientistas continuam a explorar possíveis relações com o estilo de vida ou com fatores ambientais, mas ainda não foram alcançadas conclusões sólidas. Dada a quantidade de estudos, isso sugere que fatores complexos de múltiplas fases possam estar envolvidos. É extremamente desconcertante para os pacientes e seus

Tabela 1: Subtipos de Leucemia Linfóide Aguda

- **Imunofenótipos**

*Subtipos de linhagem linfóide B.* Estes casos são identificados ao se encontrar marcadores de superfície celular em blastócitos leucêmicos que sejam idênticos àqueles que se desenvolvem em linfócitos B normais. Cerca de 85% dos casos são dos subtipos de célula B ou de célula B precursora.

*Subtipos da linhagem linfóide T.* Estes casos são identificados ao se encontrar marcadores de superfície celular em blastócitos leucêmicos que sejam idênticos àqueles que se desenvolvem em linfócitos T normais. Cerca de 15% dos casos são do subtipo de célula T.

- **Anormalidades Cromossômicas**

Danos a cromossomos podem ser avaliados por métodos citogenéticos, e a alteração específica em cromossomos também auxilia na subclassificação da leucemia linfóide aguda. Uma alteração no cromossomo número 22, chamado de cromossomo Filadélfia ou cromossomo Ph, que ocorre em uma pequena porcentagem de crianças e em uma grande porcentagem de adultos com leucemia linfóide aguda, coloca o paciente em uma categoria de maior risco. Sendo assim, a abordagem terapêutica seria intensificada nestes subgrupos de pacientes.

familiares pensar sobre o que poderiam ter feito de forma diferente para evitar tal doença. Infelizmente, no presente momento, a resposta é nada. A leucemia linfóide aguda ocorre mais frequentemente na primeira década de vida e aumenta em frequência novamente em indivíduos mais idosos (vide Figura 2, página 7).

## Subtipos de Leucemia Linfóide Aguda

A leucemia linfóide aguda pode se desenvolver a partir de linfócitos primitivos que estejam em vários estágios de desenvolvimento (vide Tabela 1, página 8). Os principais subtipos são descobertos por exames especiais nos linfoblastos leucêmicos, chamados de *imunofenotipagem*. Fenótipos são as

uma célula. Mutações de células germinativas ocorrem no óvulo ou no esperma, e são transmitidas de pai para filho. Mutações de células somáticas ocorrem em um tecido específico e podem resultar no crescimento da célula do tecido específico, transformando-se em um tumor. Na leucemia, linfoma ou mieloma, uma célula primitiva da medula ou de um linfonodo sofre uma mutação(ões) que leva(m) à formação de um tumor. Nesses casos, os tumores geralmente se encontram amplamente disseminados quando são detectados e muitas vezes envolvem a medula ou os gânglios em alguns 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 é causada por uma mutação somática de uma célula primitiva da medula (formadora de sangue). Se a mutação for resultante de uma anormalidade cromossômica, como uma translocação, ela pode ser detectada através de exame citogenético. Frequentemente, a alteração do gene é sutil e testes mais sensíveis são necessários para que o oncogene seja identificado.

### Neutrófilos

Principal célula fagocitária (comedora de micróbios) do sangue, que é a principal célula no combate às infecções. Frequentemente tem seu número diminuído em pacientes com leucemia aguda ou após quimioterapia, o que aumenta a suscetibilidade dos mesmos à infecção. Um neutrófilo pode ser polimorfonuclear ou segmentado.

### Neutropenia

Diminuição abaixo do normal do número de neutrófilos do sangue (um tipo de glóbulo branco).

### Nódulos Linfáticos

Nesses casos, os tumores geralmente se encontram amplamente disseminados quando são detectados e muitas vezes envolvem a medula ou os gânglios em alguns locais.

## Linfadenopatia

Termo usado para indicar aumento dos nódulos linfáticos.

## Linfocina

(veja Citocina)

## Linfócitos

Tipo de glóbulo branco que participa do sistema imunológico do corpo. Há três tipos principais de linfócitos: 1) Linfócitos B, que produzem anticorpos para auxiliar a combater agentes infecciosos como bactérias, vírus e fungos; 2) linfócitos T, que possuem várias funções, inclusive a de auxiliar os linfócitos B a produzir anticorpos e atacar células infectadas por vírus; e 3) células NK (Natural Killer), que atacam células tumorais.

## Medula Óssea

Os ossos são ocos e sua cavidade central é ocupada pela medula, um tecido esponjoso que desempenha papel fundamental no desenvolvimento das células sangüíneas. Após a puberdade, a medula dos ossos, como coluna cervical, vértebras, costelas, esterno, pelve, ombros e crânio, continua ativa na formação de células sangüíneas.

## Mitose

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

## Monócitos

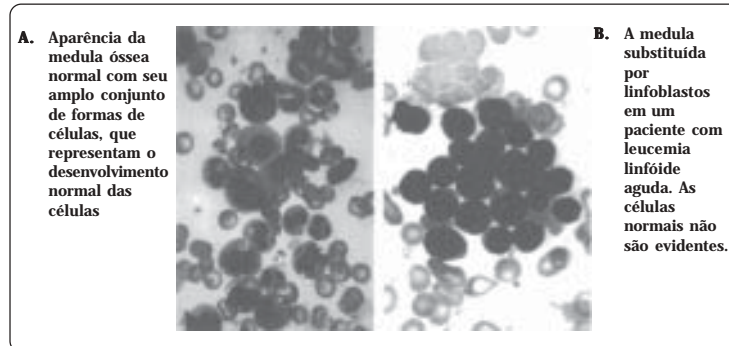
Um tipo de glóbulo branco que ajuda a combater infecções. O monócito, junto com neutrófilo são os maiores destruidores de células no sangue. Quando os monócitos saem do sangue e entram no tecido, eles se convertem em macrófagos. Macrófago é o monócito em ação e pode combater infecções nos tecidos ou pode ter outras funções como ingerir células mortas.

## Monoclonal

(veja Clonal)

## Mutação

Alteração de um gene como resultado de uma lesão ao DNA de



**Figura 3.** O Quadro A mostra uma fotografia de células em desenvolvimento em uma medula sadia que foram colocadas em uma lâmina de vidro e marcadas com corantes para torná-las mais evidentes. A variação na aparência das células é característica de uma medula normal. O Quadro B mostra uma fotografia de células da medula de um paciente com leucemia linfóide aguda. Revela-se uma aparência similar à de blastócitos leucêmicos.

características físicas das células, medidos através de ferramentas imunológicas. Os subtipos principais são os tipos linfócitos T e linfócitos B, chamados assim porque suas células apresentam características semelhantes às dos linfócitos T ou B normais. Além disso, o tipo de célula B também pode ser dividido em um tipo de célula B precursora. Uma vez que essas características são determinadas, o termo utilizado pode ser leucemia linfoblástica T aguda ou leucemia linfoblástica aguda de célula B precursora (ou pré). Outros marcadores presentes nos linfoblastos que podem ser identificados com a imunofenotipagem e que podem ser úteis ao médico incluem o antígeno de leucemia linfoblástica aguda comum, o cALLa, atualmente designados como CD10.

O exame das células leucêmicas por técnicas *citogenéticas* permite a identificação de anormalidades cromossômicas ou genéticas nas células.

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

## Tabela 2. Medicções Utilizadas no Tratamento de Leucemia Linfóide Aguda

A maioria das medicações antileucêmicas interage com o material genético presente na célula, o DNA, ou ácido desoxirribonucléico

### Anticorpos Antitumorais

Estas medicações interagem diretamente com o DNA no núcleo das células, interferindo na sobrevivência celular.

- Daunorrubicina (daunomicina, rubidomicina, Cerubidine)
- Doxorrubicina (Adriamycin, Rubex)
- Mitoxantrona (Novantrone)
- Idarrubicina (Idamycin)

### Inibidores de Enzimas Reparadoras de DNA

Estas medicações atuam em certas proteínas (enzimas) que ajudam a reparar danos no DNA. Estas medicações fazem com que as enzimas funcionem, tornando o DNA mais suscetível a danos.

- Etoposida (VP-16, VePesid)
- Teniposida (VM-26, Vumon)
- Topotecan (Hycamtin)

### Inibidores da Síntese do DNA

Esta medicação reage com o DNA para alterá-lo quimicamente e evitar o crescimento celular.

- Carboplatina (Paraplatin)

### Agentes Danificadores do DNA

Agentes relacionados ao gás mostarda foram desenvolvidos para interagirem com o DNA e danificá-lo.

- Ciclofosfamida (Cytosan)
- Ifosfamida (Ifex)

### Antimetabólitos

Estes são químicos muito semelhantes a blocos naturalmente formadores de

DNA ou de RNA. São modificados a partir dos químicos naturais, o suficiente para que quando sejam substituídos pelos mesmos, possam bloquear a habilidade da célula de formar o RNA ou o DNA, evitando que a célula cresça.

- 5-Azacitidina (Mysolar)
- Citarabina (citosina arabinosídeo, Ara-C, Cytosar)
- 2-Clorodeoxiadenosina (Cladribina)
- Fludarabina (Fludara)
- Hidroxiuréia (Hydrea)
- 6-Mercaptopurina (Purithenol)
- Metotrexato (Mexate)
- 6-Tioguanina (Tioguanina)

### Medicações que Previnem a Divisão de Células

Estas medicações interferem em estruturas presentes nas células que são necessárias para a divisão das células. Este efeito pode limitar a taxa de crescimento das células leucêmicas.

- Vincristina (Oncovin)
- Vindesina (Eldisine)

### Enzimas que Previnem Células de Sobreviverem

- L-sparaginase (Elspar)
- PEG-L-asparaginase (pegaspargase, Oncaspar)

### Hormônios Sintéticos

Uma classe de hormônios que quando administrada em altas doses pode matar células leucêmicas.

- Prednisona
- Prednisolona
- Dexametasona

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

## Sintomas e Sinais

A maioria dos pacientes sente uma perda de seu bem-estar. Eles se cansam mais facilmente e podem sentir falta de ar quando

permite uma identificação mais precisa de cada um dos 23 pares de cromossomos.

### Imunofenotipagem

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

### Infusão de Células-Tronco Autólogas

Essa técnica, freqüentemente denominada transplante, compreende a coleta de células da medula ou do sangue de um paciente. Essas células contêm células-tronco que são congeladas para uso posterior. Após terapia intensiva, o paciente recebe as células-tronco reinfundidas através de um cateter implantado. As células-tronco da medula ou do sangue podem ser obtidas de pacientes com doença da medula em período de remissão, ou quando a medula não estiver extremamente afetada. Tecnicamente, esse procedimento não é um transplante, o qual significa a remoção de tecido de um indivíduo (doador) para outro indivíduo (receptor). O objetivo desse procedimento é restaurar a produção de células sangüíneas a partir das células-tronco preservadas e reinfundidas, depois que a terapia intensiva tiver danificado seriamente a medula remanescente do paciente.

### Leucócitos

Sinônimo de glóbulos brancos.

### Leucopenia

Uma diminuição abaixo do normal nos números de leucócitos no sangue (glóbulos brancos).

penetram no sangue e na circulação (veja Figura 1, pág. 3). A hematopoese é um processo contínuo normalmente ativo ao longo da vida. A razão para essa atividade é o fato que a maioria das células sanguíneas vive por períodos curtos e deve ser continuamente substituída. Aproximadamente 500 bilhões de células sanguíneas são produzidas a cada dia. Os glóbulos vermelhos vivem aproximadamente quatro meses, as plaquetas em torno de dez dias e a maioria dos neutrófilos, dois ou três dias. Essa necessidade de reposição muito rápida explica a deficiência severa no número de células sanguíneas que se verifica quando a medula é lesada por tratamento citotóxico intensivo ou pela substituição de suas células por células da leucemia, do linfoma ou do mieloma.

### Hepatomegalia

Termo usado para indicar aumento do fígado.

### HLA

Abreviação para antígeno de leucócitos humanos. Essas proteínas encontram-se na superfície da maioria das células dos 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. Essas proteínas na superfície das células atuam como antígenos quando doadas (transplantadas) a outro indivíduo, o receptor das células-tronco. Se os antígenos presentes nas células doadoras forem idênticos (gêmeos idênticos) ou muito similares (irmãos com HLA compatível) o transplante (células doadas) terá maiores possibilidades de sobreviver no receptor. Além disso, as células do corpo do receptor terão menos possibilidades de serem atacadas pelas células do doador (doença do enxerto *versus* hospedeiro).

### Identificação de Bandas de Cromossomos

Trata-se da colorização de cromossomos com tinta que destaca bandas ou regiões no cromossomo. As bandas dão aos cromossomos características mais específicas, permitindo que se faça distinções individuais entre eles. Essa técnica

praticam exercícios. Podem apresentar um aspecto pálido resultante de anemia. Sinais de sangramento por causa de uma contagem de plaquetas muito baixa podem ser percebidos. Isso também inclui marcas roxas que ocorrem sem motivo algum ou por causa de um pequeno ferimento, e também o aparecimento de pequenos pontos vermelhos sob a pele, chamado de *petéquia*, ou sangramentos prolongados resultantes de pequenos cortes. Pode ser que ocorra desconforto ósseo e nas articulações. Os linfoblastos leucêmicos podem acumular-se no sistema linfático, e, com isso, os linfonodos podem aumentar de tamanho. As células leucêmicas podem se agrupar no revestimento cerebral e da medula espinhal, causando dores de cabeça e vômitos.

## Diagnóstico

Para diagnosticar a doença, as células sanguíneas e da medula devem ser examinadas. Além da contagem baixa de plaquetas e de glóbulos vermelhos, o exame por coloração das células sanguíneas com um microscópio iluminado, normalmente irá mostrar a presença de linfoblastos. Isso será confirmado pelo exame da medula que quase sempre mostra células leucêmicas (vide Figura 3, página 9). As células sanguíneas e/ou da medula também são utilizadas para investigações sobre o número e forma de cromossomos (exame citogenético), imunofenotipagem e para outras investigações especiais, se necessárias.

## Tratamento

A *quimioterapia* é a utilização de medicações para tratar leucemia. Quase todos os pacientes com leucemia linfóide aguda precisam de tal tratamento, o mais rapidamente possível após o diagnóstico. O principal objetivo do tratamento é causar a *remissão* quando não existe evidência de blastócitos leucêmicos no sangue ou na medula. A produção normal de células sanguíneas é restaurada e a contagem das células sanguíneas retorna aos níveis normais.

Na maioria dos pacientes, requer-se administração de quimioterapia intensiva para se atingir remissão completa. Inicialmente, várias medicações são associadas para se tratar os pacientes. A Tabela 2 lista os grupos terapêuticos e medicações

individuais que podem ser utilizadas para tratar essa doença. Abordagens terapêuticas estão sendo investigadas intensivamente ao redor do mundo e existem variações na descrição geral aqui fornecida. Desta forma, pode ser que o paciente receba um número diferente de medicações, de seqüência de medicações ou de tipos de medicações aqui descritos e mesmo assim esteja recebendo tratamento eficaz e adequado. A idade do paciente, a presença de poucas ou muitas células leucêmicas no sangue e o tipo de linfócitos leucêmicos, conforme considerados por sua aparência, seu imunofenótipo ou composição cromossômica, são fatores que podem influenciar o tipo de tratamento a ser administrado. É importante, no entanto, que os pacientes procurem por tratamento em centros onde os médicos tenham experiência no tratamento de pacientes com leucemia aguda. De forma a preparar o paciente para o tratamento, um *catéter de demora* é inserido em uma veia no tórax superior viabilizando acesso de imediato para infusão de medicações, de células sanguíneas e para a retirada de amostras de sangue para a contagem das células e exames bioquímicos.

Em alguns pacientes, caso a contagem de glóbulos brancos esteja muito alta, uma medicação chamada alopurinol é administrada para minimizar o acúmulo de ácido úrico no sangue. O ácido úrico, um produto da quebra das células, entra no sangue, sendo excretado pela urina. Caso muitas células sejam exterminadas simultaneamente pela terapia, a quantidade de ácido úrico na urina pode ser muito alta, fazendo com que cálculos renais provenientes do ácido úrico se formem, o que pode interferir seriamente no fluxo da urina.

## Quimioterapia

### Terapia de Indução

Essa é a fase inicial do tratamento. As específicas medicações utilizadas, as doses e o período da administração, dependem de vários fatores, que incluem idade do paciente, características da leucemia e quadro clínico geral do paciente. Associam-se várias medicações. A Tabela 3 fornece exemplos de medicações utilizadas hoje em dia para o tratamento de indução e de pós-indução. As células presentes nos casos de leucemia linfóide

## Gene Supressor de Tumor

Gene que atua impedindo o crescimento celular. Se uma mutação ocorrer neste gene o indivíduo pode se tornar mais suscetível ao desenvolvimento de câncer no tecido correspondente.

## Glóbulos Brancos

Sinônimo de leucócitos. Existem cinco tipos de glóbulos brancos: neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monócitos e linfócitos.

## Glóbulos Vermelhos

Células sangüíneas que carregam hemoglobina, a qual se liga ao oxigênio e o transporta aos tecidos do corpo. Também conhecidos como eritrócitos, os glóbulos vermelhos constituem em torno de 45% do volume do sangue em indivíduos saudáveis.

## Granulócitos

Tipo de glóbulo branco que apresenta um grande número de grânulos proeminentes no corpo celular. Outras células sangüíneas apresentam um menor número de grânulos (ex.: linfócitos). Os neutrófilos, eosinófilos e basófilos são tipos de granulócitos.

## Hematologista

Médico especializado no tratamento de doenças das células sangüíneas. Este médico pode ser um internista (que trata de adultos) ou um pediatra (que trata de crianças). Hematologistas podem atuar na área clínica ou são médicos especializados no diagnóstico de doenças do sangue e que realizam testes laboratoriais especializados, que são freqüentemente necessários para um diagnóstico preciso.

## Hematopoese

Processo de formação de células do sangue na medula. As células mais primitivas da medula são as células-tronco. Elas iniciam o processo de desenvolvimento das células do sangue. As células-tronco se transformam em células sangüíneas jovens ou imaturas, como os glóbulos brancos ou vermelhos, de vários tipos (diferenciação). As células sangüíneas jovens se transformam posteriormente em células sangüíneas totalmente funcionais (maturação). As células saem então da medula, e

escarro, sangue, urina e esfregaços do interior do nariz e da garganta, bem como do reto, são colocados em um meio de cultura em recipientes especiais estéreis e incubados em temperatura corporal (37°C) por um ou vários dias. Essas culturas são analisadas para verificar a presença de bactérias, fungos ou, em alguns casos, outros organismos em números significativos. Caso estejam presentes, esses microorganismos podem ser testados com vários antibióticos, para que o mais capaz de matá-los seja detectado. Isso é chamado de determinação da “sensibilidade a antibióticos” de um organismo.

### Diferenciação

Processo através do qual células-tronco passam de células sem uma função específica a células funcionais de uma única linhagem de células sanguíneas. Os glóbulos vermelhos, plaquetas, neutrófilos, monócitos, eosinófilos, basófilos e linfócitos são formados a partir de uma célula-tronco através deste processo (veja Figura 1, pág. 3).

### Eosinófilo

Um dos tipos de glóbulo branco que participa de certas reações alérgicas e auxilia a combater certas infecções parasitárias.

### Eritrócitos

Sinônimo de glóbulos vermelhos (veja Glóbulos Vermelhos).

### Fagócitos

Células (tipos de glóbulos brancos) que “comem” microorganismos como bactérias ou fungos e os matam, como forma de proteger o corpo de infecções. Os dois principais fagócitos do sangue são os neutrófilos e os basófilos. A diminuição do número dessas células sanguíneas é a principal causa de suscetibilidade a infecções em pacientes com leucemia ou naqueles tratados com radioterapia e/ou quimioterapia intensivas que suprimem a produção de células sanguíneas na medula.

### Fator Estimulador de Colônias

(veja Citocinas)

### Fatores de Crescimento

(veja Citocinas)

aguda freqüentemente se agrupam no revestimento da medula espinhal e cerebral, chamado de meninge. Se não for tratada, a meninge pode alimentar as células leucêmicas, podendo ocorrer recidiva neste local (leucemia meníngea). Por essa razão, o tratamento também deve ser direcionado para esses locais por meio da injeção de medicações, como, por exemplo, o metotrexato, na coluna espinhal, ou por meio de irradiação que cubra o sistema nervoso central utilizando-se um aparelho para tratamento por raios-X. Algumas vezes, ambas as formas de tratamento são utilizadas. Tal tratamento é chamado *profilaxia no sistema nervoso central*. Essas áreas do corpo, que são menos acessíveis à quimioterapia quando administrada por via oral ou intravenosa, têm sido chamadas de *locais de santuário*.

Quando a quimioterapia é eficaz, são eliminadas da medula, tanto as células sangüíneas em desenvolvimento, como as leucêmicas, o que resulta em uma grave deficiência no sangue de: glóbulos vermelhos (anemia), fagócitos (neutropenia e monocitopenia) e plaquetas (trombocitopenia). Pode ser necessária a transfusão de glóbulos vermelhos e, freqüentemente, de plaquetas. A deficiência de fagócitos (células “comedoras” de micróbios) faz com que bactérias e fungos, normalmente presentes na pele, no nariz, na boca ou no intestino grosso (cólon), ou transmitidos por outras pessoas ou pelo meio-ambiente, estabeleçam infecção durante esse período. Freqüentemente se requer terapia com antibióticos.

Na maioria dos pacientes, após várias semanas, a produção normal de células sangüíneas se restabelecerá, não sendo mais necessária a transfusão de células e nem o uso de antibióticos. As contagens das células sangüíneas gradualmente voltam ao normal, o paciente volta a sentir-se bem e as células leucêmicas não são mais identificadas no sangue ou na medula. Isto é o que se considera ser a remissão da doença. Neste estado, 25 células leucêmicas restates encontram-se inativas. Elas não interferem no desenvolvimento normal das células sangüíneas, mas apresentam o potencial de crescerem novamente e causarem recidiva da leucemia. Por esta razão, normalmente, mantém-se a administração de terapia adicional na forma de quimioterapia.

## Terapia Pós-Remissão

Uma vez que células leucêmicas residuais que não podem ser detectados por meio de exame de sangue e da medula permanecem após a remissão, o melhor tratamento para LLA requer uma terapia intensiva adicional após ter sido obtida remissão da doença. Da mesma forma que na fase de indução, fatores específicos, tais como a idade do paciente, a capacidade do paciente de tolerar um tratamento intensivo, achados citogenéticos, a disponibilidade de um doador de células-tronco, e outros podem influenciar a abordagem terapêutica utilizada. Na maioria dos casos, a quimioterapia pós-remissão também inclui medicações não utilizadas durante o tratamento de indução (vide Tabela 3).

Tabela 3. Exemplo de Medicações Utilizadas no Tratamento de Leucemia Linfóide Aguda em Crianças

*Terapia de indução administrada no primeiro mês*

- Doxorubicina por via intravenosa
- Asparaginase por injeção intramuscular
- Vincristina por via intravenosa
- Prednisona por via oral
- Metotrexato no canal da espinha e por via intravenosa
- Citarabina no canal da espinha

*Terapia de pós-indução administrada em ciclos durante dois anos*

- Vincristina por via intravenosa
- Prednisona por via oral
- 6-mercaptopurina via oral
- Metotrexato por via oral, intravenosa ou intramuscular
- Metotrexato no canal da espinha
- Citarabina no canal da espinha
- Hidrocortisona no canal da espinha
- Radiação na cabeça

*As doses e o tempo de administração podem variar de acordo com a idade do paciente e com as características da leucemia*

Pacientes com idade entre aproximadamente um e 50 anos que apresentem remissão e que tenham um doador HLA-compatível são candidatos a um *transplante alogênico de células-tronco*. A decisão para a realização de um transplante depende das características da leucemia, da idade do paciente e da compreensão do paciente (ou de seus familiares) dos riscos e

úteis para o diagnóstico de tipos específicos de leucemia e linfoma, para determinar abordagens terapêuticas e para o acompanhamento da resposta ao tratamento.

### Clonal (Monoclonal)

População de células derivadas de uma única célula primitiva. Praticamente, todas as neoplasias benignas e malignas (cânceres) 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; esta lesão ao DNA pode se manifestar através do aparecimento de um oncogene ou do comprometimento da ação de genes supressores de tumores; isso a transforma em uma célula causadora de câncer. O câncer é o acúmulo total de células que cresceram a partir de uma única célula mutante. A leucemia, o linfoma e o mieloma são exemplos de cânceres clonais, ou seja, derivados de uma única célula anormal.

### Crista Ilíaca

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 2.000 genes. Os cromossomos X, e Y são os determinantes do nosso sexo e são conhecidos como cromossomos sexuais: dois cromossomos X em mulheres e um X e um Y em homens. O número ou formato dos cromossomos pode estar alterado nas células das leucemias, linfomas e mieloma.

### Culturas

No caso de suspeita de infecção é útil conhecer o principal local envolvido e o tipo de bactérias, fungos ou outros microorganismos, de forma que antibióticos mais específicos possam ser selecionados para o tratamento. Para determinar o local e o microorganismo envolvido, amostras de fluidos corporais, como

## Células-Tronco

Células primitivas da medula, importantes para a produção de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas (veja Hematopoese). Geralmente as células-tronco são encontradas abundantemente na medula, porém, algumas saem da mesma e circulam no sangue. Através de técnicas especiais, as células-tronco do sangue podem ser coletadas, preservadas por congelamento e, posteriormente, descongeladas e utilizadas no tratamento.

## Ciclo do Tratamento

O termo designa um período intenso e concentrado de quimioterapia (e/ou radioterapia). Esse tratamento, administrado por vários dias ou semanas, representa um ciclo. O plano de tratamento pode demandar dois, ciclos, que podem utilizar o mesmo tipo de tratamento, tratamentos ligeiramente modificados ou alternar diferentes ciclos.

## Citocinas

São substâncias químicas derivadas de células (cito) que são secretadas por vários tipos celulares e que agem sobre outras células estimulando ou inibindo sua função. Substâncias químicas derivadas dos linfócitos são denominadas “*linfocinas*” e substâncias químicas derivadas dos linfócitos que agem sobre outros glóbulos brancos são denominadas “*interleucinas*”, porque interagem entre dois tipos de leucócitos. Algumas citocinas podem agora 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 dos mesmos 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 do formato dos cromossomos celulares. O profissional que prepara, examina e interpreta o número e o formato dos cromossomos nas células é chamado de citogeneticista. Além de identificar alterações nos cromossomos, os genes específicos afetados podem ser identificados em alguns casos. Essas descobertas são muito

benefícios de um transplante. A alta taxa de cura de crianças com leucemia linfóide aguda, tratadas com quimioterapia, reduz a frequência em que se considera a realização de um transplante de células-tronco. Uma criança com características que indiquem um bom prognóstico não seria um candidato a um transplante, a menos que o curso da doença tenha sido marcado por uma resposta reduzida ao tratamento ou por recidiva da doença.

### Leucemia na Infância *versus* Leucemia na Idade Adulta

A leucemia linfóide aguda apresenta um padrão incomum de distribuição de faixa etária (vide Figura 2, página 6). Com outros tipos de leucemia, pessoas mais idosas apresentam mais probabilidade de terem a doença. Nos casos de leucemia linfóide aguda, crianças apresentam mais probabilidade de terem a doença. O risco de se desenvolver a doença é mais freqüente aos 4 anos de idade, sendo reduzido até a idade de 50 anos, aproximadamente. Aos 50 anos de idade, a incidência aumenta novamente, especialmente entre os homens. Embora as taxas de remissão e sua duração tenham melhorado em adultos, a terapia atualmente administrada ainda não resultou na alta taxa de remissões duradouras (idade > 5 anos) e possíveis curas alcançadas por crianças com menos 5 anos de idade.

### Efeitos Colaterais do Tratamento e como Remediá-los

A leucemia linfóide aguda reduz a produção de células sanguíneas normais, mas seus níveis são reduzidos ainda mais pelos efeitos adicionados pela quimioterapia. A intensidade da quimioterapia necessária para se destruir a quantidade suficiente de células leucêmicas que resulte na remissão da doença leva a uma redução ainda mais grave de glóbulos vermelhos, fagócitos (neutrófilos e monócitos) e de plaquetas. Pode-se ter como resultado da quimioterapia a ocorrência de sangramentos devido a uma baixa contagem de plaquetas e de uma alta probabilidade de infecção.

*Transfusões de plaquetas* e de glóbulos vermelhos costumam ser eficazes no fornecimento de quantidades suficientes dessas células

até que, muitas semanas depois, venham a ocorrer os efeitos benéficos do tratamento e as contagens das células sanguíneas voltem ao normal. Os métodos de se coletar glóbulos brancos do sangue de doadores saudáveis têm sido aperfeiçoados o bastante para que fagócitos (neutrófilos e monócitos) presentes no sangue possam ser obtidos em quantidades suficientes para a transfusão em crianças e em adultos de porte pequeno, caso a gravidade da infecção e uma resposta inadequada ao tratamento com antibióticos garanta tal tratamento.

Pode ser que um aumento na temperatura ou calafrios sejam os únicos sinais de infecção em um paciente com uma concentração muito baixa de glóbulos brancos do sangue. Neste cenário, eventos de tosse, sensibilidade em locais passíveis de infecção, garganta inflamada, dor, urinação ou fezes soltas também podem ser sinais de infecção. É importante o empenho todos os esforços para se reduzir o risco de infecção através de lavagem rigorosa das mãos por parte de visitantes e da equipe médica e através do cuidado dos locais de inserção do cateter de demora. Também é importante a prevenção de infecção na área das gengivas, um local de acúmulo de bactérias. A utilização de *fatores de crescimento* de células sanguíneas, por estimulam a produção de fagócitos, pode reduzir o período em que a contagem de glóbulos brancos estiver baixa. Os fatores mais comumente utilizados são o *fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF)* e o *fator estimulador de colônias de macrófagos (GM-CSF)*. Esses agentes não são utilizados em crianças, exceto em circunstâncias especiais.

A quimioterapia afeta tecidos que requerem um alto índice de células de nascimento (divisão de células) para mantê-los funcionando, como o tecido que reveste a boca, os intestinos, a pele e os folículos de cabelo. Isso explica porque úlceras bucais, diarreia e perda de cabelo são eventos comuns após a quimioterapia. Também pode ser que ocorram erupções cutâneas.

As náuseas e vômitos podem ser características penosas da quimioterapia. As causas podem ser complexas. Os efeitos são o resultado de ações nos intestinos e em centros no cérebro que, quando confusos provocam vômito. Felizmente, medicações que agem em contrapartida às náuseas e vômitos podem ser

## Basófilos

Tipo de glóbulo branco que participa de certas reações alérgicas.

## Blastos

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

## Cariótipo

Arranjo sistemático, através do uso de fotografias, 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. Os cromossomos sexuais são mostrados como um par em separado (XX ou XY)

## Cateter

Vários tipos de cateteres (Hickman, Broviac e outros) são utilizados em pacientes que recebem quimioterapia intensiva e/ou apoio nutricional. Um cateter implantado é um tubo especial inserido em uma veia calibrosa na porção superior do peito. O cateter é tunelizado por debaixo da pele até o peito, para que se mantenha firmemente posicionado. A extremidade exposta do mesmo pode ser utilizada para injeção de medicamentos, fluidos ou produtos do sangue, ou para retirar amostras sanguíneas. Com cuidados adequados os cateteres podem permanecer posicionados por longos períodos de tempo (muitos meses), se necessário.

## Anticorpos

São proteínas produzidas por células plasmáticas (derivadas dos linfócitos B) como resposta a corpos estranhos denominados antígenos. Por exemplo, agentes infecciosos como vírus ou bactérias fazem com que os linfócitos produzam anticorpos contra os mesmos. Em alguns casos (como o vírus do sarampo) os anticorpos têm função protetora e impedem uma segunda infecção. Estes anticorpos podem ser utilizados para identificar células específicas e melhorar os métodos de classificação da leucemia ou do linfoma (veja *Imunofenotipagem*). Anticorpos direcionados contra antígenos nas células da leucemia ou do linfoma podem ser utilizados para matá-las diretamente ou através da ação de toxinas aderidas aos mesmos.

## Apoptose

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

## Baço

Órgão do corpo que se encontra na porção superior esquerda do abdômen, bem abaixo do lado esquerdo do diafragma. Contém aglomerados de linfócitos (similarmente aos linfonodos) e também filtra células sanguíneas velhas ou gastas. Ele é freqüentemente afetado por leucemias e linfomas. O aumento do baço é denominado “esplenomegalia”. A remoção do baço através de cirurgia é denominada “esplenectomia”. A remoção do baço pode ser feita sem efeitos prejudiciais já que outros órgãos, como os linfonodos e o fígado, podem realizar a maioria de suas funções.



administradas na intenção de se prevenir ou aliviar estes efeitos colaterais penosos, caso eles ocorram.

## Leucemia Refratária e Leucemia Recidivante

Uma vez que a maioria das crianças é curada dessa doença, esse problema tem se tornado menos freqüente. No entanto, algumas crianças e muitos adultos, mesmo após tratamento intensivo, apresentam células leucêmicas residuais na medula. Tal ocorrência é chamada de “leucemia refratária”. Alguns pacientes que tenham apresentado remissão da leucemia após a terapia apresentam uma volta de células leucêmicas na medula e uma redução nas células sanguíneas normais. Este evento é chamado de “recidiva”. No caso de leucemia refratária, podem ser utilizadas diferentes abordagens terapêuticas, tais como medicações não utilizadas no primeiro curso do tratamento ou realizar um transplante de células-tronco na intenção de se induzir a remissão. Naqueles pacientes que apresentarem recidiva, a duração da remissão, a idade e os achados citogenéticos das células leucêmicas são fatores que influenciam a abordagem terapêutica a ser adotada. As medicações semelhantes às inicialmente usadas para tratar a leucemia, medicações diferentes ou o transplante de células-tronco podem ser utilizados. Em estudos sendo realizados em todo o mundo, os cientistas estão trabalhando para desenvolver abordagens terapêuticas que aumentem o número de pacientes que apresentam remissão e para aumentar a duração da remissão e a freqüência de curas.

## Aspectos Sociais e Emocionais

O diagnóstico da leucemia pode provocar uma profunda resposta emocional por parte do paciente, de seus familiares e amigos. Relutar em aceitar, depressão, sentimento de desesperança e medo são reações normais e comuns. Nenhum tipo de resposta é considerado esperado ou inesperado. A falta de compreensão do que se esperar, sobre o desconhecido e sobre o que irá acontecer em seguida são questões que devem ser abordadas por meio de conversas delicadas e ao mesmo tempo diretas e freqüentes entre o médico, enfermeira, paciente



e familiares. A incapacidade de trabalhar, a tendência de se gerar questões profissionais ou de incapacidade de interação com família e amigos na maneira usual podem contribuir para um mal-estar emocional. Explicações que incluam as possibilidades de remissão da doença e os planos de tratamento podem trazer um alívio emocional pelo paciente poder focar suas atenções no tratamento por vir e na possibilidade de recuperação e de remissão.

Crianças podem se sentir assustadas e incapazes de serem ajudadas, e também serem muito novas para compreender a natureza do problema. Elas têm que compreender a perda de aulas na escola, a separação dos amigos e a incapacidade de participar de algumas atividades de seu dia-a-dia, como esportes, pelo menos durante um certo tempo. Pode ser que crianças direcionem sua raiva e seu medo para a equipe médica. A reintegração ao máximo de atividades possível é uma das melhores formas de aliviar o sofrimento da criança, de trazer de volta sua autoconfiança e de minimizar os distúrbios no desenvolvimento da mesma. A maior parte das crianças em idade escolar, pode manter o seu trabalho escolar com a ajuda dos pais ou de seus responsáveis.

Pode ser que os pais de crianças com leucemia linfóide aguda sintam-se confusos, com raiva e com medo. Os compromissos em relação ao tempo e peso financeiro trazidos pela doença podem causar discórdias dentro da família. Os irmãos do paciente também podem ser afetados. Eles podem ter medo que a doença também os atinja. Eles podem sentir culpa de que algo que eles fizeram ou disseram possa ter causado a doença de seu irmão ou irmã. Também pode ser que recebam menos tempo de atenção de seus pais, que neste momento devem dedicar tempo extra de atenção ao seu filho doente.

Os familiares ou pessoas próximas à família podem ter dúvidas em relação à quimioterapia e métodos alternativos de tratamento. A melhor coisa a ser feita é conversar diretamente com o médico em relação às questões especificamente médicas. Os familiares ou pessoas próximas à família devem expor qualquer tipo de problema ou reação que possam vir a ter. Enfermeiras e outros profissionais da saúde também compreendem a complexidade das emoções e as necessidades

## Glossário

### Aférese (Hemaférese)

Processo de separação de certos componentes do sangue de um doador, restituindo-lhe os componentes não necessários. Funciona através da circulação contínua de sangue de um doador através de um aparelho, retornando-o em seguida ao doador. Esse processo faz com que seja possível a remoção dos elementos desejados de grandes volumes de sangue. Plaquetas, glóbulos vermelhos, glóbulos brancos ou plasma podem ser removidos separadamente. 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); desta forma, 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 da circulação, de forma que possam ser congeladas, armazenadas e utilizadas posteriormente para transplante, em vez de células-tronco da medula óssea. A aférese pode ser utilizada para tratar pacientes com leucemia mielógena crônica através da remoção de glóbulos brancos em pacientes com altíssimas contagens dos mesmos (*hiperleucocitose*) e em pacientes no primeiro trimestre de gravidez, quando a quimioterapia pode causar danos ao feto.

### Anemia

Diminuição do número de glóbulos vermelhos e, conseqüentemente, da concentração da hemoglobina no sangue (abaixo de 10%, o normal é 13-14%). Como resultado, 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.

## Doença Residual Mínima

Técnicas moleculares sensíveis permitem a identificação de pequenas quantidades de células leucêmicas residuais em situações em que o sangue e a medula parecem estar normais. Essa abordagem pode ser utilizada se a célula leucêmica apresentar uma anormalidade molecular detectável. Tal abordagem permite um acompanhamento mais preciso dos pacientes e pode ajudar a determinar se um tratamento adicional é necessário ou não.

especiais contínuas daqueles que convivem com a leucemia. Eles também passarão bastante tempo com os pacientes, tornando-se seus confidentes e podendo ser muito úteis como um auxílio emocional.

## Acompanhamento

Os pacientes que apresentam remissão da doença devem continuar a ser acompanhados regularmente por seus médicos. Após a indução da remissão e término da terapia pós-remissão, deve ser feita uma avaliação periódica do quadro clínico do paciente, das contagens de células sanguíneas e, se necessário, da medula. Com o passar do tempo, o intervalo entre as avaliações pode ser estendido, mas deve ser mantido por tempo indeterminado.

## O Futuro

O número de pacientes com leucemia linfóide aguda que apresentam remissão, que permanecem em remissão durante anos ou que são curados aumentou significativamente durante os últimos 30 anos (vide Figura 4). Várias áreas de pesquisa contribuíram para este progresso.

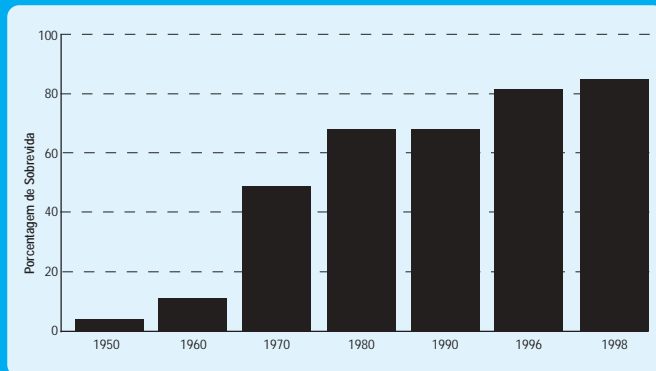
Em crianças, a probabilidade de um período extenso de remissão ou de cura aumentou de menos de 5 por cento em 1950 para 82 por cento no final da década de 90.

Em adultos, a probabilidade de remissão aumentou drasticamente nos últimos 10 anos, e a extensão do período de remissão também é mais freqüente. Várias áreas de pesquisa apresentam probabilidade de haver progressos adicionais.

### Resistência às Medicações

As células leucêmicas de alguns pacientes não são tão facilmente exterminadas pelas medicações quanto as de outros pacientes. Esse fato pode levar ao insucesso de um tratamento atualmente utilizado. Pesquisas têm descoberto mecanismos em células leucêmicas que as protegem dos efeitos da quimioterapia. Conforme estes mecanismos vêm sendo definidos, novas formas de combatê-los encontram-se em desenvolvimento.

### Taxas de Sobrevida de Cinco Anos Leucemia Linfóide Aguda (LLA) na Infância Idades Entre 0-19 Anos



**Figura 4.** O eixo horizontal mostra o ano. O eixo vertical mostra taxas (porcentagem) de sobrevida relativa de cinco anos em crianças e adolescentes de 0-19 anos de idade. O gráfico mostra a infância. Todas as taxas de sobrevida relativas de 5 anos melhoraram significativamente durante os últimos 30 anos (Dados do SEER [Programa de Vigilância, Epidemiologia e de Resultados Finais – Surveillance, Epidemiology, and End Results] do Instituto Nacional do Câncer nos Estados Unidos).

### Oncogenes

A definição de alterações (mutações) precisas no DNA que fazem com que uma célula normal se transforme em uma célula leucêmica deverá fazer com que novas terapias sejam desenvolvidas. Essas terapias poderiam bloquear os efeitos de genes causadores de câncer (*oncogenes*) e das proteínas causadoras de câncer.

### Transplante

O uso de células-tronco do sangue e sangue do cordão umbilical pode facilitar o transplante. Essas células-tronco podem ser congeladas e armazenadas de forma similar a um banco de sangue, tornando-as disponíveis para pacientes potenciais que não possuem doadores em sua família (irmãos/irmãs) com tipos semelhantes de tecido.

## Novas Medicações para Tratamentos

Testes estão em andamento para sintetizar medicamentos ou encontrá-las em fontes naturais (botânicas). Essas medicamentos são primeiramente testadas em laboratório para verificação de sua utilidade e, depois, por meio de estudos clínicos, são testadas em pacientes. Os pesquisadores também estão investigando novas associações de medicamentos já existentes para verificar sua utilidade no tratamento de leucemia, linfomas, doença de Hodgkin e de mielomas.

## Imunoterapia

Pesquisas estão sendo conduzidas com várias abordagens terapêuticas que podem aumentar as defesas naturais do corpo. O objetivo é exterminar ou evitar o crescimento de células leucêmicas. A radio-imunoterapia é um exemplo. Essa abordagem terapêutica associa anticorpos com isótopos anexados que emitem radiação. Esses anticorpos podem ser produzidos em laboratório e depois injetados no paciente para destruir as células leucêmicas. Outra abordagem terapêutica utiliza linfócitos normais que conseguem atacar células leucêmicas porque foram imunizados para reconhecer células leucêmicas como células estranhas ou anormais.

## Citocinas

Estes elementos químicos que ocorrem naturalmente podem ser produzidos comercialmente por meio de técnicas de biotecnologia. Podem ser utilizados para ajudar a restaurar células sanguíneas normais durante o tratamento ou a melhorar o sistema imunológico para atacar a leucemia.

## Terapia Específica para Leucemia

De forma crescente, estudos clínicos têm identificado a leucemia por meio de critérios mais específicos que somente a aparência das células leucêmicas. Esses fatores adicionais incluem o tipo de anormalidade cromossômica, a presença de características *resistentes a múltiplas medicações*, o imunofenótipo e outros. Novos e diferentes esquemas terapêuticos encontram-se em teste em situações que provavelmente sejam refratárias à quimioterapia usual.