



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





Leucemia

Mielóide Aguda



Introdução

Este livreto fornece informações para os pacientes e seus familiares sobre a doença leucemia mielóide 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.

Cerca de 10 mil novos casos de leucemia mielóide aguda são diagnosticados a cada ano nos Estados Unidos. A leucemia mielóide aguda é conhecida por vários nomes, inclusive leucemia mielocítica aguda, leucemia mieloblástica aguda, leucemia granulocítica aguda ou leucemia não-linfocítica 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: Dra. Maria Aparecida Zanichelli

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 nosso intuito é o de cada vez mais 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


entre o HLA de ambos. Quanto maior a similaridade, maior a probabilidade que o transplante seja bem sucedido e que reações prejudiciais sejam minimizadas. Os irmãos apresentam as maiores probabilidades de serem compatíveis. No entanto, outros membros da família e também doadores compatíveis não relacionados podem ser suficientemente similares para que o transplante seja bem sucedido em casos onde não haja um doador perfeitamente compatível e onde a severidade da doença justifica o risco. No tratamento das leucemias, linfomas e mielomas as células a serem transplantadas são células-tronco pluripotenciais, que são, porém, misturadas com outras células sangüíneas ou da medula quando infundidas.

Transplante de Medula Óssea

(veja Transplante de Células-Tronco).

Trombocitopenia

Diminuição abaixo do número de plaquetas do sangue.



Condições Normais do Sangue e da Medula	2
Leucemia Mielóide Aguda	4
Causas e Fatores de Risco	5
Subtipos de Leucemia Mielóide Aguda	6
Sintomas e sinais	8
Diagnóstico	8
Tratamento	8
Tratamentos Especiais	13
Efeitos Colaterais do Tratamento e como Remediá-los	14
Leucemia Refratária e Leucemia Recidivante	15
Aspectos Sociais e Emocionais	16
Acompanhamento	17
O Futuro	18
Glossário*	21

** 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 formado principalmente por água na qual se dissolvem muitos componentes químicos, dentre eles proteínas, hormônios, minerais, vitaminas e *anticorpos*, inclusive aqueles que desenvolvemos a partir de nossas imunizações. As células presentes no plasma incluem *células vermelhas, plaquetas, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monócitos e linfócitos*.

As células vermelhas constituem aproximadamente metade do volume do sangue. Elas contêm a hemoglobina, a proteína que capta oxigênio nos pulmões e leva para os tecidos. As plaquetas são células pequenas 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 as *células brancas do sangue (leucócitos)*. Elas são os *fagócitos*, ou células “comedoras”, por ingerirem bactérias ou fungos e os destruírem. Ao contrário das células vermelhas e das plaquetas, as células brancas saem do sangue e vão para os tecidos, local em que elas ingerem bactérias ou fungos invasores, auxiliando a cura de infecções. Os eosinófilos e os basófilos são dois tipos adicionais de células brancas 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.

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

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 grande número 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 esses 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 “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 termo transplante significa a transferência de tecido de um indivíduo para o outro. Essa técnica deveria ser conhecida como “infusão autóloga de medula”.

Transplante de Células-Tronco Alogênicas

Transferência de células-tronco de um indivíduo doador para um receptor que não é seu gêmeo idêntico. Na prática, procura-se encontrar um doador que apresente tipo tissular bastante similar ao do receptor, fazendo-se a comparação

Transfusão de Plaquetas

A transfusão de plaquetas é freqüentemente utilizada para o tratamento de 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 é 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. As plaquetas são coletadas por aférese.

Translocação

Anormalidade cromossômica em células da medula 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, gene causador de 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 de doadores 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.

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

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

Quando completamente formadas e funcionais, as células deixam a medula e entram no sangue. Em indivíduos saudáveis, existem células-tronco suficientes para fazer com que a produção de novas células sangüíneas seja contínua. Algumas células-tronco entram no sangue e circulam. Elas

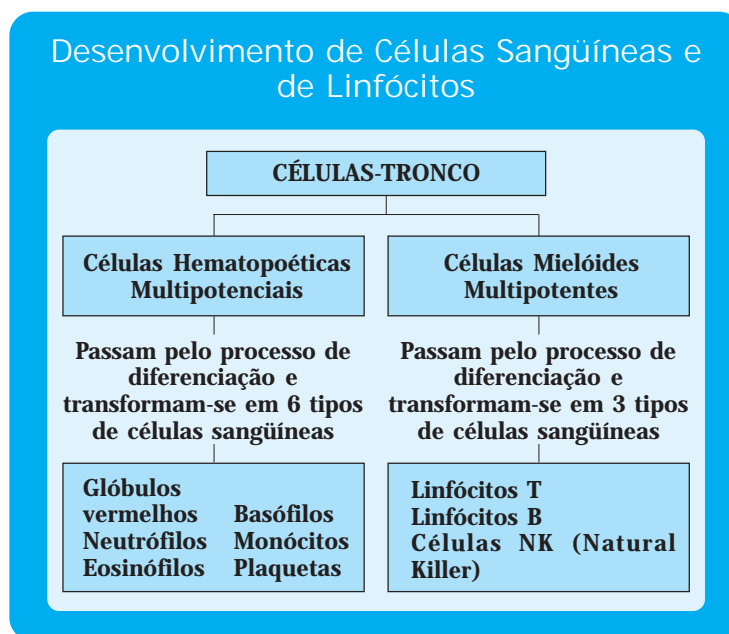


Figura 1. Diagrama abreviado do processo de hematopoese. Esse processo envolve o desenvolvimento de células sangüíneas e linfáticas funcionais a partir de células-tronco.

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 e transplantadas. Essa circulação de células-tronco da medula para o sangue e de volta para a medula também ocorre no feto. É por isso que, após o nascimento, o sangue presente na placenta e no cordão umbilical pode ser utilizado como uma fonte de células-tronco para transplante.

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. As células vermelhas e as plaquetas formam suas respectivas funções na circulação de levar oxigênio e de sanar vasos sanguíneos feridos. Os neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monócitos e linfócitos, que coletivamente formam as células brancas do sangue, possuem a habilidade de se locomoverem até os tecidos e combaterem infecções ou realizarem outras funções.

Leucemia Mielóide Aguda

As principais formas de leucemia são: mielóide e linfóide, cada uma delas ocorrendo na forma aguda ou crônica. Os termos mielóide e linfóide denotam o tipo de célula envolvido. A leucemia aguda é uma doença de progressão rápida 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 diferenciadas que, em geral, conseguem realizar algumas de suas funções normais. Desta forma, as leucemias são: leucemia mielóide aguda e crônica e leucemia linfóide aguda e crônica.

Os subgrupos das leucemias permitem que o médico decida qual tratamento funciona melhor para o tipo em específico de célula e o quão rápido a doença pode se desenvolver.

A leucemia mielóide aguda (LMA) resulta de uma alteração genética adquirida (não herdada) no DNA de células em

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 e têm sido observados na pele e em outros locais. Podem ser a primeira evidência de leucemia ou podem ocorrer depois da doença ter sido diagnosticada.

Terapia Molecular

Utilização de uma droga designada a atacar uma anormalidade específica considerada como causa do distúrbio celular que resulta em uma doença. Atualmente se refere geralmente a tratamentos em desenvolvimento para cânceres específicos (veja 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 para obtenção de imagens de tecidos e órgãos do corpo. Transmissões de raios-X são convertidas em imagens detalhadas através de um computador que sintetiza os dados dos raios-X. As imagens são exibidas em seção transversal de qualquer nível corporal da cabeça aos pés. Uma tomografia computadorizada do tórax ou do abdômen permite a detecção de gânglios, fígado ou baço aumentados. Uma tomografia pode ser utilizada para medir o tamanho destas e de outras estruturas durante e após o tratamento.

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 completa significa que não existe mais nenhuma evidência da doença. Remissão parcial significa que o tratamento provoca 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 múltiplas drogas, determinadas pelos genes que controlam a resposta celular a substâncias químicas. O primeiro mecanismo celular identificado de resistência a múltiplas drogas (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 impede 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, em que uma porcentagem de células malignas resiste aos efeitos danosos de uma droga ou drogas. As células possuem várias maneiras de desenvolver resistência a drogas.

Ressonância Magnética

Essa técnica proporciona imagens detalhadas das estruturas do corpo. É diferente de uma tomografia computadorizada no sentido que o paciente não é exposto a raios-X. Imagens

desenvolvimento na *medula óssea*. Os efeitos são: 1) crescimento incontrolável e exagerado e acúmulo de células chamadas de mieloblastos ou “*blastos leucêmicos*”, que deixam de funcionar como células sanguíneas normais, e, 2) bloqueio da produção normal de células da medula, levando a uma deficiência de células vermelhas (*anemia*), plaquetas (*trombocitopenia*) e de células brancas (especialmente de neutrófilos, isto é, *neutropenia*) no sangue.

Causas e Fatores de Risco

A causa da leucemia mielóide aguda não é evidente. Vários fatores têm sido associados a um aumento no risco da doença. Dentre eles estão a exposição a doses muito altas de radiação, conforme cuidadosamente estudado em sobreviventes japoneses de explosões de bombas atômicas, exposição a agentes químicos como o benzeno, normalmente no local de trabalho, exposição à quimioterapia utilizada no tratamento de cânceres como câncer de mama, câncer de ovário ou linfomas. A leucemia mielóide aguda não é contagiosa e nem é herdada geneticamente. Distúrbios genéticos incomuns, como anemia de Fanconi, síndrome de Down e outros, estão associados a um maior risco de LMA. Cerca de 15% dos casos de leucemia infantis são ocorrências de leucemia mielóide aguda. Pessoas mais idosas apresentam maior probabilidade de desenvolver a doença. O risco aumenta em dez vezes entre a idade de 30 anos (cerca de 1 caso por 100 mil pessoas) para a idade de 70 anos (cerca de 1 caso por 10 mil pessoas) (vide Figura 2).

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

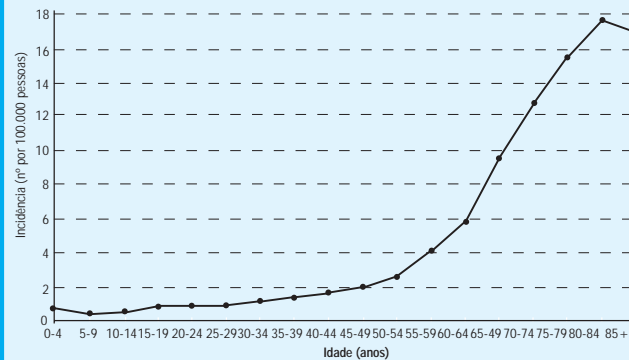


Figura 2. O eixo na horizontal representa intervalos de 5 anos de idade. O eixo na vertical mostra a freqüência de novos casos de LMA por 100 mil em uma dada faixa etária. (Dados do SEER [Programa de Vigilância, Epidemiologia e de Resultados Finais – Surveillance, Epidemiology, and End Results] do Instituto Nacional do Câncer nos Estados Unidos).

Subtipos de Leucemia Mielóide Aguda

A leucemia é uma doença maligna (câncer) da medula óssea e do sangue. A leucemia mielóide aguda pode ocorrer de variadas formas: tipos diferentes de células podem ser vistas no sangue e ou na medula.

Mieloblastos são células não-desenvolvidas. Caso sejam as células leucêmicas predominantes na medula no momento do diagnóstico, a leucemia é considerada do tipo “mielóide”. Caso existam muitos mieloblastos, mas existam algumas células se desenvolvendo que pareçam estar alcançando células sanguíneas totalmente formadas, a designação “com maturação” é adicionada. Caso existam células que estejam desenvolvendo características de monócitos (tipo “monocítica”) ou células vermelhas (tipo “eritroleucemia”).

Petéquias

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

Plaquetas

Pequenos fragmentos de sangue (em torno de um décimo 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 esse 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 nesses órgãos são comuns na quimioterapia; por exemplo, feridas na boca e perda de cabelo.

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 quinhentas 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.

Neutrófilo

Principal célula fagocitária (“comedora” de micróbios) do sangue. Essa célula sangüínea 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 da concentração dos três principais tipos de células sangüíneas: glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas.

Oncogene

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

Oncologista

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 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) para os pacientes. Os oncologistas lidam com os tumores sólidos. As leucemias, linfomas e mielomas são mais frequentemente tratadas pelos hematologistas. Há também a especialidade chamada Onco-hematologia que cuida dos cânceres do sangue.

Pancitopenia

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

Tabela 1. Leucemia Mielóide Aguda

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

Embora as células leucêmicas se assemelhem às células sangüneas, o processo de sua formação é incompleto. Células sangüneas sadias, normais apresentam-se em quantidade insuficiente (vide Figura 3).

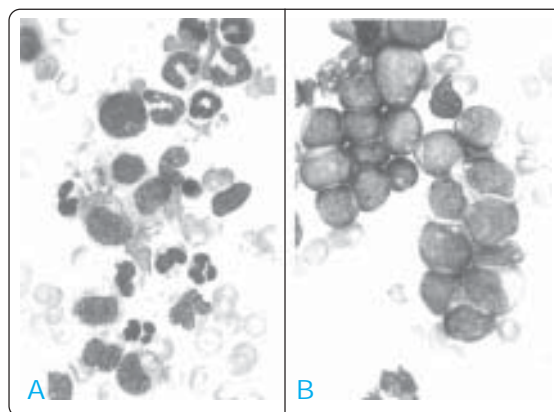


Figura 3. O Quadro A mostra uma fotografia por um microscópio de células normais da medula. A diferença em aparência entre as células reflete seus diferentes estágios de desenvolvimento. O Quadro B mostra uma fotografia tirada por um microscópio de células blásticas leucêmicas em um caso de leucemia mielóide aguda. A aparência monótona dessas células, que são “congeladas” em um estágio anterior de desenvolvimento contrasta-se às células normais mostradas no quadro A.

A subclassificação da doença é importante. Podem ser utilizados tipos diferentes de *tratamento* e o curso da doença pode ser diferente. Características adicionais podem ser importantes na orientação da escolha do tratamento, dentre elas estão anormalidades cromossômicas, o *imunofenótipo* da célula, a idade, o quadro clínico geral do paciente.

Sintomas e Sinais

A maioria dos pacientes sente uma perda de seu bem-estar. Eles se cansam mais facilmente e pode ser que sintam falta de ar quando praticam exercícios. Podem apresentar um aspecto pálido resultante de anemia. Podem apresentar vários tipos de sangramento por causa de uma contagem de plaquetas muito baixa. Isto também inclui manchas roxas ou hematomas que surgem sem motivo algum ou por causa de um pequeno ferimento. O aparecimento de pequenos pontos vermelhos na pele chama-se *petéquias*. Presença de febre, inchaço das gengivas, infecções frequentes, cicatrização lenta de cortes e dores ósseas ou nas articulações.

Diagnóstico

Para diagnosticar a doença, as células sangüíneas e da medula devem ser examinadas. Além da contagem baixa de plaquetas e de células vermelhas, o exame das células sangüíneas com um microscópio normalmente irá mostrar a presença de células blásticas leucêmicas. Isso será confirmado pelo exame da medula que invariavelmente mostra células blásticas leucêmicas. As células sangüíneas e/ou da medula também poderão ser analisadas pelo exame citogenético (avaliação do número e forma de cromossomos) imunofenotipagem (estudos dos marcadores celulares) e para outras investigações especiais.

Tratamento

Os pacientes com leucemia mielóide aguda precisam de tratamento imediatamente após o diagnóstico. O principal objetivo do tratamento é atingir a *remissão* (ausência de células blásticas no sangue ou na medula). A produção normal de células sangüíneas é restaurada e a contagem das células sangüíneas retorna aos níveis normais.

Mitose

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

Monócitos (Macrófagos)

Tipo de glóbulo branco que auxilia no combate às infecções. Os monócitos e os neutrófilos são as duas principais células “matadoras e comedoras de microorganismos” que encontramos no sangue. Quando os monócitos saem do sangue e penetram no tecido, transformam-se em macrófagos. O macrófago é o monócito em ação e pode combater infecções nos tecidos ou exercer outras funções, como ingerir células mortas.

Mutação

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. 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; geralmente envolvem a medula 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 é provocada 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.

Leucócitos

Sinônimo de glóbulos brancos (veja glóbulos brancos).

Leucocitose

Aumento acima do normal da concentração dos leucócitos do sangue no agregado, dos granulócitos, monócitos, linfócitos e de outros leucócitos anormais caso presentes.

Leucopenia

Diminuição abaixo do normal da concentração dos leucócitos do sangue (glóbulos brancos).

Linfócitos

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

Linfonodos (Gânglios Linfáticos)

Pequenas estruturas, do tamanho de grãos de feijão, que contêm grandes números de linfócitos e se conectam uns aos outros através de pequenos canais denominados canais linfáticos. Os gânglios se encontram distribuídos ao longo do corpo. Em pacientes com linfoma, linfoma de Hodgkin e alguns tipos de leucemia linfóide, os linfócitos malignos crescem e se expandem nos gânglios, que podem se apresentar aumentados. Esse aumento dos gânglios pode ser visualizado, sentido ou medido através de *tomografia computadorizada* ou *ressonância magnética*, dependendo do grau do aumento e da localização.

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 continuam ativos na formação de células sangüíneas.

O tratamento consiste na administração de quimioterapia intensiva para se atingir remissão completa, utilizando-se associações de medicamentos quimioterápicos. Abordagens terapêuticas estão sendo investigadas intensivamente ao redor do mundo; existem variações na descrição geral aqui fornecida. Desta forma, pode ser que o paciente receba números, seqüências, tipos e doses diferentes de medicações. É importante, no entanto, que os pacientes procurem por tratamento em centros especializados onde os médicos tenham experiência no tratamento de pacientes com leucemia aguda.

De forma a preparar o paciente para o tratamento, é inserido em uma veia calibrosa do tórax superior um catéter de demora viabilizando acesso imediato para infusão de medicações, de transfusões de sangue e para a retirada de amostras de sangue para exames laboratoriais. Em alguns pacientes, caso a contagem de células brancas esteja muito alta, uma medicação chamada alopurinol é administrada para minimizar o acúmulo de ácido úrico no sangue. 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 tão alta que cálculos renais provenientes do ácido úrico podem se formar, interferindo seriamente no fluxo da urina.

Quimioterapia

Terapia de Indução

Esta é a fase inicial de tratamento específico. Na maioria dos casos, um quimioterápico, antraciclina (ex.: daunorrubicina, doxorubicina ou idarubicina) é associado a citarabina (citosina arabinosídeo, ara-C) (vide Tabela 2). Ambas as medicações agem de formas diferentes para prevenir a síntese do DNA nas células leucêmicas, interrompendo o seu crescimento e levando à sua morte. Normalmente, a antraciclina é administrada nos primeiros três dias de tratamento. A citarabina é iniciada na mesma ocasião, mas é administrada durante sete ou dez dias de tratamento. Ambas as medicações são dissolvidas e injetadas na veia. O objetivo da terapia de indução é o de eliminar as células blásticas leucêmicas visíveis do sangue e da medula. Caso as células

blásticas ainda estejam presentes, é necessário um segundo curso de quimioterapia para eliminar as células blásticas da medula. Normalmente, as mesmas medicações são utilizadas para cada curso de quimioterapia.

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

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

Antibióticos Antitumorais

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

- Daunorrubicina (daunomicina, rubidomicina)
- Doxorrubicina (Adriamicina)
- Mitoxantrona (Novantrone)
- Idarubicina (Zavedos)

Antimetabólitos

Estes são químicos muito semelhantes a blocos naturalmente formadores de DNA ou de RNA, mas são suficientemente modificados a partir dos químicos naturais. Quando são substituídos pelos mesmos, eles bloqueiam a habilidade das células de formar o RNA ou o DNA, evitando que a célula cresça.

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

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.

- Etoposídeo (VP-16, Vepesid)
- Teniposídeo (VM-26, Vumon)
- Topotecan

Inibidores da Síntese do DNA

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

- Carboplatina (Paraplatina)

Agentes de Maturação Celular

- Ácido all-trans retinóico
- Trióxido arsênico

Anticorpos Monoclonais

- Gentuzumab ozogamicin (Mylotarg)

antígenos vão reagindo contra anticorpos específicos, elas podem ser identificadas através do marcador; por exemplo, células da leucemia mielóide podem ser distinguidas das células da leucemia linfóide. Esse método auxilia a subclassificar os tipos de células que podem, por sua vez, 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. Tais células contêm células-tronco que são congeladas para uso posterior. Após terapia intensiva, o paciente recebe as células-tronco, reinfundidas através de um catéter implantado. As células-tronco da medula ou do sangue podem ser obtidas de pacientes com doença da medula em período de remissão (por exemplo, leucemia mielóide aguda), ou quando a medula não estiver extremamente afetada (por exemplo, linfoma que requer terapia intensiva). 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 sanguíneas a partir das células-tronco preservadas e reinfundidas, depois que a terapia intensiva tiver danificado seriamente a medula remanescente do paciente.

Inibidores da Tirosina Quinase

Um novo tipo de categoria de drogas, entre as quais a mais notável é o imatinib mesilato, que bloqueia os efeitos da tirosina quinase mutante verificados na leucemia mielóide crônica. Essa abordagem específica é conhecida como terapia molecular, já que a droga é designada para bloquear o efeito de uma proteína específica que é a causa essencial da transformação leucêmica.

Interleucinas

(veja Citocinas).

pode ser utilizada para diagnosticar a leucemia mielóide crônica e para acompanhar os efeitos da terapia.

Hiperleucocitose

Esse termo se aplica aos pacientes de leucemia que apresentam contagens extremamente elevadas de glóbulos brancos no momento do diagnóstico. Isso se verifica mais frequentemente em pacientes com leucemia mielóide crônica. Se a contagem for extremamente alta, o fluxo sanguíneo pode ser prejudicado pela concentração muito alta de leucócitos. Nesses casos, um tratamento urgente com terapia de aférese e quimioterapia geralmente é necessário.

HLA

Abreviação de antígeno de leucócitos humanos. Essas proteínas se encontram 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).

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 de gânglios (linfonodos). Um marcador é colocado em anticorpos reativos contra antígenos específicos de uma célula. Esse marcador pode ser identificado através de um equipamento laboratorial utilizado para o teste. À medida que as células, com seus arranjos de

Quando a quimioterapia é eficaz, são eliminadas da medula óssea tanto as células sanguíneas em desenvolvimento, como as leucêmicas, o que resulta em uma deficiência no sangue de células vermelhas (anemia), de fagócitos (neutropenia e monocitopenia) e de plaquetas (trombocitopenia). Pode ser que seja 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, boca ou no intestino transmitidos por outras pessoas ou pelo meio-ambiente, provoquem infecção durante esse período. Por causa disso, freqüentemente, utiliza-se antibióticos.

Na maioria dos pacientes, após várias semanas, a produção normal de células sanguíneas se restabelecerá, não sendo mais necessária a transfusão de sangue e nem o uso de antibióticos. As contagens das células sanguíneas gradualmente voltam ao normal, o paciente volta a sentir-se bem e as células leucêmicas não são mais identificadas no sangue ou na medula. Esse quadro significa a remissão da doença, no qual os resíduos de células leucêmicas encontram-se inativos. Elas não interferem no desenvolvimento normal das células sanguíneas, mas apresentam o potencial de crescerem novamente e causarem recidiva da leucemia. Por essa razão, é necessária uma terapia adicional, a quimioterapia com ou sem a infusão de células-tronco autólogas ou um transplante alogênico de células-tronco.

O subtipo leucemia aguda promielocítica (M3): células que se acumulam na medula podem ser identificadas como promielócitos, o próximo estágio na formação de células sanguíneas após o mieloblasto. Essas células também podem apresentar uma anormalidade cromossômica específica que envolve o cromossomo número 15, normalmente em conjunto com o cromossomo 17, como parte da expressão dessa forma de LMA. Um derivado da vitamina A, o ácido all-trans retinóico, freqüentemente abreviado como ATRA, é administrado com a quimioterapia. O ácido retinóico pode se desenvolver em células maduras (neutrófilos). Ele diminui significativamente a concentração de células blásticas leucêmicas na medula levando freqüentemente à remissão.

Para que a remissão seja duradoura, a quimioterapia deve ser associada concomitantemente.

O trióxido arsênico, assim como o ácido retinóico, pode induzir a remissão da leucemia promielocítica aguda. Esse agente foi aperfeiçoado para uso em pacientes que tenham apresentado recidiva ou que sejam resistentes ao tratamento. Existem estudos em andamento para se aprender como melhor utilizar estas medicações em associação à quimioterapia.

Terapia Pós-Remissão

Uma vez que células leucêmicas residuais que não podem ser detectadas por meio de exame de sangue e da medula permanecem após a remissão, o melhor tratamento para LMA normalmente requer uma terapia intensiva adicional após ter sido obtida a remissão da doença. Não existe um consenso a respeito da melhor abordagem terapêutica, em parte porque fatores individuais como idade do paciente, sua capacidade de tolerar um tratamento intensivo, achado citogenéticos, e a disponibilidade de um doador de célula-tronco podem influenciar a abordagem utilizada. Caso seja utilizada a quimioterapia, os melhores resultados ocorrem quando se aplica tratamento intensivo. Uma abordagem em uso é utilizar doses muito altas de citarabina administradas via intravenosa, assim que ocorre a remissão.

Em pacientes que não tenham doadores histocompatíveis, a terapia pode ser ainda mais intensificada por meio da administração em altas doses de quimioterápicos e também através da re-infusão da própria medula do paciente (transplante autólogo). Essa re-infusão tem o objetivo de restaurar a produção de células sangüíneas, que, em função da quimioterapia, tem a tendência de ficar seriamente comprometida. A medula deve ser coletada do paciente logo após a indução da remissão ser realizada e em seguida congelada (criopreservação) até que seja descongelada para o uso. Técnicas especiais são utilizadas para evitar que as células da medula se danifiquem durante o processo de congelamento e descongelamento.

Os pacientes com idade até 50 anos que apresentem remissão

A hematopoese é um processo contínuo normalmente ativo ao longo da vida. A razão para esta atividade é o fato que a maioria das células sanguíneas vive por períodos curtos e deve ser continuamente substituída. Aproximadamente quinhentos 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, de dois a 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.

Hibridização *in situ* por Fluorescência

Essa técnica, freqüentemente conhecida como FISH, é um meio para detecção de anormalidades cromossômicas. “In situ” se refere a algo que ocorre em seu local natural ou original. Essa técnica examina genes em cromossomos em sua posição natural. A vantagem desta abordagem é que ela pode ser utilizada tanto em células do sangue como da medula e não é necessário que a célula esteja em uma fase específica do processo de divisão celular, como é necessário nos testes clássicos para detecção de anormalidades cromossômicas. Como as células sanguíneas podem ser obtidas através de procedimentos rotineiros, o procedimento de amostragem fica grandemente simplificado para o paciente. A técnica utiliza agentes que se ligam ao DNA, em segmentos específicos.

O cromossomo a ser estudado, é colocado num recipiente com sondas, que são cromossomos complementares específicos para as anormalidades cromossômicas a serem estudadas. As sondas são sintetizadas em laboratório e marcadas em verde ou vermelho por uma substância fluorescente. A cor permite identificar o cromossomo onde elas se encontram. Por exemplo, em pacientes com suspeita de leucemia mielóide crônica, uma sonda é visualizada com fluorescência em vermelho no segmento do gene ABL que se transloca do cromossomo 9 para o cromossomo 22; uma segunda sonda é visualizada com fluorescência em verde no gene BCR no cromossomo 22 ao qual o gene ABL se funde. Essa técnica

Glóbulos Vermelhos

Células sangüíneas que carregam hemoglobina, a qual liga-se 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, como os linfócitos, por exemplo. Os neutrófilos, eosinófilos e basófilos são tipos de granulócitos.

Granulocitose

Aumento acima do normal da concentração dos leucócitos do sangue (glóbulos brancos) que se enquadram na categoria de granulócitos (neutrófilos, eosinófilos, e basófilos). Esse nome exclui os linfócitos e os monócitos.

Hematologista

Médico especializado no tratamento de doenças das células sangüíneas, que 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, que 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. Esse processo é denominado “diferenciação”. As células sangüíneas jovens se transformam posteriormente em células sangüíneas totalmente funcionais. Esse processo é chamado “maturação”. As células saem então da medula e penetram no sangue e na circulação (veja Figura 1, pág. 3).

e tenham um doador histocompatível são candidatos ao transplante alogênico de célula-tronco. A decisão de se fazer um transplante depende das características da leucemia, da idade do paciente e da compreensão pelo paciente dos potenciais riscos e benefícios. Por exemplo, um paciente mais jovem com achados citogenéticos que estejam associados a uma maior probabilidade de recidiva seria um candidato ao transplante alogênico de célula-tronco.

Pacientes Idosos

A leucemia mielóide aguda ocorre mais frequentemente em idades mais avançadas. Pelo menos metade dos pacientes tem mais de 65 anos de idade quando a doença ocorre. Nessa faixa etária, outros problemas de ordem médica, inclusive doença cardíaca, pulmonar e diabetes melitus podem estar presentes. A intensidade do tratamento requer doses e frequência individualizadas, levando-se em consideração as características da leucemia, a saúde do paciente e o que se antecipa da tolerabilidade do paciente ao tratamento. Em média, pacientes idosos são mais resistentes ao tratamento e esse fator é adicionado à complexidade do controle da doença nesta faixa etária.

Tratamentos Especiais

Em alguns tipos de leucemia, particularmente a leucemia linfóide aguda e o subtipo LMA-M4 leucemia monocítica, as células blásticas leucêmicas podem invadir o revestimento da medula espinhal ou cerebral. Quando o revestimento da medula espinhal ou cerebral está envolvido, o tratamento requer que a quimioterapia seja administrada no canal da espinha (medula espinhal). Uma punção lombar é um procedimento clínico comumente utilizado, realizado mediante anestesia local ou com sedação, na qual uma agulha é inserida no canal da espinha. O líquido cefalorraquidiano é retirado e examinado para verificação de células leucêmicas, e administrado medicações quimioterápicas no líquor, principalmente o methotrexato e a citarabina.

Efeitos Colaterais do Tratamento e como Remediá-los

A leucemia mielóide 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 células vermelhas, fagócitos (neutrófilos e monócitos) e de plaquetas. Pode-se ter como resultado da quimioterapia a ocorrência de sangramentos devido a uma baixa contagem e de infecções. Transfusões de plaquetas e de glóbulos vermelhos são utilizadas como suporte de tratamento. Antibióticos são utilizados quando surgem os primeiros sinais de infecção.

Pode ser que o aumento da temperatura ou calafrios sejam os únicos sinais de infecção em um paciente com uma concentração muito baixa de leucócitos no sangue. Tosse, garganta inflamada, dor, urina ou fezes soltas também podem ser sinais de infecção. É importante empenhar 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 meticuloso dos locais de inserção do catéter. Também é importante a prevenção de infecção na cavidade oral, principalmente na área das gengivas, local de acúmulo de bactérias.

A utilização de *fatores de crescimento* de células sanguíneas, os quais estimulam a produção de fagócitos, pode reduzir o período de leucopenia (baixa contagem de leucócitos). Os fatores de crescimento mais utilizados são o fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) e o fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF).

A quimioterapia afeta tecidos que requerem um alto índice de células de crescimento (divisão de células) para manterem-se em funcionamento. O revestimento da boca, dos intestinos, a pele e os folículos de cabelo são exemplos de tais tecidos. Isso explica porque os eventos de úlceras bucais, diarreia e perda de cabelo são comuns após a quimioterapia.

para que aquele que possui maior capacidade de matá-los possa ser 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 desse 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” (ingerem) 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 à infecções em pacientes com leucemia ou naqueles tratados com radioterapia e/ou quimioterapia intensivas que suprimem a produção de células sanguíneas na medula.

Gene Supressor de Tumores (Antioncogene)

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.

Glóbulos Brancos

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

Cromossomo Ph (Philadelphia)

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

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. 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 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,

A ocorrência de náusea e vômitos podem ser uma característica penosa da quimioterapia. As causas podem ser complexas. Os efeitos são o resultado de ações no tubo digestivo e em centros no cérebro que, quando confusos, levam a eventos de vômito. Felizmente, medicações podem ser administradas para prevenir ou aliviar náusea e vômitos caso eles ocorram.

Leucemia Refratária e Leucemia Recidivante

Alguns pacientes, mesmo após tratamento intensivo, apresentam resíduos de células leucêmicas na medula. Tal ocorrência é chamada de “leucemia refratária”. Outros pacientes que tenham apresentado remissão da leucemia após a terapia apresentam uma volta de células leucêmicas na medula e uma redução nas células sangüíneas normais. Esse evento é chamado de “recidiva”. Na intenção de se induzir a remissão em casos de leucemia refratária, podem ser utilizadas diferentes abordagens terapêuticas, tais como medicações não utilizadas no primeiro curso do tratamento ou realizar um transplante de células-tronco de doadores histocompatíveis. Para aqueles pacientes que apresentarem recidiva, a duração da remissão, a idade e os achados citogenéticos das células leucêmicas são fatores que influenciam a abordagem terapêutica a ser adotada. Medicações semelhantes às inicialmente usadas para tratar a leucemia, medicações diferentes ou o transplante de células-tronco podem ser também utilizados. Um anticorpo *monoclonal* que se acopla a um potente agente exterminador de célula cujo alvo são células blásticas leucêmicas mielóides foi aprovado para o tratamento de pacientes mais idosos que apresentam recidiva da LMA (gemtuzumab ozogamicina, vide Tabela 2). Esse agente também está sendo estudado em associação a outras medicações para o tratamento dos pacientes com leucemias refratárias ou nas recidivas.

Aspectos Sociais e Emocionais

O diagnóstico da leucemia pode provocar uma profunda resposta emocional por parte do paciente, de seus familiares e amigos. Dificuldade na aceitação, 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, pacientes e familiares. A incapacidade de trabalhar, a tendência de se gerar problemas profissionais ou de a 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 enfrentar dificuldades 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 atividades de seu dia-a-dia, tais como esportes, pelo menos durante um certo tempo. A reintegração ao máximo possível de atividades 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 mielóide aguda sintam-se confusos, com raiva e com medo. Os compromissos em relação ao tempo e peso financeiro trazido pela doença pode causar discórdias dentro da família. Os irmãos do paciente também podem ser afetados. Eles podem ter medo que a doença também os atinja, 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

leucócitos. Algumas citocinas podem agora ser fabricadas comercialmente e serem utilizadas no tratamento. O fator estimulador das colônias de granulócitos (G-CSE) 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 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; essa 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 exemplo 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.

Catéter

Vários tipos de catéteres (Hickman, Broviac e outros) são utilizados em pacientes que recebem quimioterapia intensiva e/ou apoio nutricional. Um catéter implantado é um tubo especial inserido em uma veia calibrosa na porção superior do peito. O catéter 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 catéteres podem permanecer posicionados por longos períodos de tempo (muitos meses), se necessário.

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 de 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 de tratamento. O plano de tratamento pode demandar dois, três ou mais ciclos de tratamento. Os ciclos 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

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 a dúvidas 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 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.

Existem programas que ajudam a aliviar a carga emocional e econômica trazidas pela ocorrência de leucemia. Para solicitar publicações ou obter informações da Sociedade Americana de Leucemia & Linfomas, ligue para o escritório local ou para o centro de fonte de informações (800) 955-4572 nos Estados Unidos. Você também pode visitar o site na internet no endereço ***www.leukemia-lymphoma.org*** para visualizar publicações e obter mais informações sobre os programas e serviços da Sociedade de Leucemia & Linfomas, ou no nosso site, Abrale – Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia, ***www.abrale.org.br***.

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 espaçado, mas deve ser mantido por tempo indeterminado.

O Futuro

A proporção de pacientes com LMA que apresentam remissão, que permanecem em remissão durante anos ou que são curados aumentou significativamente durante os últimos 30 anos. Várias áreas de pesquisa contribuíram para esse progresso. Em crianças, na faixa etária que vai de 2 a 10 anos, a expectativa de tratamento curativo é de cerca de 40%. Em cada década que se sucede de vida, a probabilidade de cura diminui. Curas não são freqüentes após a idade de 60 anos. Uma vez que a maioria dos casos ocorre em pacientes com mais de 50 anos, o desafio de se desenvolver programas de tratamento que curem pacientes mais idosos (e todos os pacientes mais jovens) deve ser alcançado.

Resistência às Medicações

As células leucêmicas de alguns pacientes não são tão facilmente exterminadas pelas medicações quanto às 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. Por esses mecanismos já terem sido definidos, formas para conseguirmos combatê-los encontram-se em desenvolvimento. Novas medicações que aliviam os efeitos colaterais da quimioterapia estão sendo estudadas.

Oncogenes

Compreender as 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, proteínas essas produzidas pelos genes.

Transplante

O uso de células-tronco do sangue e sangue do cordão 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 em potencial que não possuem doadores em sua família (irmãos/irmãs) com tipos semelhantes de tecido.

órgãos, como os linfonodos e o fígado, podem realizar a maioria de suas funções.

Bandeamento de Cromossomos

Marcação de cromossomos com corantes que acentuam ou enfatizam bandas ou regiões dos mesmos. As bandas definem características mais específicas dos cromossomos, permitindo que eles sejam distinguidos individualmente.

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).

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 de 13 a 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.

Anticorpos

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 (por exemplo, no caso do vírus do sarampo) os anticorpos têm função protetora e impedem uma segunda infecção. Esses 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.

Autossômico

Termo que se refere a qualquer dos cromossomos que não sejam os dois cromossomos sexuais X e Y.

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 sangüíneas velhas ou gastas. Ele é freqüentemente afetado pela leucemia, principalmente pelas 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

Novas Medicações para Tratamentos

Testes extensivos estão em andamento para sintetizar medicações ou encontrá-las em fontes naturais. Essas medicações são primeiramente testadas em laboratório para verificação de sua utilidade e depois, por meio de estudo clínicos, são testadas em pacientes. Os pesquisadores também estão investigando novas associações de medicações já existentes para verificar sua utilidade no tratamento de leucemias, linfomas e mielomas.

Imunoterapia

Pesquisas têm sido conduzidas a respeito de diversas abordagens para possivelmente melhorarem as defesas naturais do corpo. O objetivo é eliminar ou evitar o crescimento de células leucêmicas. Um anticorpo cujo alvo são células leucêmicas mielóides e que carrega uma potente toxina celular foi aprovada pela Agência de Administração de Alimentos e Medicamentos Norte-Americana. Anticorpos cujo alvo são células leucêmicas e que carregam um elemento radioativo como isótopos (radio-imunoterapia) foram desenvolvidos e estão em fase de teste. Outra abordagem utiliza vacinas produzidas a partir de células imunes que foram preparadas para atacar células leucêmicas.

Citocinas

Esses elementos químicos que ocorrem naturalmente podem ser produzidos comercialmente por meio de técnicas de biotecnologia. Eles 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 do que somente pela 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.

Doença Residual Mínima

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

Glossário

ABL

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

Aférese (Hemaférese)

Processo de remoção 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 (ao invés 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 da circulação, de forma que possam ser congeladas, armazenadas e utilizadas posteriormente, ao invés de células-tronco da medula óssea, para um transplante. 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