



Amanda Roveda Moreira
Eduarda Stefany da Silva
Gislaine Estevão
Tássia Regina Eichner Luciano
Thiago Henrique Walter

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

BIOMEDICINA

LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA: UMA REVISÃO DE ASPECTOS GERAIS,
MÉTODOS DIAGNÓSTICOS E TRATAMENTO NO BRASIL.

JOINVILLE

2022

LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA: UMA REVISÃO DE ASPECTOS GERAIS, MÉTODOS DIAGNÓSTICOS E TRATAMENTO NO BRASIL

Amanda Roveda Moreira, Eduarda Stefany da Silva, Gislaine Estevão, Tássia Regina Eichner Luciano e Thiago Henrique Walter.

RESUMO

O presente trabalho consiste em uma revisão narrativa sobre os Aspectos Gerais, Métodos Diagnósticos e Tratamento de LLA no Brasil. Utilizou-se como base, os dados presentes nas seguintes plataformas online: Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Pubmed, Google Acadêmico, bem como livros didáticos com informações a partir de 2010. Leucemia é um tipo de câncer que acomete todas as faixas etárias, geralmente de origem desconhecida e caracterizada pelo acúmulo de células malignas na medula óssea, podendo levar à morte do paciente, elas são classificadas em quatro tipos primários, sendo, leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crônica (LMC), leucemia linfocítica crônica (LLC) e leucemia linfocítica aguda (LLA) , sendo a LLA o tipo de leucemia mais prevalente em crianças, chegando a 80% dos casos infantis e 20% em adultos. Os sinais e sintomas da leucemia linfoblástica aguda podem se manifestar desde apenas alguns dias até semanas antes do diagnóstico, fadiga, fraqueza, palidez, alto risco de infecções e entre outros. O diagnóstico da LLA é fundamentado através da análise do quadro do paciente, juntamente com os resultados dos exames morfológicos e citoquímicos. Laboratorialmente destacam-se a morfologia celular, seja ela através do sangue periférico (SP) ou aspirado da medula óssea (MO), com presença de maior ou igual a 20% de blastos; imunofenotipagem, citogenética, biologia molecular e até eletroforese. O tratamento é de extrema importância sendo realizado o quanto antes e através de quimioterapia, transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) e também imunoterapia.

Palavras-chave: câncer, imunofenotipagem, leucemia, leucemia linfocítica aguda, tratamento de leucemia linfocítica aguda, diagnósticos.

ABSTRACT

The present work consists of a narrative review on the General Aspects, Diagnostic Methods and Treatment of ALL in Brazil. It was used as a basis, the data present in the following online platforms: Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Pubmed, Google Scholar, as well as textbooks with information as of 2010. Leukemia is a type of cancer that affects all age groups, usually of unknown origin and characterized by the accumulation of malignant cells in the bone marrow, which can lead to death of the patient, they are classified into four primary types, They are classified into four primary types: acute myeloid leukemia (AML), chronic myeloid leukemia (CML), chronic lymphocytic leukemia (CLL), and acute lymphocytic leukemia (ALL). The signs and symptoms of acute lymphoblastic leukemia can manifest from only a few days to weeks before diagnosis, fatigue, weakness, pallor, high risk of infections, and others. The diagnosis of ALL is based on the analysis of the patient's picture, together with the results of morphological and cytochemical tests. Laboratory tests include cell morphology, either through peripheral blood (PB) or bone marrow aspirate (BM), with the presence of 20% or more blasts; immunophenotyping, cytogenetics, molecular biology, and even electrophoresis. The treatment is extremely important and should be carried out as soon as possible and through chemotherapy, hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), and also immunotherapy.

Key-words: cancer, immunophenotyping, leukemia, acute lymphocytic leukemia, acute lymphocytic leukemia treatment, diagnoses.

INTRODUÇÃO

A leucemia é caracterizada por ser uma doença maligna que ocorre na série leucocitária, abrangendo todas as faixas etárias. Ao todo, existem mais de 12 tipos de leucemia, sendo que os quatro primários são as leucemias: mielóide aguda (LMA), mielóide crônica (LMC), linfocítica aguda (LLA) e linfocítica crônica (LLC). Em crianças é mais prevalente a LLA, caracterizada pela presença de linfócitos imaturos no sangue provenientes de multiplicação celular descontrolada na medula óssea (JUNQUEIRA et al., 2022).

É a neoplasia infantil de maior incidência correspondendo a 33% de todas as neoplasias de 0 a 14 anos e a 26% em crianças e adolescentes de 0 a 19 anos. A LLA é o subtipo de leucemia mais frequente na primeira infância (menores de 5 anos) com um pico de incidência por faixa etária estimado entre 2 e 3 anos de idade (VIEIRA et al., 2017).

O controle da multiplicação celular é perdido devido a mutações no DNA (adquiridas ou genéticas) que atingem a expressão de fatores reguladores do ciclo celular, comprometendo a capacidade de modular a multiplicação celular. Essas mutações podem estar relacionadas com infecções virais, tabagismo, fatores genéticos e congênitos, doenças hematológicas, radiação e outros fatores ambientais (LEWANDOWSKA et al., 2019).

Os linfoblastos, que são as células precursoras dos linfócitos maduros, em condições normais, passam por um processo de multiplicação e amadurecimento, diferenciando-se progressivamente até o estágio de linfócito viável. Especialistas em leucemia dividem a LLA em três subtipos (L1, L2 e L3), baseados na maneira como suas células eram vistas no microscópio após coloração de rotina (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2018).

A perda dessa capacidade de diferenciação e maturação associada a uma multiplicação desordenada (em ordem geométrica) faz com que essas células imaturas não só se acumulem na medula óssea, diminuindo drasticamente a hematopoiese normal, como migrem para e invadem outros órgãos, como linfonodos, baço, rins, sistema nervoso central ou gônadas (CIPRIANI et. al, 2022).

O diagnóstico é realizado por meio de exames laboratoriais, que avaliam a forma e composição das células do hemograma, no qual são encontrados

numerosos linfoblastos em todo o esfregaço sanguíneo, apresentados como células de tamanho variado (10-20 μm), relação núcleo/citoplasma de alta a moderada, núcleo arredondado e central, cromatina delicada e homogênea, podendo exibir nucléolos (de 0 a 2), citoplasma escasso e com tonalidade ligeira a moderadamente basofílica (ATLAS DE HEMATOLOGIA, 2022).

Para o tratamento da leucemia linfóide aguda, precisa levar em consideração a idade e o quadro clínico apresentado, para que assim possa ser escolhido o melhor protocolo terapêutico para o paciente. Quanto mais cedo a descoberta, mais cedo é iniciado o tratamento, e maior chance de cura para o paciente, podendo também sofrer menos efeitos colaterais com o tratamento (CAVALCANTE et.al, 2017).

Considerando o exposto, é fundamental aprofundar os conhecimentos sobre as leucemias. Assim, o objetivo do presente trabalho é apresentar a leucemia linfocítica aguda em sua perspectiva clínica, diagnóstico e tratamento.

MÉTODOS

O presente trabalho consiste em uma revisão narrativa sobre os Aspectos Gerais, Métodos Diagnósticos e Tratamento de LLA no Brasil. Utilizou-se como base, os dados presentes nas seguintes plataformas online: Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Pubmed, Google Acadêmico, bem como livros didáticos com informações a partir de 2010.

Ao longo do processo de fomentação dos dados, artigos possuindo palavras-chave como: “LLA”, “Aspectos Gerais da LLA”, “Diagnóstico Leucemia Linfocítica Aguda”, “Tratamentos LLA” foram selecionados como prioridade para coleta das informações. Após os dados terem sido coletados, as informações foram analisadas e filtradas, fazendo uma revisão a fundo dos aspectos gerais, principais métodos diagnósticos e tratamentos.

Foi comparado os diferentes dados encontrados nas consultas referenciais feitas nas bases de dados, e listou-se os principais conceitos referente ao tema em questão e outras leucemias, métodos diagnósticos e tratamento da LLA no Brasil.

DESENVOLVIMENTO

1. Hematopoiese

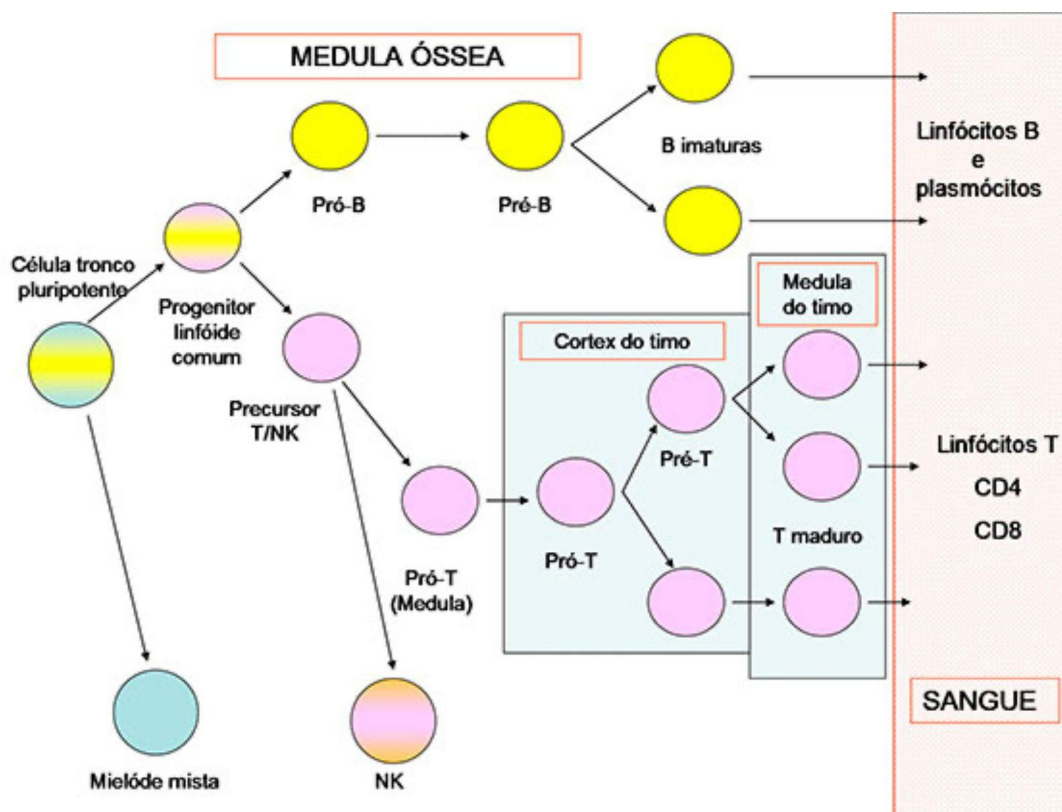
Iniciando nossa análise, falando da origem das células, tanto mieloides quanto linfóides, para desenvolver então as leucemias. A formação das células sanguíneas é chamada hematopoiese, sendo o processo de produção de células do sangue, envolvendo a proliferação, a diferenciação e a maturação celular (CARMO, 2022).

As fases desse processo de formação se dá inicialmente pela fase mesoblástica, na vida intra-uterina que ocorre na vesícula vitelínica; seguida pela fase hepática; segunda fase intra-uterina da hematopoiese, que ocorre no fígado hepático entre a 4ª e a 6ª semanas de vida intra-uterina; por último a fase medular: produção das células sanguíneas passa a ser realizada na medula óssea a partir da 11ª semana gestacional, até a vida pós-natal (CARMO, 2022).

E a diferenciação entre mieloides e linfóides ocorre, a partir de uma célula tronco, que dá origem às células mieloides e a partir disso, se diferenciam em hemácias, granulócitos, monócitos e plaquetas; também as células linfóides, que se diferenciam em linfócitos, chamada linfocitopoese, a célula mais jovem da linhagem é o linfoblasto, que forma o prolinfócito; formando este, por sua vez o linfócito maduro. O linfócito B sofre sua maturação completa na medula óssea, enquanto que os linfócitos T migram para o timo para completarem o processo de maturação (figura 1) (CARMO, 2022).

São derivados de uma célula tronco pluripotente comum a todas as linhagens celulares da medula óssea. A primeira célula comprometida com a série linfóide é uma célula progenitora comum que dará origem às células das linhagens B, T e NK (Natural killer) (figura 1) (LABNETWORK, 2022).

Figura 1. Linfopoiese – diferenciação e maturação dos linfócitos



Fonte: LABNETWORK, 2022.

2. Leucemias

A leucemia é um tipo de câncer que acomete todas as faixas etárias, geralmente de origem desconhecida e caracterizada pelo acúmulo de células malignas na medula óssea, podendo levar à morte do paciente. É na medula óssea onde ocorre a produção de células através da hematopoiese e linfopoiese como falado anteriormente. Atualmente, existem mais de 12 tipos de leucemias, porém classificadas em quatro tipos primários, sendo, leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crônica (LMC), leucemia linfocítica aguda (LLA) e leucemia linfocítica crônica (LLC) (GOMES et al, 2021).

Concomitantemente, as leucemias podem ser subclassificadas em linfóides ou mielóides, dependendo da origem celular hematopoiética. Células de defesa, tais como, linfócitos B, T e células NK (natural killer), têm como origem as células progenitoras linfóides. Já as células mielóides originam as progenitoras de células vermelhas do sangue (eritrócitos), a maioria das células brancas (neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monócitos, mastócitos e células dendríticas) e

as células que dão origem às plaquetas, denominadas megacariócitos (GOMES et al, 2021).

É a neoplasia infantil de maior incidência correspondendo a 33% de todas as neoplasias de 0 a 14 anos e a 26% em crianças e adolescentes de 0 a 19 anos. A LLA é o subtipo de leucemia mais frequente na primeira infância (menores de 5 anos) com um pico de incidência por faixa etária estimado entre 2 e 3 anos de idade (VIEIRA et al., 2017).

Os dados epidemiológicos do Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) 2019 apontam que em homens a leucemia é a quinta mais frequente na Região Norte (4,45/100 mil). Na Região Nordeste ocupa a sétima posição com (5,02/100 mil), seguida pela Região Sul (8,34/100 mil) com a décima posição. Nas demais Regiões, Sudeste (5,70/100 mil) e Centro-Oeste (4,29/100 mil), é a décima primeira mais frequente. Para as mulheres, é a sexta mais frequente nas Regiões Sul (7,76/100 mil) e Norte (3,55/100 mil). Na Região Nordeste (4,06/100 mil), ocupa a décima posição. Na Região Centro-Oeste (3,85/100 mil), é a décima primeira e, na Região Sudeste (4,15/100 mil), é a décima segunda posição mais frequente (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2019).

2.1. Leucemia crônica e aguda

As leucemias agudas evoluem rapidamente e tem característica de ter uma multiplicação descontrolada de glóbulos brancos imaturos que não têm capacidade de realizar as suas funções normalmente (ZAGO et.al , 2013).

Já as crônicas são doenças de progressão lenta, permitindo o crescimento de maior número de células já desenvolvidas, sendo assim, suas funções estão preservadas (ZAGO et.al , 2013).

2.2. Leucemia mielóide

A leucemia mielóide se caracteriza como uma doença clonal do tecido sanguíneo que tem como principal característica a reprodução anormal das células progenitoras da linhagem mielóide, como resultado tem-se uma produção insuficiente de células do sangue maduras normais (GOMES et al, 2021).

Esse distúrbio pode ocorrer devido às alterações genéticas que atingem as células-tronco ou as células progenitoras da medula óssea, associado a alguns

fatores do meio ambiente, por exemplo, radiações, agentes químicos ou tóxicos e infecções. Embora não se tenha total esclarecimento dos indícios da doença, os seres humanos com propensão a ela, desenvolvem a mesma após exposição aos fatores ambientais acima citados. Como consequência dessas exposições, ocorre um desequilíbrio no mecanismo, gerando expressividade incomum de Proto-oncogenes, encarregados por um crescimento e desenvolvimento celular fora do comum na divisão. Os genes supressores de tumores codificam as proteínas para impedir a divisão celular ou induzir a apoptose de células com alteração (GOMES et al, 2021).

A **Leucemia mielóide aguda (LMA)** representa aproximadamente 20% das leucemias nas crianças, mas também pode ocorrer em adultos. Entre as características clínicas destacam-se: febre, fraqueza, cálculos renais, hepatomegalia, esplenomegalia e aspectos anormais no sangue. Uma das principais complicações são hemorragias, infecções, leucostasia, síndrome de lise tumoral (células leucêmicas morrem e liberam seu conteúdo no meio extracelular, causando disfunção química no sangue, acarretando sobrecarga da função renal). O que se sabe é que certos fatores podem aumentar o risco da doença existir, como exposição a substâncias químicas, como o benzeno, formaldeídos e agrotóxicos, cigarro, exposição excessiva à radiação, como em Hiroshima por exemplo, como citado anteriormente como causas ambientais, além de algumas síndromes e doenças hereditárias como dito anteriormente (GOMES et al, 2021).

Leucemia mielóide crônica (LMC) acomete com maior incidência pacientes adultos em torno dos 40 anos. Com casos de pacientes assintomáticos e sintomáticos, entre os sintomas engloba-se fadiga, cefaléia, astenia, irritabilidade, febre, sudorese noturna, perda de peso e devido à esplenomegalia, desconforto em hipocôndrio esquerdo. Tais sintomas são variáveis segundo a fase (GOMES et al, 2021).

2.3. Leucemias Linfocíticas

A **leucemia linfocítica crônica (LLC)** é uma doença que atinge as células de defesa, principalmente linfócitos B. Caracterizada como uma doença monoclonal, se apresenta com aumento crescente de linfócitos funcionalmente

ineptos. Manifesta-se mais frequentemente em faixas etárias mais elevadas (GOMES et al, 2021).

A leucemia linfocítica ou linfoblástica aguda (LLA) é o tipo de leucemia mais prevalente em crianças, chegando a 80% dos casos infantis e 20% em adultos. A sua etiologia é idiopática, porém existem evidências que indicam possíveis fatores como radiação, drogas, metais pesados, solventes, genéticos, imunológicos e virais, alguns fatores ambientais e outros não, porém a uma das causas mais comuns na LLA é a translocação genética, que ativam os fatores de transcrição e modificam todo o ciclo celular. A LLA tem como principal característica a alta proliferação celular com índice menor de diferenciação, assim, evidencia-se suspeita de leucemia através do exame de hemograma e esfregaço periférico, em razão da quantidade de células imaturas (GOMES et al, 2021).

Os pacientes com LLA apresentam em sua maioria os sintomas evidenciados no paciente, como anemia, fadiga, sangramentos excessivos em cortes e gengiva, hemorragias e lesões na pele, evidenciando e tornando propício anemias; trombocitopenias o termo que designa uma doença plaquetária, marcada pela redução da quantidade de plaquetas, granulocitopenia ou agranulocitose é uma alteração do sangue em que é identificada baixa quantidade, ou ausência de granulócitos no sangue, que são também conhecidos por leucócitos granulosos, sendo eles os neutrófilos, basófilos e eosinófilos, e presença de blastos (GONDIN et.al, 2021).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a LLA pode ser dividida em precursor B ou precursor T, isto é, uma linhagem linfóide com características de linfócitos B ou T. A que tem o precursor B é responsável por 80% dos casos. A LLA pediátrica é prevalente entre a faixa etária de 2 a 5 anos e com predomínio no sexo masculino, já a LLA em lactentes é (LLA-B) mais comum no sexo feminino (GOMES et al, 2021).

3. Diagnóstico clínico

O diagnóstico preventivo da doença acontece por meio da realização de um hemograma, popularmente conhecido como “exame de sangue”. Quando é encontrado alteração desse exame, como índices elevados ou abaixo dos valores de referência, é indicado mais exames complementares. O principal objetivo da microscopia é avaliar a morfologia das células, como formato, núcleo, coloração e

outras características. Além disso, pode ser detectada a presença de neutrófilos não segmentados e linfócitos variantes. Estes são identificados pelos métodos automatizados e pela microscopia, possibilitando a avaliação da estrutura celular e um alerta correspondente é gerado pelo analisador hematológico (GONDIN et.al, 2021).

Os sinais e sintomas da leucemia linfoblástica aguda podem se manifestar em apenas alguns dias ou demorar até semanas antes do diagnóstico. Os sintomas iniciais mais comuns são anemia, trombocitopenia e granulocitopenia (EMADI et al, 2020).

A anemia pode se manifestar com fadiga, fraqueza, palidez, mal-estar, dispneia aos esforços, taquicardia e dor torácica aos esforços (EMADI et al, 2020).

A trombocitopenia pode causar sangramento de mucosas, hematomas que ocorrem com facilidade, púrpura, epistaxe, gengivas com sangramento e sangramento menstrual intenso. Os pacientes podem apresentar hemorragia espontânea, incluindo hematomas intracranianos ou intra-abdominais (EMADI et al, 2020).

Granulocitopenia ou neutropenia pode levar a alto risco de infecções, como a bacteriana, fúngica e viral. E os pacientes podem apresentar febre e infecção grave e/ou recorrente (EMADI et al, 2020).

As infiltrações leucêmicas nos órgãos resultam em aumento do fígado, baço e linfonodos. A infiltração periosteal e da medula óssea pode causar dores ósseas e nas articulações, principalmente em crianças com leucemia linfoblástica aguda. A penetração no SNC e a infiltração meníngea podem resultar em paralisia de nervos cranianos, cefaléia, sintomas visuais ou auditivos, estado mental alterado e ataque isquêmico transitório/acidente vascular encefálico (EMADI et al, 2020).

3.1. Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico da LLA é fundamentado através da análise do quadro do paciente, diagnóstico clínico, somado com os resultados dos exames morfológicos e citoquímicos. Laboratorialmente destacam-se os seguintes exames: morfologia celular, seja ela através do sangue periférico (SP) ou aspirado da medula óssea (MO), mielograma, para classificar qual a morfologia da célula neoplásica, L1, L2 e

L3, com presença de maior ou igual a 20% de blastos; Imunofenotipagem, ideal para saber qual tipo de linfócito é predominante na neoplasia (B ou T); Eletroforese de proteínas para medir a quantidade total de imunoglobulinas no sangue e diagnosticar qualquer imunoglobulina anormal; exames citoquímicos e citogenéticos (SANCHEZ, 2020).

3.2. Hemograma e esfregaço de sangue periférico

Geralmente o hemograma é o primeiro exame apresentar características morfológicas da doença ao laboratorista, associado ao quadro de possíveis graus de anemias, neutropenia, trombocitopenia e geralmente, em 40% dos casos o número de leucócitos estão normais ou até mesmo reduzidos (SANCHEZ, 2020).

Pancitopenia e blastos periféricos sugerem leucemia aguda. Os blastos em esfregaços periféricos podem atingir 90% da contagem de leucócitos. O diagnóstico diferencial de pancitopenia grave deve considerar anemia aplástica, infecções virais como mononucleose infecciosa e deficiências de vitamina B12 e ácido fólico. (SANCHEZ, 2020).

Na contagem do hemograma, cerca de 60% dos pacientes apresentam leucócitos superiores a $10.000/\text{mm}^3$ e em 15% dos casos está acima de $100.000/\text{mm}^3$. Entretanto, 25% dos pacientes com LLA apresentam leucopenia com leucócitos inferiores a $4.000/\text{mm}^3$. Podem ainda apresentar anemia, plaquetopenia geralmente abaixo de 100.000, mas em alguns casos, abaixo de 50.000. A presença de mais de 20% de blastos no sangue periférico indica leucemia aguda. Algumas vezes, o hemograma é tão característico que não deixa dúvidas quanto ao diagnóstico, como nos casos de leucometria de 100.000 e predomínio de blastos no sangue periférico (FICHEL, 2012).

3.3. Mielograma

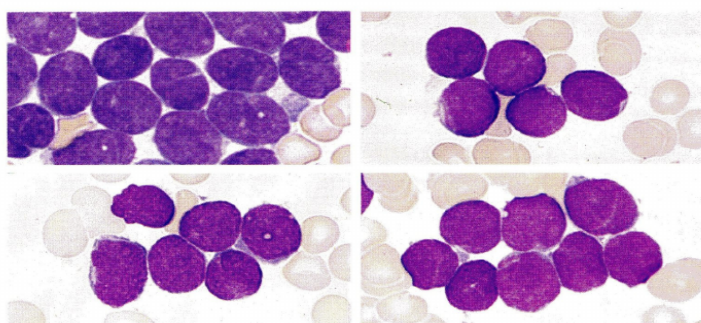
O exame da medula óssea (aspiração brônquica e biópsia por agulha) é realizado rotineiramente. Como nos demais tipos de patologias malignas, classificamos a LLA em conformidade com os atributos das células. Atualmente a classificação morfológica em vigor é comumente utilizada, foi desenvolvida por um grupo denominado Franco-Americano-Britânico (FAB). De acordo com a FAB os blastos possuem baixa quantidade de citoplasma

com basofilia variada. Os blastos são classificados em três tipos distintos (CAVALCANTE et.al, 2017).

A leucemia linfocítica aguda possui apenas 3 tipos de classificação, a L1, L2 e L3. Do tipo L1 têm todos os blastos de tamanho pequeno à médio e são bastante uniformes na sua aparência. Células maiores têm sua cromatina difusa e às vezes pequenos nucléolos, enquanto as blastos menores não têm nucléolo visível e mostram alguma condensação de cromatina. O citoplasma é escasso e fracamente moderadamente basofílico. Pode haver alguns vacúolos citoplasmáticos. As células do tipo L2 apresentam os blastos maiores e mais pleomórficos (capacidade de variar sua forma de acordo com o ciclo de vida) com núcleos mais irregulares, nucléolos mais ressaltados e citoplasma mais abundante. As células do tipo L3 são caracterizadas por basofilia citoplasmática moderadamente intensa e vacuiolização citoplasmática variável, mas geralmente intensa (BAIN, 2015).

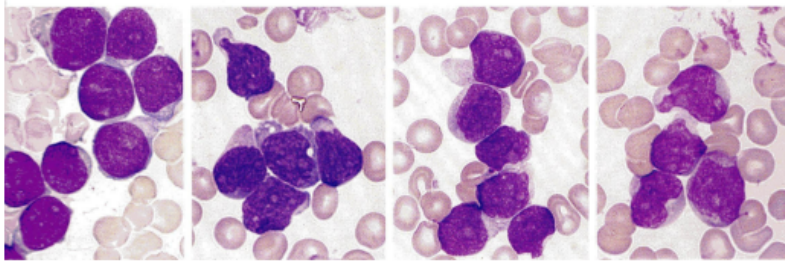
O acometimento de LLA em crianças é geralmente associado ao subtipo L1 da linhagem B (figura 2), enquanto em adultos o subtipo mais frequente é o L2 (figura 3). Os linfócitos B são responsáveis por aproximadamente 85% dos casos de LLA, sendo que os linfócitos T correspondem a 15%. O subtipo L3 (figura 3) possui grande incidência de acometimento do sistema nervoso central, por isso associa-se a um mau prognóstico, devido a uma resposta deficiente no tratamento (PEZZINI et.al, 2014).

Figura 2 - Células da Leucemia linfóide aguda classificados como L1.



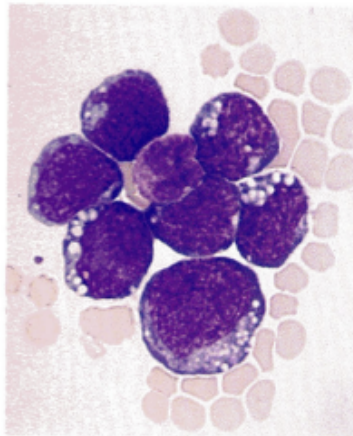
Fonte: FADEL, 2010.

Figura 3 - Células da Leucemia linfóide aguda classificados como L2.



Fonte: FADEL, 2010.

Figura 4 - Células da Leucemia linfóide aguda classificados como L3.



Fonte: FADEL, 2010.

3.4. Eletroforese de proteínas

As técnicas mais avançadas de identificação de proteínas indicam que no plasma humano existem cerca de cem diferentes tipos de proteínas plasmáticas. Entretanto, na rotina usual de quase todos os laboratórios, as proteínas plasmáticas são avaliadas em dois grupos: albuminas e globulinas. As análises desses dois grupos de proteínas, que atendem ao interesse médico, são efetuadas por técnicas bioquímicas, que fornecem a concentração de proteínas totais em g/dL, e por técnicas eletroforéticas ou cromatográficas, que fracionam as diferentes proteínas do plasma e os resultados são apresentados em valores relativos (%) e absolutos (g/dL) (NAOUM, 2011).

Por fundamentos estritamente técnicos, especialmente para evitar a interferência do fibrinogênio nas avaliações quantitativas e nos fracionamentos eletroforéticos ou cromatográficos, é aconselhável usar o plasma “coagulado” ou soro, pois assim o fibrinogênio é consumido no processo de coagulação transformando-se em fibrina ((NAOUM, 2011).

Tabela 1. Principais proteínas plasmáticas de interesse clínico.

Grupo	Proteínas específicas
Albuminas	Albumina e pré-albumina
Globulinas	Alfa 1: orosomucoide, antitripsina e lipoproteína.
	Alfa 2: macroglobulina, haptoglobina, antitripsina, globulina insolúvel e pré-beta lipoproteína
	Beta: transferrina, hemopexina, beta lipoproteína
	Gama: imunoglobulinas: IgA, IgM e IgG, Completo e proteína C reativa

Fonte: NAOUM, 2011.

As proteínas plasmáticas são estudadas em sangue coletado sem anticoagulante e, dessa forma, separa-se o soro. As proteínas plasmáticas podem ser avaliadas de forma integral – ou proteínas totais, por meio de métodos bioquímicos (turbidimetria, floculação, química seca), imunológicos ou por ultracentrifugação (NAOUM, 2011).

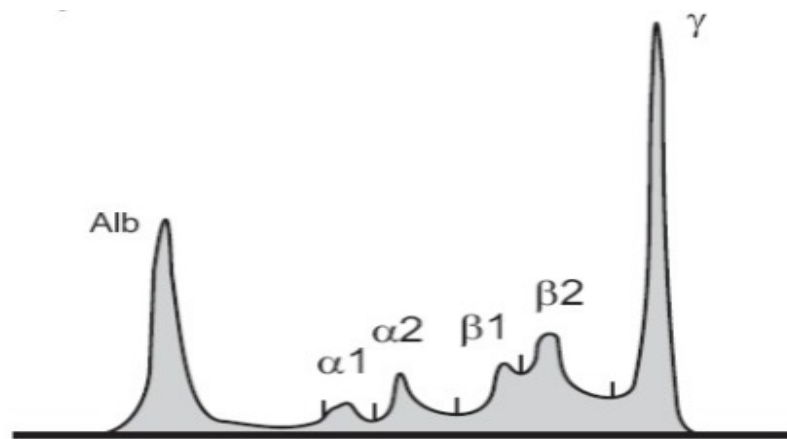
Quando se quer avaliar os componentes específicos das proteínas – ou frações de proteínas –, se utiliza com maior frequência os métodos eletroforéticos em gel de agarose, acetato de celulose ou eletroforese capilar (NAOUM, 2011).

A determinação das proteínas é de grande auxílio para avaliar o estado nutricional e a presença de doenças sistêmicas agudas ou crônicas (NAOUM, 2011).

A dosagem isolada de proteínas totais tem pouco valor, já que a alteração em uma das frações pode ser compensada por alteração oposta de outra fração; por exemplo, no processo inflamatório agudo há diminuição da albumina e elevação da alfa-2 globulina, sem que o valor de proteínas totais esteja alterado. Entretanto, há casos específicos em que o valor de proteínas totais tem utilidade médica como em casos de significativas elevações no mieloma múltiplo, ou na diminuição acentuada que ocorre nos estados graves de desnutrição, na síndrome nefrótica, etc ((NAOUM, 2011).

As dosagens bioquímicas das frações albumina e gamaglobulina auxiliam a orientação diagnóstica em alterações sistêmicas com diminuição de albumina, como nos estados carenciais (subnutrição), perdas renais, distúrbios intestinais e hepáticos; ou nas elevações de gamaglobulina, que ocorrem nas gamopatias (mieloma múltiplo, doença de Waldenström) e nos processos infecciosos crônicos (NAOUM, 2011).

Figura 5. Traço eletroforético das proteínas séricas na leucemia linfocítica.



Fonte: SANTÉ, 2021.

Imunoglobulinas: as imunoglobulinas são anticorpos específicos compostos de glicoproteínas. Estão presentes no plasma e nos líquidos orgânicos. No plasma, quando fracionadas eletroforicamente, compõem o grupo das gamaglobulinas, mas também podem ser detectadas na região de betaglobulinas. Até alguns anos atrás a identificação das imunoglobulinas se fazia por meio de imunoeletroforese (NAOUM, 2011).

Atualmente há métodos imunológicos mais rápidos e sensíveis, como, imunoturbidimetria, eletroquimioluminescência, radioimunoensaio e Elisa, todos capazes de quantificar com sensibilidade as imunoglobulinas IgA, IgE, IgD, IgG e IgM. Cada uma dessas imunoglobulinas tem concentrações e funções diferentes em nosso organismo (NAOUM, 2011).

As gamaglobulinas na sua ausência ou diminuição indicam imunodeficiências congênitas ou adquiridas. Seu aumento ocorre em diversas doenças, incluindo a Leucemia Linfocítica Aguda, sendo um marcador importante para diagnóstico (NAOUM, 2011).

Tabela 2. Característica das imunoglobulinas humanas.

Tipo	Concentração	Função principal	Método
Ig G	70 a 75%	Resposta imune secundária	IMT
Ig M	5 a 10%	Combate às infecções	IMT
Ig A	10 a 15%	Primeira linha de defesa	IMT
Ig D	< 1%	Receptores para Ag e linfócito B	IEF
Ig E	< 0,5%	Imunidade ativa em alergias	EQL

Fonte: NAOUM, 2011.

IMT: Imunoturbidimetria; IEF: Imunoelektroforese; EQL: Eletroquimioluminescência.

*A IgG tem cinco subgrupos - IgG1 e IgG5 (NAOUM, Paulo C. Eletroforeses - Hemoglobinopatias, Proteínas Séricas, Lipoproteínas, Dna).

3.5. Exames citoquímicos, citogenéticos e imunofenotipagem

A classificação da imunofenotipagem, comumente usada foi estabelecida pelo European Group for Immunophenotyping Leukemias (EGIL), que é baseado na representação imunofenotípica das células, que estão em concordância com a morfologia do caso, possibilitando assim a distinção em subtipos imunológicos, após a verificação, podemos classificar a linhagem celular (B ou T), aproximadamente 20% dos casos são de origem de célula T; 75%, precursores de célula B; e 5%, de célula B madura (CAVALCANTE et.al, 2017).

A leucemia da linhagem B está separada em quatro subtipos, sendo que cada um deles está ligada com o estágio de maturação dos progenitores, são eles: pró-B, comum, pré-B e B-maduro. As células do tipo pró-B expõem: HLA-DR, Terminal Desoxinucleotidil Transferase (TdT), CD34, CD19 e CD22. A do tipo comum também denominada Calla, expressa CD10, que tem grande influência positiva no prognóstico, CD22, CD19 ou CD20. A LLA do tipo pré-B apresenta cadeia μ citoplasmática, com a inclusão de CD19, CD20 e CD10. A tipo B-maduro caracteriza-se pela expressão de cadeias de imunoglobulina na membrana em sua superfície (CAVALCANTE et.al, 2017).

A linhagem T, apesar de ter menos frequência, é separada em subgrupos, na conformidade com os diferentes estágios de maturação das células T no timo, são elas pré-T, T-intermediário e LLA T-madura. Dentro da LLA pré-T, as células liberam CD3, e também CD7, CD2, CD5 e TdT. Na T

intermediária, as células passam a apresentar CD3c, CD2, CD1, e podem apresentar CD4 e CD8. A T-madura expressa os mesmos marcadores que a Pré-T (CAVALCANTE et.al, 2017).

A imunofenotipagem, feita com a técnica de citometria de fluxo (CMF), é eficaz no reconhecimento, especificação, prognosticar, determinação da extensão da doença, monitorização, e também na definição fenotípica das leucemias. Ainda assim, as análises citogenéticas e moleculares concedem uma elucidação mais fundamental no reconhecimento das leucemias.(CAVALCANTE et.al, 2017).

Exames citogenéticos e moleculares proporcionam a constatação de modificações cromossômicas e genéticas das células afetadas, ligando-as com o reconhecimento, a identificação, a tipificação de diversas etapas, a verificação da intermissão e parecer destas patologias. (CAVALCANTE et.al, 2017).

As reações citoquímicas podem auxiliar na diferenciação entre a LLA e LMA. Os seguintes resultados demonstram uma LLA: mieloperoxidase é negativa e Sudan Black negativo, pois é um indicativo quando positivo de LMA; periódica ácida de Schiff (PAS) positiva principalmente na linhagem B; Alfa-naftil negativa; Fosfatase ácida positiva para linhagem T e negativo para linhagem B. (CAVALCANTE et.al, 2017).

As anomalias cromossômicas, no momento em que coligado ao painel de imunofenotipagem, estabelece o fator de altíssima importância para a categorização das leucemias, e devidamente acompanhado de outros fatores clínicos e laboratoriais, permitem a classificação dos enfermos de acordo com o grau de severidade da patologia, sendo de extrema importância para estabelecer uma terapêutica eficaz. Dentre as anormalidades ocorridas, as translocações ocorrem em 40% dos casos, devido a rearranjos gênicos ou alterações na regulação dos oncogenes. As comumente encontrados estão nos grupos com pseudiploida e hipodiploidia, a t(8;14), t(4;11) e t(4;19), em crianças as com maior índice frequência são t(8;14), t(9;22), t(12;21), t(4;11) e t(1;19) (CAVALCANTE et.al, 2017).

4. Tratamento

Para iniciar o tratamento da leucemia linfóide aguda, precisa levar em consideração a idade e o quadro clínico apresentado, para que assim possa ser escolhido o melhor protocolo terapêutico para o paciente. Quanto mais cedo a descoberta, mais cedo é iniciado o tratamento, e maior chance de cura para o paciente, podendo também sofrer menos efeitos colaterais com o tratamento (CAVALCANTE et.al, 2017).

4.1 Quimioterapia

O tratamento com quimioterapia é o mais específico e o mais comum para a leucemia linfóide aguda, inclui a administração de fármacos quimioterápicos, que são, em sua maioria, administrados por via venosa, embora alguns quimioterápicos possam ser administrados por via oral. Esse tratamento é dividido em 3 fases e cada fase altera a quantidade de fármacos utilizados (MATIAS, 2019).

A fase 1 é a indução, que consiste na remissão da doença e essa fase tem em média de 4 a 6 semanas de duração. A remissão é definida como a presença de um valor de blastos na medula óssea inferior a 5%, a contagem celular no sangue periférico dentro dos limites de referência e ausência de outros sinais ou sintomas da neoplasia. Para atingir a remissão é necessária altas doses de quimioterapia intensa, com o objetivo de eliminar o máximo possível de células neoplásicas que contém na medula óssea, assim podendo ter a restauração do processo de hematopoiese (MATIAS, 2019).

A maioria dos protocolos de tratamento incluem a junção de diversos fármacos, como os glucocorticóides, como a dexametasona ou a prednisona, asparaginase e vincristina, eles chegam a alcançar até 95% de remissão. Os glucocorticóides têm o poder de inibir produção de citocinas, alterar a expressão gênica, induzir a paragem do ciclo celular e causar apoptose. A maioria dos pacientes consegue chegar a remissão, para os poucos que não chegam é necessária uma outra abordagem mais intensiva (MATIAS, 2019).

A segunda fase se chama fase de consolidação, que pode durar de 6 a 8 meses de quimioterapia intensa, onde o principal objetivo é eliminar as células neoplásicas que podem ter sobrevivido a fase de indução, é nesta fase que se

administra a terapêutica profilática da invasão do SNC. Uma das opções terapêuticas, é a administração de metotrexato, em elevadas doses, com mercaptopurina, citarabina, ciclofosfamida, e também, os fármacos utilizados na fase de indução, nomeadamente a vincristina e a asparaginase (MATIAS, 2019).

A terceira e última fase se chama fase de manutenção, que tem como objetivo principal evitar uma recaída do paciente, ampliando a remissão. Essa é a fase mais longa, que pode durar de 2 a 3 anos. O plano terapêutico mais utilizado corresponde à administração diária de mercaptopurina, metotrexato semanal e bólus mensais de corticosteróides e vincristina (MATIAS, 2019).

4.2 Transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH)

Quando ocorre algum distúrbio hematológico, seja ele benigno ou maligno, o Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH) é um dos tratamentos utilizados. O TCTH equivale a substituição de células doentes ou deficitárias por células normais de medula óssea, sendo o principal objetivo a reconstituição de uma medula saudável. Esse é um tratamento que geralmente é procurado por pacientes em que não obtiveram a remissão da leucemia com a quimioterapia, sendo um tratamento que ainda apresenta uma taxa alta de complicações (FERREIRA, 2016).

Os TCTHs são divididos em alogênicos ou autólogos, o transplante alogênico ocorre quando as células são provenientes de um outro doador, ou seja, alguém da família ou até mesmo um desconhecido. Já o autólogo usa células progenitoras do próprio paciente, que foram coletadas anteriormente. A importância de conduzir um paciente para TCTH alogênico consiste nas características da doença, principalmente na citogenética da medula óssea ao diagnóstico. O Transplante de Medula Óssea (TMO), ele é diferente da maioria dos transplantes, o receptor vai receber do doador a medula óssea por meio de uma transfusão, ou seja, as células serão coletadas e colocadas em uma bolsa de sangue e transfundido para o paciente. Somente 30% dos pacientes têm algum parente na família compatível, isso torna necessária a busca por doadores fora do meio familiar (FERREIRA, 2016).

É muito complicada essa busca por um doador, geralmente é um processo demorado e é muito difícil encontrar um doador que seja totalmente compatível. Por conta da incompatibilidade acaba surgindo complicações, principalmente a doença

do enxerto contra o hospedeiro (DECH) e rejeição, causando uma resposta imunológica contra o organismo do paciente por não reconhecer a célula do doador, podendo levar a óbito (FERREIRA, 2016).

Muitos dos pacientes não apresentam citogenética ao diagnóstico disponível. A indicação da realização do TCTH alogênico, principalmente para pacientes em primeira remissão, apoia-se em fatores prognósticos, e a citogenética acaba sendo a mais importante. A falta dessa informação impede a indicação do TCTH alogênico em primeira remissão (FERREIRA, 2016).

Existem alguns fatores de risco no transplante relacionados ao doador, são eles:

- Idade: quando o doador tem uma idade avançada, acaba gerando um maior desenvolvimento da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) (FERREIRA, 2016).

- Sexo do doador: o sexo do doador é um risco quando, por exemplo, é transplantado de um doador do sexo feminino para um paciente do sexo masculino. Onde as células T do doador específicas para antígenos menores de histocompatibilidade, codificadas pelo gene no cromossomo Y, com isso, acaba aumentando as chances do paciente desenvolver a DECH (Doença do enxerto contra o hospedeiro) (FERREIRA, 2016).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, pôde-se com o trabalho acima proposto embasar e reiterar a seriedade da Leucemia Linfóide Aguda na fração populacional abordada. Como a LLA pode ser desencadeada por diferentes fatores, dentre eles, genéticos, congênitos, fatores do cotidiano como tabagismo, dentre outros. Com o presente trabalho retirou-se o papel fundamental dos Linfoblastos no processo de instalação da Leucemia Linfóide Aguda, em como seu estágio de crescimento visto em microscopia ótica diz sobre o avanço da doença, sendo dividido em L1, L2 e L3 de acordo com a gravidade da mesma. Com isso a perda da capacidade de maturação somada ao crescimento desgovernado celular, desordenam a hematopoiese, selando a instalação da patologia. Com isso, outorga-se ao diagnóstico, o principal viés para dar início ao tratamento, pois quanto antes iniciado, menor será o estágio, contribuindo às somatórias de fatores que fará a possível remissão da patologia. Elenca-se portanto no presente trabalho, os dados necessários para trazer o aprofundamento do tema proposto. Mostra-se a vital importância do papel garantido por lei das redes de apoio no processo de diagnóstico e tratamento, pois com elas, preza-se o prazo de diagnóstico em 30 dias e tratamento em 60, que contribuem na melhora do quadro clínico, como por exemplo na cidade de Joinville onde as redes de apoio desempenham papel de protagonismo e referência no hospital infantil, onde crianças são diagnosticadas e tratadas a tempo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- ABREU, Gabriella *et al.*. Leucemia Linfoide e Mieloide: Uma breve revisão narrativa. Brazilian Journal of Development, [S. l.], p. 7,25, 13 ago. 2021. Disponível em: <https://brazilianjournals.com/ojs/index.php/BRJD/article/view/34429/pdf>. Acesso em: 29 set. 2022.
- 2- AMERICAN CANCER SOCIETY *et al.* Acute Lymphocytic Leukemia (ALL) Subtypes and Prognostic Factors. *In*: AMERICAN CANCER SOCIETY *et al.* Acute Lymphocytic Leukemia (ALL) Subtypes and Prognostic Factors. American Cancer Society, 1 2018. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/acute-lymphocytic-leukemia/detection-diagnosis-staging/how-classified.html>. Acesso em: 11 set. 2022.
- 3- AZEVEDO SILVA, Fernanda *et al.* Implicações das infecções e da hipótese adrenal na patogênese da leucemia linfoblástica aguda. Instituto Nacional do Câncer - Ministério da Saúde, [s. l.], 4 nov. 2009. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/Avaliacao_epidemiologica_das_leucemias_linfoblasticas_em._pa.pdf. Acesso em: 25 ago. 2022.
- 4- BAGHERI, Marziye *et al.* Evaluation of immunophenotypic markers and clinico-hematological profile in chronic lymphocytic leukemia: implications for prognosis. BMC Research Notes, [s. l.], 09 2020. DOI <https://doi.org/10.1186/S13104-020-05243-7>. Disponível em: <https://bmcresearchnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13104-020-05243-7>. Acesso em: 14 set. 2022.
- 5- CARMO, Rafael. Hematopoiese. Kenhub, [S. l.], p. 1,2, 31 ago. 2022. Disponível em: <https://www.kenhub.com/pt/library/anatomia/hematopoiese>. Acesso em: 06 de out.2022.
- 6- CAVALCANTE, Matheus *et al.* Leucemia linfoide aguda e seus principais conceitos. Revista Científica FAEMA, [S. l.], p. 1,14, 15 dez. 2017. Disponível em: <https://revista.faema.edu.br/index.php/Revista-FAEMA/article/view/578>. Acesso em 20 de out, 2022.

7- CHIARETTI, Sabina *et al.* Diagnosis and Subclassification of Acute Lymphoblastic Leukemia. MEDITERRANEAN JOURNAL OF HEMATOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES, [s. l.], 05 2014. Disponível em: www.mjhid.org. Acesso em: 14 set. 2022.

8- CIAPRIANI, Marina *et al.* Estudo epidemiológico e clínico retrospectivo da ocorrência de neutropenia febril induzida por antineoplásicos em pacientes pediátricos e juvenis. Brazilian Journal of Development, [s. l.], 01 2022. DOI 10.34117/bjdv8n1-053. Disponível em: <https://brazilianjournals.com/ojs/index.php/BRJD/article/view/42306>. Acesso em: 15 set. 2022.

9- EMADI, Ashkan *et al.* Leucemia Linfoblástica Aguda, 2020. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/hematologia-e-oncologia/leucemia/leucemia-linfobl%C3%A1stica-aguda-lla>. Acesso em 21 nov. 2022.

10- EQUIPE ONCOGUIA *et al.* Estadiamento da leucemia linfóide aguda (LLA). In: EQUIPE ONCOGUIA *et al.* LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA). Oncoguia, 09 2022. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/estadiamento-da-leucemia-linfoide-aguda-lla/1152/317/>. Acesso em: 3 set. 2022.

11- ESTIMATIVA 2020: Incidência de câncer no Brasil. In: ESTIMATIVA 2020: Incidência de câncer no Brasil. Inca: [s. n.], 2019. p. 41. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. Acesso em: 9 out. 2022.

12- FADEL, Ana. Investigação Laboratorial de LLA, 2010. Disponível em: https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/revista_virtual/hematologia/artapfadel.pdf. Acesso em 23 out. 2022.

13- FICHEL, Rafael. O hemograma do paciente com leucemia linfóide aguda, Academia de Ciência e Tecnologia, 2012. Disponível em: <https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematol>

ogia/serie_branca/leucemias_linfomas_mieloma/leucemias/67.pdf. Acesso em 20 de out, 2022.

14- FERREIRA, Kalina. Transplantes de Células Tronco em Pacientes Com Leucemia Aguda: Uma Revisão de Literatura, 2016. Disponível em: <https://www.cceursos.com.br/img/resumos/hematologia/transplantes-de-c-lulas-troncos-em-pacientes-com-leucemia-aguda.pdf>. Acesso em 23 out. 2022.

15- GONDIN, Amanda et al. LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA: uma revisão sobre classificação, investigação e diagnóstico. Anima educação, [S. l.], p. 1,10, 23 nov. 2021. Disponível em: <https://repositorio.animaeducacao.com.br/bitstream/ANIMA/19659/1/TCC%20Amandas%2023-11.pdf>. Acesso em: 29 set. 2022.

16- Implicações das infecções e da hipótese adrenal na patogênese da leucemia linfoblástica aguda. In: LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA). Www.pfizer.com.br, 12 2020. Disponível em: <https://www.pfizer.com.br/noticias/ultimas-noticias%20leucemia-linfoblastica-aguda-lla#:~:text=A%20leucemia%20linfoide%20aguda%20ou,em%20uma%20célula%20sangu%C3%ADnea%20funcional>. Acesso em: 31 ago. 2022.

17- JUNIOR, Danilo *et al.* Sistema imunitário - parte II: fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. Revista Brasileira de Reumatologia. 2010 Oct;50(5):552–80. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/kPW8JNvSRfRy7RkdZVjW3tw/>. Acesso em: 18 out, 2022.

18- JUNQUEIRA, Fernanda Cristina Drolshagen *et al.* Investigação do perfil epidemiológico da população pediátrica tratada numa unidade de oncologia de um hospital no Sul do Brasil. Brazilian Journal of Development, [s. l.], 03 2022. DOI 10.34117/bjdv8n3-274. Disponível em: <https://www.google.com/search?client=safari&rls=en&q=10.34117%2Fbjdv8n3-274&ie=UTF-8&oe=UTF-8>. Acesso em: 16 set. 2022.

19- LEWANDOWSKA, Anna Maria *et al.* Environmental risk factors for cancer – review paper. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, [s. l.], 03 2019. DOI 10.26444/aaem/94299. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30922021/>. Acesso em: 16 set. 2022.

20- MATIAS, Nídia. Leucemia Linfoblástica Aguda: Fisiopatologia, Diagnóstico E Abordagens Terapêuticas, 2019. Disponível em: https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/43361/1/MICF_Nidia_Matias.pdf#page29 Acesso em 23 out. 2022.

21- NAOUM, Paulo C. Eletroforeses - Hemoglobinopatias, Proteínas Séricas, Lipoproteínas, Dna. Grupo GEN, 2011. E-book. ISBN 978-85-412-0040-0. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/978-85-412-0040-0/>. Acesso em: 21 out. 2022.

22- NAOUM, Paulo Cesar *et al.* Marcadores Tumorais. *In: LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA)*. Ciencia News, 09 2014. Disponível em: http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/casos_hematologicos/marcadores%20tumorais.pdf. Acesso em: 1 set. 2022.

23- PEZZINI, *et al.* Alterações hematológicas na leucemia linfóide aguda (LLA). *Rev. Estudos, Goiânia*, v.41, n.4, p. 767-776, 2014.

24- SANCHEZ, Laís. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DAS LEUCEMIAS AGUDAS. *Academia de ciência e tecnologia*, [S. l.], p. 1,13, 2020. Disponível em: http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/serie_branca/leucemias_linfomas_mieloma/leucemias/79.pdf. Acesso em 20 de out, 2022.

25- SANTÉ, laboratório. Eletroforese de Proteínas, 2021. Disponível em: <https://www.santelaboratorio.com.br/eletroforese-de-proteinas/>. Acesso em 01 de nov, 2022.

26- ZAGO, Marco Antônio; FALCÃO Roberto Passeto; PASQUINI Ricardo. *Tratado de Hematologia*. 1. ed. São Paulo: Atheneu, 2013.

