



**FACULDADE AGES
CAMPUS LAGARTO
BACHARELADO EM ENFERMAGEM**

LAÍS INÊS DE SOUZA GUIMARÃES

**LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA IMUNOFENÓTIPO T:
uma revisão bibliográfica**

**Lagarto
2022**

LAÍS INÊS DE SOUZA GUIMARÃES

**LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA IMUNOFENÓTIPO T:
uma revisão bibliográfica**

Monografia apresentada no curso de graduação da Faculdade AGES como um dos pré-requisitos para obtenção do título de bacharel em Enfermagem.

Orientador: Prof. Me. Wellington Pereira Rodrigues.

Lagarto
2022

LAÍS INÊS DE SOUZA GUIMARÃES

**LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA IMUNOFENÓTIPO T:
uma revisão bibliográfica**

Monografia apresentada como exigência parcial para obtenção do título de bacharel em Enfermagem à Comissão Julgadora designada pelo colegiado do curso de graduação da Faculdade AGES, Campus Lagarto.

Lagarto, ____ de _____ de 2022.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Me. Wellington Pereira Rodrigues
Faculdade AGES

Prof.
Faculdade AGES

Dedico esse trabalho a uma pessoa especial que convivi durante 12 anos de minha vida. Em 2013, ele foi diagnosticado com Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) células T. Foram 2anos e meio de batalha, com quimioterapia, radioterapia, transplante medular, porém ele não resistiu. Dedico-te ISAIAS DOS SANTOS ALMEIDA FRAGA (*in memoriam*), essa monografia, em prol do meu amor e dedicação por ti.

AGRADECIMENTOS

A minha mãe que amo tanto, Lúcia Ferreira, a mestre da minha vida, que me ensinou tudo, ler, escrever, e acreditou em mim e no meu potencial. Por todo apoio financeiro e sempre esteve ao meu lado em qualquer decisão minha.

Ao meu amorzinho Rose, que me mostrou o mundo de uma forma inexplicável, abriu meus olhos para a vida, me deu todo apoio e estendeu a mão no momento que eu mais precisei. Obrigada por todas às vezes que falou verdades na minha cara e me fez enxergar as coisas através de uma nova perspectiva.

A minha coa favorita Jamile, por me aguentar há quase 20 anos de amizade, me apoiar nos meus sonhos, zombar da minha cara quando é preciso, ser a dona dos roles e das farras infinitas da gente, por me tirar de casa em qualquer ocasião.

A minha guerreira Lenilda Melo, um amor de pessoa que surgiu na minha vida no momento mais tenso, e pesado de minha vida, uma pessoa com coração gigante, que faz de tudo para o outro se sentir bem ao lado dela.

A minha segunda família, Ivan, Nora, Rosane, Vitoria e Tiago, pelo acolhimento em seu lar, por tudo que vivenciei nesses 17 anos ao lado de vocês.

A Rosane Fraga, por me acolher no leito da sua família, por me transmitir todo conhecimento por ela tido, e haja conhecimento, por partilhar vivências da vida no âmbito da saúde.

As minhas meninas Ingrid, Gabriela, Rebeca e Victória do grupo "REUNIÃO DENEGÓCIOS", e que reunião, 4 personalidades completamente diferentes, e é isso que fez, a gente se dar tão bem, pelo simples fato de cada uma completar a outra. Irei levá-las sempre em meu coração, e iremos conquistar juntas esse tão almejado sonho, ENFAS TOP. Amo minhas amoras!

Aos meus mestres, que durante cinco anos passaram todo o conhecimento e ensinamentos primordiais para a nossa evolução e jornada. Em especial, quero deixar aqui o meu agradecimento a todos os meus preceptores, que durante os estágios foi uma grande força e amizade para que tudo desse certo: Millena, Cris, Leonardo e Elvis, vocês são fonte de inspiração como profissionais e como pessoa, espero ter dado muito orgulho a vocês assim como vocês me orgulham por terem passado por minha vida.

A todos os meus preceptores da Atenção Básica e Hospitalar, pelo incentivo as práticas,por todo apoio, carinho, respeito, compreensão, e agradeço por confiarem em mim e no meu trabalho exercido.

Escolhi os plantões, porque sei que o escuro da noite amedronta os enfermos. Escolhi estar presente na dor porque já estive muito perto do sofrimento. Escolhi servir ao próximo porque sei que todos nós um dia precisamos de ajuda. Escolhi o branco porque quero transmitir paz. Escolhi estudar métodos de trabalho porque os livros são fonte de saber. Escolhi ser Enfermeira porque amo e respeito.

Florence Nightingale.

RESUMO

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é um tumor maligno de células precursoras fa. Caracteriza-se pela proliferação excessiva de células blásticas na medula óssea e As células mais comumente afetadas são da linhagem de células B. constitui a faixa etária mais acometida por esse tumor, com prognóstico mais desfavorável nos idosos. Os mecanismos envolvidos na fisiopatologia da doença ainda não são totalmente compreendidos. Embora as mutações genéticas sejam importantes marcadores de suscetibilidade doença, que pode envolver outros processos que estimulam a tumorigênese, e exposição a fatores de risco. alterações genéticas, mutações cromossômicas, nomeadamente, aneuploidia e mutação estrutural, por desregulação de vários processos Estrutura molecular que interrompe o desenvolvimento e eventual surgimento da linhagem linfóide de células tumorais. O principal foco desse trabalho foi mostrar através de uma revisão bibliográfica e relato de um caso, a fisiopatologia, etiologia, diagnósticos e tratamento da leucemia linfoblástica aguda (LLA) em células T. Quanto aos objetivos específicos são a caracterização e o conceito mostrando suas características e como a patologia se desenvolve no sistema linfático. A pesquisa bibliográfica é desenvolvida com base em material já elaborado, constituído principalmente de livros e artigos científicos, com busca em bases de dados virtuais em saúde, como Scielo, Bireme, Medline e outras. Foram utilizados os descritores: Leucemia Linfóide Aguda. Neste trabalho relata-se o caso de uma paciente de 25 anos, com diagnóstico de LLA de células T, que evoluiu com complicações infecciosas e virais com desfecho desfavorável, demonstrando a necessidade de se conhecer melhor a patologia nessa faixa etária, visando maior resposta terapêutica e aumento de sobrevida livre de doença.

PALAVRAS-CHAVE: Leucemia. Glóbulos brancos. Sistema linfático. Célula T. Imunidade.

ABSTRACT

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a malignant tumor of precursor cells. It is characterized by excessive proliferation of blast cells in the bone marrow and The most commonly affected cells are of the B cell lineage. It is the age group most affected by this tumor, with a poorer prognosis in the elderly. The mechanisms involved in the pathophysiology of the disease are still not fully understood. Although genetic mutations are important markers of disease susceptibility, they may involve other processes that stimulate tumorigenesis, and exposure to risk factors. genetic alterations, chromosomal mutations, namely, aneuploidy and structural mutation, by deregulation of various processes molecular structure that interrupts the development and eventual emergence of the lymphoid lineage of tumor cells. The main focus of this work was to show, through a literature review and a case report, the pathophysiology, etiology, diagnosis and treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL) in T cells. and how the pathology develops in the lymphatic system. The bibliographic research is developed based on material already prepared, consisting mainly of books and scientific articles, with a search in virtual health databases, such as Scielo, Bireme, Medline and others. The descriptors were used: Acute Lymphoid Leukemia. This paper reports the case of a 25-year-old patient diagnosed with T-cell ALL, who developed infectious and viral complications with an unfavorable outcome, demonstrating the need to better understand the pathology in this age group, aiming at a better therapeutic response. and increased disease-free survival.

KEYWORDS: Leukemia. White blood cells. lymphatic system. T cell. Immunity.

LISTAS

LISTA DE FIGURAS

1: Leucemia Linfoblástica Aguda. Lagarto (SE), 2022.	19
2: Fisiopatologia da LLA. Lagarto (SE), 2022.....	20
3: Diferenciação células B e T. Lagarto (SE), 2022.....	22
4: Mutações, rearranjos e alocações. Lagarto (SE), 2022.	23
5: Exame Imunofenotipagem neoplásica. Lagarto (SE), 2022.	25
6: Transplante de medula óssea, coleta. Lagarto (SE), 2022.	36
7: Taxa de incidência de mulheres com leucemia. Lagarto (SE), 2022.....	47
8: Taxa de incidência de homens com leucemia. Lagarto (SE), 2022.....	47

LISTA DE GRÁFICOS

1: Distribuição da quantidade total de artigos em porcentagem de acordo com cada plataforma. Lagarto (SE), 2022.	37
2: Distribuição da quantidade de artigos encontrados e artigos utilizados. Lagarto (SE), 2022.	38

LISTA DE TABELAS

1: Evolução laboratorial durante a internação. Lagarto (SE), 2022.	26
2: Perfil Imunofenotípico das Leucemias Linfoides. Lagarto (SE), 2022.	32
3: Artigos coletados de acordo com o título, autores, ano de publicação, tipo de estudo e objetivo. Lagarto (SE), 2022.....	45

LISTA DE SIGLAS

LMA	Leucemia Mieloide Aguda
LMC	Leucemia Mieloide Crônica
LLA	Leucemia Linfoblástica Aguda
LLC	Leucemia Linfocítica Crônica
CTL	Células Tronco Linfoides
MO	Medula Óssea
SNC	Sistema Nervoso Central
NK	Natural Killer
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
TMO	Transplante de Medula Óssea

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.2 Metodologia.....	14
1.2.1 Tipo de pesquisa.....	14
1.2.2 Amostragem	14
1.2.3 Critérios de inclusão e exclusão	15
1.2.4 Categorização dos estudos	15
1.2.5 Análise de dados	15
2 DESENVOLVIMENTO	17
2.1 Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)	17
2.2 Fisiopatologia	19
2.2.1 Diferenciação da Linhagem Linfoide B e T	21
2.2.2 LLA-T: Linhagem Celular dos Linfócitos T.....	22
2.3 Etiologia.....	23
2.4 Relato de um Caso.....	24
2.5 Manifestações Clínicas e Laboratoriais	28
2.6 Diagnóstico.....	29
2.6.1 Avaliação Inicial.....	30
2.6.2 Imunofenotipagem.....	31
2.7 Tratamento	32
2.8 Transplante Medular.....	34
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	37
4 CONCLUSÃO	49
REFERÊNCIAS.....	51
ANEXOS	54

1 INTRODUÇÃO

A leucemia é um câncer que se origina em glóbulos brancos produzidos na medula óssea. A observação inicial foi em pacientes com glóbulos brancos significativamente aumentados avaliados por médicos europeus no séc. XIX, levando a criarem o termo “weissesblut” ou “sangue branco”, para designar a doença. Mais tarde, a palavra "leucemia" foi derivada do grego "leukos", que significa “branco” e “haima” que significa sangue, eram usados para denotar a doença. As leucemias são divididas em categorias: mieloide e linfoide (ou linfócito). Relacionado aos tipos de células envolvidas no desenvolvimento da doença, estes são divididos em forma aguda ou crônica, sendo assim a leucemia possui quatro tipos principais: leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crônica (LMC), leucemia linfoblástica aguda (LLA) e leucemia linfocítica crônica (LLC).

As leucemias agudas fazem parte de um grupo de neoplasias com características de proliferação clonal associada ao acúmulo na medula óssea, de células hematopoiéticas imaturas denominadas blastos. À medida que se acumulam na medula óssea, as células leucêmicas suprimem a expansão das células progenitoras hematopoiéticas normais, refletindo as manifestações clínicas observadas no diagnóstico clínico da leucemia aguda, como anemia, infecções e hemorragias. Os fatores de risco que geralmente representam são produtos químicos como: Benzeno, hidrocarbonetos, pesticidas, formaldeído, radiação ionizante, tabagismo, drogas ilegais, álcool, fumaça, gasolina. Assim, é possível considerar quanto maior a exposição de um indivíduo a esses fatores, maior a sua probabilidade de leucemia (CRISTOFANI *et al.*, 2018).

Esta monografia tem como objetivo principal a caracterização de toda a temática latente sobre a leucemia linfoblástica aguda, sendo evidenciados os mecanismos fisiopatológicos, os métodos de classificação e diagnóstico, as terapêuticas convencionais e também as emergentes, transplante, que se encontram ainda em desenvolvimento. Além dos assuntos supramencionados, esta monografia tem também como objetivo descrever a etiologia da doença, as principais alterações genéticas associadas a esta neoplasia, que ocupam um papel cada vez mais relevante no desenvolvimento de terapêuticas inovadoras, as alterações clínicas e

laboratoriais ocorridas e também o tratamento de suporte, e o transplante medular e prognóstico da doença, uma importante abordagem terapêutica não específica. É, portanto, elaborada uma revisão bibliográfica desta neoplasia, com destaque para os temas considerados mais relevantes no mundo científico, assim como uma reflexão sobre o presente e o futuro do tratamento da leucemia linfoblástica aguda.

Portanto, esta pesquisa se justifica pela quantidade de literaturas científicas diante do tema, além de elevar o conhecimento profissional acerca do tema, ajudando aos indivíduos com a detecção precoce através dos sinais e sintomas. Diante do conteúdo proposto, os objetivos específicos são a realização de um levantamento bibliográfico com finalidade em diagnosticar a Leucemia Linfóide Aguda e descrever novas formas de investigação, utilizando o hemograma e demais exames específicos de reconhecimento dos casos através das diversas classificações em citologia, imunofenotipagem, citogenética e genética. Contudo, permite a correlação com alvo específico entre os sintomas, as manifestações, o diagnóstico e o tratamento mais adequado de LLA em cada paciente.

1.2 Metodologia

1.2.1 Tipo de pesquisa

O presente estudo tem por finalidade descrever sobre a leucemia linfoblástica, acerca da patologia, etiologia, diagnósticos, tratamento. Pesquisa bibliográfica baseada no levantamento ou revisão de obras publicadas sobre a teoria que irá direcionar o trabalho científico o que necessita uma dedicação, estudo e análise pelo pesquisador.

1.2.2 Amostragem

Foram utilizadas as plataformas como Google Acadêmico, Scientific Electronic Library Online (SciELO), onde as coletas de dados foram realizadas entre dezembro de 2021 e maio de 2022, buscando o entendimento acerca da problemática exposta e estabelecendo conexões com o assunto. Foram utilizadas palavras-chaves para a pesquisa como: “Leucemia”, “Neoplasia”, “Células”, com o auxílio da plataforma de Descritores em Ciência da Saúde (DeCS).

1.2.3 Critérios de inclusão e exclusão

As amostras foram instituídas a partir de pesquisas em livros, artigos, de 2012 a 2022, desde que possuíam relevância para a problemática proposta, e para a exclusão periódicos que não se encaixavam no período de pesquisa e alguns artigos em língua estrangeira. Sendo assim, foram utilizados materiais atualizados acerca da problemática da presente escrita, de acordo com os critérios de inclusão.

1.2.4 Categorização dos estudos

Serão utilizados os seguintes instrumentos de coleta: artigos, livros, revistas acadêmicas, teses, dissertações, aos quais foram elencados de acordo com os critérios exigidos. Todas as fontes foram encontradas nas plataformas supracitadas, desenvolvendo assim, conhecimento amplo acerca do tem proposto, com finalidade de atingir os objetivos propostos.

1.2.5 Análise de dados

Os dados foram colhidos diante do referencial encontrado, nos quais foram organizados de forma cronológica, a fim de evidenciar todas as condutas necessárias para a compreensão da Leucemia Linfoblástica Aguda de células T. Com base nessas

informações, foram analisados textos, gráficos, tabelas com dados sobre o surgimento das doenças, suas etiologias, diagnósticos e tratamento.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)

A LLA é uma neoplasia hematopoiética caracterizada por extenso espectro de mutação genética, incluindo aneuploidia e translocações cromossômicas em genes envolvidos no desenvolvimento de células linfoides e regulação do ciclo celular. Como resultado, a diferenciação celular fica comprometida, o que, combinado com a proliferação excessiva, acaba resultando em no acúmulo de células blásticas, não apenas na medula óssea, mas também no sangue e sítio extramedular. Como a disseminação ocorre em nível das células precursoras linfoides, haverá acúmulo de linfoblastos B, ou, menos comum, de linfoblastos T. A classificação da doença se dá pelo grau de maturação da população e divide-se em aguda e crônica (MOREIRA; BATISTA; SILVA, 2021).

A leucemia aguda é mais comum na infância e é um grupo com variações de tumores heterogêneos que afetam as células-tronco hematopoiéticas e diferem umas das outras sobre a linhagem celular danificada, e apresentação clínica, curso da doença e resposta à terapia. A leucemia crônica é caracterizada, pelo aumento da proliferação de células maduras, mas anormais. A rápida progressão desta doença, em combinação com o grau de imaturidade das células tumorais, exige a necessidade de intervenção terapêutica imediata, especialmente em adultos diagnosticados com esta neoplasia (SILVA *et al.*, 2016).

A classificação da leucemia inicia com a análise morfológica de Romanowsky pela coloração de Wright, Wright-Giemsa, ou May-Grunwald-Giemsa da extensão sanguínea ou da medula óssea. A leucemia linfóide aguda é classificada pela Friend American-Briish (FAB) morfológicamente em três categorias: LLA-L1, LLA-L2 e LLAL3. Cada um desses subtipos apresenta linfoblastos leucêmicos com características próprias. Na criança, aproximadamente 85% dos casos de LLA é do subtipo LLA-L1, cerca de 14% do subtipo LLA-L2 e 1% do subtipo, LLA-L3. Na LLA-L1 há presença predominante de linfoblastos pequenos com núcleo bastante regular com nucléolo de difícil delimitação ou ausente e cromatina homogênea. Além disso, a

relação núcleo/citoplasma é elevada, sendo que o citoplasma apresenta fraca basofilia e raras vacuolizações (CAVALCANTE; ROSA; TORRES, 2017).

Na LLA-L2 o tamanho do blasto o padrão da cromatina, a relação núcleo/citoplasma, a vacuolização e a basofilia citoplasmática são variáveis neste subtipo da LLA. O núcleo é múltiplo e proeminente. Já na LLAL3, a predominância é de blastos grandes com padrão de cromatina variável. Já o formato do núcleo também é variável, mas geralmente se apresenta ovalado. Por sua vez, o nucléolo normalmente é múltiplo e proeminente (SILVA *et al.*, 2016).

A relação núcleo/citoplasma é baixa e a basofilia citoplasmática, intensa, além de a vacuolização citoplasmática ser frequente. Os blastos da LLA-L3 são semelhantes às células do linfoma de Burkitt. As LLA-L3 correspondem a menos de 3% das LLA em crianças e a menos de 5% em adultos. Estão associadas às alterações cito genéticas que ocasionam as translocações t (8;14) (q24;q23) ou, menos comumente, t(2;8) (q12;q24) ou t (8;22) (q24;q11) (OLIVEIRA; PEREIRA; BEATRIZ, 2016). Imunologicamente, os blastos de L3 possuem expressão de cadeia pesada de imunoglobulina de superfície e monoclonada para cadeia leve kappa ou lambda, ou seja, LLA (B- IV). Raros casos podem demonstrar imunofenotípico da LLA pré-B (B- II) ou pré-B (B-III). Estudos relatam com a morfologia típica de LLA- L3 de linhagem T ou linhagem híbrida T e B (bifenotípica) (CAVALCANTE; ROSA; TORRES, 2017).

Há descrição de casos com morfologia L3 e cariótipo característico t (8;14) (q24; q32), porém sem imunoglobulina de superfície e cadeias leves kappa ou lambda (compatível com imunofenotípico de LLA de célula B precursora), o que demonstra a importância e a necessidade de que mesmo uma morfologia tão característica requer uma avaliação sob critérios de imunofenotipagem e análise. Morfologicamente podem ocorrer variantes na LLA, variante granular equivalente as LLA- L2, mas com grânulos azurófilos grosseiros e que são negativos para peroxidase. Alguns desses casos são reportados em crianças com síndrome de Down e está associado ao cromossomo Filadélfia (Ph+), correspondente a t (9;22). Raros casos de LLA apresentam-se com pancitopenia e medula hipoplásica. Os linfoblastos podem estar ausentes no sangue inicialmente. Em algumas semanas, a medula torna-se hiperclular e o sangue, eminentemente leucêmico. Também poucos casos de LLA cursam com eosinofilia, que desaparece a remissão, mas pode retornar em casos de recidiva.

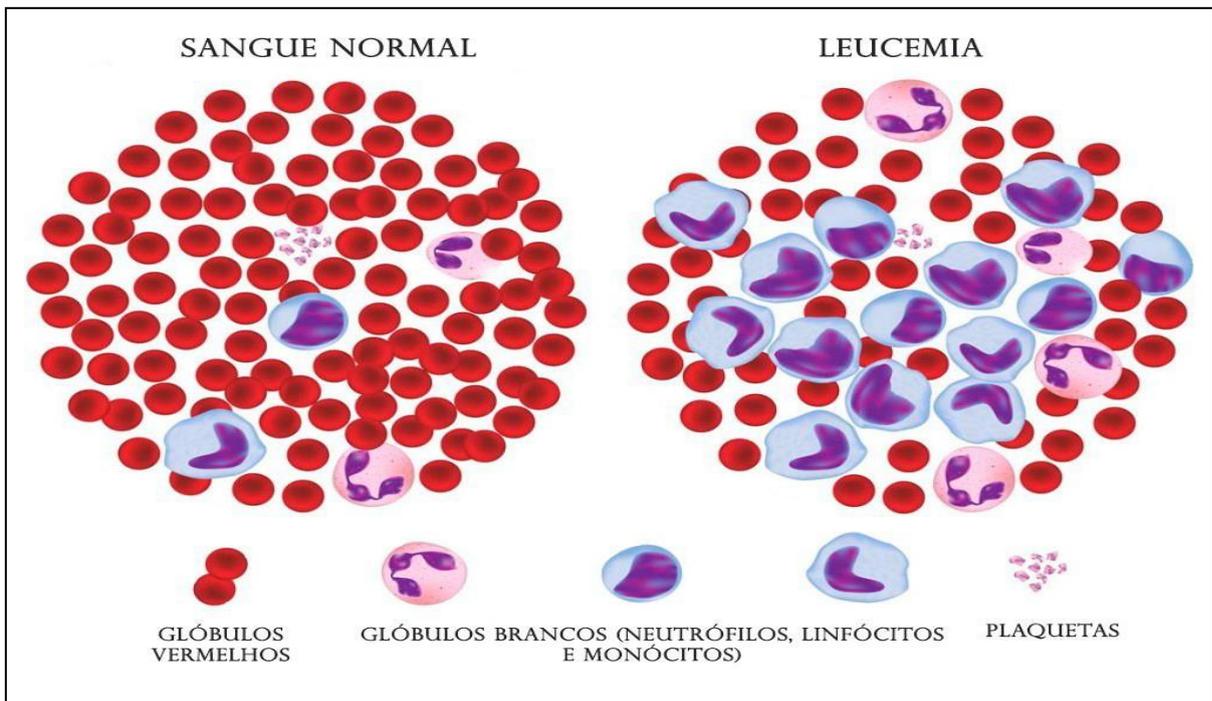


Figura 1: Leucemia Linfoblástica Aguda. Lagarto (SE), 2022.
Fonte: ALVES, 2012.

2.2 Fisiopatologia

A fisiopatologia da LLA é entendida como um distúrbio na hematopoiese celular, ou seja, numa desordem na produção de células da linhagem linfóide, sendo assim, ao ocorrer essa proliferação de células jovens, os blastos, se infiltram na medula óssea e acomete a patologia. Em outras palavras, há uma disfunção na produção de células progenitoras mielóides e linfóides, os blastos, os quais sofrem maturação e se transformam em linfócitos B e T, células responsáveis pela defesa do organismo. Diante do que foi exposta, a leucemia linfoblástica aguda (LLA) é a mais proeminente doença que decorre de alterações nas células precursoras de linfócitos B ou T, sendo esta última menos comum. Em revisão recente que os casos envolvendo linfócitos B acometem aproximadamente 85% dos pacientes, enquanto os casos envolvendo células T representam aproximadamente 10-15%.

As mutações genéticas associadas a esta neoplasia irão transmitir às células-filhas as suas capacidades de autorrenovação ilimitada e também de bloqueio da diferenciação celular no estágio de blastos. Dependendo das mutações identificadas, bem como da linhagem em que se localizam, na linhagem progenitora dos linfócitos B ou dos linfócitos T, teremos, de um modo geral, uma classificação em LLA-B ou em LLA-T, respectivamente. Essas células anormais ocupam espaço na medula óssea e impedem o crescimento de células saudáveis, resultando na redução da formação de glóbulos brancos e vermelhos (SANTOS, 2013).

Diferentes alterações genéticas fundamentam a classificação de todos os subtipos. Estes incluem alterações no número de cromossomos, como cariótipos de hiperplóidia, translocações cromossômicas e 10 outros fatores genéticos, como trissomia 21 (síndrome de Down) e a presença de cromossomos Filadélfia (translocação t (9;22), todos estão associados a um risco aumentado de LLA. Por outro lado, fatores externos e comportamentais têm menor influência no desenvolvimento da doença, de modo que suas causas específicas não estão totalmente definidas. (MINASI, 2013).

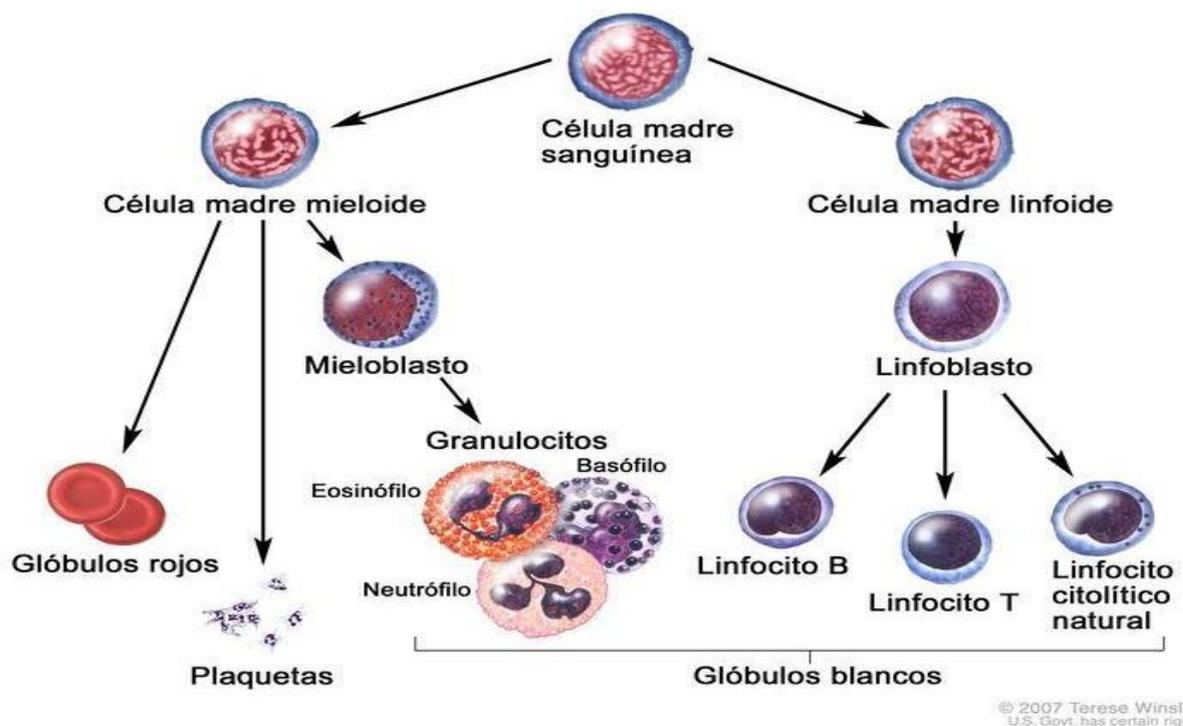


Figura 2: Fisiopatologia da LLA. Lagarto (SE), 2022.

Fonte: ALVES, 2012.

2.2.1 Diferenciação da Linhagem Linfóide B e T

O sistema imunológico é composto por dois eixos biológicos principais, que são eles: imunidade humoral é responsável essencialmente pela produção de anticorpos (Ac) e a imunidade celular exercida pelos linfócitos T. Sendo assim, além da medula óssea (MO), esses linfócitos se organizam nos órgãos linfóides, que são eles: o timo, gânglios linfáticos, baço, apêndice, as placas de Peyer nos intestinos e as amígdalas. O sistema linfóide é fragmentado em três etapas, a primeira é por meio de um reservatório de células tronco multipotentes ou SC que originarão células tronco linfóide (CTL), com o poder de proliferação e maturação. Já na segunda fase, faz parte os tecidos linfóides centrais ou primários (timo e MO), sua função é controlar o progresso das células, sendo foco de linfopoese. E por fim, a terceira e última fase, inclui os órgãos periféricos, gânglios linfáticos, baço e tecidos associados a mucosa, onde observa-se uma população mista de linfócitos B e T (JUNIOR, 2012).

A diferença entre os linfócitos B e T são pautados em três estágios distintos, que são eles: o primeiro sucede na MO quando as SC de acordo com o estímulo recebido se distinguem em CLT, que é um pioneiro comum dos linfócitos B e T, em células progenitoras. No segundo estágio, ocorre a migração de algumas células pro timo, que sobre a interferência do microambiente se distinguem em linfócitos T, e esses precursores que permaneciam na MO sofrem mutação e culminam na formação de linfócitos B e por fim o último estágio corresponde a aquisição de imunocompetência que advém dos órgãos de linfóides secundários (HILARIO, 2021).

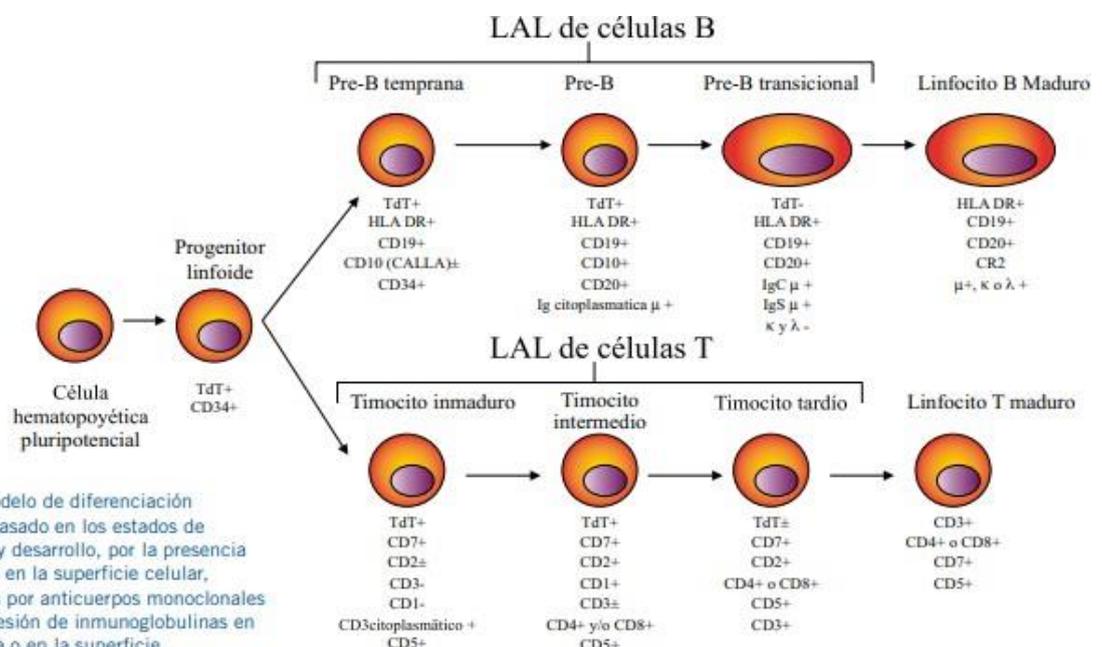


Figura 1. Modelo de diferenciación linfocitaria basado en los estados de maduración y desarrollo, por la presencia de antígenos en la superficie celular, identificados por anticuerpos monoclonales y por la expresión de inmunoglobulinas en el citoplasma o en la superficie.

Figura 3: Diferenciação células B e T. Lagarto (SE), 2022.
Fonte: HILARIO, 2021.

2.2.2 LLA-T: Linhagem Celular dos Linfócitos T

A função fisiológica das moléculas do MHC é apresentar peptídeos antigênicos de células T, como os linfócitos T reconhecem apenas antígenos apresentados em complexos de MHC. Moléculas de MHC que seja envolvido na apresentação de auto-antígenos, divididos em duas partes. Moléculas de classe I, geralmente em quaisquer células nucleadas e moléculas de classe II, que são encontradas apenas em células apresentadoras de antígenos (APCs), como células dendríticas, Macrófagos e células B ativadas Células T CD4+ no centro do sistema imunológico Adaptação e ajuda para células B e T CD8+ Diferenciação e funções efetoras (LEAL, 2016).

Além disso, as células T reguladoras executam um papel fundamental na manutenção da homeostase e tolerância imunológica por supressão da resposta de células T CD4+ patogênicas. As citocinas e quimiocinas presentes no microambiente inflamado controla a diferenciação e função de vários subconjuntos de células T CD4+. Sendo assim, no estágio DN1 visto a sua imaturidade celular, é incluso não só os precursores dos linfócitos T, mas também as células dendríticas e a natural killer (NK) (PEZZINI; CASTRO, 2014).

Contudo, no estágio DN3, a linhagem dos linfócitos T é alcançada devido aos receptores dos linfócitos pré-T (pré-TCR; pre-T cell receptor), constituído por uma cadeia invariável pré-TCR α e uma cadeia TCR β rearranjada. Após a expressão deste receptor, ocorre a proliferação dos timócitos DN4, e posteriormente, com suas maturação avança para o estágio de células DP (CD4+ CD8+). Associado a esse episódio, ocorre uma elevada expressão dos genes-alvo alvos da via de sinalização NOTCH1, que são altamente expressos, assim como a produção de outros fatores de transcrição, como as proteínas Runx1, GATA-3 e E-box, são contribuintes para a diferenciação dos timócitos. Ao passo que as células sofrem as mutações e finalizam seu processo de proliferação, ocorre o rearranjo do gene TCRA (LEAL, 2016).

Esta reorganização permite a expressão do receptor dos linfócitos células T completo (TCR; receptor de célula T-cell receptor) interaja com o complexo principal

de histocompatibilidade (MHC; Major complexo histocompatibility principal complex de histocompatibilidade) das células epiteliais presentes no corpo do timo. Essa interação determina os processos de seleção positiva e negativa, dependendo do acordo e com afinidade de avidéz da ligação (PEZZINI; CASTRO, 2014).

Rearranjos e translocações:

SIL-TAL1, LMO1, LMO2, HOX11, HOX11L2, MLL-ENL, NUP214-ABL1

Mutações: *NOTCH1, FBXW7, IL7R, PTEN, PHF6*

LLA-T	Freq(%)	Clinica-prognóstico	EFS(%)
<i>HOX11</i> rearr	7-8	Bom progn	?
<i>HOX11L2</i> rea	20-25	Bom Progn-Sem consenso	?
<i>HOXA</i> rearr	4-6	Progn pobre-Beneficio com inibidores de histona	?
<i>NUP214-ABL1</i>	6	Progn pobre-Beneficio com IMATINIBE	40-50
<i>MLL-ENL</i>	2-4	Bom Prog	80-90
<i>NOTCH1-FBXW7</i>	50	Bom Prog-Sem consenso	80
<i>PTEN</i>	10-28	Progn Pobre-?	?

	FREQ. (%)	CLINICA-PROGNOSTICO	EFS (%) 5 anos
LLA_{apB}			
Hiperdiploide	20 à 30	Progn excelente - sensibl. Anti-metabolitos	85 à 95
ETV6-RUNX1	15 à 25	Progn excelente com L-ASP Intesiva	80 à 90
Tris 4 e Tris 10	20 à 25	Progn excelente - sensibl. Anti-metabolitos	85 à 90
TCF3-PBX1	2 à 6	Risco de rSNC, Progn excelente com MTX ad	80 à 85
i-amp21	3	Progn Pobre- Beneficio com intensificação (R-in)	30 à 40
MLL-AF4	2 à 4	Progn Pobre- varias tentativas de Modif Tto	30 à 40
BCR-ABL	3 à 5	Progn Pobre- Imatinibe melhorou a sobrevida	80* 3anos
t(8;14)(q21;q32)	2	Progn Bom- com intense Tto: MTX ad, Ara-C, CTX	75 à 80
Hipodiploide	2	Progn Pobre- ?	30 à 40
CRF12 (tr)expresj	6 à 8	Progn Pobre- ?	
del(17Z)	15 à 35	Progn Pobre- ? Resistente a L-Asp e DNR	50 à 55



Figura 4: Mutações, rearranjos e alocações. Lagarto (SE), 2022.
Fonte: INCA, 2020.

2.3 Etiologia

Ainda desconhecida às causas reais da LLA, no entanto, existem condições epidemiológicas importantes associadas à gênese da leucemia, o que a torna uma doença multicausal, podendo advir de fatores ambientais, hábitos alimentares, estilo de vida, irradiação, estresse, fumo, álcool, algumas viroses, fatores genéticos e imunológicos. A LLA, assim como outras neoplasias advém de combinações de exposições ambientais suscetíveis à carga genética. Segundo Biondi *et al.* (2018), tece sobre as possíveis causas da LLA, como por exemplo, uso de hormônios de crescimentos, drogas antineoplásicas, doenças genéticas como Síndrome de Down que é acrescido um cromossomo, exposição a vírus, ataxia-teleangiectasia, ou seja,

uma desordem autossômica recessiva, com probabilidades de surgir linfomas, translocações envolvendo receptores da linhagem T (ROCHA, 2012).

Além disso, outros eventos ambientais estão interligados nos eventos do surgimento da leucemia, como radiações ionizantes, produtos químicos, embora ainda seja obscura sua causa, acredita-se que ocorre uma absorção das substâncias na corrente sanguínea, sendo levadas até o órgão alvo a MO e infecções virais que após se inserirem no DNA da célula hospedeira vão intervir nos pontos críticos do genoma, ativando assim a oncogênese, e em decorrência proliferando o crescimento anormal, surgindo o clone leucêmico (BIONDI *et al.*, 2018).

2.4 Relato de um Caso

Paciente I.S.A.F., 25 anos, residente da cidade de Lagarto, deu entrada no setor de oncologia do Hospital de Urgência de Sergipe (HUSE), com possível diagnóstico de Leucemia. Ao ser admitido no setor da Ala F, foi realizado o exame físico que constatou: paciente dispneico, pálido, anictérico e acianótico. Pele com palidez e apresentando sudorese, com pequenas petéquias em membros superiores, mucosa ocular hipocrômica, gengiva com sinais de sangramento, orofaringe levemente hiperemiada, linfonodo palpável em cadeia cervical posterior direita. Sinais vitais: P.A 100x60 mmHg, peso 86kg, altura 1.75, TAX 40°C. No dia 15/01/2003, com o paciente já estabilizado, foi realizado o procedimento de punção lombar, a procura de células leucêmicas no líquido cefalorraquidiano (LCR), com 30 dias após a punção saiu o resultado que apontou o diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda imunofenótipo T, cortical citogenética sem mitose.

					
Paciente: 40010400 -		O.S. 75785733		Data da Emissão 22/01/2013	
Solicitação: LABORATÓRIO DE ANÁLISES CLÍNICAS		Matrícula		16:28:44 Data do Cadastro 16/01/2013	
Instituição:				15:33:30 Local: ARACAJU	

Exame:	Resultado:	Valor(es) de referência:
Imunofenotipagem: neoplasia hematologica - medula óssea		
MATERIAL.....: medula ossea REGIAO CELULAR ESTUDADA: Analisada populacao de pequeno tamanho, baixa complexidade e moderada intensidade do pan?leucocitario CD45, correspondendo a 30% da celularidade total. MARCADORES POSITIVOS: CD1a++, CD2++, CD3 citoplasmatico+++, CD4++, CD7+++, CD13+, CD19+, Cd33+, CD34++, CD38+++, , TdT++, CD54+. +fraco; ++moderado; +++forte intensidade. MARCADORES NEGATIVOS: CD3 superficie, CD5, CD8, CD10, CD11b, CD14, CD15, CD20, CD36, CD56, CD71, CD79a citoplasmatico, CD117, HLA?DR, MPO citoplasmatico. LAUDO.....: Detectado 80% de celulas blasticas de linhagem linfóide T (CD1a, CD2, CD3 citoplasmatico+, CD7+) com reatividade anomala para os marcadores CD13, CD33 e CD19. Houve marcacao forte para CD38 (informacao para DRM futura). CONCLUSAO.....: Os achados imunofenotipicos associados aos citomorfologicos, sao compativeis com Leucemia Linfoblastica Aguda? T cortical (OMS?2008) ou TIII (classificacao Egil). Para melhor definicao diagnostica, associar a conclusao aos dados clinicos. <i>Materiais: Aspirada de medula ossea com EDTA</i> <i>Método: Imunofenotipagem por citometria de fluxo.</i>		

Figura 5: Exame Imunofenotipagem neoplásica. Lagarto (SE), 2022.

Fonte: Disponibilizada pela própria, 2022.

No início, ele evoluiu para um quadro de síndrome da lise tumoral aliada a insuficiência renal tratada com sessões de hemodiálise. No dia 23/01/2003, iniciou a quimioterapia antineoplásica, composta por 2 blocos sem grandes intercorrências, exceto por neutropenia febril. Porém, no dia 22/05/2013, no meio do ciclo o mesmo apresentou complicações como emagrecimento acelerado, paralisia facial periférica, na ocasião foi realizado o exame do líquido cefalorraquidiano (LCR), que foi normal. Contudo foi optado a seguir a quimioterapia e realizar o tratamento com Aciclovir e corticosteroides. Seguiu terapia até o 6º bloco quando no início de julho passou a apresentar novamente sintomas neurológicos sugestivos de paralisia de pares cranianos (anisocoria, ptose, alteração de deglutição, paralisia facial) e mais uma vez nenhum exame detectou lesão expansiva, alterações morfológicas e infecciosas.

Segue abaixo a tabela com as evoluções laboratoriais do paciente.

Exames	Datas								
	D1	D7	D14	D22	D41	D48	D63	D71	D72
Glicemia	114	228	-	-	-	178	-	98	211
Uréia	79	76	33	31	39	73	106	115	51
Creatinina	0,7	0,8	0,6	0,7	0,5	0,7	1,1	1,1	0,7
Sódio	138	139	137	136	138	144	144	150	135
Potássio	4,6	3,7	3,7	4,6	3,7	4,6	3,7	3,5	3,1
DHL	-	-	371	332	470	436	629	-	248
TGO	15	-	-	15	25	95	-	24	29
TGP	31	-	-	78	73	340	-	26	63
Hemoglobina	13,6	8,7	9,9	10,2	9,5	5,3	8,7	7,7	7,1
Hematócrito	40,7%	27,2%	30,1%	31,2%	-	15,8%	26,7%	21,3%	20,0%
Leucócitos	53000	56000	14200	27500	2400	200	3200	4400	100
Blastos	50,7%	-	-	-	-	-	0	-	-
Segmentados	2%	-	-	-	17%	-	16,3%	-	-
Linfócitos	41%	-	-	-	81%	-	10,6%	-	-
Plaquetas	21mil	48mil	45mil	24mil	21mil	31mil	76mil	53mil	23mil

Tabela 1: Evolução laboratorial durante a internação. Lagarto (SE), 2022.

Fonte: Disponibilizada pela própria, 2022.

Passado por essa etapa do tratamento com várias intercorrências foi solicitado pelo hematologista a procurar uma fisioterapeuta para conseguir reverter os movimentos que até então temporariamente tinham sido perdidos. Foi encaminhado para realizar das sessões 10 ao total a domicílio, visto que o paciente se encontrava bem debilitado devido às sessões de quimioterapia já administradas. Passadas as dez sessões, foi reavaliado pelo hematologista e realizado novos exames de imagem para saber ao certo a causa da paralisia dos nervos faciais.

Ao sair o resultado, nada foi detectado, contudo foi retornado o protocolo da quimio com novos ciclos e medicamentos diferentes. Paciente conseguiu realizar o ciclo sem intercorrência, e voltou a realizar as atividades diárias antes proibidas pelo médico como: sair, ter contato com outras pessoas, viajar e etc.

Contudo, enquanto o hematologista aplicava o protocolo da leucemia, foi necessário a colaboração dos pais e irmãos para a realização do exame de compatibilidade de medula óssea, que de acordo com o Inca (2020), esta compatibilidade tecidual é determinada por um conjunto de genes localizados no cromossoma 6. A combinação de genes do doador e do paciente deve ser idêntica (100%) ou muito próxima do ideal (90%). A análise é realizada em testes laboratoriais específicos, a partir das amostras de sangue do doador e receptor, chamados de

exames de histocompatibilidade (HLA). Sendo assim, todos realizaram a coleta através do Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea (REDOME), banco de dados de todos os doadores de medula óssea, porém com trinta dias saiu o resultado e nenhum irmão foi compatível, e não possuía no sistema ninguém compatível no Brasil, para tal foi necessário cadastrá-lo no banco de dados do REDOME internacional. Em seis meses de tratamento intensivo com quimioterapia e medicações, conseguiu um doador da Califórnia — EUA, a partir daí começou os trâmites para a realização do transplante. Foi necessário que o paciente terminasse o ciclo completo e fosse transferido para Recife, visto que o Hospital Português tem todo o aparato e equipamento para esse tipo de procedimento.

Em 10 de outubro de 2014, o paciente foi transferido para o Hospital Português, onde foi feito o protocolo de transplante, o paciente deve receber três doses de ataque de quimioterapia e cinco sessões de radioterapia, com o intuito de eliminar 100% todas as células malignas ainda existentes no organismo, e só depois disso realizar a infusão da medula nova do doador anônimo. Tudo ocorreu muito bem e dentro do prazo esperado, sem intercorrências durante a infusão, procedimento que levou mais de 24 horas para ser finalizado. Contudo, após o transplante o paciente ainda permaneceu internado por um mês em observação, pois, poderia assim haver rejeição mesmo sendo compatível. Após isso, recebeu alta, porém continuou realizando exames periódicos durante quatro meses até retornar a sua cidade natal.

Ao retomar o contexto anterior, após trinta dias de sua volta, o paciente começou a rebaixar, através dos exames de sangue foram observados, plaquetas baixas, leucócitos aumentados, e seu quadro clínico piorou, acarretando numa convulsão devido ao elevado grau da febre, 40°C, foi encaminhado ao Hospital de Urgência de Sergipe (HUSE), ao qual fazia acompanhamento durante um ano e meio no setor de oncologia. Ao ser admitido no setor foi realizado hemograma, exames de imagem como tomografia e ressonância magnética, além da punção lombar. Com quinze dias, todos os resultados estavam prontos e para surpresa a leucemia tinha retornado, mesmo com todo protocolo efetivamente concluído, ainda possuía no organismo uma célula neoplásica escondida, quando infundiram a medula nova, ela entrou na corrente sanguínea. Em suma, o hematologista foi bem claro e objetivo ao afirmar que não tinha mais nada que fazer por ele, era só manter as medicações de horário e cuidados paliativos. E em 03/07/2015 mediante uma parada cardíaca ele

veio a óbito.

2.5 Manifestações Clínicas e Laboratoriais

As manifestações clínicas e laboratoriais da LLA ainda são inespecíficas, porém a maior parte dos sinais e sintomas decorrem do acúmulo de células neoplásicas no interior da MO, o que causa sua falência. Contudo, ao passo que ocorre essa falência, é possível observar na parte extramedular o extravasamento das células para a corrente sanguínea periférica, ocorrendo o fenômeno da hepatoesplenomegalia e linfadenopatia em cerca de 20% dos casos com diagnósticos fechados. Dentre os sintomas ainda não específicos ocorrem sinais flogísticos como febre alta, mal estar geral, anorexia, sudorese noturna, e em casos específicos com crianças e adolescentes pode surgir inchaço nos testículos. Além disso, pode acometer comprometimentos no sistema nervoso central (SNC), como neuropatia craniana e infiltração das membranas meníngeas, podendo assim, estarem interligados a êmese, cefaleia e diploidia. Em casos mais graves, pode estar presente obstrução do fluxo do líquido cefalorraquidiano (LCR), com aumento da pressão intracraniana, associado a dores osteoarticulares, como lesões com maior predominância na LLA infantil (DANTAS *et al.*, 2015).

Os achados laboratoriais da doença é mais frequente nas análises sanguíneas como as manifestações da anemia associado à palidez, letargia, e dispneia, a plaquetopenia presença de petéquias e equimoses e sangramentos, como epistaxe e gengivorragia, já a leucopenia tem manifestações como aparecimento de infecções, sejam na cavidade oral, na pele ou no sistema respiratório, e, com a trombocitopenia, poderão surgir equimoses, petéquias e hemorragias espontâneas, tais como epistaxes ou gengivorragias e neutropenia, ou seja, febre com infecções de repetição, resultantes da falha de produção da medula óssea substituída por células leucêmicas. Análises bioquímicas adicionais podem revelar alterações que podem ser observadas como hiperuricemia, assim como elevação da lactato desidrogenase, achados compatíveis com o alto turnover celular e lise tumoral presentes neste tumor. Finalmente, especialmente na LLA-T, as radiografias de tórax podem mostrar uma massa na área mediastinal devido ao aumento do volume do timo e dos linfonodos

correspondentes. Essa massa pode causar sibilos, derrame pericárdico e síndrome da veia cava superior (DUTRA *et al.*, 2020).

2.6 Diagnóstico

O foco principal para a identificação da LLA é pautado em três princípios básicos: fazer uma busca ativa pela população de interesse (os blastos), distinguir o imunofenótipo dos blastos e decifrar esse imunofenótipo no contexto morfológico e clínico a fim de classificar o subtipo de leucemia aguda (OLIVEIRA; PEREIRA; BEATRIZ, 2016). Geralmente, o diagnóstico de leucemia é baseado em estudos microscópicos de hemocomponentes, com ênfase na definição da linhagem leucocitária por meio de amostras de sangue, aspirado e biópsias de medula óssea. Nestes estudos, serão avaliadas a morfologia, número de células, respostas citoquímicas e presença ou ausência de marcadores imunofenotípicos. Em princípio, a morfologia celular apresenta uma distinção entre blastos da série linfóide e mieloide, principalmente na presença de uma minoria de células diferenciadas ou na ausência de células idênticas (REBOUÇAS *et al.*, 2019).

O exame da medula óssea é de suma importância para o diagnóstico da LLA, nele cerca de 20% dos pacientes não apresentam presença de blastos no sangue periférico e a morfologia dos blastos pode ser diferente no sangue. Amostras de medula óssea são obtidas através do aspirado de medula óssea, coletado por punção na crista ilíaca posterior. Para confirmação do diagnóstico de LLA deve haver pelo menos 25% de blastos na medula óssea, porém para uma avaliação mais completa é necessário a realização de uma punção líquórica para poder identificar até que ponto a infecção acometeu o SNC, aliado a uma radiografia do tórax com o intuito de avaliar se há presença de massa mediastinal, mais presente nas LLAs com linhagem T (ALMEIDA, 2019).

A caracterização morfológica, imunofenotípica, bioquímica, citogenética e molecular das células leucêmicas confirmam que a LLA é uma doença biologicamente heterogênea. Essa heterogeneidade decorre do fato de que a leucemia pode se desenvolver em qualquer estágio da diferenciação linfóide normal. Ela deve ser fácil de reproduzir, simples, rápida, amplamente aceita e aplicável, além de permitir a

menor variação possível ao longo do tempo para que possam ser feitas comparações válidas entre diferentes grupos de pacientes (OLIVEIRA; PEREIRA; BEATRIZ, 2016).

2.6.1 Avaliação Inicial

A LLA é pautada em exames sanguíneos, é realizada uma aspiração da medula óssea, e através dos esfregaços de sangue periférico são analisados de forma microscópica os achados das células neoplásicas, passo primordial numa primeira avaliação laboratorial. Na análise são observados os linfoblastos atípicos, indiferenciados e variáveis, contudo, a contagem celular na maioria dos casos é elevada e em outros ocorre a pancitopenia, ou seja, é caracterizada como uma diminuição de todas as células do sangue, ou seja, é a diminuição no número de hemácias, leucócitos e plaquetas, o que provoca sinais e sintomas como palidez, cansaço, hematomas, sangramentos, febre e tendência a infecções. Contudo, a avaliação fenotípica também é primordial em primeira instância, pois, permite determinar a linhagem e o estadiamento celular (FARIAS, 2015).

Os seguintes exames são, portanto, procedidos: - Sangue - Hemograma e plaquetometria, TAP e Fibrinogênio, Glicemia, e avaliação da função renal (uréia e creatinina). Eletrólitos: Sódio, Potássio, Cloretos, Cálcio e Fósforo. Transferases (AST Aspartato-aminotransferase e ALT-Alanina-amino-transferase). Ácido Úrico; Desidrogenase Láctica (DHL) e Beta2-Microglobulina. Fezes - Parasitológico. Eletrocardiograma. - Sorologia para: HIV 1 e 2, Hepatite B e C, HTLV 1 e 2, e sífilis. Ecocardiograma (avaliar fração de ejeção). Radiografia simples (RX) de tórax, com avaliação do mediastino. Punção lombar para avaliação citológica do líquido. - Cintigrafia óssea e RX do local afetado quando houver dor óssea. - Ultra-sonografia dos testículos, quando houver aumento testicular. - Citomorfologia e Citoquímica (PAS, Sudan Black e Fosfatase Ácida) do sangue periférico ou da medula óssea. - Imunofenotipagem do sangue periférico ou da medula óssea. - Citogenética convencional da medula óssea ou do sangue periférico (MOREIRA; BATISTA; SILVA, 2021).

2.6.2 Imunofenotipagem

Na década dos anos 70, iniciou o estudo das características imunológicas das células blásticas, os pesquisadores observaram casos com imunologia das células precursoras T ou células B maduras tinham pobre resposta ao tratamento quimioterápico. Contudo, alguns autores propuseram uma classificação imunológica das LLAs de acordo com a expressão de antígenos específicos, ou seja, ela inicialmente pode ser classificada em linhagem T ou B, de acordo com as características imunofenotípicas dos linfoblastos, sendo possível detectar com bastante precisão, além do nível de diferenciação em que se encontra o processo leucêmico. A imunofenotipagem é de suma importância para casar com o diagnóstico morfológico as LLA que é determinado pela linhagem (B ou T) e estágio de maturação dos linfoblastos, além de contribuir no prognóstico, tratamento e diagnóstico. (BORGES, 2020).

Também auxilia na classificação do prognóstico, tratamento e investigação da doença residual mínima. Com base em suas características imunofenotípicas em uma maturação normalmente, os blastos são definidos como células que se diferem das demais por expressarem marcadores (antígenos) de imaturidade (como CD34 e HLA-DR) e por não terem marcadores linhagem específicos. Além disso, os blastos têm, em geral, CD45 de fraca a moderada fluorescência e apresentam baixa granularidade ou complexidade interna. De acordo com o guideline da classificação OMS de 2008 para as neoplasias hematológicas agudas, a determinação do percentual de blastos pela análise imunológica do CD34+ por citometria não é recomendada como substituto da contagem morfológica dos blastos por microscopia, devido à perda de expressão do CD34 em alguns casos, e à tendência a maior hemodiluição dos espécimes de medula óssea usados para a citometria em relação aos primeiros espécimes colhidos para constituírem os esfregaços de medula óssea (SILVA *et al.*, 2016).

Os blastos linfóides são subdivididos em B e T. Os linfoblastos B podem ser diferenciados das linfóides B mais maduras por expressarem marcadores de imaturidade, como CD34+, TdT+, ausência da imunoglobulina de superfície, mIgM, e ausência do CD20 em suas fases iniciais. Já os blastos linfóides T distinguem-se das células T mais maduras, pois possuem marcadores de imaturidade, como CD34+ e TdT+. São especificamente positivos para CD3 em citoplasma (citCD3+) e negativos

para CD3 em membrana (mCD3-). Dependendo da sua fase maturativa no timo, podem ou não expressar CD1a. A correlação entre a imunofenotipagem e a citogenética nas neoplasias do tecido linfóide, ou seja, o reconhecimento da anormalidade citogenética das células tumorais pelo imunofenótipo tem ganhado relevância, pois, tem demonstrado ótima sensibilidade e especificidade, além de permitir maior rapidez no processo de identificação de causa, levando-se em conta maior facilidade técnica na execução da imunofenotipagem, principalmente por citometria de fluxo. Em linhas gerais, o diagnóstico é feito quase que exclusivamente com base nos achados da imunofenotipagem (OLIVEIRA; PEREIRA; BEATRIZ, 2016).

Perfil imunofenotípico das leucemias linfóides								
Marcador	Linhagem B				Linhagem T			
	Pró-B	Comum	Pré-B	B	Pré-T	Intermediário	T	
HLA-DR	+	+	+	+	+/-	-	-	
TdT	+	+	+	+/-	+	+	+	
CD19	+	+	+	+	-	-	-	
CD22(c)	-/+	+	+	+	-	-	-	
CD10	-	+	+	-/+	-/+	-/+	+/-	
CD20	-	-/+	+	+	-	-	-	
cμ	-	-	+	-	-	-	-	
SmIg	-	-	-	+	-	-	-	
CD7	-	-	-	-	+	+	+	
CD2	-	-	-	-	-	+	+	
CD3(c)	-	-	-	-	+/-	+	+	
CD1a	-	-	-	-	-	+/-	-	
CD3	-	-	-	-	-	-	+	
CD4/CD8	-	-	-	-	-	+/-	+	

TdT = Terminal desoxinucleotidil transferase; CD22(c) = CD22 intracitoplasmática; cμ = cadeia μ citoplasmática; SmIg = imunoglobulina de superfície; +: expressão do antígeno; +/-: expressão variável, frequentemente positiva; -: ausência de expressão do antígeno; -/+: expressão variável, frequentemente negativa. Adaptação de Souza et al.⁽⁵²⁾.

Tabela 2: Perfil Imunofenotípico das Leucemias Linfóides. Lagarto (SE), 2022.

Fonte: Mayene *et al.*, 2019.

2.7 Tratamento

Todos os diagnósticos de LLA estão associados a uma ampla gama de desfechos, portanto, é necessário procurar tratamento em um centro especializado. Todos os pacientes necessitam de tratamento após o diagnóstico, esse mais comum

para a LLA é a quimioterapia de longo prazo. Geralmente dura cerca de 2 a 3 anos e é bastante intenso, principalmente nos primeiros meses. A maioria dos tratamentos usa uma mistura de drogas. Os medicamentos quimioterápicos matam células de crescimento rápido em todo o corpo, incluindo células cancerígenas e células normais e saudáveis, e funcionam de maneiras diferentes. Portanto, mais de um medicamento quimioterápico é geralmente usado. A quimioterapia é geralmente administrada em ciclos, e cada um consiste em vários dias de tratamento e de descanso para que o corpo possa se recuperar. A duração do ciclo depende dos medicamentos quimioterápicos usados. Alguns quimioterápicos são aplicados via intravenosa (na veia), e pode levar alguns minutos, horas ou vários dias (infusão contínua). A quimioterapia intravenosa é administrada por meio de um cateter, que será colocado cirurgicamente sob a pele na parte superior do tórax do paciente (SILVA *et al.*, 2016).

No entanto, existem três fases de tratamento que são mais comuns: a indução, consolidação, e manutenção, ambas últimas são aplicadas após remissão. A primeira fase é a terapia de indução realizada no início da quimioterapia, sendo assim, a dosagem, medicação, dependem de alguns fatores como idade do paciente, o tipo de leucemia acometida e o estado de saúde do paciente. O seu objetivo inicial é destruir o máximo de células leucêmicas no organismo. Esta terapia geralmente utiliza vários medicamentos, que incluem: vincristina, antraciclinas (daunorrubicina, doxorrubicina) e corticosteroides (prednisona, dexametasona), administrados com ou sem asparaginase e/ou ciclofosfamida. Contudo, os efeitos colaterais podem ser severos e levar o paciente a internações por um longo período de 4 a 6 semanas. Ao final da terapia de indução, os médicos irão avaliar se o paciente alcançou a remissão completa. Ela ocorre quando:

- Nenhuma célula de leucemia é detectada na medula óssea (com um microscópio);
- Tem menos de 5% de blastos na medula óssea;
- Não tem blastos no sangue periférico;
- As contagens de células do sangue voltam ao normal;
- Todos os sinais e sintomas de LLA desapareceram (ABRALE, 2019).

A segunda fase é a de consolidação ou intensificação, ou seja, ela só é aplicada caso o paciente já esteja em remissão, sua finalidade é destruir todas as células de leucemias remanescentes no corpo após a terapia de indução. Nessa fase, o cuidado é redobrado, pois, os medicamentos quimioterápicos são administrados em dosagens elevadas, e sua terapia costuma durar cerca de 4 a 6 meses. Após a fase de consolidação, alguns protocolos são aplicados garantindo o tratamento intensificado, utilizando vários quimioterápicos combinados para ajudar a impedir que as células de

leucemia desenvolvam resistência. Algumas das drogas usadas na fase de tratamento de consolidação incluem: • Metotrexato em altas doses • Citarabina • Vincristina • 6-mercaptopurina • Blinatumomabe • Inotuzumabe ozogamicina • Ciclofosfamida • Asparaginase • Corticosteroides (prednisona, dexametasona) (ALMEIDA *et al.*, 2021).

E por fim, a terceira fase de manutenção, nela é proposta a prevenção da recidiva da doença, após as duas etapas anteriores. Em sua grande maioria, os medicamentos são via oral ou os pacientes são encaminhados até o ambulatório, eles recebem doses mais baixas de quimioterápicos e, como resultados, tendem a ter efeitos colaterais menos graves. A terapia de manutenção geralmente dura cerca de 2 anos para adultos e 1 ano e meio a 2 anos, para crianças. Em alguns casos, a quimioterapia pós-remissão também inclui medicamentos que não foram utilizados durante o tratamento de indução. A maioria dos tratamentos de manutenção inclui: • 6-mercaptopurina diariamente • Metotrexato semanalmente • Vincristina • Corticosteroides (prednisona, dexametasona) • Quimioterapia intratecal (ABRALE, 2019).

2.8 Transplante Medular

O Transplante de medula óssea (TMO), faz parte do tratamento de patologias como as oncohematológicas, hematológicas, imunológicas e hereditárias. É baseado na substituição de uma medula óssea doente, infectada por células neoplásicas, ou por aplasia medular, condição que a MO não produz suficientes células sanguíneas, sendo assim o transplante tem como objetivo a reconstituição de uma medula saudável (WADLOW; PORTER; 2012).

O Transplante de Medula Óssea (TMO), é diferente da maioria dos transplantes, pois é uma terapia celular onde o órgão transplantado não é sólido e sim líquido. Neste processo, o destinatário passa uma transfusão de sangue, ou seja, células-tronco ou células progenitoras do sangue são adquiridas de um doador compatível, colocado em uma bolsa de sangue e transfundido para o paciente. As células transfundidas percorrem pelo sangue, se instalam dentro dos ossos, dentro da medula óssea, após um período de tempo indeterminado, A MO é "capturada", quando as células doadoras começam a se multiplicar, produzindo células

sanguíneas. As células progenitoras hematopoiéticas podem ser adquiridas da medula óssea, sangue periférico e cordão umbilical (MASSUMOTO; MIZUKAMI, 2015).

Contudo, existem três tipos de doadores que são eles: alogênico que pode ser parentado quando o próprio doador é da família, sendo mais compatível entre irmãos, e também o aparentado que é compatível porém não faz parte da família. E o doador é denominado autogênico ou autólogo, quando são utilizadas as células progenitoras dos próprios pacientes previamente coletadas; estas células podem ser reinfundidas imediatamente ou preservadas em tanques de nitrogênio (HIYANE, 2015).

No transplante autólogo, são utilizadas células-tronco preservadas, ou seja, o paciente colhe as células em média quinze dias antes ao período que irá se internar, fase conhecida como mobilização, portanto, de acordo com o tempo prolongado de estocagem e com o objetivo de manter a viabilidade celular, o procedimento é necessário. A coleta é realizada no centro cirúrgico, com anestesia geral, o médico realiza de 5 a 8 punções no osso da bacia, aonde se retira cerca de 15ml/kg do paciente. Outro tipo de coleta realizado é a chamada aférese, nesse caso o paciente, faz uso de um medicamento por cerca de cinco dias, com o intuito de aumentar o número de células-tronco na corrente sanguínea. Após esses dias de medicação, o paciente é submetido a uma coleta através de uma máquina de aférese, que colhe seu sangue, separando as células-tronco para aumentar o número de células-tronco na corrente sanguínea. Após esses dias de medicação, o paciente é submetido a uma coleta através de uma máquina de aférese, que colhe seu sangue, separando as células-tronco, e devolvendo os outros elementos primordiais para o organismo. Durante esse processo, pode ocorrer complicações pós-coleta, como a redução do número de plaquetas, que pode acarretar em hemorragias (CASTRO, 2012).

COMO FUNCIONA O TRANSPLANTE

MEDULA
É a fábrica do sangue. Um órgão líquido responsável pela produção dos componentes: glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e as plaquetas. A medula, geralmente, é encontrada nos ossos longos do corpo humano.



QUIMIOTERAPIA
Combinação de medicamentos que combatem o câncer. O tratamento destrói as células cancerígenas em suas diferentes fases.

QUIMIOTERAPIA DE ALTA DOSAGEM
Combinação de medicamentos para interromper o ciclo de reprodução do tumor aplicados em uma superdosagem.

OS TIPOS

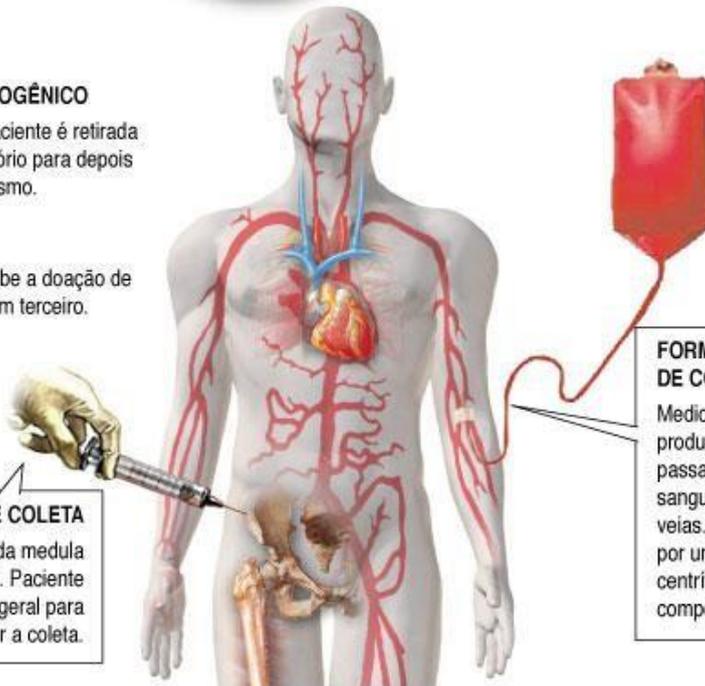
AUTÓLOGO OU AUTOGÊNICO

Quando a medula do paciente é retirada e congelada em laboratório para depois ser reinjetada no organismo.

ALOGÊNICO

Quando o paciente recebe a doação de medula compatível de um terceiro.

FORMA ANTIGA DE COLETA
Por meio da pulsão da medula do osso do quadril. Paciente recebe anestesia geral para fazer a coleta.



FORMA MODERNA DE COLETA
Medicamento estimula a produção de medula, que passa a ser encontrada no sangue que circula pelas veias. A amostra é retirada por uma máquina centrífuga que separa os componentes do sangue.

TRANSPLANTE AUTÓLOGO

- 1** É retirada parte significativa da medula óssea do paciente.
- 2** Essa medula é congelada e enviada para o banco do Hemosc em Florianópolis.
- 3** Paciente é submetido à quimioterapia de alta dosagem.
- 4** Cerca de três dias depois, a medula óssea é descongelada e reinjetada no paciente.
- 5** Paciente sofre reação inflamatória e leva, em média, três semanas para a medula voltar a produzir sangue.

DEMANDA EM SC

Por transplante autólogo e alogênico

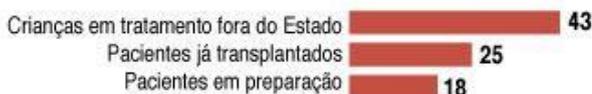


Imagem retirada do site : <http://osoldiario.clicrbs.com.br/sc/noticia/2014/07/entenda-como-e-o-transplante-de-medula-autologo-545015.html>

Coordenador do Hospital Joel de Andrade.

Figura 6: Transplante de medula óssea, coleta. Lagarto (SE), 2022.
Fonte: <http://osoldiario.clicrbs.com.br/sc/noticia/2024/07/entenda-como-e-o-transplante-de-medula-autologo-545015.html>. acesso em 10 jun. 2022.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

No presente trabalho, foram coletados cerca de 1.630 correspondentes ao total das buscas realizadas. Foram utilizados nas pesquisas os seguintes DEC's: "leucemia linfoblástica", "neoplasia", "quimioterapia", "transplante medular". As bases de dados que foram utilizadas foram SciELO, PubMed e BVS. A plataforma que mais se obteve resultados foi a BVS 82%, PUBMED 16%, SCIELO 2%. O gráfico abaixo exemplifica de forma mais significativa o valor em porcentagem dos artigos encontrados divididos por suas respectivas plataformas.

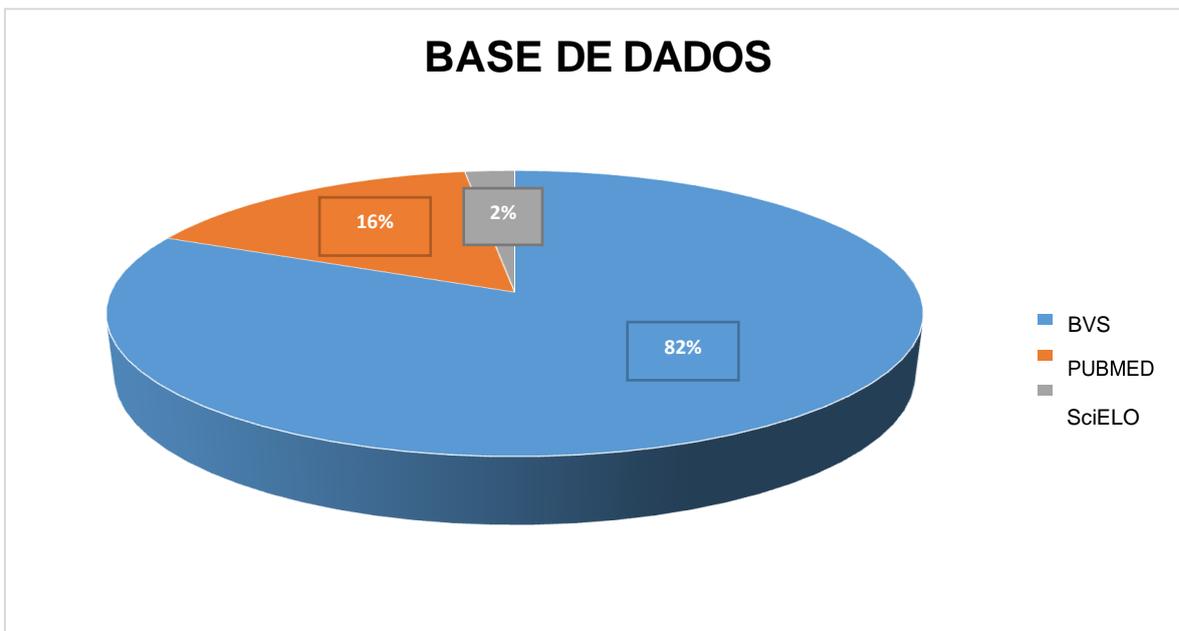


Gráfico 1: Distribuição da quantidade total de artigos em porcentagem de acordo com cada plataforma. Lagarto (SE), 2022.

Fonte: Autoria própria, 2022.

Em acordo com a busca dos artigos, onde foram encontrados 1.630 nas bases de dados citadas acima, apenas 32 destes foram selecionados, somente estes se aplicavam aos critérios definidos para a viabilidade do estudo. A seguir, o gráfico contendo a quantidade de artigos encontrados e a quantidade de artigos utilizados de cada plataforma respectivamente.

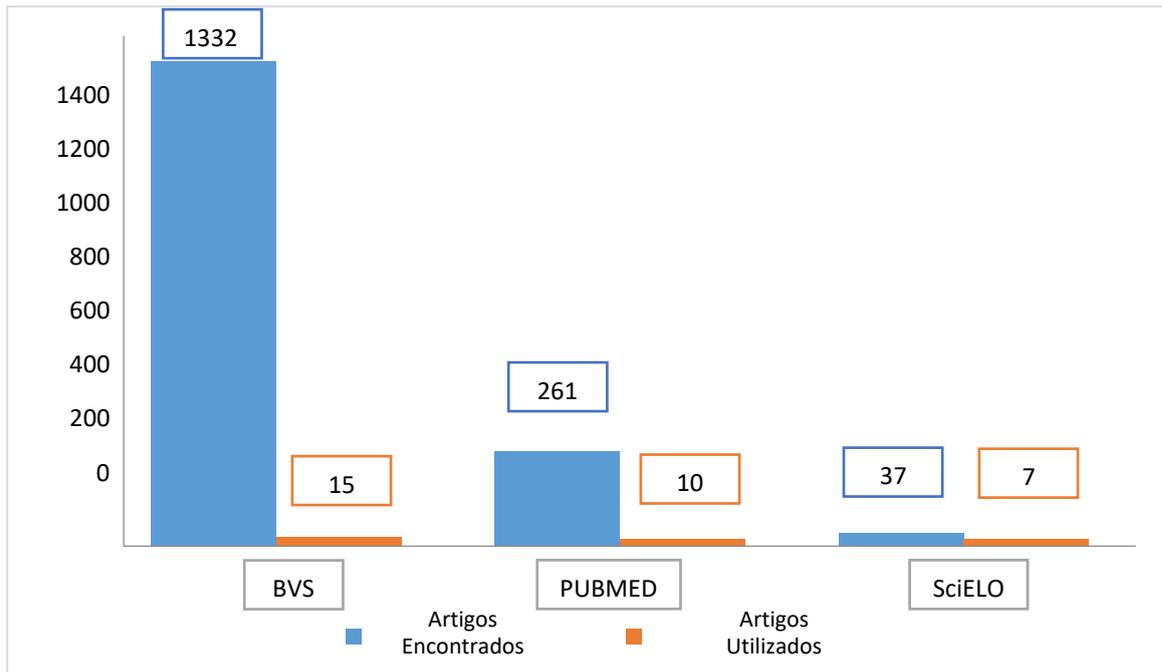


Gráfico 2: Distribuição da quantidade de artigos encontrados e artigos utilizados. Lagarto (SE), 2022.
Fonte: Autoria própria, 2022.

Contudo, através dos estudos de cunho integrativo, essa etapa do trabalho de conclusão de curso reuniu 32 arquivos mediante critérios adotados para melhor entender a finalidade do estudo. A idealização foi buscar artigos que mantinham relação de acordo com as informações e estruturas almeçadas nos objetivos do presente trabalho científico.

A seguir, o quadro irá demonstrar de forma categorizada e organizada, as informações dos artigos utilizados para a elaboração do presente estudo.

TÍTULO	AUTORES	ANO	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO
Diagnóstico de leucemias linfoides agudas: uma revisão.	Larissa Aparecida Moreira; Sílvia Caroline Batista; Joyce Beira Miranda da Silva.	2018	Revisão bibliográfica	O objetivo do trabalho é apresentar a neoplasia, classificar, mostrar a incidência,

				diagnóstico, exames e tratamentos.
A importância do hemograma no diagnóstico precoce da leucemia.	Robson Azevedo Dutra; Camila Aparecida Abrahão; Flávia Mendes Lopes; Rafael Fernando Souza Rocha; Siderleu Pires Rosa Junior.	2020	Revisão bibliográfica	Analisar os sinais, sintomas e os valores do hemograma inicial de crianças que tiveram posteriormente o diagnóstico definitivo, por meio do mielograma, de leucemia.
Avaliação dos aspectos citológicos e laboratoriais da leucemia linfóide aguda.	Fabiana Leandro Moreira; Itamara Regina Pereira. Ferreira; Wilian Reis Rosário; Domingos Magno Santos Pereira; Jeferson Noslen Casarin; Cristiane Santos Silva e Silva Figueiredo.	2021	Revisão bibliográfica	Avaliar e analisar os aspectos citológicos da leucemia linfóide aguda. (LLA), além dos marcadores imunológicos da LLA e correlacionar os métodos laboratoriais com as fases da LLA.

<p>Transplante autólogo de medula óssea e imunoterapia pós-transplante.</p>	<p>Celso Massumoto & Sally Mizukami.</p>	<p>2015</p>	<p>Revisão bibliográfica.</p>	<p>Conceituar o transplante de medula óssea autólogo, associada ao procedimento, menor taxa de mortalidade, se comparado com o Transplante alogênico de medula óssea.</p>
<p>Principais alterações hematológicas da Leucemia Linfocítica Aguda (LLA).</p>	<p>Willyan Franco Hilario, Lívia Silveira de Moraes Hilario.</p>	<p>2021</p>	<p>Revisão Bibliográfica.</p>	<p>O objetivo deste artigo é descrever, pontuar e revisar as principais alterações hematológicas e a classificação da LLA no contexto de um laboratório de hematologia clínica de rotina.</p>
<p>Leucemia Linfocítica Aguda em Adulto.</p>	<p>Revista Brasileira de Cancerologia</p>	<p>2012</p>	<p>Coleta de Dados.</p>	<p>Índice de remissão completa e Adultos.</p>

<p>Leucemia linfóide aguda e seus Principais conceitos.</p>	<p>Matheus Santos Cavalcante; Isabelly Sabrina Santana Rosa; Fernanda Torres</p>	<p>2017</p>	<p>Revisão Bibliográfica.</p>	<p>O objetivo do presente estudo é de apresentar de forma clara uma revisão de literatura sobre a LLA, seus conceitos, diagnóstico, manifestações clínicas e tratamento.</p>
<p>Diagnóstico diferencial da leucemia linfóide aguda em pacientes infanto-juvenis.</p>	<p>Giselly Karitta Santana; DANTAS Lailanne Toledo Alves SILVA; Xisto Sena; PASSOS Cristiene Costa CARNEIRO.</p>	<p>2015</p>	<p>Revisão Bibliográfica.</p>	<p>Caracterizar uma disfunção das células tronco da medula óssea, que leva a uma proliferação clonal desordenada das células precursoras de origem linfóide.</p>
<p>Leucemia linfóide aguda: revisão bibliográfica.</p>	<p>Martinho de Palma e Mello Júnior.</p>	<p>2012</p>	<p>Revisão Bibliográfica.</p>	<p>O objetivo do presente artigo foi promover a ampliação do conhecimento sobre leucemia linfóide aguda, apresentando uma revisão</p>

				de literatura.
Leucemias agudas na Infância e adolescência.	Carlos Alberto Scrideli; Luiz Gonzaga Tone.	2017	Revisão Bibliográfica.	Conceituar a Leucemia Linfoblástica Aguda em todos os seus aspectos.
Alteração no Padrão de expressão de genes associados ao perfil leucemogênico da leucemia linfóide aguda infantil: antes e depois da quimioterapia de indução.	Lysa Bernardes Minasi, M.Sc.	2013	Estudo de Caso.	Analisar a variação da expressão dos marcadores moleculares, utilizando a metodologia de PCR array, em crianças com LLA ao diagnóstico e no final da quimioterapia de indução.
A importância da imunofenotipagem por Citometria de fluxo no diagnóstico e monitoramento das leucemias linfóides agudas.	Rayssa Geovanna Pereira Borges.	2020	Revisão Bibliográfica.	Evidenciar a importância da citometria de fluxo no diagnóstico e monitoramento das leucemias linfóides agudas.
Leucemia linfóide aguda: relato de um	Bianca Corrêa Rocha	2012	Revisão Bibliográfica.	Conceituar a Leucemia Linfoblástica

caso e revisão de literatura.				Aguda em todos os seus aspectos.
Caracterização Molecular dos Rearranjos Gênicos de Imunoglobulinas e Receptores de Células T em Pacientes com Leucemia Linfoide Aguda.	Isabel Agne Souza Leal	2016	Estudo de Caso.	O presente estudo tem como objetivo padronizar a técnica de pesquisa de rearranjos de Ig e TCR e caracterizar a sua frequência na população de pacientes com LLA do Hospital Universitário de Santa Maria.
Estudo de citocinas, imunofenotipagem, aberrações cromossômicas e da vitamina de pacientes com diagnóstico de leucemia linfoide crônica atípica.	MARCOS DA COSTA SILVA	2016	Estudo de Caso.	Objetivou-se estudar a ocorrência da LLC no Estado da Bahia e as características dos indivíduos com laudo de LLC atípica, quanto ao perfil imunofenotípico, a presença de aberrações cromossômicas incluindo os

				genes da família NTRK, produção de citocinas e vitamina D.
Caracterização Hematológica e Imunofenotípica em pacientes com Leucemia Linfoblástica Aguda.	Gabriela Vasconcelos De Andrade Alves.	2012	Revisão Bibliográfica e Caso.	Determinar o perfil Imunofenotípico de 192 pacientes com Leucemia Linfoblástica Aguda (B e T).
Imunoterapia com células CAR-T como nova perspectiva de tratamento da leucemia linfoblástica aguda recidivada/refratária.	Simone Aparecida de Almeida; Anna Luisa Moreira Melo; Luiza Storch Carvalho; Marcella Mota Constante; Marcelo Augusto Araújo Assunção.	2020	Revisão Bibliográfica.	Discorrer sobre a LLA e descrever a imunoterapia com CAR-T, como inovação terapêutica no tratamento da LLA de linhagem B.
Manual - LLA. Tudo sobre a Leucemia Linfóide Aguda.	ABRALE- Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia.	2019	Manual.	Objetivo de oferecer ajuda e mobilizar parceiros para que todas as pessoas com câncer e doenças do

				sangue tenham acesso ao melhor tratamento.
Leucemia Linfocítica Aguda na Infância (LLA).	Cristofani, L. Odone V.	2018	Livro.	Conceituar a LLA na prática pediátrica.
Leucemia linfóide aguda: aspectos gerais métodos diagnósticos (revisão).	July Mayene Rebouças, Luciana Nogueira Rebouças; Francisco Edson Ferreira Paz; Willer Malta De Sousa.	2019	Revisão Bibliográfica.	O objetivo desse estudo é enriquecer a literatura científica acerca da LLA em seus aspectos gerais e diagnóstico precoce.

Tabela 3: Artigos coletados de acordo com o título, autores, ano de publicação, tipo de estudo e objetivo. Lagarto (SE), 2022.

Fonte: Autoria própria, 2022.

O presente estudo é uma pesquisa de revisão de literatura, do perfil imunofenotípico da leucemia linfoblástica aguda (LLA), determinando suas características, manifestações clínicas e laboratoriais, tratamentos. A LLA é caracterizada por uma desordem de células imaturas, chamadas de linfoblastos, que de forma rápida e severa se infiltram na MO causando uma desordem e redução na produção de elementos sanguíneos como glóbulos brancos e vermelhos, resultando em complicações clínicas com: anemia, neutropenia, plaquetomia, infecções, hemorragias, petéquias, esquistose, dentre outras coisas.

O seu diagnóstico em geral é pautado em estudos microscópicos dos componentes sanguíneos através de amostras sanguíneas, biópsia, aspirados da MO, e em casos de suspeito de infiltração acometido no SNC, realiza-se a análise do LCR. O hemograma é o ponto inicial para a investigação laboratorial do paciente com suspeita de leucemia, nele contém as informações necessárias do sangue periférico.

A presença de neutrófilos não segmentados (bastão, metamielócito, mielócito e promielócito), linfócitos variantes (linfócitos atípicos, células linfomatosas) e blastos (células imaturas leucêmicas), são identificados pelos métodos automatizados, e a contagem de leucócitos encontra-se habitualmente elevada com nítido predomínio de blastos (MOREIRA; BATISTA; SILVA, 2016).

Além do hemograma é de suma importância a realização do mielograma, pois, nele é realizado uma punção na crista ilíaca posterior ou anterior para aspirar o material hematopoético. Com seu laudo pronto, agora é possível a realização da imunofenotipagem, método esse capaz de identificar os subtipos LLA em B ou T e que sugere o nível de diferenciação leucêmico realizado por citometria de fluxo (DANTAS et al., 2015).

Após o advento da citometria de fluxo, ocorreu uma melhora considerável na identificação e análise das estruturas biológicas. A incorporação dos diversos hardwares e softwares para estudar e analisar melhor a natureza celular, bem como o desenvolvimento de lasers cada vez mais sofisticados, produção de sondas fluorescentes e reagentes, automação, geração de sinais digitais mais claros têm permitido com precisão a análise da região intra e extra citoplasmática das células, assim como a caracterização mais adequada dos eventos imunológicos e moleculares que determinamos estados de saúde e doença. A imunofenotipagem por citometria de fluxo é um método diagnóstico de extrema importância, porque permite diferenciação dos clones leucêmicos através das características fenotípicas, sendo indispensável para o entendimento, tratamento, prognóstico e acompanhamento da doença, pois eleva a precisão do diagnóstico para 99% dos casos suspeitos. Os resultados apontados pela citometria de fluxo situaram essa técnica como uma das melhores para estudos imunohematológicos, tornando a imunofenotipagem mais específica e sensível na classificação e monitoramento das leucemias (BORGES, 2020).

A LLA pode ocorrer em qualquer idade, porém sua incidência é mais entre crianças, principalmente as acometidas com doenças com condições genéticas associadas como a Síndrome de Down, ocorre em 70% dos casos, já entre os adolescentes e adultos jovens chega a ser em torno de 20%, aumentando após os 60 anos. Sendo assim, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) em 2020 estimou que no Brasil o número de novos casos para cada triênio 2020-2022, será de 5.920 casos entre homens e 4.890 em mulheres, esses riscos são evidenciados numa estimativa de 5,67 a cada 100 mil homens e 4,56 a cada 100 mil mulheres.

Representação espacial das taxas brutas de incidência por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2020, segundo Unidade da Federação (leucemias)



Figura 7: Taxa de incidência de mulheres com leucemia. Lagarto (SE), 2022.

Fonte: ALMEIDA *et al.*, 2021.

Representação espacial das taxas brutas de incidência por 100 mil homens, estimadas para o ano de 2020, segundo Unidade da Federação (leucemias)

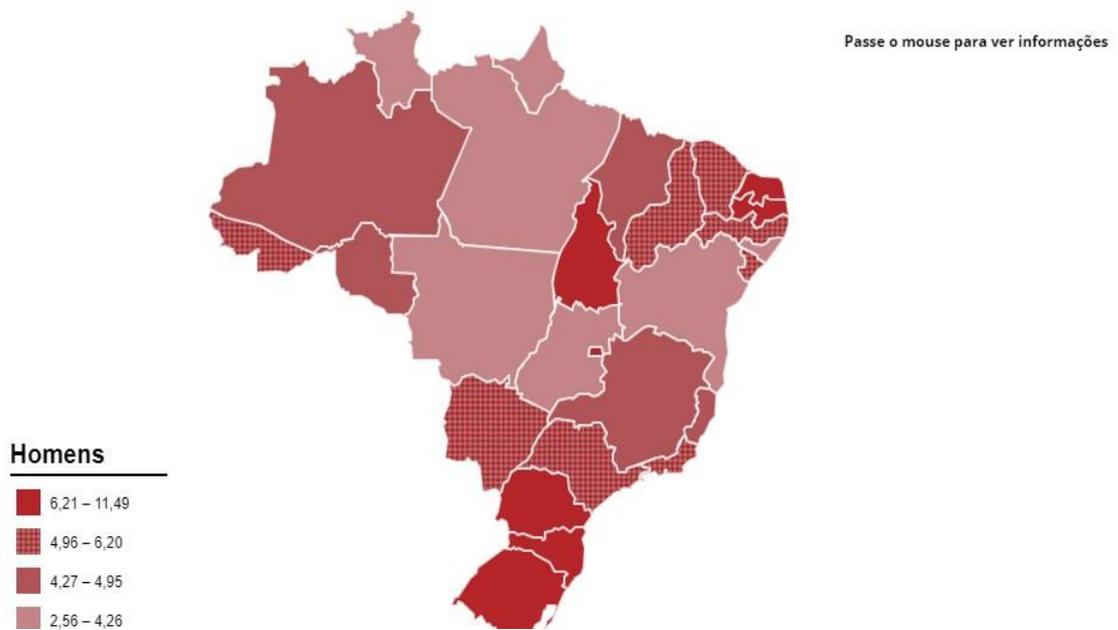


Figura 8: Taxa de incidência de homens com leucemia. Lagarto (SE), 2022.

Fonte: ALMEIDA *et al.*, 2021.

O tratamento da LLA é de acordo com o estágio que a patologia se encontra, ou seja, incluir quimioterápicos e medicamentos via oral que eliminem as células cancerígenas. De acordo com os protocolos modernos o caso de cada paciente é específico, porém são aplicadas as seguintes fases: indução da remissão, intensificação, consolidação, reindução, prevenção da leucemia no SNC e manutenção da remissão. Segundo Mayene J.R, *et al.* (2019) o transplante de medula óssea é um método indicado para alguns casos de LLA dependendo do estágio que o paciente se encontra, em consequência de uma segunda remissão após uma recaída da doença. Portanto, o tratamento tem o objetivo de eliminar as células leucêmicas e reativar as funções da medula óssea para a produção de células normais, assim a probabilidade de cura em crianças é de 90% e em adultos 50% com até 60 anos (ALMEIDA *et al.*, 2021).

Contudo, a avaliação de prognóstico da LLA é de suma importância para realizar uma abordagem terapêutica. Para tal, é necessária a análise dos riscos existentes, com a finalidade de escolher qual melhor protocolo deve ser utilizado. Esta abordagem permitiu, não só reduzir a terapêutica administrada a doentes com bom prognóstico, como também melhorar os resultados obtidos, pois permite escolher um tratamento direcionado ao risco de cada caso (MINASI, 2013).

Após o tratamento medicamentoso, e quimioterápico alguns fatores foram elencados como possíveis prognósticos na LLA: a idade, prognóstico satisfatório entre crianças de 1 a 10 anos, em lactantes menores que um ano está associado a um risco maior, por ter envolvimento com o SNC, organomegalia, plaquetopenia. Já em adolescentes, entre 10 e 21 é pior pelo fato de ser linhagem T por conter elevado número de leucócitos e menos fusão genética (SCRIDELI; TONE, 2017). Outro fator é a contagem inicial de leucócitos, aliado as características de imunofenotipagem, a linhagem T apresenta período curto de remissão e sobrevida baixa. Outros critérios clínicos como sexo, raça/etnia, estado nutricional, infiltração de SNC e grandes adenomegalias e hepatoesplenomegalias tem sido associada de forma variada a maior risco de recaída. Características biológicas dos blastos leucêmicos como perfil imunofenotípico e alterações genético-moleculares também tem sido associada a prognóstico (ALVES, 2012).

4 CONCLUSÃO

Embora a leucemia linfocítica aguda possa ocorrer em qualquer idade, sua incidência é maior entre crianças de 2 a 5 anos. Como sua causa é desconhecida, é improvável que seja resultante de um evento isolado, mas sim do acúmulo de múltiplos processos. A LLA é uma doença de evolução rápida, podendo levar ao óbito em poucos meses, por isso, necessita de um diagnóstico e tratamento precoce. Sendo assim, um diagnóstico seguro da doença só pode ser feito depois de um exame clínico minucioso seguido de exames específicos. O avanço técnico no diagnóstico diferencial tem contribuído para um melhor prognóstico e tratamento, tornando cada vez mais eficazes para a cura, tornando-os menos agressivos invasivos, baseado nas características individuais. Por se encontrarem em crescimento, a toxicidade nas crianças pode ser exibida de forma tardia, em idade mais avançada, pelo que se torna também relevante a pesquisa de novas opções terapêuticas, que mantenham a atividade neoplásica, mas que apresentem menor grau de efeitos nefastos, tanto a curto como a longo prazo. Assim, é essencial combinar a sobrevivência à doença com a manutenção da qualidade de vida dos doentes.

A inovação nesta área tem-se caracterizado pela inclusão da análise genética na terapêutica, através da caracterização do imunofenótipo e genótipo da LLA de cada doente, como parte do desenvolvimento de protocolos terapêuticos individualizados. Assim, tudo parece indicar que o futuro do tratamento da LLA assente no aparecimento de abordagens terapêuticas direcionadas aos diferentes subtipos de LLA, com agentes que atuem especificamente no alvo terapêutico, o que também irá permitir a redução da toxicidade para o organismo. Para tal, a melhoria das técnicas de diagnóstico é necessária, de forma a analisar o perfil citogenético e molecular da neoplasia, efetuando uma caracterização detalhada das alterações genéticas e moleculares ocorridas em cada caso. Portanto, é inquestionável a relevância e necessidade da utilização de exames que apresentem um maior grau de sensibilidade e especificidade para o diagnóstico diferencial da LLA, possibilitando uma intervenção precoce no tratamento e proporcionando ao paciente uma maior qualidade de vida.

Atualmente, apesar de a quimioterapia convencional constituir ainda a primeira linha de tratamento da LLA, encontra-se em ampliação a utilização da imunoterapia, junto com a crescente das células T CAR e dos anticorpos monoclonais. Ambas as estratégias vieram alterar o protótipo de tratamento da quimioterapia como única alternativa viável e eficaz, transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas. Embora ainda constitua uma segunda alternativa, a ausência de doadores compatíveis apresenta-se como uma dificuldade, não estando também indicada a sua utilização em doentes acima dos 60 anos, devido as suas comorbidades.

A solução apresentada seria recorrer ao “bebê-medicamento”, que, apesar de constituir um procedimento com um prognóstico bastante favorável, levanta questões éticas profundas, não sendo autorizado ainda em todos os países. Assim, o aparecimento de novas alternativas, baseadas na imunoterapia, vieram mostrar a possibilidade de atingir a cura, sem necessidade de recorrer ao transplante. A terapêutica com as células T CAR constitui uma terapêutica promissora da LLA-B refratária/recidivante, já aprovada em Portugal. Os anticorpos monoclonais, dirigidos às células neoplásicas, constituem outra opção, podendo atuar sozinhos, ou conjugados a fármacos citotóxicos. No futuro, as imunoterapias poderão vir mesmo a substituir a quimioterapia, especialmente nos casos não elegíveis para esta terapêutica.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, Simone Aparecida de, MELO, Anna Luisa Moreira, CARVALHO Luiza Storch, CONSTANTE, Marcella Mota, ASSUNÇÃO, Marcelo Augusto Araújo.

ALMEIDA, T.J.B. Avanços e perspectivas para o diagnóstico da leucemia linfóide aguda. Candombá – **Revista virtual**, v.5, n.1, p.40-55, 2019.

ALVES, Gabriela Vasconcelos de Andrade. **Caracterização Hematológica e Imunofenotípica em pacientes com Leucemia Linfoblástica Aguda**, 2012.

BIONDI A., CIMINO G., PIETERS R., PUI C..H. Biological and therapeutic aspects of infant leukemia. **Blood Journal**, v. 96, n. 1, p. 24-33, 2018.

BORGES, R. G. P. **A importância da imunofenotipagem por citometria de fluxo no diagnóstico e monitoramento das Leucemias Linfóides Agudas**. Pontifícia Universidade Católica de Goiás, 2020.

CASTRO, Carlos. **Terapia Regenerativa e as Células Tronco**. São Paulo:USP 2012.

CAVALCANTE, M. S.; ROSA, I. S. S.; TORRES, F. Leucemia Linfóide Aguda e seus principais conceitos. **Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente**, 2017.

CRISTOFANI, L. Odone V. **Leucemia Linfocítica Aguda na Infância (LLA)**, 2018.

DANTAS, G.K.S. *et al.* Diagnóstico diferencial da leucemia linfóide aguda em pacientes infanto-juvenis. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, Três Corações, v.13, n.2, p. 3-18, 2015.

DUTRA, R. A.; ABRAHÃO, C. A.; LOPES, F. M.; ROCHA, R. F. S.; JUNIOR, S. P. R. A. importância do hemograma no diagnóstico precoce da leucemia. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, 2020

FALCAO, R.P. *et al.* Leucemia linfóide aguda em adultos e crianças: características morfológicas e imunofenotípicas Ser Monogr. ESC Bras Hemat v. 9, p. 25-35, 2018.

FARIAS, M.G. Diagnóstico laboratorial das leucemias linfóides agudas. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, 40, 2, 91-98, 2015.

HILARIO, W. F.; HILARIO, L. S. M. Principais alterações hematológicas da LeucemiaLinfocítica Aguda (LLA). **PECIBES**, 2021.

HIYANE, Isabella Baptista Mariano. Transplante de Medula Óssea: Classificação e Avaliação. 2015. 6 páginas. Artigo Científico. **Academia de Ciência e Tecnologia (AC&T)**, São José do Rio Preto, 2015.

Imunoterapia com células CAR-T como nova perspectiva de tratamento da leucemia linfoblástica aguda recidivada/refratária. **Rev Med Minas Gerais**, 2021.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Brasil). Ministério da Saúde. **Tipo de câncer: Leucemia** [Brasília, DF]: Instituto Nacional do Câncer, 2020.

JÚNIOR, Danilo M. et al. Sistema Imunitário — Parte II Fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, 23 set. 2014.

JÚNIOR, Martinho de Palma e Mello. **Leucemia linfóide aguda: revisão bibliográfica**. 2012.

LEAL. Isabel Agne Souza. **Caracterização Molecular dos Rearranjos Gênicos de Imunoglobulinas e Receptores de Células T em Pacientes com Leucemia Linfóide Aguda**. 2016.

MANUAL - LLA. **Tudo sobre a Leucemia Linfóide Aguda Conteúdo traduzido do material da Acute Lymphoblastic Leukemia e revisado pelo Dr. Guilherme Perini, onco-hematologista do Hospital Israelita Albert Einstein**. Realização: ABRALÉ - Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia, 2019.

MASSUMOTO C E MIZUKAMI S. Transplante autólogo de medula óssea e imunoterapia pós transplante. **Medicina**, Ribeirão Preto, 5º parte, 2015.

MAYENE JR, et al. **Leucemia Linfóide Aguda: Aspectos gerais e métodos diagnósticos**. 153nd ed. São Paulo: brslab, 2019.

MINASI, Lysa Bernardes. **Alteração no padrão de expressão de genes associados ao perfil leucemogênico da leucemia linfóide aguda infantil: antes e depois da quimioterapia de indução**, 2013.

MOREIRA, Larissa Aparecida, BATISTA Sílvia Caroline, SILVA Joyce Beira Miranda da; Diagnóstico de leucemias linfóides agudas: uma revisão. **Revista Saúde em Foco**. 2018.

N.; FIGUEIREDO, C. S. S. S. Avaliação dos aspectos citológicos e laboratoriais da leucemia linfóide aguda. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, 2021.

OLIVEIRA, R. A.; PEREIRA, J. BEATRIZ, B. **Mielograma e imunotipagem por citometria de fluxo em hematologia: prática e interpretação -1**, Ed. –Rio de Janeiro: Roca, 2016.

PEZZINI, T.J. CASTRO, F.S. Alterações hematológicas na leucemia linfóide aguda (LLA). **Rev. Estudos**, Goiânia, v.41, n.4, p. 767-776, 2014.

REBOUÇAS, M. J.; REBOUÇAS, L. N.; PAZ, F. E. F.; SOUSA, W. M. Leucemia Linfóide Aguda: Aspectos gerais e métodos diagnósticos. **NewsLab**, 2019.

ROCHA, Bianca Corrêa. **Leucemia linfóide aguda: relato de um caso e revisão de literatura**. 2012.

SANTOS, P. C. J. L. Hematologia: métodos e interpretação. 1. ed. São Paulo: **Roca**, 2013. 450 p.

SCRIDELI, Carlos Alberto; TONE, Luiz Gonzaga. **Leucemias agudas na infância e adolescência**. 2017.

SILVA, MARCOS DA COSTA. **Estudo de citocinas, imunofenotipagem, aberrações cromossômicas e da vitamina d em pacientes com diagnóstico de leucemia linfóide crônica atípica**, 2016. [s.l].

STINGHEN, S. T. **Hematologia laboratorial: teoria, procedimentos e tratamento**. Porto Alegre: Artmed, 2016.

WADLOW e POTER. **Biology of Blood e Marrow transplantation**. Vol.8 Ed.12, 2012.



Centro Universitário
Lagarto (SE)

TERMO DE RESPONSABILIDADE

RESERVADO AO REVISOR DE LÍNGUA PORTUGUESA

Anexar documento comprobatório de habilidade com a língua, exceto quando revisado pelo orientador.

Eu, JOSÉ GONÇALVES SOBRINHO, declaro inteira responsabilidade pela revisão da Língua Portuguesa referente ao Trabalho de Conclusão de Curso (Monografia), intitulado: **LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA IMUNOFENÓTIPO T: uma revisão bibliográfica**, a ser entregue por LAÍS INÊS DE SOUZA GUIMARÃES, acadêmico (a) do curso de **ENFERMAGEM**.

Em testemunho da verdade, assino a presente declaração, ciente da minha responsabilidade no que se refere à revisão do texto escrito no trabalho.

Lagarto, 20 de junho de 2022.

Assinatura do revisor



Associação de Ensino e Cultura "Pio Décimo" S/C Ltda.
Faculdade "Pio Décimo"

O Diretor da FACULDADE "PIO DÉCIMO", no uso de suas atribuições e tendo em vista a conclusão do CURSO de PEDAGOGIA LICENCIATURA PLENA em 05 de janeiro de 2008, confere o título de PEDAGOGO a JOSÉ GONÇALVES SOBRINHO, filho(a) de Fernando Gonçalves de Santana e Maria Lígia Rocha nascido(a) em 20 de junho de 1967, no Estado de Sergipe RG 973.758 SSP SE e outorga-lhe o presente DIPLOMA para que possa gozar de todos os direitos e prerrogativas legais.

Leandro de S. Souza
SECRETÁRIO(A)

Fernando Gonçalves Sobrinho
DIRETOR

Fernando Gonçalves Sobrinho
DIPLOMADO(A)

Prof. José Roberto dos Santos
Diretor Geral

Benedito da Cruz Siqueira
Diretor Acadêmico
Protocolo nº 11020190201901

CURSO DE PEDAGOGIA

Reconhecido pelo Decreto nº 83.064 de
22 de Janeiro de 1979.

D.O. página 1063 (seção I, Parte II) de
23 de Janeiro de 1979.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

ASSOCIAÇÃO DE ENSINO E CULTURA "PROF. DEODORO FACILIDADE" - PRO DEODORO

Curso diplomático em Pedagogia, para a habilitação em Magistério da Educação Básica - Pedagogia em Magistério da Educação Básica

Execução em 2019

Ano: 2019

Processo nº 18/09/109

Prof. José Roberto dos Santos
DIRETOR

MEC - UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

Diploma registrado sob. n. 069, livro 048

fls. 035 em 18/09/109, processo n. 0573104-34 por delegação de competência do Ministério da Educação nos termos da Portaria MEC/DAU n. 319 de 10/07/69

DIREC 18/09/2009

Rita Helena Sampaio de Jesus
Chefe de DIREC/DAA

Diretor do DAA/PROGRAD