



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROF. POLYDORO ERNANI SÃO THIAGO**

SUÉLEN SANT'ANNA RODRIGUES

ANÁLISE RETROSPECTIVA DAS CARACTERÍSTICAS
CLÍNICAS E LABORATORIAIS DOS PACIENTES
PORTADORES DE LEUCEMIAS AGUDAS TRATADOS NO
SERVIÇO DE HEMATOLOGIA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA ENTRE
2006 E 2010.

Florianópolis

2012

SUÉLEN SANT`ANNA RODRIGUES

**ANÁLISE RETROSPECTIVA DAS
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DOS
PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIAS AGUDAS
TRATADOS NO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA DO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL
DE SANTA CATARINA ENTRE 2006 E 2010.**

Monografia apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Residência Integrada Multiprofissional em Saúde como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Residência Integrada Multiprofissional em Saúde na Área de Atenção em Alta Complexidade em Saúde, Farmácia – Análises Clínicas, Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago, Universidade Federal de Santa Catarina.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Maria Cláudia Santos da Silva

Florianópolis

2012



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROF. POLYDORO ERNANI DE SÃO THIAGO
CURSO DE RESIDÊNCIA INTEGRADA MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE
CAMPUS REITOR JOÃO DAVID FERREIRA LIMA
TRINDADE - CEP 88040-900 - FLORIANÓPOLIS / SC

FOLHA DE APROVAÇÃO

A monografia intitulada *Análise Retrospectiva das Características Químicas e Colorimétricas dos*
de autoria do aluno *Sueleni Saldanha Rodrigues*
foi submetida à Banca Examinadora do Curso de Residência Integrada
Multiprofissional em Saúde, como requisito de conclusão do Curso de Pós-
Graduação, em Nível de Especialização, na Modalidade Residência, na Área de
Concentração em *Ata Complementar*, foi
aprovada em *02.10.2012*

*⊗ Pacientes Postobitos de Bauemios Agudos Testados no Serviço de Hematologia,
do HU-UFSC de 2006 a 2010.*

BANCA:

Prof. (orientador) *Maria Cláudia Santos da Silva* Nome
M. Cláudia Ass.

Prof. *Adriana Scotti da Silva* Nome
A. Scotti Ass.

Prof. *Janete Anacleto Gomes Del Moral* Nome
J. Anacleto Ass.

Aos meus amados pais, meus melhores amigos, que sempre estiveram ao meu lado em todos os momentos da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Tadeu e Maria Inês pelo amor, compreensão e incentivo que sempre me dedicaram.

Aos meus irmãos, Janice e Eduardo pela amizade, carinho e apoio, vocês são muito especiais para mim.

A Prof.^a e orientadora Dr.^a Maria Cláudia Santos da Silva pelas sugestões, questionamentos e críticas que contribuíram para o desenvolvimento desse trabalho. E por todos os ensinamentos, ajuda e o apoio durante a residência.

A Prof.^a Dr.^a Joanita Angela Gonzaga Del Moral, sempre disposta a ajudar, por esclarecer dúvidas, transmitir conhecimentos e experiências.

Aos funcionários do Serviço de Prontuário do Paciente (SPP) do HU-UFSC pela colaboração e disposição durante a consulta dos prontuários.

A todos os pacientes desta pesquisa.

A mestranda Renata Cristina Messores Rudolf de Oliveira pela atenção e ajuda com os laudos da imunofenotipagem e análise estatística.

A todos os mestres que passaram pela minha vida, em especial aos bioquímicos do HU-UFSC, preceptores e tutores da residência. Muito obrigada por tudo que me ensinaram, por tudo que me proporcionaram...

A todos os funcionários do Serviço de Análises Clínicas do HU-UFSC que contribuíram para minha formação.

Aos colegas residentes pela convivência e experiências compartilhadas, em especial aos meus companheiros “R2” da 1^a Turma da Residência Multiprofissional do HU-UFSC (Luciana Medeiros, Thamy, Sabrina, Ricardo, Andrea, Juliana, Camile, Luciana Bueno, Leandra e Martha) pela amizade e companheirismo.

De forma especial gostaria de lembrar os grandes amigos que fiz durante a residência... colegas de trabalho, amigos de todos os dias, cujos nomes e lembranças serão guardados para sempre em meu coração ... muito obrigada pela convivência agradável, incentivo, apoio, conselhos e amizade.

As minhas amigas Cristiane, Flávia, Jaqueline, Luciana e Marley pelo apoio, incentivo e amizade.

A todos que de alguma forma contribuíram para a realização desse trabalho pela colaboração e paciência.

A todos vocês, muito obrigada!

“Descobri como é bom chegar quando se tem paciência. E para chegar, onde quer que seja, aprendi que não é preciso dominar a força, mas a razão.

É preciso, antes de mais nada, querer.”

(Amyr Klink)

RESUMO

As leucemias agudas representam um grupo heterogêneo de neoplasias hematológicas resultantes da proliferação descontrolada de células progenitoras da hematopoiese na medula óssea e/ou nos tecidos linfóides, as quais, posteriormente, com sua evolução, atingem a circulação periférica e podem se infiltrar em outros sistemas orgânicos. A Organização Mundial da Saúde (2008) publicou uma revisão dos critérios de classificação de neoplasias hematológicas e determina que o diagnóstico laboratorial das leucemias agudas deve ser baseado na avaliação morfológica, imunofenotipagem, alterações citogenéticas e biologia molecular. O Serviço de Hematologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC) é um dos centros de referência no Estado de Santa Catarina para neoplasias hematológicas e dessa forma, atende muitos pacientes com suspeita de leucemias agudas. Assim, com a finalidade de conhecer o perfil dos pacientes portadores de leucemias agudas (LA), diagnosticados e tratados no HU-UFSC, analisamos as características clínicas e laboratoriais dos casos atendidos no período de 2006 a 2010. A coleta dos dados foi realizada através da análise dos prontuários dos pacientes disponibilizados pelo Serviço de Prontuário do Paciente (SPP) do HU-UFSC. A maioria dos prontuários analisados eram de pacientes com diagnóstico de leucemia mielóide aguda (LMA) com 76,9% dos casos, seguidos da leucemia linfóide aguda (LLA) com 21,8% e leucemia bifenotípica (1,3%). As mesorregiões do Vale do Itajaí e Grande Florianópolis apresentaram o maior número de casos com 37,2% e 26,9%, respectivamente. Entre as LMA, o subtipo mais frequente foi a leucemia promielocítica aguda (LPA) com 31,6% seguida pela LMA sem maturação (20,0%). As principais queixas dos pacientes na admissão foram anorexia, fadiga, palidez, dores pelo corpo, febre. Além de epistaxe e gengivorragia na LMA e linfonodomegalia e hepatoesplenomegalia na LLA. Dos pacientes com LMA, 66,7% dos casos eram menores de 60 anos, a mediana da idade na LMA, exceto na LPA, foi de 58,5 anos e na LPA de 35 anos. Dos casos de LMA, 85,0% eram LMA “de novo” e 15,0% LMA secundária. A análise citogenética na LMA demonstrou a presença da $t(15;17)(q22;q12)$ em 20% dos casos. Em relação a LLA, o subtipo mais frequente foi de LLA B Comum (59,0%) seguido da LLA Pró-B e LLA Pró-T, ambas com 11,8% de casos. Na LLA, 47,1% de casos eram menores de 30 anos, com a mediana de 33 anos. Na LLA, 23,5% dos casos apresentaram citogenética desfavorável com a presença da $t(9;22)(q34;q11)$. Dos pacientes que obtiveram a remissão completa, 28,3% dos casos eram de LMA e 35,3% de LLA. Em tratamento de manutenção havia 5% de casos de LMA. Do total de óbitos, foram registrados 67,7% de casos na LMA e 64,7% na LLA. Desses, 16,7% na LMA e 23,5% na LLA foram a óbito na fase de indução. Apesar de ser um estudo retrospectivo, e que possa estar sujeito a perda de informações, os resultados obtidos nos permitiram conhecer o perfil epidemiológico e a evolução do tratamento dos pacientes com diagnóstico de leucemias agudas atendidos e tratados pelo Serviço de Hematologia do HU\UFSC. Os dados obtidos nesse estudo fornecerão informações necessárias aos profissionais da saúde para a promoção do melhor atendimento aos pacientes com leucemias agudas e servirão de base para a formulação de futuras pesquisas prospectivas.

Palavras-chave: leucemia mielóide aguda, leucemia linfóide aguda, fatores prognósticos, epidemiologia, diagnóstico laboratorial

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Esfregaço de sangue periférico com blasto de um paciente com LMA.....	21
Figura 2 -	Esfregaço de sangue periférico com blasto de um paciente com LLA.....	22
Figura 3 -	Número de casos novos de leucemias agudas (LMA e LLA) diagnosticados e tratados no HU-UFSC no período de 2006 a 2010.....	36

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -	Classificação da OMS (2008) para as Leucemias Mielóides Agudas.....	18
Quadro 2 -	Classificação da OMS (2008) para as Leucemias Linfóides Agudas.....	19
Quadro 3 -	Expressão de marcadores celulares citoplasmáticos e de superfície avaliados no diagnóstico da LMA.....	24
Quadro 4 -	Expressão de marcadores celulares avaliados na LLA-B.....	24
Quadro 5 -	Expressão de marcadores celulares avaliados na LLA-T.....	25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Classificação de risco para a LMA baseada na citogenética.....	26
Tabela 2 -	Classificação de risco para a LLA baseada na citogenética.....	27
Tabela 3 -	Principais sinais e sintomas dos pacientes com LA na admissão no HU-UFSC no período de 2006 a 2010.....	39
Tabela 4 -	Distribuição de casos por subtipo de LMA, no período de 2006 a 2010.....	40
Tabela 5 -	Distribuição de casos por subtipo de LLA, no período de 2006 a 2010.....	41
Tabela 6 -	Exames laboratoriais dos pacientes com LA ao diagnóstico no HU-UFSC no período de 2006 a 2010.....	42
Tabela 7 -	Fatores prognósticos dos pacientes com LMA durante a admissão no HU-UFSC no período de 2006 a 2010.....	44
Tabela 8 -	Fatores prognósticos dos pacientes com LLA durante a admissão no HU-UFSC no período de 2006 a 2010.....	46
Tabela 9 -	Comorbidades associadas aos pacientes com leucemias agudas atendidos no HU - UFSC no período de 2006 a 2010.....	48
Tabela 10 -	Evolução final dos pacientes com leucemias agudas do HU-UFSC no período de 2006 a 2010.....	49
Tabela 11 -	Principais causas de óbitos como consequência de leucemias agudas no HU-UFSC no período de 2006 a 2010.....	50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMC	<i>American Cancer Society</i>
BCSH	<i>British Committee for Standards in Haematology</i>
CA	Câncer
CEPSH	Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
CIVD	Coagulação intravascular disseminada
DIT	Duplicação interna em <i>tandem</i>
FAB	Grupo Cooperativo Franco-Americano-Britânico
FLT3 DIT	Mutação do tipo DIT no gene FLT3
HU-UFSC	Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina
IDSA	<i>Infectious Diseases Society of America</i>
INCA	Instituto Nacional do Câncer
LA	Leucemia aguda
LDH	Lactato desidrogenase
LLA	Leucemia linfóide aguda
LLA-B	Leucemia linfóide aguda do tipo B
LLA-T	Leucemia linfóide aguda do tipo T
LMA	Leucemia mielóide aguda
LPA	Leucemia promielocítica aguda
MO	Medula óssea
NPM1	Nucleofosmina
Ph	Cromossomo <i>Philadelphia</i>
SAME	Serviço de Arquivos Médicos e Estatísticos
SMD	Síndrome Mielodisplásica
SP	Sangue periférico
SUS	Sistema Único de Saúde
UNACON	Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	15
2.1 Leucemias.....	15
2.2 Incidência.....	15
2.3 Etiologia.....	15
2.4 Classificação das Leucemias.....	16
2.5 Diagnóstico.....	19
2.5.1 Diagnóstico Clínico.....	19
2.5.2 Diagnóstico Laboratorial.....	20
2.5.2.1 Hemograma.....	20
2.5.2.2 Mielograma.....	22
2.5.2.3 Citoquímica.....	23
2.5.2.4 Imunofenotipagem.....	23
2.5.2.5 Citogenética e Biologia Molecular.....	25
2.5.2.6 Exames Bioquímicos.....	27
2.6 Fatores Prognósticos.....	28
2.7 Tratamento.....	29
2.7.1 Tratamento de Suporte.....	29
2.7.2 Tratamento Específico.....	29
3 JUSTIFICATIVA.....	32
4 OBJETIVOS.....	33
4.1 Objetivo Geral.....	33
4.2 Objetivos Específicos.....	33
5 METODOLOGIA.....	34

5.1 Descrição do Estudo.....	34
5.2 Procedimentos.....	34
5.3 Critérios de Inclusão e Exclusão.....	34
5.4 Protocolo de Investigação.....	34
5.5 Análise Estatística.....	35
5.6 Local de Estudo.....	35
5.7 Aspectos Éticos.....	35
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	36
7 CONCLUSÃO.....	51
REFERÊNCIAS.....	53
ANEXO.....	61
Anexo 1: Certificado do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos.....	62

1. INTRODUÇÃO

Câncer é um termo genérico para representar um grupo de mais de 100 doenças diferentes que têm em comum o crescimento desordenado de células anormais que podem invadir outros tecidos e órgãos (WHO, 2011).

Atualmente o câncer é um dos maiores problemas de saúde pública mundial, não somente pelo aumento de sua prevalência, mas também pelos investimentos em ações abrangentes nos diversos níveis de atuação, como na promoção da saúde, na detecção precoce, na assistência, na vigilância, na formação de recursos humanos, na comunicação e mobilização social, na pesquisa e na gestão do Sistema Único de Saúde (SUS) (INCA, 2006).

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde, atualmente mais de 11 milhões de pessoas são diagnosticadas com câncer a cada ano. Embora as maiores taxas de incidência de câncer sejam encontradas em países desenvolvidos, dos casos novos anuais de câncer, 5,5 milhões são diagnosticados nos países em desenvolvimento. As mortes por câncer no mundo são estimadas a 11 milhões de pessoas em 2030 (WHO, 2011). Com o crescente aumento populacional e o envelhecimento contínuo da população, o perfil epidemiológico do câncer tem sofrido alterações, afetando significativamente o impacto das neoplasias no cenário mundial (RODRIGUES & FERREIRA, 2010).

Muitos fatores podem estar envolvidos no desenvolvimento de tumores, como radiações eletromagnéticas, raios X, substâncias químicas como aminas heterocíclicas e infecções virais. Em alguns tipos de câncer, a origem celular, o local do organismo e a variabilidade individual podem influenciar nas características tumorais; entretanto, em alguns tipos, como nas leucemias, o crescimento tumoral é difuso (KEVLES, 1997; FRANKS & TEICH, 1998; HANAHAN & WEINBERG, 2000).

As leucemias agudas são doenças raras, com incidência de 3% das neoplasias malignas, porém seus efeitos são devastadores nas estatísticas de sobrevivência dos pacientes com neoplasias. Essa doença constitui a principal causa de óbito por câncer em crianças e adultos com menos de 39 anos de idade (DESCHLER & LUBBERT, 2006).

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Leucemias

As leucemias representam um grupo heterogêneo de neoplasias hematológicas resultantes da proliferação descontrolada de células progenitoras da hematopoiese na medula óssea e/ou nos tecidos linfóides, as quais, posteriormente, com sua evolução, atingem a circulação periférica e podem se infiltrar em outros sistemas orgânicos (SWERDLOW et al., 2008).

2.2 Incidência

A LMA é o tipo de leucemia aguda mais comum em adultos. A idade média de apresentação é 63 anos. (WHO, 2011). No Brasil, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), as estimativas de incidência de leucemia, para 2012, serão variáveis em relação às diferentes regiões do país, sendo que para o Estado de Santa Catarina a previsão de incidência será de 4,41 casos para cada 100.000 mulheres e 5,21 casos para cada 100.000 homens (INCA, 2012).

A LLA é a neoplasia maligna mais freqüente (70%) entre crianças menores de 15 anos, com um pico de incidência de 2 a 5 anos (ECKER et al., 2009). Mas pode aparecer em qualquer faixa etária, especialmente em adultos acima de 60 anos, sendo mais comum em homens do que mulheres. A incidência da LLA no adulto é 1/3 da incidência em crianças (OLIVEIRA, DINIZ & VIANNA, 2004).

2.3 Etiologia

A etiologia das leucemias permanece desconhecida, porém algumas mutações em genes de células tronco parecem estar envolvidas com o aparecimento da doença, o que resulta em um desequilíbrio entre a hiperexpressão de proto-oncogenes (genes responsáveis pela multiplicação desordenada das células) e a inibição do gene supressor de tumor. Esse fenômeno leva a perda da regulação do ciclo celular e dos mecanismos de proliferação, diferenciação e morte celular programada, causando a multiplicação descontrolada da célula-

tronco afetada, formando um clone de células leucêmicas (MARTINS & FALCÃO, 2000; FELSHER, 2004).

A maioria dos casos de leucemias estão associados a fatores predisponentes como: ambientais (radiação ionizante, exposição ao benzeno e seus derivados, quimioterápicos, etc.); vírus oncogênicos (human T-lymphotropic virus type I [HTLV-I] causando leucemia das células T do adulto); doenças genéticas (ex. Síndrome de Down); síndromes mielodisplásicas e doenças mieloproliferativas (LIESNER & GOLDSTONE, 1997; DOUER, 2003).

2.4 Classificação das Leucemias

De maneira geral, as leucemias são classificadas em agudas e crônicas de acordo com o grau de maturação das células, e em mielóides e linfóides dependendo da linhagem acometida (BAIN, 2003).

As leucemias agudas são doenças progressivas e invasivas caracterizadas por rápida proliferação de células imaturas denominadas blastos. Isso ocorre porque a célula que origina o clone neoplásico é um precursor cuja mutação causa perda da capacidade maturativa com conseqüente acúmulo de células jovens na medula óssea e/ou no sangue periférico (WANG & CHEN, 2000) e com evolução rapidamente fatal em pacientes não tratados, o que pode levar a morte em semanas ou meses. As leucemias crônicas sem tratamento evoluem para uma morte mais lenta em meses ou anos. As leucemias agudas (LA) caracterizam-se pela proliferação clonal acompanhada de bloqueio maturativo (anaplasia) variável, o que possibilita a existência de diferentes subtipos de leucemias. Já as leucemias crônicas, caracterizam-se por grande número de células em proliferação, porém mantém a capacidade de diferenciação (BAIN, 2003).

A leucemia mielóide aguda (LMA) caracteriza-se com um grupo heterogêneo de doenças malignas clonais do tecido hematopoético, de progresso rápido, caracterizado pela proliferação anormal de células blásticas anormais (mieloblastos) e pela diminuição da produção de células sanguíneas normais. Os blastos podem acumular-se na medula óssea e/ou sangue periférico. Desse modo, a infiltração da medula é frequentemente acompanhada de neutropenia, anemia e plaquetopenia (MARTINS & FALCÃO, 2000; LOWENBERG, 2001; PELLOSO, 2003; SWERDLOW et al., 2008). A alteração que desencadeia o processo neoplásico pode ocorrer em qualquer das diferentes linhagens celulares: eritróide,

granulocítica, monocítica ou megacariocítica dando origem aos diferentes tipos de LMA (PUI & EVANS, 1998; BAIN, 2003).

A leucemia linfóide aguda (LLA) é uma neoplasia maligna do sistema hematopoiético caracterizada pela proliferação desordenada de células progenitoras da linhagem linfóide na medula óssea, com conseqüente acúmulo de células jovens indiferenciadas (blastos) (SWERDLOW et al., 2008).

A definição de fenótipos aberrantes está freqüentemente associada às leucemias identificadas com: co-expressão de marcadores que raramente ou nunca são encontrados simultaneamente na diferenciação hematopoética normal; com a superexpressão de um marcador específico de linhagem celular ou com a ausência de um marcador, que configura assincronia maturativa da célula (EMERENCIANO et al., 2004). Os blastos leucêmicos na leucemia mielóide aguda (LMA) e na leucemia linfóide aguda (LLA) expressam antígenos de diferenciação mielóide ou linfóide, respectivamente, com um padrão bem definido, e com critérios já bem estabelecidos (HRUSAK & MAC DONALD, 2002).

A Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2008 publicou uma revisão dos critérios de diagnóstico e classificação de neoplasias hematológicas. Essa classificação define a importância de se relacionar a origem e a linhagem celular, o estágio de maturação, morfologia, imunofenotipagem, anormalidades genéticas, apresentação clínica e características prognósticas de importância na LMA (FERRARA, 2004; SWERDLOW et al., 2008; OELLSCHLAEGEL et al., 2009).

Nessa classificação, para os tumores do tecido hematopoiético e linfóide, as Leucemias Mielóides Agudas (LMA) foram divididas em sete subcategorias: LMA associada a anormalidades genéticas recorrentes; LMA com alterações relacionadas a síndrome mielodisplásica; neoplasias mieloides relacionadas ao tratamento; leucemia mielóide aguda não categorizada nos itens anteriores; Sarcoma mielóide; Proliferações mielóides relacionadas a síndrome de Down e neoplasia de células blásticas dendríticas plasmocitóides (Quadro 1). (SWERDLOW et al., 2008).

As leucemias linfóides agudas (LLAs) foram subdivididas em três subgrupos: Leucemia/linfoma linfoblástica B com anormalidades genéticas recorrentes, Leucemia/linfoma linfoblástica B não categorizada nos itens anteriores e Leucemia/linfoma linfoblástica T (Quadro 2) (SWERDLOW et al., 2008; VARDIMAN et al., 2009). Na classificação da OMS (2002), a LLA estava dividida em LLA precursores de

células B, de células T e leucemia de Burkitt. Na classificação OMS (2008), a leucemia de Burkitt foi considerada uma fase leucêmica do linfoma de Burkitt.

Quadro 1 - Classificação da OMS (2008) para as Leucemias Mieloides Agudas.

<p>LMA com anormalidades genéticas recorrentes:</p> <p>LMA com t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i>;</p> <p>LMA com inv(16)(p13;1q22) ou t(16;16)(p13;1q22); <i>CBF-MYH1</i>;</p> <p>LMA com t(9;11)(p22;q23); <i>MLLT3-MLL</i>;</p> <p>LMA com t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i>;</p> <p>LMA com inv(3)(q21q26.2) ou t(3;3)(q21;q26.2) <i>RPN1-EVII</i>;</p> <p>Leucemia Promielocítica Aguda com t(15;17)(q22;q12), <i>PML-RARA</i>;</p> <p>LMA (megacarioblástica) com t(1;22)(p13;q13); <i>RBM15-MKL</i>;</p> <p>LMA com <i>NPM1</i> mutado;</p> <p>LMA com <i>CEBPA</i> mutado;</p>
<p>LMA com alterações relacionadas à síndrome mielodisplásica</p>
<p>Neoplasias mieloides relacionados ao tratamento</p>
<p>LMA não categorizada nos itens anteriores:</p> <p>LMA minimamente diferenciada;</p> <p>LMA sem maturação;</p> <p>LMA com maturação;</p> <p>Leucemia mielomonocítica aguda;</p> <p>Leucemia monoblástica e monocítica aguda;</p> <p>Leucemias eritróides agudas;</p> <p>Leucemia megacariocítica aguda;</p> <p>Leucemia basofílica aguda;</p> <p>Pan-mielose com mielofibrose aguda.</p>
<p>Sarcoma Mielóide</p>
<p>Proliferações mielóides relacionadas a síndrome de Down</p>
<p>Neoplasia de células blásticas dendríticas plasmocitóides</p>

Fonte: Adaptado de SWERDLOW et al., 2008.

Quadro 2 - Classificação da OMS (2008) para as Leucemias Linfóides Agudas.

Leucemia\ Linfoma Linfoblástica B com anormalidades genéticas recorrentes:
Leucemia\Linfoma Linfoblástica B com t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL
Leucemia\Linfoma Linfoblástica B com t(v;11q23);MLL
Leucemia\ Linfoma Linfoblástica B com t(12;21)(p13;q22), TEL-AML1 (ETV6Runx1)
Leucemia\Linfoma Linfoblástica B com hiperdiploidia
Leucemia\Linfoma Linfoblástica B com hipodiploidia
Leucemia\Linfoma Linfoblástica B com t(5;14)(q31;q32) IL3-CMI
Leucemia\Linfoma Linfoblástica B com t(1;19)(q23;p13.3);TCF3-PBX1
Leucemia\Linfoma linfoblástica B, não categorizada nos itens anteriores
Leucemia\Linfoma Linfoblástica T

Fonte: Adaptado de VARDIMAN et al., 2009.

2.5 Diagnóstico

As leucemias agudas representam uma situação de urgência devido ao alto risco de mortalidade, quando não diagnosticadas e tratadas precocemente. Na maioria das vezes o diagnóstico ocorre de maneira acidental e sem suspeita médica por meio de *check-up*, exames ocupacionais e pré-operatórios (WHO, 2011). A avaliação inicial de um caso suspeito de leucemia aguda inicia-se com uma avaliação clínica completa seguida de exames laboratoriais.

2.5.1 Diagnóstico Clínico

As manifestações clínicas das leucemias agudas são semelhantes e decorrentes da infiltração progressiva da medula óssea pelas células neoplásicas, o que leva à supressão da hematopoese. Os sintomas clínicos mais comuns são: palidez, fraqueza e cansaço devido a anemia; febre e infecções graves pela neutropenia e sangramento mucoso, equimoses e epistaxe em virtude da trombocitopenia. (BAIN, 2003; BASSAN et al., 2004).

Alterações encontradas ao exame físico, como linfadenomegalia e hepatoesplenomegalia, podem estar presentes tanto na LMA quanto na LLA. Entretanto, linfadenomegalia pronunciada é mais comum na LLA. Massas sólidas de células leucêmicas localizadas fora da medula óssea (cloroma ou sarcoma granulocítico) podem ocorrer na LMA (ESPARZA & SAKAMOTO, 2005).

2.5.2 Diagnóstico Laboratorial

Os exames necessários para o diagnóstico laboratorial incluem : hemograma completo, avaliação dos parâmetros de coagulação e parâmetros bioquímicos como cálcio, fósforo e lactato desidrogenase para o monitoramento da lise tumoral. A Avaliação da doença no SNC inclui a análise de líquido cefalorraquidiano por citologia diferencial e citometria de fluxo (NARAYANAN & SHAMI, 2012).

O diagnóstico laboratorial das leucemias agudas inicia-se com a avaliação morfológica do sangue periférico e/ou da medula óssea. A Classificação da OMS (2008) estabelece como diagnóstico de LMA a infiltração da medula óssea por $\geq 20\%$ de mieloblastos, e na LLA medula óssea hipercelular com $\geq 25\%$ de linfoblastos Além disso, determina que o diagnóstico laboratorial deve ser baseado na avaliação morfológica e citoquímica, na imunofenotipagem, e na avaliação das alterações citogenéticas pelos métodos clássicos e biologia molecular da medula óssea e/ou sangue periférico (SWERDLOW et al., 2008).

O diagnóstico laboratorial permite a identificação do tipo celular envolvido na leucemia, o que é fundamental para orientar a terapêutica e determinar o prognóstico das leucemias (FARIAS & CASTRO, 2004).

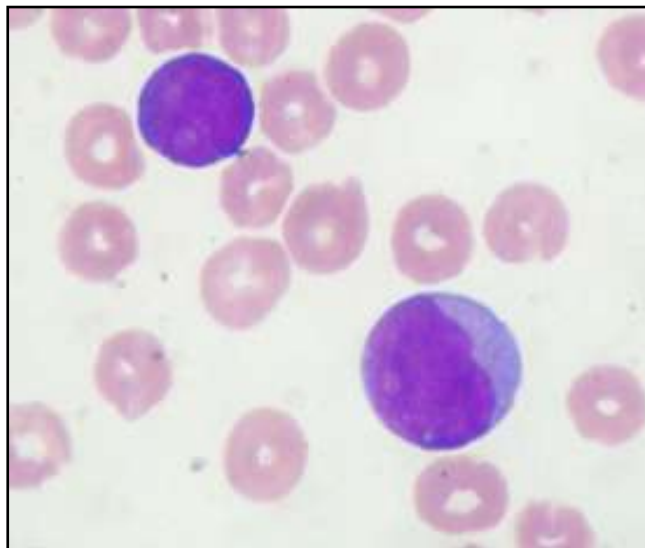
2.5.2.1 Hemograma

Na leucemias agudas a medida que as células neoplásicas infiltram a medula óssea, ocorre substituição progressiva dos elementos hematopoiéticos normais por células do clone leucêmico, podendo, na maioria dos casos, atingir o sangue periférico, no qual podem ser observadas alterações qualitativas e quantitativas (BASSAN et al., 2004).

O hemograma na LMA geralmente apresenta leucocitose, exceto na leucemia promielocítica aguda, com predomínio de mieloblastos, associados à anemia e plaquetopenia. Na análise morfológica, o principal desafio é a diferenciação entre blastos de origem mielóide e linfóide. Na leucemia linfóide aguda, geralmente há leucocitose com predomínio de linfoblastos, porém em alguns casos a leucometria é normal ou diminuída, associados a anemia e plaquetopenia (BAIN, 2003).

Os mieloblastos (Figura 1) são células grandes com alta relação núcleo-citoplasma, apresentam núcleo com cromatina reticular fina e nucléolos geralmente evidentes. Além disso, o citoplasma se apresenta basofílico, com granulação variável e algumas vezes com estruturas típicas dessas células denominadas bastonetes de Auer. Os linfoblastos (Figura 2) são células menores que os mieloblastos e com citoplasma escasso e agranular, podendo apresentar condensação de cromatina (BAIN, 2003).

Figura 1 - Esfregaço de sangue periférico com blasto de um paciente com LMA.



Fonte: HU-UFSC

Figura 2 - Esfregaço de sangue periférico com blasto de um paciente com LLA.



Fonte: HU-UFSC.

2.5.2.2 Mielograma

A análise da medula óssea é fundamental para avaliação da morfologia e proporção das células leucêmicas anômalas ou imaturas na medula óssea. Nas leucemias agudas, a medula óssea apresenta-se hipercelular com predomínio de mieloblastos, monoblastos ou linfoblastos dependendo da linhagem acometida. O material para análise pode ser obtido por aspirado medular (mielograma) ou biópsia medular (exame em cortes histológicos) (BAIN, 2003).

De acordo com a OMS (2008), a porcentagem mínima de blastos na medula óssea necessária para o diagnóstico de leucemia mielóide aguda é de 20% ou a presença de uma das alterações citogenéticas t(8;21), inv(16), t(16;16) e t(15;17) mesmo com menor de 20% de blastos na medula óssea. Na LLA o critério utilizado é $\geq 25\%$ de blastos na medula óssea para distinguir do linfoma linfoblástico (SWERDLOW et al., 2008). No entanto, quando o paciente apresenta menos de 20% de linfoblastos na MO e nenhuma evidência de massa extramedular, mas apresenta associação com anormalidades genéticas recorrentes (Quadro 2), também é diagnosticado com LLA (VARDIMAN et al., 2009).

2.5.2.3 Citoquímica

As reações citoquímicas podem auxiliar na diferenciação entre LLA e LMA. As reações do Sudan black e a mieloperoxidase são utilizadas para estabelecer o diagnóstico de LMA, uma vez que os linfoblastos são negativos. A reação da fosfatase alcalina ácida é importante para caracterizar a leucemia aguda tipo T. A reação do PAS dá resultados variáveis e geralmente encontra-se positiva na LLA de linhagem B (BAIN, 2003).

2.5.2.4 Imunofenotipagem

Apenas a análise morfológica por microscopia óptica não é suficiente para distinguir se o blasto é de origem linfoide ou mioelóide. Por essa razão, atualmente, a OMS recomenda que o diagnóstico e classificação das LAs deve ser realizado a partir da análise multiparamétrica por citometria de fluxo (imunofenotipagem), pois assim podem-se detectar perfis antigênicos aberrantes, assim como a existência de doença residual mínima (DRM) (VARDIMAN et al., 2009).

A citometria de fluxo utiliza anticorpos monoclonais marcados com fluorescência para detectar qualitativa (marcadores específicos na membrana, citoplasma ou núcleo das células leucêmicas) e quantitativamente padrões de expressão de antígenos (*clusters designations* - CDs) em populações celulares de interesse (HRUSAK & MACDONALD, 2002). Assim, a partir da imunofenotipagem pode-se identificar o grau de maturação da célula leucêmica em virtude das alterações de antígenos das células durante o processo de diferenciação celular (SWERDLOW et al., 2008). De maneira geral, os marcadores específicos frequentemente expressados pelas células leucêmicas nas LMA encontram-se no Quadro 3.

Quadro 3 - Expressão de marcadores celulares citoplasmáticos e de superfície avaliados no diagnóstico da LMA

Antígenos de imaturidade celular	CD34, CD38, CD117, CD133, HLA-DR
Antígenos granulocíticos	CD13, CD15, CD16, CD33, CD65, MPOc
Antígenos monocíticos	CD11c, CD14, CD64, CD4, CD11b, CD36
Antígenos eritróides	CD235a
Antígenos megacariocíticos	CD41, CD61, CD42

Fonte: Adaptado de SWERDLOW et al., 2008; LICÍNIO & SILVA, 2011.

Na LLA-B os marcadores celulares expressos encontram-se no Quadro 4.

Quadro 4 - Expressão de marcadores celulares avaliados na LLA-B

Subtipos de LLA B	Marcadores expressos
Pró-B	CD79, CD19, CD22c, CD22s
B comum	CD79, CD19, CD22c, CD22s, CD10.
Pré-B	CD79, CD19, CD22c, CD22s, CD10, μ c

Fonte: Adaptado de SWERDLOW et al., 2008; LICÍNIO & SILVA, 2011.

A expressão dos antígenos CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD34, HLA-DR e TDT é utilizada para determinar a LLA-T (Quadro 5) (SWERDLOW et al., 2008).

Quadro 5 - Expressão de marcadores celulares avaliados na LLA-T

Subtipos de LLA T	Marcadores expressos
Pró-T	CD3c, CD7, CD34, HLA-DR, TDT
Pré-T	CD2, CD3c, CD5 (±)*, CD34 (±)*, HLA-DR (±)*, TDT
Cortical-T	CD1a, CD2, CD3c, CD4 (±)*, CD5 (±)*, CD7, CD8, TDT
Medular-T	CD2, CD3c, CD3s, CD4 (±)*, CD5 (±)*, CD7, CD8 (±)*, TDT

Fonte: Adaptado de SWERDLOW et al., 2008; LICÍNIO & SILVA, 2011.

Nota: * (±): fracamente expressos

2.5.2.5 Citogenética e Biologia Molecular

Na maioria das neoplasias hematológicas, as categorias genotípicas podem ser presumidas com base na detecção de marcadores moleculares por meio da imunofenotipagem. Contudo, a confirmação citogenética e molecular das leucemias permitem a definição do diagnóstico e melhor classificação das leucemias, além de possibilitar conclusões a respeito do prognóstico e detecção de doença residual mínima (FETT-CONTE et al., 2000). O estudo das alterações cromossômicas nas hemopatias malignas é importante, pois auxilia no diagnóstico, na classificação, no prognóstico, no acompanhamento evolutivo e na monitorização terapêutica da doença (QUIXABEIRA & SADDI, 2008)

Os métodos mais utilizados para a identificação de alterações cromossômicas são: a reação em cadeia da polimerase após transcrição reversa (RT-PCR) e a hibridização por fluorescência *in situ* (FISH) (PUI, ROBSON & LOOK, 2008).

As anormalidades genéticas que ocorrem nas leucemias podem ser divididas em alterações cromossômicas estruturais (translocações, inversões) e alterações de expressão gênica de acordo com o tipo de leucemia (FUTREAL et al., 2004).

Embora a etiologia da LMA não seja conhecida, algumas alterações citogenéticas estão implicadas no seu desenvolvimento (Tabela 1). Atualmente a classificação de pacientes em grupos de risco é baseada na presença de tipos de alterações genéticas que, associada a outras informações, fornece dados a respeito da possível resposta ao tratamento.

Normalmente, os pacientes com LMA são divididos em três grupos prognósticos: favorável, intermediário e desfavorável (SWERDLOW et al.,2008).

Tabela 1 - Classificação de risco para a LMA baseada na citogenética

Leucemia Mielóide Aguda	
Citogenética	Risco
t(15;17)(q22;q12-21)	Favorável
t(8;21)(q22;q22)	
inv(16)(p13q22)	
t(16;16)(p13;q22)	
Cariótipo normal	Intermediário
t (9;11)(p22;q23)	
del(7q)	
del (11q)	
del(20q)	
-y	
+8/+11/+13/+21	Desfavorável
Cariótipo complexo	
inv(3)(q21q26)/t(3;3)(q21;q26)	
t(6;9)(p23;q34)	
t(6;11)(q27;q23)	
t(11;19)(q23;p13.1)	
del(5q)	
-5	
-7	

Fonte: Adaptado de BASSAN et al., 2004; SHIPLEY & BUTERA, 2009.

Nas leucemias linfóides agudas, as alterações citogenéticas diferem em relação ao tipo e a frequência de ocorrência, entre LLA de linhagem B e LLA de linhagem T (BASSAN et al., 2004).

A Tabela 2 mostra as principais anormalidades genéticas e prognósticos descritos nas leucemias linfóides agudas.

Tabela 2 - Classificação de risco para a LLA baseada na citogenética

Leucemia Linfóide Aguda	
Citogenética	Risco
del (12p)	
t (12p)	
Alta hiperdiploidia	Favorável
t(10; 14)	
t(14q11-q13)	
Cariótipo normal	
Outras alterações não favoráveis\desfavoráveis	Intermediário
t(9;22)	
t(4;11)	
-7	Desfavorável
+8	
Anormalidades (11q23)	
Hipodiploidia	

Fonte: Adaptado de BASSAN et al., 2004; SHIPLEY & BUTERA, 2009.

2.5.2.6 Exames Bioquímicos

As análises bioquímicas nas leucemias agudas também são importantes para a avaliação da função hepática e renal, a dosagem do ácido úrico, da desidrogenase láctica (LDH) e de eletrólitos (sódio, potássio, cálcio, fósforo e magnésio) que devem ser realizadas antes do início do tratamento. É comum observar níveis aumentados de LDH decorrentes da rápida destruição e regeneração celular (OLIVEIRA, DINIZ & VIANNA, 2004).

2.6 Fatores Prognósticos

As leucemias agudas por constituírem um grupo heterogêneo de doenças diferem em relação ao prognóstico e resposta ao tratamento (BAIN, 2003). Os índices de remissão e sobrevida livre da doença dependem de vários fatores: idade, alterações citogenéticas e moleculares das células neoplásicas, desordens prévias na medula óssea e comorbidades associadas (BASSAN et al., 2004; SHIPLEY & BUTERA, 2009).

De maneira geral, nas LA os pacientes idosos tem pior prognóstico (LEVI et al., 2000), relacionado a alguns fatores, como menor tolerância a quimioterapia e maior mortalidade relacionada ao tratamento; maior incidência de leucemias secundárias (após mielodisplasia, quimioterápicos ou radioterapia); maior incidência de LMA com displasia de múltiplas linhagens; maior frequência de expressão de genes mediadores de resistência a drogas; cariótipo desfavorável presente em uma maior proporção de pacientes (STONE, DONEL & SEKERES, 2004; STOCK, 2006).

Recentemente foram descritas mutações gênicas com valor prognóstico nas LMA como a duplicação interna em tandem do gene FLT3 (FLT3-DIT), a qual ocorre em cerca de 25% das LMAs e 36% das LPA ou mutação no domínio da tirosino quinase (c-KIT), a qual ocorre em 10% das LMA. As mutações no gene FLT3 estão associadas a maior propensão de recaída e menor sobrevida global livre de doença, possuindo conseqüentemente prognóstico desfavorável (AVIVI, 2005; MROZEK et al. , 2007), uma vez que pacientes com essa alteração genética e cariótipo normal apresentem maiores chances de recaída em cinco anos (BIENZ et al., 2005). As alterações em c-KIT em indivíduos com cariótipo favorável também fornecem risco maior de recidivas (BIEZ et al., 2005)

Outro marcador molecular bastante comum é a mutação no gene NPM1 que em pacientes com cariótipo normal confere uma melhor sobrevida livre da doença (FALINI et al., 2007), sendo encontradas em 46% a 62% desses pacientes (MROZEK et al., 2007).

2.7 Tratamento

Há muitas formas de terapia utilizadas no combate às leucemias, como a radioterapia, quimioterapia, imunoterapia e transplante de medula óssea. Segundo a *American Cancer Society* a quimioterapia é o método mais efetivo do tratamento para leucemias. Na quimioterapia, os medicamentos podem ser utilizados de forma isolada ou combinada. A antibioticoterapia e as transfusões de hemocomponentes também são utilizados como tratamento de suporte, além do transplante de medula óssea em condições apropriadas (ACS, 2010).

2.7.1 Tratamento de Suporte

Antibióticos de amplo espectro são indicados na suspeita de infecção, ou quando o paciente neutropênico apresenta febre, geralmente associado à quimioterapia agressiva (ACS, 2010).

Dos neutropênicos com febre, 60% estão desenvolvendo nova infecção e 20% apresentam bacteremia. Nesses casos, devem ser solicitados exame parcial de urina e urocultura, além de hemoculturas e culturas de locais potencialmente infectados (CAVALCANTE, 2001).

Segundo a *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) 2010, em pacientes neutropênicos que utilizaram antibióticos de amplo espectro e com persistência da febre por 4 a 7 dias pode ser indicação clínica de infecção fúngica invasiva (FREIFELD et al., 2011), especialmente por *Candida albicans*, a qual aparece na fase inicial da neutropenia seguida de outros fungos como o *Aspergillus sp.* (COREY & BOECKH, 2002). Nesse caso usa-se anfotericina B (CHANDRASEKAR, 2001). A profilaxia com fluconazol é eficaz na redução do risco de infecções por *Candida* em pacientes neutropênicos (FREIFELD et al., 2011).

2.7.2 Tratamento Específico

As LMA, apesar de apresentarem diferentes subclassificações e prognósticos, com exceção da leucemia promielocítica aguda, são tratadas de forma semelhantes (MICALLEF et al., 2001).

Segundo o protocolo BCSH (*British Committee for Standards in Haematology*), o tratamento da LMA é dividido em duas fases: fase de indução e fase de consolidação. Na fase de indução, o objetivo é reduzir ou eliminar as células leucêmicas (TRELEAVEN et al., 2005) e o tratamento geralmente é efetuado com daunorrubicina e citarabina (LOWENBERG et al., 2011). O uso de outras antraciclinas como idarrubicina e mitoxantrona não altera os índices de remissão e sobrevida. Após atingir a remissão completa inicia-se a fase de consolidação com objetivo de evitar recidivas em semanas ou meses e aumentar a sobrevida global (MILLIGAN et al., 2006) e são utilizados os mesmos medicamentos da fase de indução em altas doses em pacientes com menos de 60 anos. Pacientes com mais de 60 anos que não recebem quimioterapia de consolidação tem uma sobrevivência aproximada de 4 meses com LMA (BURNETT, WETZLER & LOWENBERG, 2011).

Ao contrário da maioria das leucemias, o tratamento da leucemia promielocítica aguda (LPA), deve iniciar antes da confirmação do diagnóstico devido o risco de coagulopatia caracterizada por coagulação intravascular disseminada (CIVD) potencialmente fatal característica dessa patologia (TALLMAN & ALTMAN, 2009). O principal medicamento utilizado na terapia da LPA, associado à quimioterapia baseada em antraciclinas, é o ácido transretinóico (ATRA) (ZHOU et al., 2007) que induz a maturação das células blásticas. O trióxido de arsênico atua na diferenciação e apoptose dos promielócitos leucêmicos e associado à quimioterapia e o ATRA tem produzido melhora do tratamento da LPA com remissão completa de 90% (PUCCETTI & RUTHARDT, 2004; TALLMAN & ALTMAN, 2009; SANZ & LO-COCO, 2011).

Segundo a *American Cancer Society* o tratamento da leucemia linfóide aguda (LLA) consiste em 3 fases: fase de indução, consolidação e manutenção. Na fase de indução geralmente são utilizados combinações de medicamentos como: vincristina, dexametasona ou prednisona e daunorrubicina. Alguns esquemas incluem nessa fase também ciclofosfamida, L-asparaginase, metotrexato ou citarabina (Ara-C) dependendo de fatores prognósticos do paciente. Para indivíduos com o cromossomo *Philadelphia*, medicamentos específicos como o imatinib são utilizados (ACS, 2011).

Antes da introdução dos inibidores da tirosina quinase, o prognóstico dos pacientes com LLA e cromossomo *Philadelphia* positivo era desfavorável. O tratamento de escolha para a minoria era o transplante de medula óssea, muitas vezes com altos riscos de morbidade e mortalidade. Apesar do Imatinibe ser bastante eficaz, muitos pacientes se tornam resistentes ou intolerantes a este medicamento. Em pacientes com LLA *Philadelphia* positivos, a resistência ao tratamento com inibidores da tirosina quinase é freqüente e muito associada

com o desenvolvimento de mutações pontuais no domínio quinase BCR-ABL. (SOVERINI et al., 2011).

A atividade do imatinibe pode ser aumentada pela administração concomitantemente com a quimioterapia, sendo bastante efetivo em muitos pacientes. O Dasatinibe é estabelecido com tratamento de segunda escolha para pacientes que não respondem ao imatinibe. O Dasatinibe pode atravessar a barreira do Sistema Nervoso Central. Em geral, pacientes com recaída ao Dasatinibe apresentam a mutação T3151 do BCR-ABL (RAVANDI, 2011).

A manutenção das respostas positivas na Leucemia Linfoblástica Aguda envolve profilaxia do Sistema Nervoso Central (SNC). O tratamento deve ser realizado utilizando-se radioterapia e ou/quimioterapia. A avaliação da conduta do tratamento baseia-se na presença de células neoplásicas no líquido e infiltração do SNC (ECKER et al., 2009). Na fase de indução inicia-se a quimioterapia intratecal com metotrexato e alguns casos com citarabina (ACS, 2011).

A terapia de consolidação consiste em associação de medicamentos como a dexametasona, ciclofosfamida e citarabina e esquemas de intensificação com citarabina e daunorrubicina. Alguns pacientes que entram em remissão podem ter risco de recaída, especialmente em alguns subtipos de LLA associados a fatores de prognóstico desfavorável (ACS, 2011). Após a consolidação, geralmente inicia-se um programa de manutenção da quimioterapia com metotrexato, mercaptopurina, vincristina e prednisona e há necessidade de tratamento profilático com quimioterapia do SNC com metotrexato, dexametasona e/ou citarabina intratecal para reduzir a recaída (BASSAN & HOELZER, 2011; PIETERS, 2011).

3. JUSTIFICATIVA

No Brasil, desde 2003, as neoplasias malignas constituem a segunda causa de morte da população, o que representa, aproximadamente, 17% dos óbitos de razão conhecida. As estimativas brasileiras para o ano de 2012, apontam a ocorrência de 518.510 casos novos de câncer, dos quais 257.870 para o gênero masculino e 260.640 para o gênero feminino. A distribuição regional desses casos novos de câncer ocorre de maneira heterogênea entre estados, capitais e regiões do país. As regiões Sul e Sudeste apresentam as maiores taxas de incidência de câncer, enquanto que as regiões Norte e Nordeste mostram as menores taxas e a região Centro-Oeste apresenta um padrão intermediário. Os tipos de neoplasias mais frequentes são: câncer de mama; câncer de próstata; câncer de traquéia, brônquio e pulmão; câncer de cólon e reto; câncer de estômago; câncer de colo de útero; câncer de cavidade oral; câncer de esôfago; leucemia e melanoma. Em relação às leucemias, para o Estado de Santa Catarina, a previsão será de 4,41 casos para cada 100.000 mulheres e 5,21 casos para cada 100.000 homens (INCA, 2012).

O Serviço de hematologia do HU - UFSC é um dos centros de referência no Estado de Santa Catarina para neoplasias hematológicas (Portarias GM/MS n°2.439 de 08/12/05 e SAS n°741 de 19/12/05), e dessa forma, recebe muitos pacientes com leucemias agudas, onde recebem atendimento clínico, realizam exames complementares e o tratamento quimioterápico específico. Sendo assim, há necessidade do conhecimento do perfil dos pacientes com diagnóstico de leucemias agudas atendidos no HU-UFSC, para o correto planejamento do serviço prestado.

Assim, esse trabalho visa trazer informações aos profissionais de saúde a respeito do quadro clínico-epidemiológico e características laboratoriais dos pacientes com diagnóstico de leucemias agudas atendidos no HU - UFSC que se caracteriza como um UNACON (Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia).

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral:

Analisar as características clínicas e laboratoriais dos pacientes portadores de leucemias agudas tratados no Serviço de Hematologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC) no período de 2006 a 2010.

4.2 Objetivos Específicos:

- Realizar revisão de literatura e atualização acerca das leucemias agudas;
- Coletar os dados clínicos e laboratoriais;
- Verificar como ocorreu o diagnóstico da doença e os exames laboratoriais na admissão.
- Verificar a importância dos exames laboratoriais, como a imunofenotipagem e a biologia molecular para o diagnóstico, o prognóstico e no monitoramento do tratamento dos pacientes com diagnóstico de leucemias agudas.
- Avaliar os fatores prognósticos das leucemias agudas;
- Avaliar a resposta ao tratamento como remissão completa, terapia de manutenção e óbito.
- Observar a frequência e as causas de óbito.
- Descrever características epidemiológicas e conhecer o perfil dos pacientes atendidos no HU - UFSC.

5. METODOLOGIA

5.1 Descrição do Estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo, descritivo e exploratório.

5.2 Procedimentos

A coleta dos dados foi realizada a partir da análise dos prontuários dos pacientes disponibilizados pelo Serviço de Prontuário do Paciente (SPP) do HU-UFSC e no registro Hospitalar do Câncer (RHC) do HU-UFSC. A seleção de prontuários para a consulta ocorreu através da checagem de casos de leucemias agudas na base de dados do HU-UFSC, no período de 2006 a 2010. Os resultados dos exames laboratoriais foram obtidos no sistema de administração do HU-UFSC no Serviço de Análises Clínicas.

5.3 Critérios de Inclusão e Exclusão

A população de estudo consta de todos os pacientes adultos, com idade igual ou superior a 15 anos, com leucemias agudas, diagnosticados e tratados pelo Serviço de Hematologia do HU-UFSC, no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2010.

Foram selecionados 96 prontuários, dos quais 18 pacientes foram excluídos, pois em 4 casos as informações de prontuários estavam incompletas para a pesquisa; 2 casos os pacientes eram procedentes de outro estado ou país, e, embora o diagnóstico tenha sido realizado no HU, o tratamento foi realizado em seus locais de origem; 2 casos eram de pacientes tratados em outras instituições; e em 10 casos houve extravio de prontuários. Sendo assim a amostra final foi de 78 pacientes.

5.4 Protocolo de Investigação

Para este estudo foram selecionadas as seguintes variáveis: idade ao diagnóstico, gênero, classificação do subtipo de leucemia aguda (LA) segundo a OMS (2008), leucemia

primária ou secundária, profissão, manifestações clínicas na admissão no HU-UFSC, história familiar, comorbidades, exames laboratoriais ao diagnóstico, resposta ao tratamento e óbito.

5.5 Análise Estatística

Foi realizada a análise exploratória e descritiva inicial dos dados, estimando-se frequências absolutas e relativas. Os dados referentes às variáveis quantitativas idade e exames laboratoriais foram analisados no software de estatística SPSS - Statistical Package for Social Sciences (SPSS software, versão 17.0, Chicago, Illinois, USA). Utilizaram-se os testes de Shapiro-Wilk e Kolmogorov-Smirnov para avaliar a normalidade da distribuição dos dados. Pode-se verificar que a maioria das variáveis estudadas apresentou distribuição assimétrica, ou seja, dados não paramétricos. Portanto utilizou-se a mediana para os cálculos de idade e exames laboratoriais.

5.6 Local do Estudo

O estudo foi realizado no Laboratório de Oncologia Experimental e Hemopatias situado no Serviço de Análises Clínicas do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina (HU – UFSC).

5.7 Aspectos Éticos

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da Universidade Federal de Santa Catarina, sob certificado de número 2021/2011.

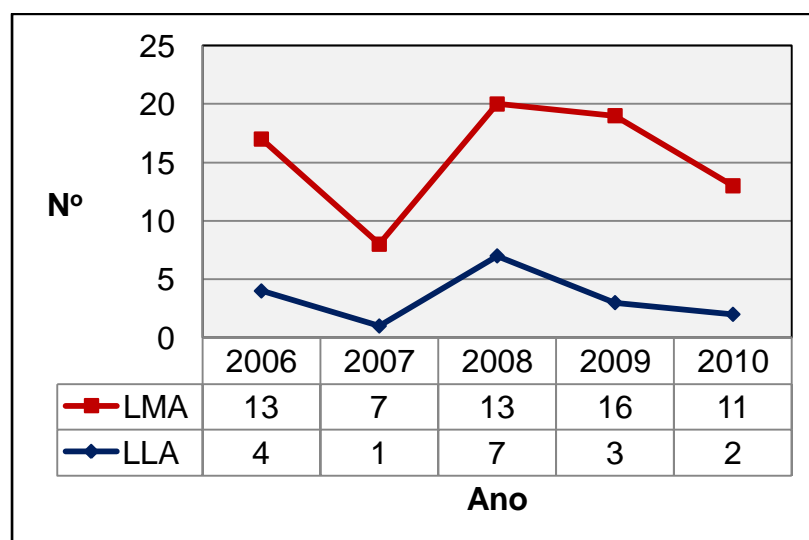
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A LA constitui um grupo de neoplasias malignas com características heterogêneas entre si, apresentam inúmeras mutações gênicas, as quais conferem às células tumorais uma resistência desigual. Por isso, apresentam características clínicas e laboratoriais distintas, assim como a resposta à quimioterapia (APPELBAUM et al., 2006; SWERDLOW et al., 2008). Assim, com a finalidade de conhecer o perfil dos pacientes portadores de leucemias agudas tratados no Serviço de Hematologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC) analisamos as características clínicas e laboratoriais dos pacientes atendidos no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2010.

Foram selecionados os prontuários de 96 pacientes, desses, somente 78 casos foram incluídos no estudo, pois alguns casos não continham as informações completas nos prontuários, ou apenas fizeram o diagnóstico no HU-UFSC, mas foram tratados em outras instituições ou devido extravio de prontuários.

Do total de 78 prontuários de pacientes atendidos com diagnóstico de LA, 60 (76,9%) casos eram de leucemia mieloide aguda (LMA), 17 (21,8%) casos de leucemia linfóide aguda (LLA) (Figura 3) e 1 (1,3%) caso de leucemia bifenotípica no ano de 2008.

Figura 3 - Número de casos novos de leucemias agudas (LMA e LLA) diagnosticados e tratados no HU-UFSC no período de 2006 a 2010.



Como visto, os casos de LMA foram mais freqüentes que os de LLA. Esses achados se justificam, pois o HU-UFSC é uma unidade de referência para tratamento de pacientes onco-hematológicos com idade superior a 15 anos, e, nessa faixa etária a LMA é mais freqüente (DESCHLER & LUBBERT, 2006).

Dos casos analisados, 26 (43,3%) casos de LMA e 8 (47,1%) casos de LLA chegaram ao HU-UFSC pela emergência como porta de entrada. Os demais pacientes, 34 (56,7%) casos de LMA e 9 (52,9%) casos de LLA foram encaminhados de outros serviços da Grande Florianópolis ou municípios do Estado. Quanto à procedência, o maior número de casos de leucemias agudas atendidos no HU-UFSC foram da mesorregião do Vale do Itajaí com 29 (37,2%) casos, seguidos das mesorregiões da Grande Florianópolis com 21 (26,9%) casos, do Oeste com 17 (21,8%) casos, Serrana com 6 (7,7) casos e Sul com 5 (6,4%) casos. Isso ocorre, porque o HU-UFSC é um dos centros de referência estadual para onco-hematologia e caracteriza-se como um UNACON (Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia). A falta de casos da mesorregião do Norte é devido a presença de um centro de referência no município de Joinville.

Quanto ao gênero, a razão entre homens e mulheres acometidos na LLA foi de 1,1: 1, com 9 homens e 8 mulheres. Na LMA a razão também foi de 1,1: 1 com 31 homens e 29 mulheres. O paciente com leucemia bifenotípica era do sexo masculino. Na LMA a discreta predominância do sexo masculino é relatada na casuística (BITTENCOURT et al., 2008; LAMEGO et al., 2010) assim como na LLA onde há predominância do sexo masculino em todas as faixas etárias (ONCIU, 2009).

De acordo com as profissões foram identificados 22 (28,2%) pacientes com ocupações profissionais consideradas de risco para LA. Desses, 20 (25,6%) eram agricultores, 1 (1,3%) sapateiro e 1(1,3%) mecânico. Como pode ser observado, dos pacientes que exerciam profissões de risco, a maioria eram agricultores (25,6%), essa incidência é semelhante a encontrada em um estudo realizado por Bittencourt e colaboradores (2008) em Porto Alegre.

Quando a possibilidade de predisposição genética foi analisada, pode-se observar que 15 (25,0%) dos pacientes portadores de LMA tinham histórico de câncer (CA) na família de diversos tipos (abdômen, cérebro, colon, estômago, fígado, garganta, gástrico, leucemia, mama, pele, pescoço, pulmões, próstrata e reto). Alguns pacientes tiveram mais de um tipo de CA na família e 3 pacientes tiveram histórico familiar de leucemias. Em relação aos portadores de LLA apenas 3 (16,7%) tiveram história de câncer na família, 1 caso de CA de fígado, 1 caso de leucemia e 1 caso com 4 tipos de CA (estômago, pâncreas, bexiga, pele).

Os principais sinais e sintomas apresentados pelos pacientes durante a admissão no HU-UFSC estão descritos na Tabela 3. De modo geral, as leucemias agudas mielóides e linfóides apresentam sintomatologia clínica semelhante ao diagnóstico. Pode-se observar que as queixas mais comuns foram anorexia, fadiga, palidez, dores pelo corpo e febre. Os sinais e sintomas hemorrágicos como epistaxe e gengivorragia foram relatados na maioria dos pacientes com LMA. Linfonomegalia e hepatoesplenomegalia também foram encontrados associados a LLA.

Tabela 3 - Principais sinais e sintomas dos pacientes com LA na admissão no HU-UFSC no período de 2006 a 2010.

SINAIS E SINTOMAS	LMA		LLA	
	N	%	N	%
Anorexia	18	30,0	4	23,5
Cefaléia	4	6,6	3	17,6
Diarréia	2	3,3	0	0
Dispnéia	8	13,3	2	11,8
Dores pelo corpo	12	20,0	4	23,5
Epistaxe	11	18,3	0	0
Equimoses	11	18,3	4	23,5
Fadiga	42	70,0	9	52,9
Febre	12	20,0	10	58,8
Gengivorragia	10	16,6	0	0
Hematêmese	2	3,3	0	0
Hematomas	3	5,0	1	5,9
Hemoptise	3	5,0	0	0
Hepatoesplenomegalia	0	0	2	11,8
Inapetência	2	3,3	2	11,8
Infecções de repetição	3	5,0	1	5,9
Linfonodomegalia	0	0	4	23,5
Metrorragia	5	8,3	0	0
Palidez	10	16,6	3	17,6
Petéquias	8	13,3	1	5,9
Sangramentos	2	3,3	4	23,5
Sangramento anal	2	3,3	0	0
Sudorese	4	6,6	2	11,8
Vômitos	3	5,0	4	23,5

A maioria dos pacientes apresentou sinais e sintomas na admissão variados, inespecíficos e relacionados a citopenia, semelhantes aos relatados na literatura. Os pacientes com leucemias agudas apresentam sintomas relacionados a insuficiência da hematopoiese

normal (anemia, leucopenia e/ou leucocitose e trombocitopenia) e não específicos como: perda de peso, fadiga, febre, suores noturnos, falta de ar, infecções secundárias a neutropenia, hemorragias, hematomas e insuficiências respiratórias. O envolvimento do Sistema Nervoso Central pode levar a alteração do estado neurológico e déficits neurológicos. A proliferação de blastos leucêmicos pode causar dores nos ossos. Esplenomegalia e linfadenopatia na cabeça e pescoço são mais comuns na LLA (ONCIU, 2009; NARAYANAN & SHAMI, 2012).

Em relação aos subtipos de leucemias agudas, os dados foram coletados dos prontuários pela classificação FAB e convertidos para a classificação da OMS (2008) (Tabela 4). Na LMA o subtipo mais freqüente foi a leucemia promielocítica aguda (LPA) com 19 (31,6%) casos, proporção acima da encontrada em outros estudos brasileiros de Campinas (PAGNANO et al., 2000), com 21,8% e Piauí (REGO et al., 2003) com 7,8%. A leucemia mielóide aguda sem maturação apresentou o segundo maior número de casos com 20%, semelhante ao estudo de Campinas com 20,1% e abaixo do número encontrado nos estudos de Porto Alegre (BITTENCOURT et al., 2008) com 28,2% e Piauí com 32,8% (REGO et al., 2003).

Tabela 4 - Distribuição de casos por subtipo de LMA, no período de 2006 a 2010.

SUBTIPO DE LMA (OMS 2008)	N	%
Minimamente Diferenciada	3	5,0
Sem Maturação	12	20,0
Com maturação	7	11,7
Leucemia Promielocítica Aguda	19	31,6
Leucemia Mielomonocítica Aguda	4	6,7
Leucemia Monoblástica e Monocítica Aguda	6	10,0
Eritroleucemia	2	3,3
LMA com Displasia de Múltiplas Linhagens	3	5,0
Sem Definição	4	6,7
TOTAL	60	100%

As síndromes mielodisplásicas (SMD) representam um grupo heterogêneo de doenças hematológicas caracterizadas por hematopoese ineficaz e risco aumentado de evolução para leucemia mieloide aguda. Na SMD uma ou mais linhagens são displásicas, enquanto na LMA

há geralmente bloqueio de diferenciação restrito a uma linhagem hematopoiética. A OMS (2008) reconhece a leucemia mielóide aguda com displasia de múltiplas linhagens quando no mínimo duas linhagens celulares são displásicas, presença de alteração citogenética relacionada ou ainda que evolua a partir de um quadro de SMD ou doença mieloproliferativa (SWERDLOW et al.,2008). Dos 3 casos de LMA com displasia de múltiplas linhagens, 1 caso era LMA secundária a SMD e 2 casos não havia informações nos prontuários.

As leucemias linfóides agudas também foram reavaliadas em relação a classificação OMS (2008) (Tabela 5).

Tabela 5 - Distribuição de casos por subtipo de LLA, no período de 2006 a 2010.

SUBTIPO DE LLA (OMS 2008)					
LLA B	N	%	LLA T	N	%
Pró-B	2	11,8	Pró-T	2	11,8
B Comum	10	59,0	Pré-T	0	0
Pré-B	1	5,8	Cortical-T	1	5,8
			Medular-T	1	5,8
TOTAL	13	76,6	TOTAL	4	23,4

A análise imunofenotípica demonstrou que a LLA B comum foi o subtipo mais freqüente com 10 (59,0%) casos. A LLA T teve 4 (23,4%) casos, sendo o subtipo pró-T com maior número de casos (11,8%). Esses dados são semelhantes aos valores encontrados na literatura, onde as LLA dos subtipos pró-B e pré-B representam 10% dos casos de LLA em adultos (FALCÃO et al., 2002). A LLA B comum representa 50% dos casos (FARIAS & CASTRO, 2004) e a LLA de fenótipo T está presente em 25% dos adultos (FALCÃO et al., 2002).

A LLA-B geralmente está associada a um prognóstico melhor em relação à LLA-T (FARIAS & CASTRO, 2004). Na LLA T, parece haver um prognóstico significativo dependendo do nível de maturidade da linhagem (HOELZER et al., 2009).

Uma vez que haja a suspeita clínica de LA, métodos diagnósticos devem ser rapidamente instituídos. Nas leucemias agudas, as alterações hematológicas são conseqüentes à infiltração medular (Tabela 6). Inicialmente, um dos exames mais importantes é o

hemograma que na maioria dos casos, pode mostrar anemia com níveis de hemoglobina inferiores a 10g/dl e plaquetopenia com contagem de plaquetas inferior a 100.000 células/mm³. A contagem de leucócitos está ocasionalmente muito alta, mas frequentemente normal ou diminuída. Os blastos são raros ou ausentes em pacientes leucopênicos, mas em casos de leucocitose podem ser numerosos (BAIN, 2003). A classificação da OMS (2008) estabelece como diagnóstico de LMA a infiltração da medula óssea por $\geq 20\%$ de mieloblastos, e na LLA medula óssea hiperclular com $\geq 25\%$ de linfoblastos (SWERDLOW et al., 2008). Outra anormalidade laboratorial inclui concentrações elevadas de lactato desidrogenase relacionada a carga tumoral e grau de lise tumoral (ONCIU, 2009; NARAYANAN & SHAMI, 2012).

Tabela 6 - Exames laboratoriais dos pacientes com LA ao diagnóstico no HU-UFSC no período de 2006 a 2010.

EXAMES LABORATORIAIS	LMA □ Mediana (variação)	LLA ■ Mediana (variação)	Valores de Referência
Leucócitos/mm³	4.925 (300 - 201.170)	8.870 (650 - 110.970)	3800 a 11.000/mm ³
Hemoglobina g/dl	8,0 (5,2 - 13,8)	7,0 (5,8-11,3)	Fem. 12 a 16 g\dl Masc. 13 a 18 g\dl
Plaquetas /mm³	30.000 (4.000 - 648.000)	30.000 (11.000-250.000)	150.000 a 440.000\mm ³
% de Blastos (SP)	28,5 (2 - 97)	62 (11-89)	---
% de Blastos (MO)	54,1 (1 - 94)	77,5 (29-100)	---
LDH (U/L)	355,5 (147 -3.131)	495,5 (137 -5.026)	100 a 190 U/L

Nota: □ Aplicou-se o Teste de Kolmogorov-Smirnov ($n \geq 50$);

■ Aplicou-se o Teste de Shapiro-Wilk ($n \leq 50$)

No momento do diagnóstico (Tabela 6) pode-se observar que dos casos analisados, houve uma variação elevada no número de leucócitos das LA e no percentual de blastos no sangue periférico (SP) e na medula óssea (MO). A anemia estava presente em todos os casos de LLA com mediana de hemoglobina de 7,0 g/dl e em 59 (98,3%) casos de LMA com mediana de 8 g/dl, assim como a plaquetopenia em 15 (88,2%) casos de LLA e em 55 (90,2%) casos de LMA com mediana de 30.000 plaquetas/mm³ em ambas as leucemias agudas. A lactato desidrogenase (LDH) estava elevada em 13 (76,5%) dos casos na LLA e 38 (63,3%) casos de LMA ao diagnóstico.

Por constituírem um grupo heterogêneo de doenças, as leucemias agudas diferem, não só, quanto à etiologia e patogênese, mas também, quanto ao prognóstico e resposta ao tratamento (PUI & EVANS, 1998; BAIN, 2003). Atualmente, a idade do paciente e a citogenética, no momento do diagnóstico, são considerados os dois principais fatores para avaliação do prognóstico (FRÖHLING et al., 2006). Outros fatores importantes incluem: leucemia relacionada à terapia ou desordens hematológicas antecedentes; elevada carga tumoral ao diagnóstico, conforme determinação pela contagem de leucócitos e pelos níveis de lactato desidrogenase (LDH) e comorbidades associadas (BASSAN et al., 2004; SHIPLEY & BUTERA, 2009; STONE, 2009). Neste trabalho, os fatores prognósticos analisados para a LMA encontram-se na Tabela 7.

Tabela 7 - Fatores prognósticos dos pacientes com LMA durante a admissão no HU-UFSC entre 2006 a 2010.

LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA (n =60)		
Fator	Favorável	Desfavorável
Idade (anos)	< 60 anos n = 40 (66,7%)	≥ 60 anos n = 20 (33,3%)
Origem	LMA de novo n = 51 (85,0)	Secundária n = 9 (15,0%)
Subtipo de LMA (OMS 2008)	Com maturação, LPA n = 26 (43,3%)	Outros subtipos de LMA* n = 30 (50,0%)
Leucócitos (mil/mm³)	< 20.000/mm ³ n = 42 (70,0 %)	> 100.000/mm ³ n = 4 (6,7 %)
Citogenética	Presença da t (15;17)(q22;q12) n = 12 (20,0%)	---

Fonte: Adaptado de ARELLANO et al., 2011; GANZEL & ROWE, 2011; SMITH, HILLS & GRIMWADE, 2011).

* Nota - outros subtipos de LMA de acordo com Tabela 4.

Em relação a idade no momento do diagnóstico observamos que 40 (66,7%) pacientes apresentavam-se com menos de 60 anos, e 20 (33,3%) tinham idade maior ou igual a 60 anos. A mediana da idade encontrada na LMA (exceto a LPA) foi de 58,5 anos com uma variação de 15 a 89 anos. A distribuição dos subtipos de LMA por grupos etários foi semelhante à literatura nacional (RIBEIRO & REGO, 2006). A mediana da idade na LPA foi de 35 anos (variação de 15 a 65 anos) semelhante a um estudo realizado em Ribeirão Preto com mediana da idade de 31 anos na LPA (SANTOS et al., 2004).

A incidência da LMA aumenta exponencialmente a partir dos 55 anos, ao contrário da LPA que diminui depois dos 60 anos e atinge um platô em adultos jovens. Mais de 90% dos casos de LPA são diagnosticados dos 15 aos 60 anos (DESCHLER & LUBBERT, 2006; RIBEIRO & REGO, 2006).

Em geral, pacientes idosos estão associados a um prognóstico desfavorável para LMA. Os pacientes com idade superior a 60 anos, quando comparados aos com idade inferior a essa, têm menores taxas de resposta à primeira indução do tratamento, maiores índices de mortalidade, menor sobrevida livre de doença e menor sobrevida global. Além disso, os pacientes mais idosos tendem a ter mais comorbidades (ROBAK, 2004; STONE, 2009), alta frequência de alterações citogenéticas desfavoráveis e níveis significativos de proteína de resistência a múltiplas drogas (STONE, 2009; SMITH, HILLS & GRIMWADE, 2011).

Foi realizada a avaliação da doença como LMA “de novo” ou secundária. Constatou-se que se tratava de LMA “de novo” em 51 (85,0%) pacientes, enquanto que 9 (15,0%) casos possuíam doença secundária. Entre estes 9 casos com LMA secundária, verificou-se que 7 (11,6%) casos haviam síndromes mielodisplásicas (SM) pré-existentes, 1 caso de história de doença mieloproliferativa crônica e 1 caso de síndrome de Down. Dos casos secundários a SM, 5 (8,3%) casos eram LMA sem maturação, 1 caso de displasia de múltiplas linhagens e 1 caso de LMA sem subtipo definido. Dos casos de LMA secundária, 8 (13,3%) foram a óbito e 1 caso encontra-se em tratamento de manutenção pós transplante de medula óssea.

As LMA's secundárias a síndrome mielodisplásica, neoplasia mieloproliferativa, secundária a quimioterapia ou radioterapia tem pior prognóstico (GRIMWADE et al., 2010) e são mais frequentemente encontradas em idosos (GANZEL & ROWE, 2011). No estudo dos 9 (15,0%) pacientes com LMA secundária, 4 (6,6%) casos eram idosos (≥ 60 anos).

Na LMA, quando o número de leucócitos ultrapassa $100.000/\text{mm}^3$, a hiperleucocitose pode levar a menor taxa de remissão completa, menor sobrevida livre da doença e altas taxas de mortalidade (ARELLANO et al., 2011). A LMA com hiperleucocitose tem sido associada a aumento da mortalidade na indução causada por leucostase, onde o aumento do número de células leucêmicas no sangue periférico pode causar obstrução da microcirculação e hemorragias, como por exemplo, hemorragia intracraniana e insuficiência respiratória (TSIMBERIDOU & ESTEY, 2006). Dos 4 (6,7%) casos de hiperleucocitose ao diagnóstico, 3 casos foram a óbito e 1 caso está em remissão completa após transplante de medula óssea.

Como visto anteriormente, anormalidades cromossômicas estão presentes na LA, e sua detecção é importante para a estratificação do prognóstico. O estudo citogenético foi realizado em 22 (36,7%) pacientes, sendo que 20 (33,3%) casos apresentaram análise citogenética conclusiva e 2 (3,3%) casos foram inconclusivos. Dos resultados conclusivos, 12 (20,0%) casos foram classificados de prognóstico favorável com a presença da $t(15; 17)(q22; q12)$,

sendo todos do subtipo LPA. Em 8 (13,3 %) casos não foi observada a presença de t (15; 17) (q22; q12). Durante a consulta nos prontuários não foi encontrado nenhum caso de prognóstico desfavorável em relação a citogenética de acordo com os critérios da Tabela 1.

Na leucemia linfóide aguda os fatores prognósticos analisados foram a idade, leucometria e citogenética (Tabela 8).

Tabela 8 - Fatores prognósticos dos pacientes com LLA durante a admissão no HU-UFSC entre 2006 a 2010.

LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA (n = 17)		
Fator	Favorável	Desfavorável
Idade (anos)	< 30	> 35
	n = 8 (47,1%)	n = 8 (47,1 %)
Leucócitos (mil\ mm³)	< 30.000/mm ³	> 100.000/mm ³ (LLA T)
	n = 13 (76,5%)	n = 1 (5,9%)
		≥ 30.000/mm ³ (LLA B) n = 2 (11,7%)
Citogenética	----	t (9;22)(q34;q11)
		n = 4 (23,5%)

Fonte: Adaptado de THOMAS et al., 2002 ; STOCK, 2010; ZANICHELLI, COLTURATO & SOBRINHO, 2010; FIELDING, 2011.

Em relação a idade observamos que 8 (47,1%) casos apresentaram menos de 30 anos e 8 (47,1% %) casos tinham idade maior que 35 anos no momento do diagnóstico. A mediana encontrada foi de 33 anos (variação de 17 a 66 anos) com predomínio de adultos jovens.

A leucemia linfóide aguda é a leucemia mais comum na infância correspondendo a cerca de 80% das leucemias nessa fase. Os restantes 20% dos casos acometem adultos, apresentando maior incidência entre 25 e 37 anos (RIBERA & ORIOL, 2009). Várias características clínicas e biológicas da LLA são dependentes da idade. A LLA T é mais freqüente em adolescentes e adultos jovens (25%) do que em crianças (10% a 15%) ou idosos (RIBERA & ORIOL, 2009).

Quanto ao número de leucócitos, constatou-se que a maioria dos pacientes apresentava menos de 30.000 células/mm³ ao diagnóstico. Em relação a leucocitose de prognóstico desfavorável, dos casos analisados, 1 (5,6%) caso de hiperleucocitose com LLA T medular foi a óbito, decorrente de sepsis fúngica. Na LLA B Comum foram diagnosticados 2 casos com um número de leucócitos acima de 30.000/mm³, os dois casos foram a óbito, um deles com presença do cromossomo *Philadelphia*.

O cromossomo *Philadelphia*, resultante da t(9;22)(q34;q11) é a alteração citogenética mais comum em adultos e está relacionado a um prognóstico desfavorável. A incidência global de Ph positivo nos adultos é de aproximadamente 25% (THOMAS, 2007) e aumenta mais de 50% após os 65 anos de idade (ATFY, AZIZI & ELNAGGAR, 2011).

A análise citogenética na LLA foi realizada em 7 (41,2%) pacientes, A presença da t(9;22)(q34;q11) foi observada em 4 (23,5%) casos, sendo todos do subtipo LLA B Comum. Em 3 (17,7%) casos não foi observada a presença de t(9;22)(q34;q11). Desses 2 casos eram de LLA B Comum e 1 caso de LLA Pré B. Os demais casos de LLA não tinham informações a respeito da citogenética. Não foi encontrado nenhum caso com citogenética favorável de acordo com a Tabela 2.

Os pacientes idosos com Ph positivo tem uma evolução clínica mais agressiva e risco aumentado de comprometimento do Sistema Nervoso Central (RAVANDI, 2011). Dos 4 pacientes que apresentaram Ph positivos, todos eram adultos jovens. Desses, 3 casos realizaram transplante de medula óssea e estão em remissão completa e 1 caso foi a óbito.

Um dos fatores de prognóstico desfavorável para leucemias agudas em idosos são as comorbidades associadas (GANZEL & ROWE, 2011) e intolerância aos quimioterápicos (ESTEY, 2006; XAVIER et al., 2011). Em relação a idade, pode-se observar que 20 (33,3%) casos de LMA apresentavam idade superior a 60 anos e apenas 2 (11,1%) na LLA.

Muitos dos pacientes com leucemias agudas, a maioria idosos, apresentaram outras comorbidades associadas como diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica (Tabela 9).

Tabela 9 – Comorbidades associadas aos pacientes com leucemias agudas atendidos no HU - UFSC no período de 2006 a 2010.

COMORBIDADES ASSOCIADAS	LMA		LLA	
	N	%	N	%
CA de próstata	1	1,7	---	---
Cardiopatias	2	3,3	1	5,8
Diabetes mellitus	12	20,0	3	17,6
Doença pulmonar obstrutiva crônica	1	1,7	---	---
Fibromialgia	1	1,7	1	5,8
Hepatite C	1	1,7	---	---
Hipertensão arterial sistêmica	19	31,6	3	17,6
Hipotireoidismo	2	3,3	---	---
Insuficiência cardíaca congestiva	5	8,3	---	---
Litíase biliar	1	1,7	---	---
Obesidade de grau I	2	3,3	---	---
Pancreatite crônica	1	1,7	---	---
Síndrome de Down	1	1,7	---	---

O tratamento da LMA é agressivo e aproximadamente 60 a 70% dos pacientes com LMA atingem o estado de remissão completa após a terapia de indução (NCI, 2011). A taxa de remissão completa é definida quando o número de blastos é menor que 5% na medula óssea e há mais de 1.000 neutrófilos/mm³ ou 100.000 plaquetas/mm³ no sangue periférico (ESTEY, 2001).

Em relação a sobrevida, observou-se que a o maioria dos pacientes portadores de LMA e LLA foram a óbito. Porém muitos pacientes estão em remissão completa e realizando acompanhamento anual com exames laboratoriais. Na LMA havia 3 pacientes em quimioterapia de manutenção (Tabela 10), sendo todos do subtipo LPA.

Tabela 10 - Evolução final dos pacientes com leucemias agudas atendidos no HU - UFSC no período de 2006 a 2010.

EVOLUÇÃO FINAL DOS PACIENTES	LMA		LLA	
	N	%	N	%
Remissão Completa	17	28,3	6	35,3
Tratamento de Manutenção*	3	5,0	0	0
Óbito	40	66,7	11	64,7
TOTAL	60	100	17	100

* Nota – Tratamento de manutenção em pacientes com LMA (subtipo LPA) ou LLA.

Durante o período de coleta dos dados e análise da evolução final, dos pacientes tratados com intenção curativa, 17 (28,3) casos na LMA e 6 (35,3) casos na LLA obtiveram remissão completa.

No total, 23 (38,3%) pacientes com LMA faleceram durante a primeira internação no HU - UFSC. Desses, 10 (16,7%) casos apresentaram óbito após a terapia de indução. E os restantes 13 (21,6%) casos foi optado a terapia paliativa, devido a idade avançada e\ou comorbidades associadas. Na LLA foram registrados 4 (23,5%) óbitos durante a primeira internação, sendo todos relacionados a fase de indução do tratamento quimioterápico

Na LMA aproximadamente 30% dos pacientes apresentam sobrevida longa livre da doença. A maioria dos óbitos provém de recaídas geralmente resistentes a quimioterapia, falta de resposta à terapêutica inicial (doença refratária) ou morte na remissão decorrente da toxicidade induzida pelo tratamento. (NCI, 2011). A mortalidade relacionada ao tratamento atinge 10%, sendo os óbitos causados principalmente por infecções graves e hemorragias (KOLITZ, 2008).

Pode-se observar no estudo que as principais causas de óbito como consequência das leucemias agudas foram o choque séptico, pneumonia e sepses (Tabela 11) com evolução a falência de múltiplos órgãos. Na maioria dos prontuários faltavam informações a respeito das causas de óbito.

Tabela 11 - Principais causas de óbitos como consequência de leucemias agudas no HU - UFSC entre 2006 a 2010.

CAUSAS DE ÓBITO	LMA		LLA	
	N	%	N	%
Choque hemorrágico	1	1,6	0	0
Choque séptico	10	16,4	2	11,8
Hemorragia cerebral	3	4,9	0	0
Insuficiência cardíaca	4	6,6	0	0
Insuficiência renal aguda	4	6,6	0	0
Insuficiência respiratória aguda	8	13,1	0	0
Plaquetopenia grave	2	3,3	1	5,9
Pneumonia	4	6,6	1	5,9
Sepse (sepsis)	5	8,2	1	5,9

7. CONCLUSÃO

De acordo com a metodologia aplicada podemos concluir que:

- A maioria dos pacientes com suspeita de leucemias agudas atendidos no Serviço de Hematologia do HU - UFSC apresentaram diagnóstico de LMA com 76,9%, seguidos de LLA com 21,8% e 1 (1,3%) caso de leucemia bifenotípica.
- Em relação a porta de entrada no HU - UFSC, a maioria dos pacientes vieram encaminhados de diferentes municípios do Estado. A mesorregião do Vale do Itajaí apresentou o maior número de casos com 37,2% seguida pela mesorregião da Grande Florianópolis com 26,9%.
- Os principais sinais e sintomas dos pacientes com leucemias agudas durante a admissão no HU - UFSC foram anorexia, fadiga, palidez, dores pelo corpo e febre. Além de epistaxe e gengivorragia na LMA e linfonodomegalia e hepatoesplenomegalia na LLA.
- O subtipo de LMA mais frequente foi de LPA (31,6%) seguido pela LMA sem maturação (20,0%).
- O subtipo de LLA mais frequente foi de LLA B Comum (59,0%) seguido da LLA Pró-B e LLA Pró-T, ambas com 11,8% de casos.
- A maioria dos pacientes com LMA apresentaram fatores prognósticos favoráveis como idade menor que 60 anos (66,7%) ao diagnóstico e LMA “de novo” (85,0%);
- A mediana da idade na LMA foi de 58,5 anos e na LPA foi de 35 anos.
- Dos casos de LMA, 15% eram LMA secundária, desses 11,6% de LMA secundária a Síndrome Mielodisplásica.
- Dos 36,7% casos de LMA que apresentaram resultados da análise citogenética, 20% mostraram prognóstico favorável;
- Na LLA havia 47,1 % de casos com menos de 30 anos ao diagnóstico A mediana da idade na LLA foi de 33 anos.
- Dos 41,2% casos de LLA que apresentaram resultados da análise citogenética, 23,5% mostraram prognóstico desfavorável;

- A evolução final dos pacientes foi registrada durante o período de coleta de dados. Dos pacientes que obtiveram a remissão completa, 28,3% dos casos eram LMA e 35,3% de LLA.
- Em tratamento de manutenção havia apenas 5% de casos de LMA.
- A maioria dos pacientes foi a óbito com 64,7% na LLA e 67,7% na LMA. Desses casos, 16,7% de casos na LMA e 23,5% casos na LLA apresentaram óbito na fase de indução do tratamento quimioterápico. As principais causas de óbito foram o choque séptico, pneumonia, sepses e evolução a falência de múltiplos órgãos.

Por se tratar de um estudo retrospectivo de pesquisa em prontuários e sujeito a perda de informações, é provável que esse trabalho não reproduza a situação real da instituição. Apesar do controle feito pelo Serviço de Prontuário do Paciente (SSP), alguns prontuários foram extraviados do arquivo e muitos apresentavam falta de registros importantes, como por exemplo, os resultados de exames laboratoriais de citogenética e imunofenotipagem.

O presente estudo proporcionou um conhecimento do perfil epidemiológico dos pacientes com leucemias agudas atendidos pelo Serviço de Hematologia do HU - UFSC. Os dados obtidos nesse estudo fornecerão informações necessárias aos profissionais da saúde para a promoção do melhor atendimento aos pacientes com leucemias agudas e servirão de base para a formulação de futuras pesquisas prospectivas.

REFERÊNCIAS

ACS – American Cancer Society. **Cancer Facts and Figures 2010**. Disponível em: < <http://www.cancer.org/> >. Acesso em: 19 de maio de 2011.

ACS – American Cancer Society. **Cancer**. Disponível em: < <http://www.cancer.org/> >. Acesso em: 19 de maio de 2011.

ACS – American Cancer Society. **Leukemia- Acute Lymphocytic (Adults)**. Disponível em: < <http://www.cancer.org/> >. Acesso em: 19 de maio de 2011.

ARELLANO, M.; MIZRACHI, L.; PAN, L.; TIGHIOUART, M.; SOUZA, L.; GUO, X.; MCLEMORE, M.; LIMA, L.; SUNAY, S.; HEFFNER, L.; CHEN, Z.; CHEN, G.; LAGSTON, A.; WINTON, E.; KHOURY, H.J. Prognostic significance of leucopenia at the time of diagnosis in acute myeloid leukemia. **Clin Lymphoma Myeloma and Leuk**. v. 11, n. 5, p. 427-432, 2011.

APPELBAUM, F. R.; GUNDACKER, H.; HEAD, D. R.; SLOVAK, M.L.; WILLMAN, C. L.; GODWIN, J. E.; ANDERSON, J. E.; PETERSDORF, S. H. Age and acute myeloid leukemia. **Blood**, v.107,p.3481-5, 2006.

ATFY, M.; AL AZIZI, N.M.; ELNAGGAR, A.M. Incidence of Philadelphia-chromosome in acute myelogenous leukemia and biphenotypic acute leukemia patients: And its role in their outcome. **Leukemia Res**, v.35, p.1339-44, 2011

AVIVI, I, ROWE, J. M. Prognostic factors in acute myeloid leukemia. **Curr Opin in Hematol**, v.12, n.1, p. 62-67, 2005.

BAIN, B.J. **Diagnóstico em Leucemias**. 2. Ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2003.

BASSAN, R.; GATTA, G.; TONDINI, C.; WILLEMZE, R. Adult acute lymphoblastic leukaemia. **Crit Rev Oncol Hematol**, v.50, n.3, p.223-61, 2004.

BASSAN, R.; HOELZER, D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. **J. Clin Oncol**, v. 29, n.5, p.532-43, 2010.

BIENZ, M.; LUDWIG, M.; LEIBUNDGUT, E. O.; MUELLER, B. U.; RATSCHILLER, D.; SOLENTHALER, M.; FEY, M.F.; PABST, T. Risk assessment in patients with acute myeloid leukemia and a normal karyotype. **Clin Cancer Res**, v.11, n.4, p.1416-24, 2005.

BITTENCOURT, R.I.; FERNANDES, F.B.; PAZ, A.A.; FOGLIATTO, L.; ASTIGARRAGA, C.C.; FRIEDERICH, J.R.; LEUGHEUR, D.S.; SILLA, L.M.R. Leucemia mielóide aguda: o olhar dos anos 2000 no Serviço de Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – RS. **Revista Bras. Hematol. Hemoter.**, v.30, n.3, 2008.

BRASIL. **Ministério da Saúde**. Portaria GM/MS nº 2.439, de 8 de dezembro de 2005. Instituir a Política Nacional de Atenção Oncológica: Promoção, Prevenção, Diagnóstico, Tratamento, Reabilitação e Cuidados Paliativos, a ser implantada em todas as unidades

federadas, respeitadas as competências das três esferas de gestão. Disponível em: < <http://www.saude.mg.gov.br> >. Acesso em: 20 de junho de 2011.

BRASIL. **Ministério da Saúde**. Portaria SAS/MS nº 741, de 19 de dezembro de 2005. Definir as Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia, os Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) e os Centros de Referência de Alta Complexidade em Oncologia e suas aptidões e qualidades. Disponível em: < <http://www.saude.mg.gov.br>>. Acesso em: 20 de junho de 2011.

BURNETT, A; WETZLER, M; LOWENBERG, B. Therapeutic advances in acute myeloid leukemia. **J. Clin. Oncol**, v.29, n.5, p.487-94, 2011.

CAVALCANTE, N.J.F. Infecção em pacientes imunologicamente comprometidos. In: **Infecção hospitalar e suas interfaces na área de saúde**. São Paulo: Atheneu, 2001, cap.29, p.670-681.

CHANDRASEKAR, P.H. Empirical antifungal therapy for persistent fever in patients with neutropenia. **Clin Infect Dis**, v.32, p.1320, 2001.

COREY, L.; BOECKH, M. Voriconazole as empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. **N. Engl. J. Med.**, v.346, n.4, p.221-224, 2002.

DESCHLER, B.; LUBBERT, M. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. **Cancer**, v.107, n.9, p. 2099-2107, 2006.

DOUER, D. The epidemiology of acute promyelocytic leukaemia. **Best Pract Res Clin Haematol**, v. 16, n. 3, p. 357-67, 2003.

ECKER, C.S.; LAGHI, F.V.I; SHINZATO, F.I.; SHINZATO, L.M.I.; COSTA NETO, J.B.I. Leucemia linfóide aguda: a importância do laboratório de líquido para o sucesso do tratamento. **Rev. Bras. Anal. Clin**, v.41, n.3, p.201-203, 2009.

EMERENCIANO, M.; BOSSA, Y.; ZANROSSO, C.W.; ALENCAR, D.M.; CAMPOS, M.M; DOBBIN,J.; CARRIÇO, K.; OLIVEIRA, M.S. Frequência de imunofenótipos aberrantes em leucemias agudas. **Rev. Bras. Canc.**, v.50, n.3, p.183-189, 2004.

ESPARZA, S.; SAKAMOTO, K. Topics in pediatric leukemia: acute lymphoblastic leukemia. **Med Gen Med**, v.7, n.1, p. 23, Mar. 2005.

ESTEY, E.H. Therapeutic Options For Acute Myelogenous Leukemia. **Cancer**. v.92, n.5, p. 1059-1073, 2001.

ESTEY , E.H. General approach to, and perspectives on clinical research in, older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. **Semin Hematology**, v.43, n. 2, p. 89-95, 2006.

FALCÃO, R.P. et al. Leucemia linfóide aguda em adultos e crianças: características morfológicas e imunofenotípicas. **Ser Monogr Esc Bras Hemat**, v 9, p25-35, 2002.

FALINI, B.; NICOLETTI, I.; MARTELLI, M. F.; MECUCCI, C. Acute myeloid leukemia carrying cytoplasmic/mutated nucleophosmin (NPMc+ AML): biologic and clinical features. **Blood**, v.109, n.3, p.874-85, 2007.

FARIAS, M.G.; CASTRO, S.M. Diagnóstico laboratorial das leucemias linfóides agudas. **J Bras Patol Med Lab**, v. 40, n.2, p. 91-8, 2004.

FELSHER, D.W. Reversibility of oncogene-induced cancer. **Curr Opin Genet Dev**, v.14, n.1, p. 37-42, 2004.

FERRARA, F. Unanswered questions in acute myeloid leukaemia. **Lancet Oncol** , v.5,n.7, p.443-450, 2004.

FETT-CONTE, A.C.; VENDRAME-GOLONI, C.B.; HOMSI, C.M.; BORIM, L.N.B.; ZOLA, P.A.; RICCI, O. O. Estudo cromossômico no sangue periférico de pacientes com diferentes tipos de leucemia do Hospital de Base, São José do Rio Preto-SP. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v.22, n.3, p.374-86, 2000.

FIELDING, A.K. Current Therapeutic Strategies in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. **Hematology\Oncol Clinics Of North America**, v.25, n.6, p.1255-1279, 2011.

FRANKS, L.M.; TEICH, N.M. Introduction to the cellular and molecular biology of cancer. In *What is cancer?* FRANKS, L.M. (ed), p 1-20 and **Epidemiology of cancer**, KEY et al (ed), p 34-59, Oxford University Press Inc., New York, 1998.

FREIFELD, A.G.; BOW, E.J.; SEPKOWITZ, K.A.; BOECKH, M.J.; ITO, J.I.; MULLEN, C.A.; RAAD, I.I.; ROLSTON, K.V.; YOUNG, J.H.; WINGARD, J.R. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. **Clin. Infect. Dis**, v.52, n.4, p. e56–e93, 2011.

FUTREAL, A.P., COIN, L., MARSHALL, M.; DOWN, T.; HUBBARD, T.; WOOSTER, R.; RAHMAN, N.; STRATTON, M.R. A census of human cancer genes. **Nat. Rev. Cancer**, v. 4, p. 177-182, 2004.

GANZEL,C.; ROWE, J.M. Prognostics Factors in Adult Acute Leukemia. **Hematology\Oncol Clinics of North America**, v. 25, n. 6, p.1163-1187, 2011.

GRIMWADE, D.; HILLS, R.K.; MOORMAN, A.V.; WALKER, H.; CHATTERS, S.; GOLDSTONE, A.H.; WHEATLEY, K.; HARRISON, C.J.; BURNETT, A.K. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. **Blood**, v.116, n. 3, p. 354-365, 2010.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R.A. The hallmarks of cancer. **Cell**, v. 100, p.57-70, 2000.

HRUSAK, O., MACDONALD, A.P. Antigen expression patterns reflecting genotype of acute leukemias. **Leukemia**, v.16, p.1233-58, 2002.

HOELZER, D.; THIEL, E.; ARNOLD, R. et al. Successful subtype oriented treatment strategies in adult T-ALL; results of 744 patients treated in three consecutive GMALL studies. **Blood**, v.21, p.114:324, 2009.

INCA – Instituto nacional do Câncer. **A situação do câncer no Brasil/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde**. Rio de Janeiro: INCA, 2006.

INCA – Instituto Nacional de Câncer. **Estimativas 2012: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2012.

KEVLES, D.J. A busca do impopular: uma história de coragem, vírus e câncer. **Histórias esquecidas da ciência**. Editora: Paz e Terra, 1997.

KOLITZ, J. E. Acute leukemias in adults. **Dis Mon**, v.54, n.4, p.226-41, 2008.

LAMEGO, R.M.; CLEMENTINO, N.C.D.; COSTA, A.L.B.; OLIVEIRAA, M.J.M.; BITTENCOURT, H. Transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas em leucemias agudas: a experiência de dez anos do Hospital das Clínicas da UFMG. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**, v.32, n.2, p.108-115, 2010.

LICÍNIO, M.A.; SILVA, M.C.S. Análise da associação das mutações no gene FLT3 com outros fatores prognósticos em pacientes com diagnóstico de leucemia aguda. **Dissertação de Mestrado**. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, 2011.

LIESNER, R.J.; GOLDSTONE, A. H. ABC of clinical haematology: the acute leukemias. **Br J Haematol**, n. 314, p. 733-36, 1997.

LOWENBERG, B. Prognostic factors in acute myeloid leukaemia. **Best Pract Res Clin Haematol**, v.14, n. 1, p. 65-75, 2001.

LOWENBERG, B.; VELLENGA, E.; VAN PUTTEN, W.; SCHOUTEN, H. C.; GRAUX, C.; FERRANT, A.; SONNEVELD, P.; BIEMOND, B.J.; GRATWOHL, A.; DE GREEF, G.E.; VERDONCK, L.F.; SCHAAFSMA, M.R.; GREGOR, M.; THEOBALD, M.; SCHANZ, U. Cytarabine dose for acute myeloid leukemia. **Engl. J. Med.**, v.364, n.11, p. 1027-36, 2011.

MARTINS, S.L.R.; FALCÃO, R.P. A importância da imunofenotipagem na Leucemia Mielóide Aguda. **Rev. Assoc. Med. Bras**. v.46, n.1,p.57-62, 2000.

MICALLEF, I.N.; ROHATINER, A.Z.; CARTER, M.; BOYLE, M.; SLATER, S.; AMESS, J.A. Long-term outcome of patients surviving for more than ten years following treatment for acute leukaemia. **Br. J. Haematol**. v. 113, n.2, p. 443-45, 2001.

MILLIGAN, D.W.; GRIMWADE, D.; CULLIS, J.O.; BOND, L.; SWIRSKY, D.; CRADDOCK, C. Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults. **Br. J. Haematol.** v135, n.4, p.450-474, 2006.

MROZEK, K., MARCUCCI, G.; PASCHKA, P.; WHITMAN, S.P.; BLOOMFIELD, C.D. Clinical relevance of mutations and geneexpression changes in adult acute myeloid leukemia with normal cytogenetics: are we ready for a prognostically prioritized molecular classification? **Blood**,v.109, n.2, p. 431-448, 2007.

NARAYANA, S.; SHAMI, P.J. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. **Crit Rev in Oncol/Hematology**, v. 81, p.94-102, 2012.

NCI - Nacional Cancer Institute. **Adult Acute Myeloid Leukemia**. Disponível em: < <http://www.cancer.gov/> >. Acesso em: 8 de junho de 2011.

OELSCHLAEGEL, U.; MOHR,B.; SHAICH, M.; KROSCHINSKY, F.; ILLMER, T.; EHNINGER, G.; THIEDE, C. HLA-DR Patients Without Acute Promyelocytic Leukemia Show Distinct Immunophenotypic, Genetic, Molecular, and Cytomorphologic Characteristics compared to Acute Promyelocytic Leukemia. **Citometry. Part. B: Clinical Citometry**, v.76, n.5, p. 321-27, 2009.

OLIVEIRA, B.M.; DINIZ, M. S.; VIANA, M. B. Leucemias agudas na infância. **Rev Med**, v. 14, n. 1, p. S33-S39, 2004.

ONCIU, M. Acute Lymphoblastic Leukemia. **Hematol Oncol Clin N Am**, v.23, p.655-674, 2009.

PAGNANO, K.B.B.; TRAINA, F.; TAKAHASHI, T.; OLIVEIRA, G.B.; ROSSINI, M.S.; LORAND-METZE, I.; VIGORITO, A.C.; MIRANDA, E.C.M.; SOUZA, C.A. Conventional chemotherapy for acute myeloid leukemia: a Brazilian experience Sao Paulo, **Med J/Rev Paul Med**, v.118, n.6, p.173-8, 2000.

PELLOSO, L.A.F. Cariótipo em leucemia mielóide aguda: importância e tipo de alteração em 30 pacientes ao diagnóstico. **Rev Assoc Med Bras**, v. 49, n.2, p. 150-5, 2003.

PIETERS, R.; HUNGER, S.P.; BOOS, J.; RIZZARI, C.; SILVERMAN, L.; BARUCHEL, A.; GOEKBUGET, N.; SCHRAPPE, M.; PUI, C.H. L-asparaginase treatment in acute lymphoblastic leukemia: a focus on Erwinia asparaginase. **Cancer**, v.117, n.2, p.238-49, 2011.

PUC CETTI, E.; RUTHARDT, M. Acute promyelocytic leukemia: PML/RARa and the leukemic stem cell. **Leukemia**, v. 18, p. 1169–1175, 2004.

PUI, C.H.; ROBSON, L.; LOOK, A.T. Acute Lymphoblastic Leukaemia. **The Lancet**, v.371, p. 1030-43, 2008.

PUI, C.H.; EVANS, W.E. Acute lymphoblastic leukemia. **N Engl J Med**, v.354, n.9, p.605-615, 1998.

QUIXABEIRA, V.B.L.; SADDI, V. A. S. A importância da imunofenotipagem e da citogenética no diagnóstico das leucemias: uma revisão da literatura. **Rev. Bras. Anal. Clin**, v.40, n.3, p.199-202, 2008.

RAVANDI, F. Managing Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: Role of Tyrosine Kinase Inhibitors. **Clin Lymphoma Myeloma and Leuk**, v. 11, n. 2, p.198-203, 2011.

REGO, M.F.N.; PINHEIRO, G.S.; METZE, K.; LORAND-METZE, I. Acute leukemias in Piauí: comparison with features observed in other regions of Brazil. **Braz J Med Biol Res**, v.36, n.3, p.331-37, 2003.

RIBEIRO, R.C.; REGO, E. Management of APL in developing countries: epidemiology, challenges and opportunities for international collaboration. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**, p.162-168, 2006.

RIBERA, J.M.; ORIOL, A. Acute Lymphoblastic Leukemia in Adolescents and Young Adults. **Hematol Oncol Clin N Am**, v.23, p.1033-1042, 2009.

ROBAK, T. Acute Lymphoblastic leukaemia in elderly patients: biological characteristics and therapeutic approaches. **Drugs Aging**, v. 21, n. 12, p.779-791, 2004

RODRIGUES, J.S.; FERREIRA, N.M. Caracterização do Perfil Epidemiológico do Câncer em uma Cidade do Interior Paulista: conhecer para intervir. **Rev. Bras. Cancer**, v.56, n.4, p. 431-441, 2010.

SANTOS, F.L.S.; DORE, A.I.; LIMA, A. S.G.; GARCIA, A.B.; ZAGO, M.A.; RIZZATTI, E.G.; ELIAS, J.; FALCÃO, R.P.; REGO, E.M. Características Hematológicas e Perfil de Expressão de Antígenos Mielóides de Pacientes com Leucemia Promielocítica Aguda. Análise de Fatores Prognósticos para o Desenvolvimento da Síndrome do Ácido Retinóico. **Rev Assoc Med Bras**, v.50, n.3, p.206-92, 2004.

SANZ, M.A.; LO-COCO, F. Modern approaches to treating acute promyelocytic leukemia. **J. Clin. Oncol**, v.29, n.5, p.495-503, p.495-503, 2011.

SHIPLEY, J.L.; BUTERA, J.N. Acute myelogenous leukemia. **Exp. Hematol**, v.37, n.6, p.649-58, 2009.

SMITH, M. L.; HILLS, R. K.; GRIMWADE, D. Independent prognostic variables in acute myeloid leukaemia. **Blood Rev**, v.25, n.1, p.39-51, 2011.

STOCK, W. Controversies in treatment of AML: case-based discussion. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**, p. 185-191, 2006.

STOCK, W. Adolescents and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**, p. 21-9, 2010.

STONE, R. M. Prognostic factors in AML in relation to (ab) normal karyotype. **Best Pract Res Clin Haematol**, v.22, p.523-8, 2009.

STONE, R. M.; O'DONEL, M. R., SEKERES, M. A. Acute myeloid leukemia. **Hematology**, v.2004, p. 98-132, 2004.

SOVERINI, S.; VITALE, A.; POERIO, A.; GNANI, A.; COLAROSSO, S.; IACOBUCCI, I.; CIMINO, G.; ELIA, L.; LONETTI, A.; VIGNETTI, M.; PAOLINI, S.; MELONI, G.; MAIO, V.; PAPAYANNIDIS, C.; AMABILE, M.; GUARINI, A.; BACCARANI, M.; MARTINELLI, G. Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia patients already harbor BCR-ABL kinase domain mutations at low levels at the time of diagnosis. **Haematol**. v.96, n.4, p. 552-557, 2011.

SWERDLOW, S. H.; CAMPO, E.; HARRIS, N. L.; JAFFE, E. S.; PILERI, S. A.; STEIN, H.; THIELE, J.; VARDIMAN, J. W. **WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues**. 4 ed. Geneva: WHO Press, 2008.

TALLMAN, M.S. Relevance of pathologic classifications and diagnosis of acute myeloid leukemia to clinical trials and clinical practice. **Cancer Treat Res**, n. 121, p. 45-67, 2004.

TALLMAN, M. S.; ALTMAN, J. K. How I treat acute promyelocytic leukemia. **Blood**, Washington, v. 114, n. 25, p. 5126-5135, 2009.

THOMAS, D.A. Philadelphia Chromosome – Positive Acute Lymphocytic Leukemia: A New Era of Challenges. **Amer Soc of Hematology Educ Progr Book**, v 2007, n. 1, p.435-443, 2007.

THOMAS, X.; LE, Q.H.; DANAILA, C.; LHERITIER, V.; MARTINE, F. Bone marrow biopsy in adult acute lymphoblastic leukemia: morphological characteristics and contribution to the study of prognostic factors. **Leukemia Res**, v. 26, ed. 10, p.909-918, 2002.

TRELEAVEN, J.; CULLIS, J.O.; MAYNARD, R.; BISHOP, E.; AINSWORTH-SMITH, I.; ROQUES, A. BCSH British Committee for Standards in Haematology: Obtaining consent for chemotherapy. **Br. J. Haematol**, v. 132, n. 5 , p. 552-59, 2005.

TSIMBERIDOU, A. M.; ESTEY, E.H. Induction mortality risk in adult acute myeloid leukemia. **Leuk Lymphoma**, v.47, n. 7, p.1199-200, 2006.

VARDIMAN, J.W.; THIELE, J.; ARBER, D.A.; BRUNNIG, R.D.; BOROWITZ, M.J.; PORWIT, A.; HARRIS, N.L.; LE BEAU, M.M.; HELLSTROM, L.E.; TEFFERI, A.; BLOOMFIELD, C.D. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. **Blood**, v. 114, n. 5, p. 937-51, 2009.

XAVIER, T.; CHELGHOU, Y.; CANNAS,, G.; ELHAMRI, M.; LABUSIERRE, H.; TIGAUD, I.; DUCASTELLE, S.; NICOLINI, F.; DUMONTET, M. Leukocytosis and circulating blasts in older adults with newly diagnosed acute myeloid leukemia: are they factors for therapeutic decision making? **Clin Lymphoma Myeloma and Leuk**, v.11, n 4., p. 342-349, 2011.

WANG, Z.Y.; CHEN,Z. Differentiation and apoptosis induction therapy in acute promyelocytic leukaemia. **Lancet Oncol**, v.1, p.101-6, 2000.

WEINBERG, R.A. **Uma célula renegada: como o câncer começa**. Rio de Janeiro: Rocco, 2000.

WHO – World Health Organization. **Cancer**. Disponível em: <<http://www.who.int/cancer/en/>>. Acesso em: 3 de maio de 2011.

WUNSCH, F.V.; MONCAU, J.E. Mortalidade por câncer no Brasil 1980-1995: padrões regionais e tendências temporais. **Rev Assoc Med Bras**, v. 48, n.3, p. 250-57, 2002.

ZANICHELLI, M.A.; COLTURATO, V.R.; SOBRINHO, J. Indicações em transplante de células-tronco hematopoéticas em pacientes adultos com leucemia linfóide aguda. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**, v. 32, n.1, p.54-60, 2010.

ZHOU, G.; ZHANG, J.; WANG, Z.; CHEN, S.; CHEN, Z. Treatment of acute promyelocytic leukaemia with all-trans retinoic acid and arsenic trioxide: a paradigm of synergistic molecular targeting therapy. **Phil. Trans. R. Soc. B**, v. 362, n. 1482, p. 959–971, 2007.

ANEXO

Anexo 1. Certificado do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos

https://sistema.cep.ufsc.br/certificado/certificado...

Certificado

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
 Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão
 Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos

CERTIFICADO Nº 2021

O Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão da Universidade Federal de Santa Catarina, instituído pela PORTARIA N.º 584/GR-20 de 04 de novembro de 1999, com base nas normas para a constituição e funcionamento do CEPSH, considerando o comitê no Regimento Interno do CEPSH, CERTIFICA que os procedimentos que envolvem seres humanos no projeto de pesquisa abaixo especificado estão de acordo com os princípios éticos estabelecidos pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

APROVADO

PROCESSO: 2021 **FR:** 426217
TÍTULO: ANÁLISE DE CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIAS AGUDAS ATENDIDOS NO HUJFSC NO PERÍODO DE 2006 A 2010
AUTOR: Marli Cláudia Santos Silva, Suellen Sant' Anna Rodrigues

FLORIANÓPOLIS, 08 de Novembro de 2011.

[Assinatura]
 Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa