

ELABORAÇÃO DE UMA BIBLIOTECA DE LÂMINAS DE PACIENTES PEDIÁTRICOS COM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA).

DEVELOPING A SLIDES LIBRARY OF PEDIATRIC PATIENTS WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA (ALL).

ELABORAÇÃO DE BIBLIOTECA DE LÂMINAS DE LLA
DEVELOPMENT OF A SLIDE LIBRARY OF ALL

ARTIGO ORIGINAL

¹Arielle Machado Ruas

¹Henrieles Pitol

²Jeanine Marie Nardin

RESUMO

As leucemias são conhecidas como doenças que apresentam anormalidades nas células progenitoras do sistema hematopoético ativo na medula óssea. A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) representa cerca de um terço das neoplasias malignas infantis, tendo um pico de incidência entre 3 a 7 anos. O objetivo deste trabalho foi elaborar uma biblioteca com 28 lâminas policarbonadas hematológicas permanentes, sendo 12 lâminas do subtipo L1, 12 do subtipo L2 e 4 lâminas da leucemia bifenotípica (M3 e L3) de pacientes pediátricos com LLA recém diagnosticados e tratados em uma instituição oncológica de Curitiba-PR. As lâminas foram preparadas conforme técnica de extensão sanguínea, coloração e fixação específicas. Através de microscopia óptica as lâminas foram avaliadas quanto alterações citoplasmáticas, nucleares e células em apoptose, sendo o diagnóstico definitivo fornecido pelos Serviços de Patologia e Análises Clínicas do hospital. Ressalta-se neste estudo, a importância da avaliação morfológica das lâminas para um diagnóstico prévio e início rápido do tratamento de quimioterapia.

¹Biomedicas formadas nas Faculdades Integradas do Brasil - UniBrasil. Rua Sargento Lafayette, 2209. Ap 301 bloco 5. CEP 82515-090. Curitiba-PR. arielleruas@gmail.com .

² Farmacêutica do setor de pesquisa clínica, do Centro de Projetos de Ensino e Pesquisa da LPCC e professora de hematologia das Faculdades Integradas do Brasil.

ABSTRACT

Leukemias are known as hematopoietic progenitors malignancies related to abnormalities at hematopoietic active progenitor cells in bone marrow. Acute lymphoblastic leukemia (ALL) represents about one third of childhood malignancies, with a peak incidence between 3-7 years. The objective of this work was develop a library with 28 permanent polycarbonate hematological slides, being 12 slides from subtype L1, 12 slides from subtype L2, and 4 slides from a biphenotypic leukemia (M3 and L3), all of them from pediatric patients with ALL newly diagnosed and treated in an oncology institution in Curitiba-PR. All slides were prepared according to blood extension, staining and fixing specific techniques. Slides were analyzed using optical microscopy, and were evaluated for cytoplasmic and nuclear changes, and presence of apoptotic cells. Definitive diagnoses were provided by the Department of Pathology and Clinical Laboratory of the hospital. This study highlights the importance of morphological evaluation of hematological slides to a previous diagnosis and rapid initiation of chemotherapy.

DESCRITORES: Leucemia, Morfologia, Linfoblástica LLA, Pediátrico.

DESCRIPTORS: Leukemia, Morphology, Lymphoblastic, ALL, Pediatric

INTRODUÇÃO

Existem hoje mais de 100 doenças que apresentam um crescimento anormal e descontrolado de células e com capacidade de disseminar-se por outras partes do organismo, tais doenças são conhecidas como câncer. Essas células possuem a capacidade de multiplicar-se rapidamente com tendência de serem agressivas e possuírem características semelhantes ao tecido onde se encontram. ^(1, 2).

¹Biomedicas formadas nas Faculdades Integradas do Brasil - UniBrasil. Rua Sargento Lafayette, 2209. Ap 301 bloco 5. CEP 82515-090. Curitiba-PR. arielleruas@gmail.com .

² Farmacêutica do setor de pesquisa clínica, do Centro de Projetos de Ensino e Pesquisa da LPCC e professora de hematologia das Faculdades Integradas do Brasil.

Cadernos da Escola de Saúde

A incidência de câncer em crianças e adolescentes ou adultos jovens é relativamente baixa, **menos de 1 em 600 crianças** desenvolvem algum tipo de doença de caráter maligno antes dos 15 anos. Os padrões desse tipo de doenças entre adultos e crianças, diferem completamente, desde o local onde aparecem até as características histológicas observadas. As neoplasias infantis apresentam menores períodos de latência, crescem rapidamente, são invasivas, contudo apresentam uma melhor resposta aos tratamentos de quimioterapia. As células presentes no tumor infantil são semelhantes aos tecidos fetais nos seus diferentes estágios de desenvolvimento, o que resulta em diversidade e transformações celulares constantes ^(3, 4).

Uma das doenças malignas de grande importância e que ainda demanda de estudos para aprimoramento do tratamento e melhora na sobrevida é a leucemia. As leucemias são conhecidas como doenças que apresentam anormalidades nas células progenitoras do sistema hematopoético na medula óssea. Tais células são progenitoras da formação de todas as células sanguíneas e tornam-se diferenciadas mediadas por fatores de crescimento até que se formem as linhagens sanguíneas maduras necessárias ao organismo. Acredita-se que na leucemia haja uma alteração genética durante algum destes processos de diferenciação que influencie também os genes do ciclo celular que controlam diferenciação, maturação e até apoptose celular. Oitenta e cinco por cento das leucemias em crianças são da forma linfoblástica aguda (LLA), 10% mielóide aguda (LMA) e 5% Mielóide Crônica (LMC). As leucemias linfóides crônicas (LLC) não se manifestam nesta faixa etária ^(2, 5).

As células sanguíneas são originadas de duas grandes linhagens, a linfóide e a mielóide. Dessa forma as leucemias podem ser classificadas de acordo com a linhagem celular afetada. As leucemias podem assim ser divididas, de uma maneira geral, como as que atingem as linhagens linfóides e as que atingem as linhagens mielóides sendo também classificáveis como agudas ou crônicas. Leucemias agudas caracterizam-se por uma proliferação de células ainda bastante jovens e são as que mais acometem crianças e adolescentes ^(5, 6).

¹ Biomedicas formadas nas Faculdades Integradas do Brasil - UniBrasil. Rua Sargento Lafayette, 2209. Ap 301 bloco 5. CEP 82515-090. Curitiba-PR. arielleruas@gmail.com .

² Farmacêutica do setor de pesquisa clínica, do Centro de Projetos de Ensino e Pesquisa da LPCC e professora de hematologia das Faculdades Integradas do Brasil.

Cadernos da Escola de Saúde

A Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) representa cerca de um terço das neoplasias malignas infantis, tendo um pico de incidência entre 3 a 7 anos, caindo após os 10 anos de idade e elevação de incidência secundária após os 40 anos. A LLA representa 75 a 80% de todos os casos, enquanto que a Leucemia Mieloide Aguda (LMA) representa de 18 a 20% dos casos de leucemias infantis. Cerca de 75.000 novos casos de LLA são diagnosticados por ano em todo mundo, sendo que surgem 3 novos casos a cada 100.000 indivíduos menores de 15 anos. A LLA precursoras de células B é a mais predominante nesta fase de vida com igual números de casos para ambos sexos. Segundo INCA a estimativa de novos casos de leucemia para 2010 no estado do Paraná foi de 650 novos casos e de 120 novos casos na capital Curitiba ^(1, 5, 7).

O objetivo principal deste trabalho foi estruturar uma biblioteca de lâminas de pacientes pediátricos com Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), e avaliar seus subtipos e as alterações morfológicas induzidas pela quimioterapia durante cada fase de tratamento de acordo com diagnóstico prévio da instituição. A elaboração de materiais de consulta desta natureza terá particular importância para a preparação de futuros profissionais da área de saúde quanto ao diagnóstico apurado de LLA.

CASUÍSTICA E MÉTODO

Este trabalho foi realizado em um hospital oncológico de Curitiba-PR e aprovado pelo CEP (Comitê de Ética em Pesquisa) local. Todos os pacientes com código internacional de doença C91.0 – Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), foram convidados e assinaram o um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aceitando participar da pesquisa. As amostras foram coletadas durante os meses de julho a outubro de 2011 a medida que foram surgindo novos casos da doença.

Foram incluídos nesse estudo todos os pacientes diagnosticados com LLA, em quimioterapia ou virgem de tratamento atendidos no período, enquanto que os pacientes que passaram pelo processo de transplante de células tronco

¹Biomedicas formadas nas Faculdades Integradas do Brasil - UniBrasil. Rua Sargento Lafayette, 2209. Ap 301 bloco 5. CEP 82515-090. Curitiba-PR. arielleruas@gmail.com .

² Farmacêutica do setor de pesquisa clínica, do Centro de Projetos de Ensino e Pesquisa da LPCC e professora de hematologia das Faculdades Integradas do Brasil.

Cadernos da Escola de Saúde

hematopoéticas, ou com diagnóstico de outras leucemias como LMA, LMC e LLC foram excluídos desse grupo.

As alíquotas de sangue total utilizadas no estudo foram obtidas durante as coletas de rotina realizadas para o diagnóstico e acompanhamento do tratamento da doença dos pacientes incluídos no estudo. Alíquotas de 1,0 mL, coletadas em tubo contendo anticoagulante EDTA, foram utilizadas para o preparo de extensões sanguíneas em lâminas policarbonadas, para posterior coloração e fixação.

As extensões sanguíneas foram previamente fixada em metanol por 5 minutos, a seguir coradas com os reagentes de May- Grünwald (Newprov) e Giemsa (Laborclin) conforme indicação dos fabricantes. Sobre cada extensão sanguínea foi colocado número de gotas do corante de May-Grunwald suficiente para cobrir toda a lâmina, por um período de quatro minutos. Sem desprezar o corante colocado sobre a lâmina foi acrescentado igual número de gotas de água por mais um minuto. Em seguida foi desprezada a solução e, sem lavar a lâmina, foi acrescentado sobre a mesma a solução recém diluída do corante de Giemsa, (uma gota de corante para cada mililitro de água). Após vinte minutos a solução foi dispensada e a lâmina lavada em água. As lâminas foram secas naturalmente em temperatura ambiente (8,9).

As lâminas coradas e secas, estas foram mergulhadas em xilol durante 5 minutos. Para finalizar o processo de confecção das lâminas permanentes foram utilizados lamínula e a resina Entelan (Merck). Foi adicionado sobre a lamínula 120 microlitros de Entelan. Assim que a resina secou foi retirado o excesso dos bordos e a lâmina foi seca em temperatura ambiente. As lâminas foram preparadas em duplicatas.

Uma vez as lâminas montadas as mesmas foram avaliadas por microscopia óptica (MODEL L2000A) e classificadas conforme a classificação Francês-Americano-Britânico (FAB). As lâminas foram avaliadas quanto as alterações citoplasmáticas, alterações nucleares, células em apoptose e células em mitose. Os resultados foram comparados com o diagnóstico definitivo fornecido pelo laboratório de análises clínicas e patologia da instituição participante. Garantimos que a

¹Biomedicas formadas nas Faculdades Integradas do Brasil - UniBrasil. Rua Sargento Lafayette, 2209. Ap 301 bloco 5. CEP 82515-090. Curitiba-PR. arielleruas@gmail.com .

² Farmacêutica do setor de pesquisa clínica, do Centro de Projetos de Ensino e Pesquisa da LPCC e professora de hematologia das Faculdades Integradas do Brasil.

Cadernos da Escola de Saúde

confidencialidade da origem do material foi preservada e nenhum resultado obtido neste trabalho teve valor diagnóstico, não havendo o retorno dos resultados deste trabalho aos pacientes.

Assim como nas demais doenças malignas existentes, podemos classificar a LLA de acordo com a característica das células apresentadas durante a análise. A classificação mais utilizada em termos morfológicos é a do grupo Franco-Americano-Britânico (FAB) que classifica a LLA como: L₁ - com blastos pequenos, homogêneos, relação núcleo-citoplasma alta; L₂ - com blastos de tamanhos variáveis, heterogêneos, reduzida relação núcleo-citoplasma, nucleolos grandes e bem visíveis (podendo ser confundida com a Leucemia Mielocítica aguda tipo M₇, também com blastos pequenos); e L₃ - com blastos grandes, citoplasma basófilo, abundante, vacuolizado tipo Burkitt, sendo uma forma grave e com pior prognóstico (geralmente LLA-B) ^(4, 6).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A LLA é uma alteração de origem normalmente não conhecida das células leucocitárias do sangue, caracterizada por um acúmulo de células jovens (blásticas/linfoblastos) anormais no sangue e na medula óssea, que substituem as células sanguíneas normais e plaquetas ⁽¹⁰⁾.

Existem algumas doenças e fatores predisponentes para o aparecimento e desenvolvimento da LLA tais como a síndrome de Down, que apresenta incidência de LLA 20 vezes maior do que em pacientes que não possuam a síndrome, a síndrome de Klinefelter, a associação com infecções virais, além de fatores químicos, ambientais, exposição à radiações e alguns alimentos ^(5, 11, 12).

De acordo com a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), publicada em 2001 e cuja última atualização ocorreu em 2008, as leucemias podem ser melhor classificadas quanto ao seu padrão citogenético e clínico, incluindo também a classificação FAB. Na classificação da OMS os casos de L₁ com fenótipo maduro e translocações de linfoma de Burkitt não são classificados como LLA ^(4, 6).

¹ Biomedicas formadas nas Faculdades Integradas do Brasil - UniBrasil. Rua Sargento Lafayette, 2209. Ap 301 bloco 5. CEP 82515-090. Curitiba-PR. arielleruas@gmail.com .

² Farmacêutica do setor de pesquisa clínica, do Centro de Projetos de Ensino e Pesquisa da LPCC e professora de hematologia das Faculdades Integradas do Brasil.

Cadernos da Escola de Saúde

As 28 lâminas confeccionadas foram fotografadas para apresentação das características morfológicas de cada subtipo da classificação FAB, destas, 12 lâminas eram do subtipo L₁, 12 lâminas do subtipo L₂ e 4 lâminas do subtipo L₃ e M₃ (bifenotípica). . O Quadro 1, em anexo, apresenta exemplo de algumas das imagens obtidas durante o trabalho.

Foram confeccionadas duas bibliotecas de lâminas com 14 lâminas cada, sendo uma delas disponibilizadas para a disciplina de Hematologia das Faculdades Integradas do Brasil e a outra para o serviço de Hematologia da instituição na qual o estudo foi conduzido.

Cinco destas pertenciam ao diagnóstico inicial de 4 pacientes. Infelizmente, para a paciente denominada como A foi possível confeccionar somente a lâmina de diagnóstico inicial, visto que a mesma foi a óbito durante a realização do estudo. Através das características celulares apresentadas, pode-se sugerir que a LLA desta paciente era uma L₁, tendo como principais características blastos pequenos, uniformes, um único nucléolo, relação núcleo citoplasma elevada, núcleo fendido ou não. O diagnóstico foi confirmado posteriormente com os resultados da instituição de origem, sendo estes os resultados da diferencial de leucócitos, e dos exames de imunofenotipagem, que demonstraram marcadores CD13, CD15, CD33 e CD65, e citogenética com a alteração 11q23, além da presença do cromossomo Filadélfia (Ph), sendo assim confirmado uma LLA tipo L₁ de células pré-B.

A presença do cromossomo Ph é característica de mau prognóstico. A mesma caracteriza-se pela translocação recíproca envolvendo os braços longos dos cromossomos 9 e 22, anormalidade característica da LMC, mas que pode aparecer em casos de LLA. Tal translocação leva a fusão de dois genes nos cromossomos 9 e 22, chamados respectivamente de *abl* e *bcr*. A proteína quimérica Bcr-Abl produzida pelo gene translocado é uma enzima tirosina-quinase anormal. Quando o gene *abl* se funde com o gene *bcr*, a proteína resultante funciona de maneira anormal e leva a uma falta de regulação do crescimento e da sobrevivência celular. Para esta paciente foi incluído no esquema terapêutico o fármaco imatinibe, cujo alvo de ação é a proteína Bcr-Abl, inibindo a proliferação celular e induzindo a

¹Biomedicas formadas nas Faculdades Integradas do Brasil - UniBrasil. Rua Sargento Lafayette, 2209. Ap 301 bloco 5. CEP 82515-090. Curitiba-PR. arielleruas@gmail.com .

² Farmacêutica do setor de pesquisa clínica, do Centro de Projetos de Ensino e Pesquisa da LPCC e professora de hematologia das Faculdades Integradas do Brasil.

Cadernos da Escola de Saúde

apoptose das linhagens celulares Bcr-Abl positivas, contudo a paciente não respondeu ao tratamento proposto^(13,14).

Também com diagnóstico da LLA tipo L₁ um segundo paciente, denominado aqui como paciente B, com característica fenotípicas semelhante a paciente A (LLA de células B), teve um acompanhamento do diagnóstico até a fase inicial de tratamento. Deste paciente foi possível obter uma sequência de lâminas de seis dias. A lâmina de diagnóstico deste paciente apresentava um diferencial de 6% de neutrófilos segmentados, 89% de blastos e 5% de linfócitos. Já nas demais lâminas, pode-se observar uma diminuição do número de blastos, chegando a 36% no quinto dia de tratamento, contudo, até o último dia que o paciente esteve internado para tratamento antes da alta para intervalo de descanso o mesmo não havia zerado as contagens de blastos em sangue periférico.

A citogenética deste paciente apresentou-se normal, apresentando apenas positividade para imunoglobulinas na superfície dos linfócitos nos resultados de imunofenotipagem.

A lâmina do paciente C de LLA sub tipo L₂, apresentava blastos variando em seu tamanho e forma, pouco citoplasma, núcleo grande, relação núcleo citoplasma menos elevada do que no sub tipo L₁, nucléolos presentes na maioria dos blastos. Na contagem diferencial de leucócitos verificou-se uma grande quantidade de blastos, linfócitos e presença de 2% de eritroblastos (precursores eritrócitários que ainda não sofreram processo de cariólise para expulsão do núcleo), especificamente a lâmina apresentou 78% de blastos, 5% de linfócitos 13% de neutrófilos, 1% de mielócitos e 1% de monócitos. Esta leitura diferencial foi realizada na lâmina de diagnóstico do paciente e portanto o mesmo ainda não havia recebido nenhum tratamento.

Durante a avaliação destas lâminas, pôde-se perceber a presença de manchas de Grumpecht (restos celulares) em algumas delas. Nos dias seguintes que se seguiram ao início do tratamento o paciente apresentava uma redução significativa no número de blastos, que caíram para 5%, e aumento no número de leucócitos e células maduras normalmente encontradas em sangue periférico (39%

¹ Biomedicas formadas nas Faculdades Integradas do Brasil - UniBrasil. Rua Sargento Lafayette, 2209. Ap 301 bloco 5. CEP 82515-090. Curitiba-PR. arielleruas@gmail.com .

² Farmacêutica do setor de pesquisa clínica, do Centro de Projetos de Ensino e Pesquisa da LPCC e professora de hematologia das Faculdades Integradas do Brasil.

Cadernos da Escola de Saúde

de linfócitos, 38 % de neutrófilos segmentados, 2% de monócitos, 10% bastões e 6% de eosinófilos), incluindo células em apoptose. Esta diminuição dos valores de blastos presentes nas lâminas dos dias que se seguiram ao tratamento (início um dia após diagnóstico) pode ser atribuída a elevada sensibilidade das células leucêmicas aos fármacos antineoplásicos utilizados durante o tratamento, tanto que quatro dias após o início do mesmo não se observavam mais células leucêmicas em sangue periférico, no entanto, somente com uma nova imunofenotipagem e citogenética seria possível determinar se o tratamento realmente foi satisfatório.

A quarta paciente analisada, paciente D, apresentava uma condição rara, no caso uma leucemia bifenotípica, ou seja, apresentava tanto LLA como LMA simultaneamente. Ainda que seja descrita como “rara”, esse tipo de leucemia apresenta perfil citogenético e de imunofenotipagem de células com linhagem linfóide (células tipo T e/ou B) e também de linhagem mieloide. A lâmina de diagnóstico da paciente D, apresentava característica bifenotípica para leucemia mieloide aguda do sub tipo M₃ (promielocítica), caracterizada por blastos bilobados com grânulos azurófilos pequenos, elevada relação núcleo citoplasma (núcleo ocupando quase que em totalidade a célula) sem presença evidente de bastonetes de auer nas células visualizadas. Ainda, foram visualizadas células com características linfóides, os blastos apresentaram-se sugestivos de LLA subtipo L₃ Blastos com citoplasma densamente corado em azul, contendo inúmeros vacúolos perinucleares pequenos. O diferencial de leucócitos desta lâmina apresentou 43% de blastos de ambas linhagens, 14% de linfócitos, 2% de monócitos, 2% de mielócitos, 1% de metamielócitos, 13% de prómielócitos, 3% de neutrófilos bastão e 22% de neutrófilos segmentados, também foram observadas algumas células em apoptose.

A citogenética desta paciente mostrou translocação do braço longo do cromossomo 4 e 11 e também o isocromossomo braço longo do 7. A imunofenotipagem mostrou positividade para os marcadores mielóides CD15 e CD65, assim como para os marcadores linfóides TCD2 (típicos de células T) e imunoglobulinas (típicos de células B). Infelizmente não foi possível obter amostras de sangue durante o período de tratamento desta paciente.

¹ Biomedicas formadas nas Faculdades Integradas do Brasil - UniBrasil. Rua Sargento Lafayette, 2209. Ap 301 bloco 5. CEP 82515-090. Curitiba-PR. arielleruas@gmail.com .

² Farmacêutica do setor de pesquisa clínica, do Centro de Projetos de Ensino e Pesquisa da LPCC e professora de hematologia das Faculdades Integradas do Brasil.

Cadernos da Escola de Saúde

Como no processo de desenvolvimento da doença há uma prevalência das células leucêmicas sobre às normais, os pacientes apresentam algumas manifestações clínicas específicas tais como anemia normocítica normocômica e trombocitopenia (redução do número de plaquetas no sangue). Em algumas situações ainda, não há células leucêmicas circulantes o que faz com que a contagem de blastos em sangue periférico seja ainda muito baixa, levando a um atraso no diagnóstico da doença. Ainda, podem ser observados uma diminuição da imunidade, aumento do fígado, baço e linfonodos, além de outros órgão que podem ser acometidos. Os sinais e sintomas observados podem ser muito variáveis, nota-se a criança mais pálida, com sinais de hemorragia como equimoses, petéquias e sangramento gengival. A falta de apetite junto com dor nas extremidades inferiores também podem estar presentes ^(2, 5, 6).

Existem várias alternativas efetivas de tratamento para LLA. Uma das alternativas é a combinação terapêutica de medicamentos citotóxicos associadas ou não ao transplante de células tronco hematopoéticas, com aumento em 80% nos casos de cura em crianças portadoras desta doença. Tais tratamentos podem ser divididos em específicos e de suporte ^(2, 5, 6).

Para escolha do tratamento mais apropriado, existem alguns fatores de orientação. Dentre eles analisa-se a idade (para diferenciar LLA em crianças e adultos, visto há um melhor prognóstico para indivíduos de 2 a 10 anos de idade do que quando iniciam-se antes dos 12 meses ou na idade adulta), o número de leucócitos, o gênero, raça, infiltração do sistema nervoso central (SNC) e falha na resposta do tratamento inicial ^(6, 7, 12, 15).

A eliminação ou até redução total das células leucêmicas através da quimioterapia ou radioterapia são o principal objetivo das várias fases do tratamento. Quanto aos protocolos de quimioterapia, estes podem ser divididos em vários estágios: indução de remissão, intensificação ou consolidação, tratamento dirigido ao SNC, manutenção e tratamento de recidivas ^(5, 16).

¹ Biomedicas formadas nas Faculdades Integradas do Brasil - UniBrasil. Rua Sargento Lafayette, 2209. Ap 301 bloco 5. CEP 82515-090. Curitiba-PR. arielleruas@gmail.com .

² Farmacêutica do setor de pesquisa clínica, do Centro de Projetos de Ensino e Pesquisa da LPCC e professora de hematologia das Faculdades Integradas do Brasil.

Cadernos da Escola de Saúde

Na fase de indução de remissão, devido a alta carga celular existente e grande risco de complicações de medula óssea, esta etapa tem como objetivo destruir rapidamente as células neoplásicas e reduzir o número de blastos à 5% na medula óssea e níveis normais no sangue periférico, além da diminuição ou redução total dos sinais e sintomas da doença. A indução não é a cura da doença, sem a quimioterapia após este procedimento é possível que o paciente volte a ter recidiva. Prednisolona ou dexametasona, vincristina e asparaginase são medicamentos habitualmente utilizados nesta etapa ^(6,15).

O valor para Doença Residual Mínima (MRD) vem sendo testado durante o tratamento de consolidação, sendo que a intensidade da mesma ou da manutenção são reduzidas nos pacientes que se tornam MRD - negativos rapidamente. Quando demonstram-se MRD – positivos, os pacientes tem o tratamento intensificado e até transplante de células hematopoética pode ser indicado para pacientes que a doença inicial mostrou-se refratária ao tratamento ou quando há recaídas precoces ^(5, 6).

Cerca de 25 a 30% dos pacientes com LLA apresentam recidiva da doença. O tratamento de recidiva, hoje mostra-se insatisfatório, se ocorrer logo após tratamento com quimioterapia, mostra-se com uma perspectiva muito ruim. Novos medicamentos vem sendo testados, no entanto, caso a recidiva ocorra, deve continuar com o tratamento de quimioterapia e quando possível transplante é recomendado. ^(12, 16).

Com o breve relato acima, é possível verificar que o manejo da LLA não é simples e o diagnóstico apurado e precoce desta doença é fundamental para uma boa abordagem terapêutica. Para tal, é de suma importância que os profissionais tenham conhecimento morfológico celular de leucemias para que se possa direcionar, em conjunto com o médico, o tratamento adequado e de início rápido para trazer uma chance de maior sobrevivência aos pacientes.

¹ Biomedicas formadas nas Faculdades Integradas do Brasil - UniBrasil. Rua Sargento Lafayette, 2209. Ap 301 bloco 5. CEP 82515-090. Curitiba-PR. arielleruas@gmail.com .

² Farmacêutica do setor de pesquisa clínica, do Centro de Projetos de Ensino e Pesquisa da LPCC e professora de hematologia das Faculdades Integradas do Brasil.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - INCA – Instituto Nacional de Câncer Disponível em: URL: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/site/oquee>> Acesso em 07/09/2010.
- 2 - Lemos BAAS, Jácomo RH, Santos GAS dos. **Leucemias: Misteriosas e Temidas, mas não invencíveis**. São Paulo, 2007.
- 3 - Liga paranaense de combate ao câncer – **Câncer na Infância e na Adolescência**. 2004.
- 4 - Ministério Da Saúde, INCA, SOBOPE - **Câncer na Criança e no Adolescente no Brasil. Dados dos registros de base populacional e de mortalidade**. Rio. de Janeiro, 2008.
- 5 - Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. **Hematologia: Fundamentos e Prática**. 1 ed. São Paulo: Atheneu, 2004.
- 6 - Hoffbrand AV, Moss PAH, Pettit JE. **Fundamentos em hematologia**. 5 ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.
- 7 - Pedrosa F, Lins M. **Leucemia Linfoide Aguda: Uma Doença Curável**. *Revista Brasileira de Materno Infantil*. Recife: v. 2, p.63-68, jan.–abr. 2002.
- 8 Núcleo Especializado em Oncologia e Hematologia – NeoH . **Colorações**. Disponível em: URL: <http://www.neohmemorial.com.br/?p=ciDHemato> Acesso em 26 de outubro de 2010.
- 9 – Oliveira AAM, Barbieri DHGP, Bruneri LHM, Borelli P. **Colorações Usuais em Hematologia: Colorações Panóticas ou Colorações Segundo Romanowsky**.

¹Biomedicas formadas nas Faculdades Integradas do Brasil - UniBrasil. Rua Sargento Lafayette, 2209. Ap 301 bloco 5. CEP 82515-090. Curitiba-PR. arielleruas@gmail.com .

² Farmacêutica do setor de pesquisa clínica, do Centro de Projetos de Ensino e Pesquisa da LPCC e professora de hematologia das Faculdades Integradas do Brasil.

Cadernos da Escola de Saúde

Universidade de São Paulo – USP. Disponível em: URL: <<http://www.fcf.usp.br/Ensino/Graduacao/Disciplinas/Exclusivo/Inserir/Anexos/LinkAnexos/COLORA%C3%87%C3%95ES%20USUAIS%20EM%20HEMATOLOGIA2.pdf>> Acesso em 26 de outubro de 2010.

10 - SOBOPE – **Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica**. Disponível em: URL: <http://www.sobopec.org.br/index.php?ppt=cancer_infantil> Acesso em 07 de setembro de 2010.

11 - Bordinhão R.W. **Leucemia Linfoblástica Aguda Recidivada Tratada Com Rituximab: Relato De Caso E Revisão De Literatura**. Florianópolis: p. 1-27, 2007.

12 - Barreto JH, Mendonça N. **Diagnóstico Precoce Do Câncer Na Criança E No Adolescente**. Bahia: p. 1-41, 2001.

13 – ABRALÉ – Associação de Brasileira de Linfoma e Leucemia. **Leucemia Mieloide Crônica**. Disponível em: URL: <<http://www.abrale.org.br/doencas/leucemia/lmc.php>> Acesso em 13 de novembro de 2011.

14 – PDAMED – **Imatinibe**. Disponível em: URL: <http://www.pdamed.com.br/bulanv/pdamed_0001_00242_01000.php> Acesso em 13 de novembro de 2011.

15 - Lorenzi TF. **Manual de Hematologia: Propedêutica e Clínica**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

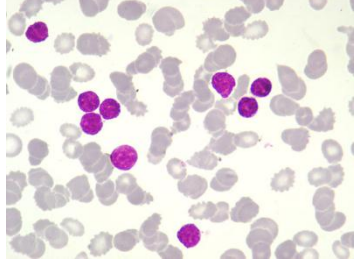
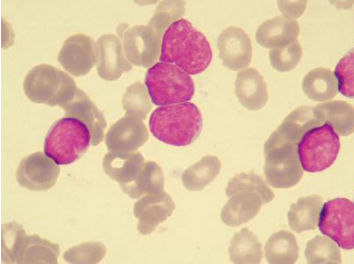
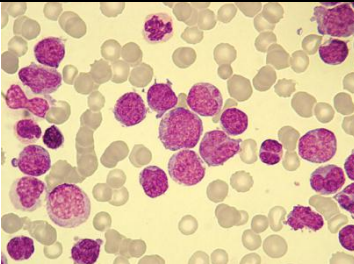
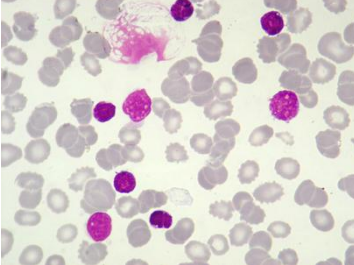
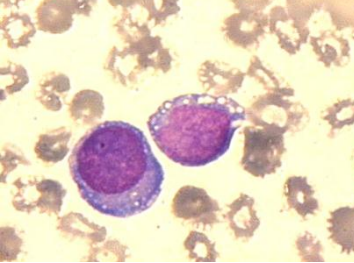
16 - Medeiros GEB de, Lima F de M, Silva TMA, *et al.* **Acompanhamento de Perfil Hematológico de Pacientes Portadores de Leucemia Linfóide Aguda (LLA) Tratados Pelo Protocolo GBTLI LLA – 93**. News Lab, v. 63, p. 102-106.

Quadro 1: Características morfológicas das lamínas de diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda encontradas durante a pesquisa.

¹Biomedicas formadas nas Faculdades Integradas do Brasil - UniBrasil. Rua Sargento Lafayette, 2209. Ap 301 bloco 5. CEP 82515-090. Curitiba-PR. arielleruas@gmail.com .

² Farmacêutica do setor de pesquisa clínica, do Centro de Projetos de Ensino e Pesquisa da LPCC e professora de hematologia das Faculdades Integradas do Brasil.

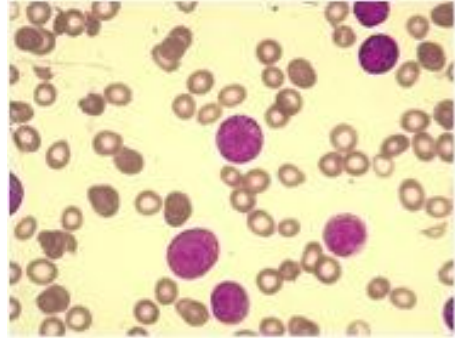
Cadernos da Escola de Saúde

Imagem	Tipo de Leucemia	Paciente	Característica
	L ₁	A	Quadro de leucemia linfoblástica do tipo L1 apresentando uma leucocitose. *Diagnóstico
	L ₁	B	Quadro de leucemia linfoblástica do tipo L1. Plaquetopenia intensa e predomínio de linfoblastos homogêneos, com citoplasma escasso. *Diagnóstico
	L ₂	C	Quadro de leucemia linfoblástica do tipo L2. Os blastos, são heterogêneos (tamanhos variados), diferentemente. *Diagnóstico
	L ₂	C	Outro campo do caso anterior mostrando a presença predominante de linfoblastos e mancha da Gumprecht. *Diagnóstico
	L ₃	D	Dois linfoblastos característicos da leucemia linfoblástica do tipo L3. *Diagnóstico

¹ Biomedicas formadas nas Faculdades Integradas do Brasil - UniBrasil. Rua Sargento Lafayette, 2209. Ap 301 bloco 5. CEP 82515-090. Curitiba-PR. arielleruas@gmail.com .

² Farmacêutica do setor de pesquisa clínica, do Centro de Projetos de Ensino e Pesquisa da LPCC e professora de hematologia das Faculdades Integradas do Brasil.

Cadernos da Escola de Saúde

	M ₃	D	<p>Promielócitos com grânulos azurófilos do tipo microgranular. Presença de blastos indiferenciados.</p> <p>*Diagnóstico</p>
---	----------------	---	--

¹Biomedicas formadas nas Faculdades Integradas do Brasil - UniBrasil. Rua Sargento Lafayette, 2209. Ap 301 bloco 5. CEP 82515-090. Curitiba-PR. arielleruas@gmail.com .

² Farmacêutica do setor de pesquisa clínica, do Centro de Projetos de Ensino e Pesquisa da LPCC e professora de hematologia das Faculdades Integradas do Brasil.